

Teoretické aspekty hydrofilních a ambifilních krémů

PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.

Hydrofilní krémy jako emulze typu o/v jsou stabilizované složitou koloidní strukturou složenou především z emulgátorů, pomocných emulgátorů a vody. Tenzidy a kotenizidy použité v přebytku jednak vytváří ochranný film kolem kapek vnitřní fáze, ale především reagují za tvorby složitého vícefázového systému, složeného z krystalické hydrofilní gelové a lipofilní fáze, dále pak fáze vodné a olejové. Ambifilní krémy patří do skupiny hydrofilních krémů, které se podle schopnosti mísit se s hydrofilními a oleofilními kapalinami řadí na rozhraní mezi krémy hydrofilní a hydrofobní. Struktura ambifilních krémů je velmi podobná struktuře hydrofilních krémů, ale obsahuje větší množství emulgátorů a koemulgátorů, než je tomu u hydrofilních krémů. Poměr hmotnosti olejové a vodné fáze se příliš neliší a vnitřní fáze olejová je spojitá (není dispergovaná), na rozdíl od ostatních krémů. Klíčová slova: koloidní gelová struktura, Ambiderman, Neoquasorb.

Hydrofilní krémy jako polotuhé emulzní přípravky typu o/v s 50–80 % vody jsou oblíbené pro svůj příjemný vzhled, snadnou rozstíratelnost a vysoký chladivý účinek. Pro tyto krémy je charakteristická složitá koloidní struktura, jejíž znalost je velmi důležitá při formulaci a výrobě, neboť jednotlivé použité technologické postupy a způsob uchovávání již hotových krémů může značně ovlivnit tuto strukturu a tím změnit stabilitu přípravku a biologickou dostupnost léčivých látek v nich obsažených.

Polotuhá konzistence hydrofilních krémů, přes vysoký obsah vody ve vnější fázi, je dána charakteristickou vícefázovou gelovou koloidní strukturou, tvořenou krystalickou fází hydrofilní a lipofilní, dále fází vodnou a vnitřní dispergovanou. Tato struktura je vytvoře-

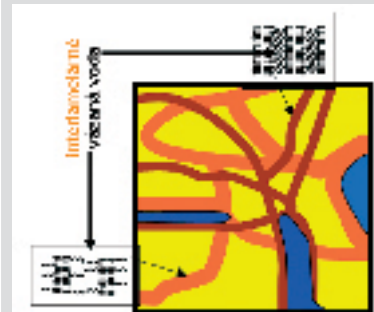
na především interakcí emulgátorů a vody. Základní gelotvorné jednotky jsou lamelární micely tenzidů složené z jejich směsí, a to iontového nebo neiontového tenzidu (tzv. primárního emulgátoru) a pomocného emulgátoru, většinou mastného alkoholu (tzv. sekundárního emulgátoru), který spolu s primárním emulgátorem vytváří jednovrstevný film na povrchu kapek vnitřní fáze a podílí se na tvorbě lamelárních fází. Lamelární fáze tvořené lamelárními micelami vytváří bobtnající krystalické gelové fáze, které jsou schopné pojmout velké množství vody, aniž by přípravek ztratil polotuhou konzistenci. Lamelární micely tenzidů jsou tvořeny dvojvrstvami složenými z jednotlivých molekul tenzidů. Molekuly ve dvojvrstvě jsou uspořádány tak, že nitro dvojvrstvy je lipofilní a povrch hydrofilní. Hydrofilní

povrch lamely, tvořený polárními skupinami, je schopen pomoci elektrostatických sil vázat vodu. S rostoucí vzdáleností mezi lamelami vzrůstá množství těchto interlamelárně vázaných molekul vody, čímž dochází ke zvyšování strukturní viskozity. Kromě interlamelárně vázané vody se ve vnější fázi nachází tzv. volná voda, která je pomocí vztlínavých sil poutána v gelové struktuře mimo lamelární fáze. Mezi vodou volnou a interlamelárně vázanou existuje dynamická rovnováha. Jejich chemické vlastnosti se liší, avšak mobilita molekul obou typů je stejná (1, 2, 3, 5, 8).

Skupina topických polotuhých přípravků, podobná svým složením hydrofilním krémům, se označuje jako ambifilní krémy, což jsou přípravky emulzního charakteru typu o/v, které se nacházejí mezi oběma základními typy krémů, tedy mezi hydrofobními a hydrofilními. Jsou to systémy, které se po přidání olejové fáze mění na typ v/o (obrázek 3) a po přidání fáze vodné si ponechávají svůj hydrofilní charakter (obrázek 2) (4, 6).

K tomu, aby hydrofilní krém měl vlastnosti ambifilního krému, je nutnou podmínkou, aby přítomná lamelární fáze po přidání vody vykazovala omezenou bobtnavost. Tomuto požadavku odpovídá lamelární fáze, složená z tenzidu ze skupiny parciálních esterů glycerolu s mastnými kyselinami, a to glycerolu-monostearátu (na obrázcích znázorněno hnědou barvou). Pro zvýšení stability krému se přidává další emulgátor, který spolu s mastným alkoholem tvoří lamelární fázi se zvýšenou bobtnací kapacitou (na obrázcích znázorněno oranžovou barvou). Složení ambifilního krému může být následující: glycerol-monostearát (tenzid v/o), cetylalkohol (mastný alkohol v/o), glyceromakrogol-stearát (oxyethylenovaný monoacylglycerol o/v), fáze olejová a 20–50 % fáze vodné.

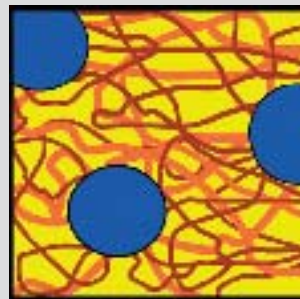
Obrázek 1. Ambifilní krém – obsahuje vnější vodnou fázi (20–50 %) jako volnou vodu (modrá b.), nabobtnalé lamelární fáze (oranžová a hnědá b.) a vnitřní spojitou olejovou fázi (žlutá b.)



Obrázek 2. Hydrofilní krém – obsahuje vnější vodnou fázi (60–70 %) jako volnou vodu (modrá b.), nabobtnalé lamelární fáze (oranžová a hnědá b.) a dispergovanou olejovou fázi (žlutá b.)



Obrázek 3. Hydrofobní krém – obsahuje dispergovanou fázi vodnou (max. 20 %) (modrá b.), vnější olejovou tvořenou lipofilními látkami (žlutá b.) a bezvodnými lamelárními fázemi (oranžová a hnědá b.)



Vnější fáze tohoto systému je tedy tvořena jednak krystalickou gelovou fází ze smíšených krystalů glycerol-monostearátu a mastného alkoholu s omezenou bobtnavostí (je schopná pojmout maximálně 30 % vody), dále pak krystalickou gelovou fází složenou z oxyethylovaného monoacylglycerolu a mastného alkoholu s dostatečnou bobtnavostí (obrázek 1). Když do tohoto ambifilního krému přidáme vodu (můžeme do 70 % celkové hmotnosti přípravku), pak přítomná krystalická gelová fáze složená z glycerol-monostearátu a mastného alkoholu vodu dále nepřijímá, ale fáze složená z oxyethylovaného tenzidu a mastného alkoholu pojme část přidané vody podle své bobtnací kapacity a zbytek se pomocí vztlávacích sil inkorporuje do gelové struktury jako tzv. volná voda (na obrázku 1 a 2 znázorněno modrou barvou). Připravený krém si stále zachovává polotuhou konzistenci a hydrofilní charakter (obrázek 2). Přidáním olejové složky do ambifilního krému nastává změna poměru olejové a vodné fáze ve prospěch olejové, čímž se značně redukuje bobtnací kapacita přítomných krystalických fází a interlamelárně vázaná voda se stává vnitřní fází emulzního přípravku typu v/o (na obrázek 3 znázorněno modrou barvou), vzniká tedy hydrofobní krém, který nevede elektrický proud, jak tomu bylo u předchozích dvou.

Významnou odlišností ambifilních krémů od hydrofilních krémů dále je, že mají spojitou i fázi vnitřní olejovou, která je u hydrofilních krémů nespojitá, dispergovaná (4, 6).

Jako příklad ambifilního krému se někdy uvádí krémový základ určený pro individuální recepturu, a to Ambiderman s následujícím složením: estery makrogolu s vyššími mastnými kyselinami (tenzid o/v), stearylalkohol (mastný alkohol v/o), karbomer (polymerní tenzid o/v), olejová fáze, přibližně 70 % vodné fáze a další pomocné látky.

Výrobce charakterizuje Ambiderman jako základ založený na polyakrylátovém gelu s emulgovanou olejovou fází. Do základu lze vmístit jak vodné roztoky, tak olejové fáze (např. tekutý parafin, rostlinné oleje) do 20 % (9).

Domnívám se, že podle výše uvedené teorie je Ambiderman se 70 % vnější vodné fáze hydrofilní krém, do kterého lze dále vmístit hydrofilní roztoky, čímž se připraví kvalitní hydrofilní krémy nebo hydrofilní emulze s nižší viskozitou. Přítomný polyakrylátový gel (tzv. kvaziemulgátor) ve vnější fázi umožňuje inkorporovat určité množství hydrofobních látek, které se mechanicky dispergují v základu. Podle našich zkušeností lze krátkodobě připravit stabilní přípravek maximálně s 10 % hydrofobní látky (použili jsme jak slunečnicový olej, tak tekutý parafin) postupem uvedeným výrobcem. Vyšší koncentrace způsobily senzorycky patrný vznik nehomogenních přípravků a posléze jejich rozpad. Příprava hydrofobního krému (tj. emulze typu v/o) z tohoto základu není možná. Lze konstatovat, že Ambiderman je kvalitní krémový základ vhodný pro přípravu hydrokrémů a hydrofilních emulzí, a spolu s Neoquasorbovým krémem, lékopisným aniontovým a neiontovým krémem, jej lze zařadit do skupiny hydrofilních krémů.

Závěrem se zmíním o uváděné inkompatibilitě kyselých látek s polyakrylátovým gelem, který vzniká při přípravě Ambidermanu neutralizací kyseliny polyakrylové organickou zásadou - trolaminem. Na základě organoleptického hodnocení a sledování reologických parametrů jsme zjistili, že do Ambidermanu lze zpracovat 3% roztok kyseliny borité do hraniční koncentrace 50 %, aniž by během měsíčního uchovávání daný přípravek ztratil polotuhou krémovitou konzistenci. Přes mír-

né snížení viskozity nedocházelo ke zhoršení polotuhého charakteru, a tím aplikovatelnosti přípravku. Dále jsme ověřili, že lze kyselinu boritou do Ambidermanu suspendovat v obvyklých předepisovaných koncentracích 1, 2, a 3% bez toho, že by došlo k výrazným změnám ve sledovaných ukazatelích. Doporučená teplota uchovávání je mezi 15 a 25 °C. Naopak přidání již velmi nízkých koncentrací kyseliny salicylové (relativně silná kyselina na rozdíl od kyseliny borité) se projevilo výraznou změnou v organoleptických vlastnostech a snížené viskozitě, což znemožňuje její zpracování do daného krémového základu. To je dáno tím, že ke zvýšení viskozity vnější fáze Ambidermanu je použit polyakrylátový gel, který je nejviskóznější v rozmezí pH 6–10 (7). Při značném poklesu pH dochází ke snížení viskozity vnější fáze a narušení stability přípravku. Této inkompatibilitě předejdeme použitím Neoquasorbového krému (obsahuje: estery makrogolu s vyššími mastnými kyselinami (tenzid o/v), monoacylglycerol (tenzid v/o), cetylstearylův alkohol (mastný alkohol v/o), olejovou fází, okolo 50 % vodné fáze a další pomocné látky), což je krém s podobným složením Ambidermanu, avšak bez obsahu polyakrylátového gelu.

PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: chalupovaz@vfu.cz

Literatura

1. Corrigan OI., Healy AM. Surfactants in pharmaceutical products and systems. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. 14. New York: Marcel Dekker, Inc. 1996: 295–331.
2. Eccleston GM, et al. Synchrotron x-ray investigations into the lamellar gel phase formed in pharmaceutical creams prepared with cetrimide and fatty alcohols. Int. J. Pharm. 2000; 203: 127–139.
3. Erős I, Kónya M, Csóka I. Study of the structure of coherent emulsions. Int. J. Pharm. 2003; 256: 75–84.
4. Junginger HE. Ointments and creams as colloidal drug delivery systems. In Colloidal Drug Delivery Systems. New York: Marcel Dekker, Inc. 1994: 1–30.
5. Kallioinen S, Helenius K, Yliroosi J. Physical characteristics of some emulsion creams in which the length of ethylene oxide chain of emulsifier varies. Pharmazie. 1994; 49: 750–756.
6. Müller-Goymann C, Folger M, Rades T. Salben, cremes, gele, pasten. In Hegers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Berlin: Springer-Verlag 1991; 871–894.
7. Rabišková M, Sedláková M, Vítková M, Kuna M. Karbomery a jejich využití ve farmaceutické technologii. Čes. slov. Farm. 2004; 53: 300–303.
8. Sepulveda E, Kildsig DO, Ghaly ES. Relationship between internal phase volume and emulsion stability: The cetyl alcohol/stearyl alcohol systems. Pharm. Develop. Technology. vol. 8. 2003; 3: 263–275.
9. Vademecum. Praha: Léčiva 1992: 430 s.