

Анализ составов спреев для наружного применения с нестероидными противовоспалительными средствами

О.А. Сушинская, Н.С. Голяк

Белорусский государственный медицинский университет;
Республика Беларусь, 220116, Минск, проспект Дзержинского, д.83

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сушинская Ольга Александровна – ассистент кафедры фармацевтической технологии Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ). Тел.: +37529-273-60-50. E-mail: sushinskayaoa@gmail.com

Голяк Наталья Степановна – заведующая кафедрой фармацевтической технологии БГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +37529-215-49-48. E-mail: goliakns@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) используются в терапии ряда заболеваний, в том числе заболеваний опорно-двигательного аппарата. Длительный прием пероральных форм НПВС связан с высоким риском развития побочных эффектов. Использование наружных лекарственных форм, в том числе спреев, позволяет избежать этих рисков. Актуальным остается вопрос подбора вспомогательных веществ, позволяющих добиться оптимального высвобождения действующих веществ, а также уменьшения развития нежелательных местных реакций. Спреи – удобная форма для наружного и местного применения, имеющая много достоинств. Маркетинговые исследования фармацевтических рынков РФ, Республики Беларусь и Украины выявили недостаточное число спреев, а в странах Европы – большое количество спреев с НПВС.

Проведен анализ составов лекарственных средств в спреях с НПВС для наружного применения, представленных на рынках Беларуси, России, Украины и стран Европы. Рассмотрены основные группы вспомогательных веществ спреев, в частности растворителей, консервантов, усилителей проницаемости кожных покровов, эмульгаторов и увлажняющих компонентов. Описаны их функции, особенности применения, используемые концентрации и перспективы применения при разработке спреев с НПВС. Уделено внимание риску развития побочных эффектов при использовании данных вспомогательных веществ. Рассмотрена инновационная форма спреев для наружного применения – микроэмульсии, которые представляют собой перспективные двухфазные системы чрескожной доставки лекарственных веществ. Они способны улучшить фармакодинамические и фармакокинетические параметры лекарственного средства. Рассмотрены микроэмульсии на основе лецитина, а также гидрогенизированного полиэтоксифилированного касторового масла.

Ключевые слова: спрей, нестероидные противовоспалительные средства, вспомогательные вещества, микроэмульсии.

Для цитирования: Сушинская О.А., Голяк Н.С. Анализ составов спреев для наружного применения с нестероидными противовоспалительными средствами. Фармация, 2020; 69 (2): 12–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-02>

ANALYSIS OF THE COMPOSITIONS OF TOPICAL SPRAYS CONTAINING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

O.A. Sushinskaya, N.S. Golyak

Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Prospect, Minsk 220116, Republic of Belarus

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sushinskaya Olga Aleksandrovna – assistant of the department of pharmaceutical technology of Belarusian State Medical University. Tel.: +37529-273-60-50. E-mail: sushinskayaoa@gmail.com

Goliak Natalia Stepanovna – head of the department of pharmaceutical technology of BSMU, PhD. Tel.: +37529-215-49-48. E-mail: goliakns@mail.ru

SUMMARY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used to treat a number of diseases, including musculoskeletal ones. Long-term use of oral NSAIDs is associated with a high risk of adverse effects. The application of topical dosage forms, including sprays, enables these risks to be avoided. To select excipients that can achieve the optimal release of active ingredients and reduce undesirable local reactions remains relevant. Sprays are a convenient topical and local formulation that has many advantages. Pharmaceutical marketing researches revealed an insufficient number of NSAID-containing sprays in the Russian Federation, the Republic of Belarus, and Ukraine and their large number in European countries.

The paper analyzes the compositions of drugs in the topical NSAID-containing sprays presented on the markets of Belarus, Russia, Ukraine, and European countries. It considers the main groups of spray excipients, in particular solvents, preservatives, skin penetration enhancers, emulsifiers, and moisturizing components. Their functions, application features, used concentrations, and application prospects when designing NSAID-containing sprays are described. Attention is paid to the risk of adverse effects due to the use of these excipients. The innovative spray formulation for topical application, such as microemulsions, that are promising two-phase transdermal drug delivery systems are considered. These are able to improve the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of the drug. The microemulsions based on lecithin and on polyethoxylated hydrogenated castor oil are examined.

Key words: spray, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, excipients, microemulsions.

For citation: Sushinskaya O.A., Golyak N.S. Analysis of the compositions of topical sprays containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2020; 69 (2): 12–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-02>

Одним из главных вопросов современной фармацевтической отрасли является разработка новых лекарственных средств (ЛС), расширение номенклатуры наиболее эффективных генерических ЛС, а также создание современных инновационных лекарственных форм (ЛФ) с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. Перспективными являются исследования в области совершенствования ЛФ обезболивающих и противовоспалительных средств. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – фармакологическая группа широко используемых в медицинской и фармацевтической практике. По данным ВОЗ, около 20% населения планеты регулярно принимают НПВС для лечения боли и воспаления различного происхождения, в том числе связанных с острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (травмы, растяжения и ревматоидные заболевания). В то же время длительный прием пероральных форм НПВС связан с высоким риском развития побочных эффектов из-за поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Чтобы избежать подобного риска лучше применять их в виде наружных ЛФ, таких как мази, кремы, гели, пластыри и спреи. Однако до сих пор остается актуальным вопрос подбора вспомогательных веществ в наружных формах, позволяющих добиться оптимальной степени высвобождения действующих веществ, а также уменьшения рисков развития местных реакций вследствие накожных аппликаций, например зуда и раздражения, сухости кожи. Одной из перспективных наружных ЛФ является спрей. Это достаточно удобная форма для наружного и местного применения, которая имеет много достоинств по сравнению с мягкими ЛФ. Спреи легко наносятся, быстро впитываются, могут оставлять на поверхности кожи тонкую пленку, что обеспечивает пролонгацию эффекта.

По результатам маркетинговых исследований рынков РФ, РБ и Украины было выявлено, что в

РФ зарегистрировано 2 наименования спреев для наружного применения с диклофенаком и этофенаматом, в Украине 3 наименования, 2 из которых с диклофенаком и 1 с ибупрофеном. В РБ спреев с НПВС не зарегистрировано. При этом на европейских рынках достаточно много спреев с НПВС. Например, широко известен Voltaren Spray 4% с диклофенаком натрия, Ibuleve Spray 5% с ибупрофеном, Ketospray 10% с кетопрофеном, Traumon Spray 10% с этофенаматом, Elmethacin Spray 1% с индометацином. Также выпускаются спреи с НПВС для местного и назального применения, в частности Strepsils Intensive Spray с флурбипрофеном и Asprix Spray с кеторолаком [2].

Анализ составов спреев для наружного применения с НПВС проводился по информации, представленной в инструкциях по применению, размещенных в реестрах ЛС, и в информационных бюллетенях. Составы некоторых спреев представлены в таблице.

В основном спреи с НПВС представляют собой прозрачные или слегка окрашенные неводные растворы или микроэмульсии с запахом спирта или ароматического масла. Многие субстанции НПВС умеренно растворимы или нерастворимы в воде и растворимы в неполярных органических растворителях. Например, растворимость диклофенака натрия в воде в миллиграммах (мг) на 1 л составляет 2,37 мг, ибупрофена – 21 мг, индометацина – 0,937 мг, кетопрофена – 51 мг, поэтому в состав спреев их вводят в виде раствора в неводных растворителях.

В качестве неводных растворителей часто используют спирт этиловый, изопропанол, пропиленгликоль и низкомолекулярные макроголы (ПЭГ-300, ПЭГ-400). Чаще всего применяют изопропанол в концентрациях от 10%, однако изопропанол токсичнее спирта этилового в 2 раза. Известны случаи отравления изопропанолом, присутствующим в составе некоторых наружных ЛФ. Возможны и аллергические реакции в виде контактного дерматита [3, 4].

Составы спреев с НПВС для наружного применения

Compositions of topical sprays containing NSAIDs

Наименование, действующее вещество, производитель	Вспомогательные вещества			
	водные и неводные растворители	эмульгаторы, ПАВ	консерванты/антиоксиданты	другие вещества
VoltarenSpray 4%, диклофенак натрия, «Новартис Консьюмер Хелс СА», Швейцария	Пропиленгликоль, изопропанол, спирт этиловый, вода очищенная	Лецитин соев	Аскорбил пальмитат	Натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата додекагидрат, динатрия эдетат, масло листьев мяты перечной
Диклофенак-Здоровье Ультра 4%, диклофенак натрия, фармацевтическая компания «Здоров'я», Украина	Пропиленгликоль, спирт этиловый, глицерин, метилпирролидинон, вода очищенная	Касторовое масло гидрогенизированное полиэтоксифирированное	Нипагин, Нипазол	Натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата додекагидрат, динатрия эдетат, масло листьев мяты перечной
DicloFlexSpray 4% (ArgettSpray), диклофенак натрия, Фарбил Вальтроп ГмбХ для «ФармаСвисс», Германия/Чешская Республика	Пропиленгликоль, изопропанол, спирт этиловый, вода очищенная	Лецитин соевый	Аскорбил пальмитат	Натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата додекагидрат, динатрия эдетат, масло листьев мяты перечной
Ibuleve Speed Relief Spray 5%, ибупрофен, Диомед Девелопментс Лимитед Татмор Плейс, Великобритания	Спирт этиловый, макрогол 300, вода очищенная	Макрогол-ацетостеарат 22		
Неофен спрей 5%, ибупрофен, Белупо, Республика Хорватия	Спирт этиловый, макрогол 300, вода очищенная	Макрогол-ацетостеарат 22		
Ketospray 10%, кетопрофен, ФарбилВальтроп ГмбХ, Германия	Пропиленгликоль, изопропанол, спирт этиловый, вода очищенная	Лецитин соевый		Натрия гидрофосфат, натрия гидрофосфата додекагидрат, динатрия эдетат, масло листьев мяты перечной
Elmethacin Spray 1%, индометацин, Стада, Германия.	Изопропанол			Изопропилмириститат (солюбилизатор), ароматическое масло
IndoTop Spray 1%, индометацин, Ратиофарм ГмбХ, Германия	Изопропанол			Изопропилмириститат (солюбилизатор), ароматическое масло
Ревмонн спрей 10%, (Traumon Spray), этофенамат, Меда, Германия	Макрогол 400, изопропанол, пропиленгликоль, вода очищенная	Олеогекетиловый макроголовый эфир (Эмульгин М8 Део)		Диизопропиладипат (солюбилизатор)

Пропиленгликоль является хорошим растворителем низкомолекулярных веществ и способен растворяться в воде и спиртах. Не токсичен и не опасен, но может вызвать зуд, раздражение, сухость или аллергическую реакцию кожного покрова. Низкомолекулярные макроголы могут применяться в качестве растворителей для фармацевтических субстанций, которые плохо растворяются в воде, а также в качестве эмуль-

гаторов. Они устойчивы к воздействию высоких температур, стабильны при хранении, легко наносятся на кожу и обладают крайне малой токсичностью [4, 5]. Растворителем может служить и глицерин, однако он повышает вязкость составов спреев, в результате чего затрудняется высвобождение дозы ЛС из распылительного устройства.

Неводные растворители не только способны растворять фармацевтические субстанции, но и

оказывают антимикробную активность. Например, спреи с ибупрофеном, индометацином и кетопрофеном вовсе не содержат каких-либо консервантов. Основное антимикробное действие оказывает 70% спирт этиловый и изопропиловый спирт. Обычно для усиления эффекта используют смеси 2 спиртов. У пропиленгликоля данный эффект выражен слабее; его можно применять как консервант при введении в состав в количестве от 15% [3]. Часто в качестве консервантов в спреях используются парабены. Они обладают широким спектром антимикробной активности, стабильностью в широком диапазоне pH и достаточной растворимостью в водных фазах. Парабены чаще применяют в концентрациях, не превышающих 1%, например, количество метилпарабена в наружных ЛФ – 0,02–0,3% [6, 7]. Иногда добавляют смесь метилпарабена и пропилпарабена в соотношениях от 2:1 до 4:1. Комбинация различных парабенов связана с разным спектром их действия. Метилпарабен высокоактивен в отношении плесневых грибов, а пропилпарабен – в отношении дрожжевых. Максимальная доза комбинации парабенов достигает 0,8–1%. Результаты многих исследований на сегодняшний день показывают неблагоприятные последствия применения парабенов. Нанесенные на поверхность кожи, они достаточно быстро проходят сквозь эпидермальный барьер и при длительном использовании накапливаются в эпидермисе и дермальном слое кожи. Парабены обладают эстрогенной активностью, некоторые из них вызывают сенсibilизацию кожи [7]. Кроме того, из-за наличия в их молекулах гидроксильной группы парабены могут вступать в реакцию с некоторыми неионогенными поверхностно-активными веществами, этоксилированными соединениями, эфирами целлюлозы, лецитином, что затрудняет их применение в составах наружных ЛФ, особенно при разработке спреев в виде микроэмульсий [2].

Микроэмульсии представляют собой перспективные системы доставки лекарственных веществ, позволяющие повысить биологическую доступность и достигнуть контролируемого высвобождения вещества. Особенно интересны для медицинской практики микроэмульсии на основе лецитина. Лецитин – природное жироподобное вещество, представляющее собой смесь фосфолипидов с триглицеридами. Он является поверхностно-активным веществом, не токсичен, биосовместим, способен ускорять транспорт веществ через кожу [6]. В присутствии двух несмешиваемых жидких фаз лецитин понижает поверхност-

ное натяжение, действует как эмульгатор и позволяет получать устойчивые эмульсии в системах масло–вода. В составах спреев его концентрация – около 10%.

Еще одним перспективным компонентом спреев с НПВС для разработки микроэмульсий является ПЭГ-40 (гидрогенизированное полиэтокселированное касторовое масло). ПЭГ-49 служит эмульгатором и растворителем, быстро впитывается в кожу, обладает смягчающими и защитными свойствами, что позволяет снизить риск развития местных реакций. Научно доказано, что ПЭГи имеют низкую степень токсичности, не канцерогенны; в концентрациях до 25% в составе ЛС безвредны [5, 8].

Впервые микроэмульсии на основе фосфолипидов с диклофенаком натрия для наружного применения были исследованы Kriwet и Müller-Goymann (1995). Sintov и Botner (2006) также изучали микроэмульсии 1% диклофенака натрия с ПЭГ-40, тетрагликолем, глицерилолеатом, изопропилмирилатом. По результатам биофармацевтических исследований на тканях животных было выявлено, что трансдермальный перенос диклофенака в составе микроэмульсии был значительно выше, чем при применении его в водных растворах [9, 10]. На сегодняшний день выдано большое количество патентов на фармацевтические композиции в виде микроэмульсий для наружного применения, следовательно, разработки спреев с НПВС в виде данной ЛФ весьма перспективны.

Актуальное направление в области разработки и совершенствования спреев с НПВС – введение усилителей проницаемости кожных покровов. К пенетрантам относятся терпены и их производные, сложные эфиры жирных кислот с длинной цепью, диметилсульфоксид (ДМСО), ПЭГ. Один из самых популярных пенетрантов – ДМСО – эффективный растворитель для широкого спектра фармацевтических субстанций. Он смешивается с водой и с большинством органических жидкостей [9,11]. Например, растворимость диклофенака натрия в ДМСО на 100 мл составляет 54,7 г, ибупрофена – 412,1 г, индометацина – 119,2 г, кетопрофена – 54,2 г. Кроме того, ДМСО может применяться как действующее вещество с местным противовоспалительным и обезболивающим действием, без выраженных побочных явлений при накожных аппликациях в концентрации до 40%.

В составах спреев используются такие увлажняющие средства, как глицерин, изопропилмирилат, диизопропиладипат. Глицерин сначала

оказывает увлажняющее действие, а потом, наоборот, усугубляет сухость кожи, вытягивая из нее влагу [2]. Изопропилмиририлат и диизопропиладипат способствуют увлажнению кожи, в качестве эмоленгов их широко применяют при атопических дерматитах. Кроме того, они обладают и солюбилизующими свойствами.

Аскорбилпальмитат используют в фармацевтической промышленности как антиоксидант и стабилизатор. Отдельно или в сочетании с α -токоферолом он входит в состав преимущественно неводных фармацевтических композиций для местного применения в концентрации 0,05% [11].

Заключение

Таким образом, анализ составов спреев с НПВС, представленных на рынках Европы, России и Украины, показал, что оптимальный состав вспомогательных веществ при разработке спреев с НПВС должен включать растворитель или смесь растворителей в зависимости от свойств действующего вещества, эмульгатор или ПАВ, пенетрант и увлажняющий агент.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Данилов А.Б. Когда предпочтительно применение топической формы диклофенака. *Врач*, 2009; 9: 48–53. [Danilov A.B. When it is preferable to use topical form of diclofenac. *Vrach*, 2009; 9: 48–53 (in Russian)].
2. Государственный реестр ЛС Украины. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.drlz.com.ua> [The State Register of drugs of Ukraine. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.drlz.com.ua> (in Russian)].

3. Смирнова Е.С., Шерстюк Р.А., Молдавер Б.Л. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения. *Ремедиум*, 2011; 10: 43–6. [Smirnova E.S., Sherstyuk R.A., Moldaver B.L. Analysis of formulations of drugs with diclofenac sodium for local use. *Remedium*, 2011; 10: 43–6 (in Russian)].

4. Crovetto S.I., Moreno E., Dib A.L. et al. Bacterial toxicity testing and antibacterial activity of parabens. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2017; 99 (5–6): 858–68.

5. Handbook of Pharmaceutical Excipients (ed. by: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn) UK, USA.

Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Electronic version. 2009.

6. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Микроэмульсия на основе лецитина. *Успехи в химии и химической технологии*, 2016; 30 (12): 12–4. [Trofimova E.S., Murashova N.M., Yurtov E.V. Lecithin Based Microemulsion. *Uspekhi v khimii i khimicheskoiy tekhnologii*, 2016; 30 (12): 12–4 (in Russian)].

7. Goh C.F., Lane M.E. Formulation of diclofenac for dermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014; 473 (1–2): 607–16.

8. *Encyclopedia of Toxicology*. Third Edition, 2014; 1043–4.

9. Sintov A.C., Botner S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: Influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006; 311 (1–2): 55–62.

10. Soni M.G., Taylor S.L., Greenberg, N.A., Burdock G.A. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*, 2002; 40 (10): 1335–73.

11. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. Вспомогательные вещества в технологии трансдермальных лекарственных форм. *Материалы научно-практической интернет-конференции*. Курск, 2011; 105–12. [Losenkova S.O., Stepanova E.F. Excipients in the technology of transdermal dosage forms. *Materialy nauchno-prakticheskoiy internet-konferentsii*. Kursk, 2011; 105–12 (in Russian)].

Поступила 29 апреля 2019 г.

Received 29 April 2019

Принята к публикации 4 сентября 2019 г.

Accepted 4 September 2019