

Oleożele z kwasem salicylowym w praktyce leku recepturowego

Katarzyna Sikorska, Janina Szulc, Justyna Pietkiewicz, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Akademii Medycznej w Gdańsku

Zaletą olejów aplikowanych na skórę są ich właściwości zmiękczające naskórek. Odpowiadają one także za prawidłowe nawilżenie i elastyczność skóry oraz znajdują zastosowanie jako składnik preparatów miejscowych używanych w leczeniu chorób przebiegających z zaburzeniami rogowacenia. Oleje roślinne pełnią także funkcję nattuszczającą i ochronną. Charakteryzują się dobrą penetracją przez skórę, dlatego stosowane zewnętrznie uzupełniają lipidy warstwy rogowej, przyczyniając się do poprawy funkcji bariery. Najczęściej stosowanym olejem w recepturze aptecznej jest olej rycynowy, przede wszystkim jako rozpuszczalnik dla kwasu salicylowego, a także witamin.

Wadą olejów jest niska trwałość chemiczna; ponieważ jełczeją pod wpływem światła i tlenu, powinno się je odpowiednio przechowywać i prawidłowo stabilizować. Oleje są stosunkowo rzadko stosowane jako samodzielne nośniki leku dermatologicznego. Ze względu na półstałą konsystencję wygodniejsze w aplikacji są maści [1–3].

Postacią leku, która może łączyć zalety maści i olejów są oleożele (żele lipofilowe). Otrzymuje się je przez żelowanie cieczy lipofilowych przy pomocy odpowiednich substancji tworzących strukturę sieciową. Fazę ciekłą takich żeli mogą stanowić oleje mineralne (parafina ciekła), oleje roślinne (olej rzepakowy, rycynowy, oliwkowy, arachidowy) lub oleje syntetyczne (Miglyol, palmitynian izopropylu czy oleinian oleilu). Przykładem żelu hydrofobowego jest Plastibase, oleożel węglowodorowy otrzymany przez sieciowanie parafiny płynnej przy pomocy wysokociśnieniowego tlenu etylenu [4]. Substancje o zdolnościach żelowania cieczy hydrofobowych to krzemionka koloidalna oraz stearynian glinu lub cynku, które tworzą z olejami transparentne żele [5, 6].

W światowej recepturze aptecznej, jako nośniki substancji leczniczych, proponuje się coraz częściej oleożele otrzymane przez żelowanie oleju przy pomocy krzemionki koloidalnej [7, 8]. Składy przykładowych oleożeli przedstawiono w tabeli 1:

Oleogels with salicylic acid in drug compounding practice

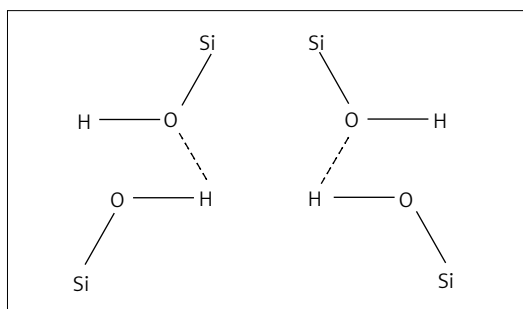
Oleogels (lipophilic gels) are semisolid formulations prepared by dispersing or dissolving gelling agents in natural or synthetic oils. These preparations can be useful dermatological vehicles, however they are practically unknown in the Polish compounding practice. Traditional compounded ointments with salicylic acid and other active substances were re-formulated as oleogels using castor oil and rapeseed oil gelled with colloidal silica (Aerosil 200). The presence of surfactant (polysorbate) allowed for easy removal of the oleogels from the skin with water. The proposed composition and method of preparation ensures good appearance and good spreadability on the skin as well as at least 1 month physical stability of the formulations.

Tabela 1. Składy przykładowych oleożeli

Olej rycynowy	50,0	Cetiol*	90,0
Cetiol*	40,0	Aerosil	10,0
Aerosil	10,0		

*wosk płynny

Krzemionka koloidalna dodawana jest jako substancja żelująca cieczy w stężeniu 2–10% [9]. Zdolność koloidalnego dwutlenku krzemu do zwiększania lepkości fazy rozpraszającej wynika z obecności na powierzchni cząstek grup silanolowych (Si–OH) oraz grup siloksanowych (Si–O–Si), które są zdolne do



Rycina 1. Schemat tworzenia wiązań wodorowych między grupami hydroksylowymi krzemionki [10]

Zaletą olejów aplikowanych na skórę są ich właściwości zmiękczające naskórek. Odpowiadają one także za prawidłowe nawilżenie i elastyczność skóry oraz znajdują zastosowanie jako składnik preparatów miejscowych używanych w leczeniu chorób przebiegających z zaburzeniami rogowacenia

tworzenia wiązań wodorowych pomiędzy aglomeratami (**rycina 1**). W ten sposób tworzy się struktura sieciowa, która umożliwia żelowanie fazy ciekłej układu [4, 10].

Cel pracy

Celem pracy było zaproponowanie oleożeli jako podłoży dermatologicznych dla wybranych substancji leczniczych. Żele hydrofobowe otrzymywano przez żelowanie olejów roślinnych z zastosowaniem krzemionki koloidalnej. Proponowane preparaty mogą stanowić alternatywę dla przepisywanych przez lekarzy maści opartych na tradycyjnych podłożach (wazelina) lub dla roztworów olejowych. Oleożele mogą zapewnić lepszą rozpuszczalność substancji leczniczych (np. kwasu salicylowego), a także ulegają łatwieszemu rozsmarowywaniu na skórze. W wyniku

żelowania olejów można uzyskać preparat o korzystniejszych właściwościach leczniczych niż sporządzony na podłożu węglowodorowym.

Część doświadczalna

Sporządzano oleożele, w których podstawową substancją leczniczą był kwas salicylowy. Jest on stosowany w lecznictwie jako środek przeciwbakteryjny w stężeniach 0,5–2%. W większym stężeniu (5–20%) wykazuje działanie keratolityczne [3]. Kwas salicylowy rozpuszcza się w oleju rycynowym w stosunku 1:10, a praktycznie nie rozpuszcza się w oleju rzepakowym. Można go także rozpuszczać w mieszaninie obu olejów i wówczas do rozpuszczenia substancji wystarczy połowa ilości oleju rycynowego wymieszana z równą ilością oleju rzepakowego [11].

Zawartość substancji żelującej ustalano doświadczalnie, ponieważ w dostępnym piśmiennictwie podano jedynie zakres stężeń (2–10%), w jakich używa się Aerosil do żelowania cieczy lipofilowych [9]. Stosowano dodatek polisorbatu, który jest surfaktantem typu o/w, aby ułatwić zmycie hydrofobowego żelu ze skóry.

Substancje lecznicze i ich stężenia wybrano na podstawie przeglądu recept lekarskich przepisywanych przez lekarzy w Trójmieście (jako roztwory olejowe lub maści na podłożach węglowodorowych). Wytypowano recepty często przepisywane lub takie, w których występowały niezgodności (**tabela 2**).

Sposób sporządzania oleożeli

W pierwszym etapie kwas salicylowy (PPH Galfarm, Kraków) rozpuszczano na gorąco (temp. 80°C) w oleju rycynowym (Pharma Cosmetic, Kraków) lub mieszaninie oleju rycynowego i rzepakowego (Pharma Cosmetic, Kraków). Następnie dodawano polisorbát 80 oraz Linomag (jeśli wchodził w skład preparatu) i wprowadzano porcjami Aerosil® 200 (Cabot Corporation, Boston) mieszając mieszadłem magnetycznym (300 obr./min., temp. 80°C). Jeżeli były obecne inne substancje lecznicze (siarka, cignolina lub hydrokortyzon), rozcierano je i porcjami do moździerza dodawano podłoże oleożelowe. W preparatach z balsamem peruwiańskim wprowadzano substancję na końcu.

W **tabeli 2** przedstawiono składy proponowanych oleożeli oraz recepty lekarskie, na których podstawie zostały one opracowane.

Omówienie wyników

Kwas salicylowy jest stosowany w leczeniu różnych postaci łupieżu lub łuszczycy owłosionej skóry głowy w postaci oliwki salicylowej. Lek po określonym czasie należy zmyć ciepłą wodą z mydłem lub

Tabela 2. Składy recept lekarskich i proponowanych oleożeli

Nr	Skład wg recepty lekarskiej	Nr	Skład proponowanego oleożelu
1	Acidi salicylici 8,0 in Ricini ol. solvens q.s. Adipis suilli ad 100,0	1a	Acidi salicylici 8,0 Ricini olei 86,7 Aerosil 4,3 Polysorbati 80 1,0
	M. f. ung. D. S. Na owłosioną skórę głowy		M. f. oleogelatum D. S. Na owłosioną skórę głowy
2	Acidi salicylici 5,0 Ricini olei q.s. Eucerini aa ad 100,0 Vaselini albi	2a	Acidi salicylici 5,0 Ricini olei 40,0 Rapae olei 48,7 Aerosil 5,3 Polysorbati 80 1,0
	M. f. ung. D. S. Zewnętrznie		M. f. oleogelatum D. S. Zewnętrznie
3	Acidi salicylici 5,0 Sulfuris ppt. 5,0 Rapae olei 60,0 Cacao olei 40,0	3a	Acidi salicylici 5,0 Sulfuris ppt. 5,0 Ricini olei 84,75 Aerosil 4,25 Polysorbati 80 1,0
	M. f. susp. D. S. Na owłosioną skórę głowy		M. f. oleogelatum D. S. Na owłosioną skórę głowy
4	Cignolini 1,0 Acidi salicylici 0,5 Paraffini olei 30,0 Vaselini albi ad 100,0	4a	Cignolini 1,0 Acidi salicylici 0,5 Ricini olei 31,0 Rapae olei 61,0 Aerosil 5,5 Polysorbati 80 1,0
	M. f. ung. D. S. Zewnętrznie		M. f. oleogelatum D. S. Zewnętrznie
5	Acidi salicylici 1,0 Hydrocortisoni 2,0 Balsami Peruviani aa 10,0 Linomagi liq. ad 100,0 Vaselini albi	5a	Acidi salicylici 1,0 Hydrocortisoni 2,0 Balsami Peruviani aa 10,0 Linomagi liq. 71,7 Ricini olei 4,3 Aerosil 1,0 Polysorbati 80
	M. f. ung. D. S. Zewnętrznie		M. f. oleogelatum D. S. Zewnętrznie

szamponem dziegciowym. Jako alternatywną, wygodniejszą postać leku zaproponowano oleożel. Dzięki użyciu oleju rycynowego uzyskiwano stężenie rozpuszczonego kwasu salicylowego nawet 8%. Żelowanie oleju sprawia, że preparat jest łatwiejszy w aplikacji i lepiej utrzymuje się na skórze niż roztwór olejowy, a dodatek polisorbatu znacznie ułatwia usunięcie preparatu ze skóry. Na owłosioną skórę głowy zaproponowano skład zawierający mniej krzemionki koloidalnej (4,3%) niż w preparatach na skórę (5,3–5,5%), aby ułatwić jego aplikację poprzez uzyskanie półpłynnej konsystencji.

W receptce 2a zaproponowano mieszaninę olejów rycynowego i rzepakowego, ponieważ olej rycynowy jest dobrym rozpuszczalnikiem dla kwasu salicylowego, a dodatek oleju rzepakowego niweluje wady oleju rycynowego, takie jak kleistość i błyszczenie.

Na **rycynie 2** przedstawiono przykładowe zdjęcia sporządzonych oleożeli.

Cignolina w połączeniu z kwasem salicylowym jest substancją wykorzystywaną w miejscowym leczeniu łuszczycy. Można ją stosować w formie tzw. terapii minutowej, która polega na pozostawieniu na skórze preparatów zawierających cignolinę w stężeniu 1–2% na czas od 5 min do 1–2 godzin. Następnie preparat należy usunąć z miejsca aplikacji [12]. Pożądane byłoby zatem, aby układy te były łatwo zmywalne. Z tego względu jako alternatywę dla tradycyjnego podłoża składającego się z wazeliny i parafiny zaproponowano żel lipofilowy, zawierający emulgator o/w, który ułatwia zmycie produktu leczniczego z powierzchni skóry (Rp. 4a, **rycina 2**). Obecność surfaktanta niejonowego w preparacie może zwiększyć przenikanie, a więc skuteczność cignoliny.

W receptce lekarskiej (Rp. 5) występowała niezgodność między balsamem peruwiańskim i wazeliną, polegająca na tym, że składniki recepty, w przepisanych ilościach, nie mieszały się. Zarówno balsam peruwiański, jak i linomag bardzo dobrze mieszają się z olejem rycynowym, dlatego zaproponowany oleożel (Rp. 5a **rycina 2**) jest korzystniejszym podłożem dla tych substancji leczniczych.

Wykonywane żele przechowywano przez jeden miesiąc w temperaturze pokojowej w pojemnikach aptecznych z polietylenu.

Wszystkie otrzymane żele miały miękką konsystencję, co ułatwiało ich pobranie z opakowania i aplikację. Charakteryzowały się bardzo dobrą rozsmarowywalnością. Po naniesieniu preparatów na powierzchnię skóry, wywoływały uczucie tłustości i błyszczenie, jednak zjawisko to jest nieuniknione ze względu na obecność w składzie olejów roślinnych. Dodatek polisorbatu znacznie poprawiał zmywalność oleożeli ze skóry, co można uznać za zaletę. Wszystkie składniki występujące w wytypowanych receptach dobrze mieszały się ze sobą, a podczas przechowywania nie zaobserwowano zmian w wyglądzie żeli.



Rycina 2. Oleożele z kwasem salicylowym (Rp. 2a), z cignoliną i kwasem salicylowym (Rp. 4a) oraz z kwasem salicylowym, balsamem peruwiańskim i hydrokortyzonem (Rp. 5a)

Postacią leku, która może łączyć zalety maści i olejów są oleożele (żele lipofilowe). Otrzymuje się je przez żelowanie cieczy lipofilowych za pomocą odpowiednich substancji tworzących strukturę sieciową

Oleożele sporządzone według recept 1a i 2a były przezroczyste, koloru żółtawego, a pozostałe były nieprzezroczyste i miały barwę żółtą (z siarką i cignoliną) i brązową (z balsamem peruwiańskim). W oleożelu z cignoliną (Rp. 4a, **rycina 2**) zarówno po sporządzeniu, jak i po jednym miesiącu przechowywania barwa była intensywnie żółta, co wskazuje na fakt że substancja nie uległa utlenieniu. Maści z cignoliną sporządzone przy użyciu wazeliny, w przeciwieństwie do zaproponowanego oleożelu, po 2–4 tygodniach przechowywania zmieniały barwę na pomarańczową.

Wnioski

Przeprowadzone badania dowodzą, że postać żelu lipofilowego jest bardzo korzystna, szczególnie dla preparatów zawierających kwas salicylowy, ponieważ obecność oleju rycynowego w składzie umożliwia rozpuszczenie dużo większej ilości substancji, niż pozwalają na to stosowane do tej pory podłoża maściowe. Ponadto cignolina jako substancja bardzo podatna na utlenianie, szczególnie w obecności wody, jest bardziej trwała w oleożelu niż w maści z wazeliną (Rp. 4a). Oleożele są także dobrym podłożem dla preparatów zawierających balsam peruwiański,

ponieważ substancja ta dobrze miesza się z olejem rycynowym. Trwałość przechowywanych w temperaturze pokojowej oleożeli recepturowych wynosi co najmniej jeden miesiąc.

Piśmiennictwo

1. Lamer-Zarawska E., Nocolak-Palczewska A.: Kosmetyki naturalne: przewodnik dla zielarzy, farmaceutów i zakładów kosmetycznych. Wrocław: Astrum, 1994. S. 232. ISBN 83-85242-42-2.
2. Placek W.: Rola podłoży i emolientów w profilaktyce i przywracaniu bariery naskórkowej. Dermatol. Estet. 2005, Tom 1, nr 4, s. 174-178.
3. Marzec A.: Chemia kosmetyków – surowce, półprodukty, preparatyka wyrobów. Toruń: Wydawnictwo Dom Organizatora, 2001. S. 362. ISBN 83-7285-069-0.
4. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: Farmacja stosowana – podręcznik dla studentów farmacji. Wyd. 4. Warszawa: PZWL, 2002. S. 719. ISBN 83-200-2717-9.
5. Martini M.C.: Kosmetologia i farmakologia skóry. Warszawa: PZWL, 2007. S. 469. ISBN 978-83-200-3116-8.
6. Winfield A.J., Richards R.M.E.: Pharmaceutical Practice. Wyd. 3. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. S. 573. ISBN 0-443-07206-X.
7. Martinez R., De Benavides M., Hernandez M., Lara G.: Influence of the concentration of a gelling agent and the type of surfactant on the rheological characteristics of oleogels. Farmaco. 2003. Tom 58, nr 12, s. 1289-1294.
8. Daniels R.: Neuartige gelsysteme. DermoTopics. Gesellschaft für Dermopharmazie, 2002/2. www.dermotopics.de
9. Rowe S.C., Sheskey P.J., Weller P.J.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Wyd. 4. London: Pharmaceutical Press, 2003. S. 776. ISBN 0 85369 472 9.
10. Agnihotry S., Ahmad S., Gupta D. i wsp.: Composite gel electrolytes based on poly(methylmethacrylate) and hydrophilic fumed silica. Electrochim. Acta. 2004. Tom 49, nr 14, s. 2343–2349.
11. Janicki S., Szulc J., Woyczkowski B.: Zbiór recept. Wyd. 4. Gdańsk: Akademia Medyczna, 2003. S. 260. ISBN 8387047775.
12. Mahrle G.: Dithranol. Clin. Dermatol. 1997. Tom 15, nr 5, s. 723-737.