

# Pentravan<sup>®</sup> – nowe wyzwanie w codziennej praktyce recepturowej

Lucyna Bułaś, Barbara Woźniak, Wioletta Siemiradzka, Beata Szulc-Musioł, Anna Banyś, Andrzej Jankowski

Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Adres do korespondencji: Lucyna Bułaś, Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, ul. Kasztanowa 3, Sosnowiec, e-mail: lbulas@sum.edu.pl

## Wstęp

Baza surowców farmaceutycznych w 2016 r. została wzbogacona nowym podłożem o nazwie Pentravan<sup>®</sup>. Nieliczne materiały źródłowe wskazują na możliwość zastosowania tego podłoża jako nośnika substancji czynnych w terapii hormonalnej lub przeciwbólowej. Wykorzystanie półstałej postaci do podania leku o działaniu ogólnym może stanowić alternatywę administracji leku z ograniczeniem skutków ubocznych dotyczących podania, np. dostępnego. Biorąc pod uwagę kryterium podziału maści z uwzględnieniem penetracji substancji czynnej z podłoża, przyjęto, że może ona wykazywać działanie epidermalne, endodermalne, jak również diadermalne. Pentravan<sup>®</sup> scharakteryzowano jako podłoże umożliwiające transdermalną penetrację substancji czynnej. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o jego zastosowaniu do podania środków przeciwwymiotnych w terapii onkologicznej oraz antybiotyków [1–3].

## Charakterystyka składu podłoża Pentravan<sup>®</sup>

Pentravan<sup>®</sup> jest podłożem emulsyjnym typu olej w wodzie (o/w). Poszczególne składniki tego produktu stanowią o jego wyjątkowym charakterze. Według informacji podanej przez producenta zawartość wody wynosi 62% [1]. Pomimo stosunkowo dużej zawartości wody ma wygląd gęstego, żółtawego kremu, o pH 4,0–5,5. W dokumentacji udostępnionej przez wytwórcę podano skład jakościowy z pominięciem ilości składników. W skład Pentravanu<sup>®</sup> wchodzi: kompleks o nazwie LIPOIL, butylohydroksytoluen (BHT), symetykon, mocznik,

## Pentravan<sup>®</sup> – a new challenge in daily pharmaceutical practice

*Pentravan<sup>®</sup> was introduced to the market in 2016. However, only limited data exist, indicating a possible use of this particular basis for transdermal delivery of systemic medications. It appears that Pentravan<sup>®</sup> can represent an alternative way for some drug delivery, limiting their potential adverse effects (often related to e.g., oral administration). We have conducted an initial analysis of the composition of Pentravan<sup>®</sup> basis, and we evaluated its durability after mixing with different formulary solvents in the ratio 1:4 (1 part of solvent + 3 parts of basis), directly after their preparation, after 2, 7, and 14 days, and then, after 4, and 6 weeks. These observations were conducted in the temperature intervals of 2–8 °C, and 18–25 °C. The solvents used in our study included: water, ethanol, castor oil, rapeseed oil, liquid paraffin, and Peruvian balsam. We report that directly after mixing of the basis with Peruvian balsam, and with castor oil, the phases' distribution occurred. In contrast, after mixing the Pentravan<sup>®</sup> with water, ethanol, and glycerol, no phases' distribution, and no disjunction of substrates were noted.*  
Keywords: Pentravan<sup>®</sup>, semisolid dosage form, new vehicle, cream, ointment.

© Farm Pol, 2017, 73(9): 567–573

sorbinian potasu (SORB), stearynian polioksyetylen (40), alkohol cetylowy, alkohol stearynowy, kwas stearynowy, monostearynian glicerolu, kwas benzoesowy, karbomer, kwas solny, woda. Wśród wymienionych są substancje ułatwiające transport leku przez skórę, poprawiające jej nawilżenie, konserwujące, stabilizujące, poprawiające reologię maści i kremów. Różnorodność składu umożliwia zastosowanie podłoża maściowego do sporządzenia leku recepturowego nie tylko o działaniu miejscowym. Istotne przy formułacji półstałej postaci leku jest zapewnienie właściwego efektu

terapeutycznego z uwzględnieniem zmian chorobowych i korelacja z typem skóry. Obecność liposomów w preparacie ułatwia penetrację substancji leczniczej przez skórę do krwiobiegu. Lecytyna w omawianym podłożu wchodzi w skład kompleksu o nazwie LIPOIL i jest jednym z czynników stabilizujących emulsję o HLB=7 [4]. Oprócz wymienionego fosfolipidu kompleks zawiera palmitynian izopropylu i kwas sorbinowy. Palmitynian izopropylu może pełnić funkcję promotora wchłaniania, rozpuszczalnika i emolientu. W większości stosowany jest w kremach i kosmetykach w celu zmniejszenia parowania wody z powierzchni skóry, co wpływa na właściwe jej nawilżenie [5]. Kwas sorbinowy jest nienasyconym kwasem karboksylowym szeroko stosowanym jako środek konserwujący w preparatach dermatologicznych, często w celu zahamowania rozwoju drożdży i pleśni w zakresie pH od 3,0 do 6,5. Tym samym kwas sorbinowy charakteryzuje się wydłużoną zdolnością konserwacji do pH 6,5, w przeciwieństwie do innych powszechnie stosowanych środków konserwujących, takich jak propioniany i benzoesany. Pomimo że produkty degradacji kwasu sorbinowego mogą wykazywać działania toksyczne i destabilizować układ, nie wykazano ich toksycznego działania w zastosowanym przedziale stężeń od 0,1% do 0,15%. Stężenie w tym zakresie jest wystarczające do hamowania namnażania drożdży i pleśni bez wykazywania rzeczywistego zagrożenia dla zdrowia [6].

Elementarnym składnikiem fazy olejowej podłoża Pentravan® jest mirystynian izopropylu. Obecność tego estru kwasu tłuszczowego zapewnia dobre właściwości reologiczne podłoża, wpływające na jego właściwe rozsmarowywanie, bez działań drażniących lub uczulających. Związek ten również ułatwia sorbcję substancji leczniczej. Nie jest jedynym składnikiem podłoża zaliczanym do promotorów wchłaniania. Oprócz mirystynianu izopropylu to również: kwas stearynowy, monostearynian glicerolu, palmitynian izopropylu i mocznik [2]. Mocznik (diamid kwasu węglowego) dodatkowo zwiększa efekt uczucia miękkości skóry i właściwości nawilżające poprzez przeskórną migrację wody. Oprócz mocznika działanie zmiękczające naskórek wykazuje należący do grupy silikonów symetykon. Związek ten stosowany jest w kosmetykach jako substancja pomocnicza pełniąca funkcję środka przeciwpieniącego [7]. Sól potasowa kwasu sorbinowego (SORB) znana jest jako środek konserwujący o właściwościach antybakteryjnych i przeciwgrzybiczych nie tylko w stałych postaciach leków. Substancję stosuje się w stężeniach 0,1–0,2% w preparatach dermatologicznych i doustnych. Może wykazywać niewielkie właściwości drażniące w stężeniu do 10%, jednak nie ma właściwości alergizujących. Właściwości fizykochemiczne

sorbinianu potasu, takie jak jego rozpuszczalność i stabilność w wodzie, są przyczyną częstszego użycia w preparatach farmaceutycznych niż kwasu sorbinowego. Podobnie jak w przypadku kwasu sorbinowego, sorbinian potasu wykazuje słabe właściwości antybakteryjne w preparatach o wartościach pH wyższych niż 6,0 [8]. W opisywanym podłożu występuje również najczęściej stosowany przeciwutleniacz farmaceutyków – butylohydroksytoluen (BHT). Ta pochodna fenolu, pomimo krytycznych stanowisk, uznana jest jako bezpieczny komponent preparatów farmaceutycznych i środków spożywczych zawierających tłuszcze [9].

Również kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), o właściwościach chelatujących, działa przeciwdrobnoustrojowo i dodatkowo w podłożu maściowym pełni funkcję promotora wchłaniania substancji leczniczych. Oprócz zastosowania w przemyśle farmaceutycznym występuje jako dodatek do żywności [10].

Stearynian polioksyetylenu stanowi połączenie kwasu stearynowego i glikolu polietylenowego oznaczanego jako PEG-40. Należy do niejonowych środków powierzchniowo czynnych. Ze względu na wysoką wartość HLB (około 18) może być wykorzystany jako emulgator w wielu preparatach lipidowych, umożliwiał wytwarzanie emulsji typu o/w. Stearynian polioksyetylenu dodawany jest do półstałych postaci leku w celu zwiększenia ich lepkości [11].

Alkohol cetylowy, określane mianem „tłuszczowy alkohol”, jest związkiem organicznym, ciałem stałym, pozbawionym zapachu. Wykorzystywany jest w preparatyce farmaceutycznej do wytwarzania emulsji, czopków, maści i kremów oraz stałych postaci o opóźnionym uwalnianiu. Zaliczany do niejonowych środków powierzchniowo czynnych, alkohol cetylowy jest stosowany jako środek emulgujący w preparatach farmaceutycznych. Jest nietoksyczny [12].

Wchodzący w skład podłoża alkohol stearynowy jest związkiem organicznym, alkoholem tłuszczowym nierozpuszczalnym w wodzie. Surowiec ten często używany jest do sporządzania preparatów kosmetycznych, ze względu na swoje właściwości emulgujące oraz stabilizujące. Zastosowany w maściach zmniejsza parowanie wody z powierzchni skóry. Alkohol stearynowy może działać alergizująco [13]. Pentravan® w swoim składzie zawiera również kwas stearynowy, nazywany także kwasem oktadekanowym. Długołańcuchowy, nasycony kwas tłuszczowy o 18-węglowym szkielecie, jest związkiem nierozpuszczalnym w wodzie. Kwas stearynowy występuje w różnych tłuszczach zwierzęcych i roślinnych oraz stanowi główny składnik masła kakaowego i masła shea. Powszechnie stosowany jest w preparatach dermatologicznych. Ponadto znany

jest jako promotor wchłaniania, przy czym mechanizm działania i wpływ na zmiany bariery skóry nadal pozostają w sferze badań. Doniesienia naukowe wskazują, że stosowanie kwasów tłuszczowych na powierzchni skóry powoduje redystrybucję rodzimych lipidów nie tylko w warstwie rogowej, ale także w warstwach naskórka i skóry właściwej [14].

Innym kwasem tłuszczowym wchodzącym w skład podłoża jest monostearynian glicerolu. Gliceryd składający się z jednego łańcucha kwasu tłuszczowego połączonego kowalencyjnie z cząsteczką glicerolu wiązaniem estrowym wykazuje właściwości amfifilowe. Stosowany jest zazwyczaj w celach stabilizowania emulsji typu o/w. Charakteryzuje się małą masą cząsteczkową i niskim HLB=3,8 [15].

Istotne znaczenie dla lepkości podłoża ma fakt zastosowania w jego składzie kwasu poliakrylowego, usieciowanego polimeru o masie cząsteczkowej ok. 4 mln Da i hydrofilowym charakterze [16, 17]. Zastosowany kwas benzoesowy niewątpliwie wpływa na trwałość bazy recepturowej ze względu na swoje właściwości konserwujące [18]. Również kwas chlorowodorowy w tym podłożu nie tylko pełni funkcję regulatora pH, ale znane jest jego zastosowanie ze względu na właściwości antyseptyczne.

## Materiały i metody

Na potrzeby pracy dokonano:

- wstępnej oceny mieszalności podłoża z najczęściej stosowanymi rozpuszczalnikami;
- oceny zmian podłoża Pentravan® po zmieszaniu z rozpuszczalnikami recepturowymi po

określonym upływie czasu i przechowywaniu w różnych temperaturach;

- tabelarycznego zestawienia wykrytych niezgodności z podaniem ewentualnych niezgodności.

Badanie mieszalności podłoża Pentravan® z różnymi rodzajami rozpuszczalników po określonym upływie czasu.

Badanie przeprowadzono poprzez emulgowanie przez 3 minuty w moździerzu melaminowym 3 części podłoża Pentravan® z jedną częścią: balsamu peruwiańskiego, etanolu, glicerolu 85%, oleju rzepakowego, oleju rycynowego, parafiny ciekłej, wody o temperaturze 22±1 °C lub wody wrzącej (PENTRAVAN® podłoże do receptury; Fagron Sp. z o.o. Kraków; numer pozwolenia – 13959, nr serii – 029018).

Badanie wykonano w trzech powtórzeniach dla każdej mieszanki: pierwszą serię przeniesiono na czyste szkiełko zegarkowe i po 2 godz. dokonano okiem nieuzbrojonym obserwacji jednolitości mieszanki oraz jej barwy. Pozostałe dwie serie umieszczono w pojemnikach na maści: jedną z nich przechowywano w temperaturze o zakresie 18–25 °C, a drugą w temperaturze o zakresie 2–8 °C.

## Wyniki i dyskusja

W odniesieniu do podłoża Pentravan® przeprowadzono obserwacje makroskopowe po dodaniu określonych rozpuszczalników organicznych i nieorganicznych. Wstępne badania potwierdziły, że podłoże zachowuje homogenną postać po zmieszaniu z etanolem, glicerolem i wodą niezależnie od czasu i warunków przechowywania (tabela 1).

**Tabela 1.** Ocena mieszalności podłoża Pentravan® z rozpuszczalnikami recepturowymi bezpośrednio po zmieszaniu oraz po 2 godzinach

Rozpuszczalnik	Makroskopowa ocena mieszaniny	
	bepośrednio po dodaniu	po upływie 2 godzin
Balsam peruwiański	podłoże nie miesza się z balsamem peruwiańskim: powstaje niejednorodna mieszanina – rozdzielenie faz	wydzielenie ciemnej cieczy, ziarnista struktura, utlenienie powierzchni mieszaniny
Etanol 70°	podłoże miesza się z etanolem 70° – powstaje jednorodna, homogenna mieszanina; powierzchnia lśniąca	powierzchnia zestalona, podłoże jednolite, widoczne liczne pęcherzyki powietrza
Etanol 96°	podłoże miesza się z etanolem 96° – powstaje jednorodna, homogenna mieszanina; powierzchnia gładka, widoczne pojedyncze pęcherzyki powietrza	powierzchnia zestalona, podłoże jednolite, wyraźnie widoczne liczne pęcherzyki powietrza
Glicerol 86%	podłoże miesza się z glicerolem 86% – powstaje jednorodna, homogenna mieszanina; powierzchnia lśniąca	jednorodna, homogenna mieszanina, na powierzchni widoczne pęcherzyki powietrza
Olej rycynowy	podłoże nie miesza się z olejem rycynowym: rozdzielenie faz, widoczne krople oleju; widoczne smugi	wyraźniej widoczne krople oleju, powierzchnia zestalona
Olej rzepakowy	podłoże miesza się z olejem rzepakowym – powstaje jednorodny, homogenny układ; powierzchnia lśniąca	jednorodny, homogenny układ, powierzchnia zestalona, widoczne pęcherzyki powietrza
Parafina ciekła	podłoże miesza się z parafiną ciekłą – powstaje jednorodna, homogenna mieszanina; powierzchnia lśniąca	mieszanina jednorodna, widoczne pęcherzyki powietrza, powierzchnia zestalona
Woda (T=22°C)	podłoże miesza się z tym rozpuszczalnikiem – powstaje jednorodna, homogenna mieszanina; powierzchnia lśniąca	mieszanina jednorodna, pojawienie się dodatkowych pęcherzyków powietrza, powierzchnia zestalona
Woda wrząca	podłoże miesza się z tym rozpuszczalnikiem – powstaje jednorodna, homogenna mieszanina; powierzchnia lśniąca	mieszanina jednorodna, pojawienie się dodatkowych pęcherzyków powietrza, powierzchnia zestalona

**Tabela 2.** Ocena zmian podłoża Pentravan® po zmieszaniu z rozpuszczalnikami recepturowymi po określonym upływie czasu i przechowywaniu w różnych temperaturach

Rozpuszczalnik	Wizualny opis mieszaniny					
	po 2 dniach		po 7 i 14 dniach		po 4 i 6 tygodniach	
	T = 18–25 °C	T = 2–8 °C	T = 18–25 °C	T = 2–8 °C	T = 18–25 °C	T = 2–8 °C
Balsam peruwiański	rozdziół faz	rozdziół faz	rozdziół faz	rozdziół faz	rozdziół faz	rozdziół faz
Etanol 70°	homogenna mieszanina	powierzchnia zestalona	homogenna mieszanina	powierzchnia zestalona	widoczne żółte smugi	widoczne żółte smugi
Etanol 96°	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	widoczne żółte smugi	niewyraźne żółte smugi
Glicerol 86%	homogenna mieszanina	powierzchnia zestalona	homogenna mieszanina	powierzchnia zestalona	niewyraźne żółte smugi	powierzchnia zestalona
Olej rycynowy	bardzo wyraźny rozdziół faz	bardzo wyraźny rozdziół faz	bardzo wyraźny rozdziół faz	bardzo wyraźny rozdziół faz	bardzo wyraźny rozdziół faz	bardzo wyraźny rozdziół faz
Olej rzepakowy	bardzo słaby rozdziół faz	bardzo słaby rozdziół faz	bardzo słaby rozdziół faz	bardzo słaby rozdziół faz	słaby rozdziół faz	bardzo słaby rozdziół faz
Parafina ciekła	początek rozdziół faz	homogenna mieszanina	słaby rozdziół faz	bardzo słaby rozdziół faz	słaby rozdziół faz	bardzo słaby rozdziół faz
Woda (T = 22 °C)	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina
Woda wrząca	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina	homogenna mieszanina

Homogenność podłoża, po wprowadzeniu określonych w tabeli 1 rozpuszczalników w ustalonej proporcji – 1 część i 3 części podłoża, oceniono po określonym czasie przechowywania (tj. 2, 7 i 14 dniach oraz 4 i 6 tygodniach) i w różnych zakresach temperatur: 18–25 °C oraz 2–8 °C. Opis wyników przedstawiono w tabeli 2.

W przypadku oleju rzepakowego już po 2 dniach przechowywania w temperaturze od 18–25 °C zaobserwowano początek rozdziół faz. W zakresie temperatur od 2–8 °C zmianę zaobserwowano po 7 dniach. Pentravan® wymieszany z olejem rycynowym wraz z upływem czasu wykazywał słabe nasilenie niezgodności, które było wyraźniejsze w przedziale wyższych temperatur. Obserwacje w trakcie sporządzania i po upływie dwóch godzin po wymieszaniu podłoża z parafiną ciekłą i olejem rzepakowym pozwoliły na stwierdzenie, że uzyskano homogenną mieszaninę, jednak dalsza obserwacja w czasie nie potwierdziła stabilności uzyskanego preparatu. W drugim dniu obserwowano nieznaczny rozdziół faz, utrzymujący się do szóstego tygodnia obserwacji.

### Ogólne zasady wprowadzania substancji leczniczych do podłoża Pentravan®

Stosunkowo duża zawartość wody (62%) wymaga zastosowania w składzie podłoża środków konserwujących. Zawartość wody może być wystarczająca do rozpuszczenia surowca bez konieczności dodatkowego jej wprowadzania. Woda tworzy fazę ciągłą w maściach typu o/w. Zwiększenie jej ilości, poprzez wcześniejsze rozpuszczenie wprowadzonej substancji, może wiązać się z koniecznością użycia kolejnych konserwantów [19].

Opisywane podłoże ma wiele zalet, wśród których należy wymienić: łatwość sporządzania leku

recepturowego, jego stabilność fizykochemiczną i możliwość wprowadzenia stosunkowo wysokiego stężenia substancji czynnej ze względu na jego amfifilowy charakter oraz wysoką pojemność dla substancji czynnych [3]. Przy formułacji leku należy przewidzieć ewentualne niezgodności w fazie farmaceutycznej związane z podanym składem podłoża, zestawione w tabeli 3.

W praktyce recepturowej dominuje pogląd, że bazy półstałych postaci leków, zawierające niejonowe środki powierzchniowo czynne, są kompatybilne z surowcami leczniczymi wykazującymi charakter jonowy, jak i nieulegającymi dysocjacji [20]. W skład Pentravanu® wchodzi niejonowe środki powierzchniowo czynne, zarówno o wysokiej, jak i niskiej wartości HLB. Zastosowanie emulgatorów zarówno dla układu o/w i w/o powinno umożliwić wprowadzenie do formułowanych emulsji substancji leczniczych rozpuszczonych w roztworach wodnych, jak i olejowych. Ryzyko oddziaływania z lekami o charakterze kationowym może pojawić się w przypadku podłoża zawierających anionowe środki powierzchniowo czynne.

Transdermalne podanie leku wymaga zabezpieczenia miejsca aplikacji przed wchłanianiem w odzież, ścieraniem lub przeniesieniem na inne osoby [21]. Należy zaznaczyć, że nie wszystkie substancje mogą penetrować przez skórę. Stosunkowo łatwo mogą przeniknąć związki obojętne, o masie cząsteczkowej poniżej 500 Da i współczynnika podziału (logP) oktanol/woda pomiędzy 1–3. Tą drogą mogą wchłaniać się również związki hydrofobowe, które przy pH porównywalnym z pH skóry przyjmują kationowy ładunek. Podłoże to daje nowe możliwości do wprowadzenia substancji aktywnych, zapewniając im dostateczną trwałość w trakcie ich uwalniania i przenikanie przez bariery biologiczne [2]. Z danych literaturowych

Tabela 3. Wykryte i prognozowane niezgodności w fazie farmaceutycznej podłoża Pentravan® [15]

Podłoże / składniki podłoża	Surowiec / substancja czynna / pomocnicze	Rodzaj niezgodności	Opis obserwowanych zmian
Pentravan®	balsam peruwiański	rozdział faz	wydzielenie brunatnej cieczy
	olej rycynowy	rozdział faz	nie miesza się
	olej rzepakowy	rozdział faz w drugim dniu	nie miesza się
	parafina ciekła	jednorodna struktura ulega rozdzieleniu w 2. dniu od wykonania	niejednorodna struktura od 2 dnia od wykonania
Butylohydroksytoluen (BHT)	silne utleniacze: nadtlenenki, nadmanganiany	odbarwienie, inaktywacja	reakcje egzotermiczne – brak przewidzianego działania leku możliwość rozdzielenia faz
	sole żelaza, mocne kwasy, ekspozycja na światło, wilgoć	odbarwienie, inaktywacja	
	ogrzewanie z niewielką ilością kwasu	podczas ogrzewania – szybki rozkład BHT z uwolnieniem palnego izobutenu	
Symetykon	roztwory wodne (bez dodatku emulgatora)	rozdział faz (flotacja symetykonu)	rozdział faz, brak homogennej postaci
	mocne kwasy i zasady	rozkład polimeru (przy pH roztworu <3 lub >10)	
	środki utleniające	inaktywacja	
Mocznik	mocne kwasy i zasady	reakcja utlenienia	
	azotan amonu	powstający azotan mocznika rozkład z uwolnieniem gazów	brak przewidzianego działania
	temperatura powyżej 60 °C	hydroliza i rozkład mocznika uwolnieniem amoniaku + dwutlenku węgla	
Sorbinian potasu	niejonowe związki powierzchniowo czynne	niewielka utrata właściwości antybakteryjnych	zmniejszenie działania ochronnego, z możliwością przyspieszenia namnożenia drobnoustrojów
	mocne zasady	utrata właściwości przeciwbakteryjnych	
	tymolol	zwiększenie biodostępności tymololu	
	związki glikolowe	nasilenie właściwości przeciwbakteryjnych	nasilenie działania przeciwbakteryjnego
Monostearynian glicerolu	kwasy	obniżenie pH, hydroliza	rozdział faz
	ogrzewanie (T >55–60 °C)	reakcja zmydlenia, wydzielanie wody	prawdopodobny rozdział faz
Stearynian polioksyetylenu	alkalia oraz jony metali ziem alkalicznych	powstania mydeł o właściwościach emulgujących,	
	kwas askorbowy	przyspiesza procesy utlenienia	
	salicylany, substancje fenolowe, sole jodowe, sole bizmutu i srebra, taniny	odbarwienie preparatu, precypitacja	
	środki konserwujące	tworzenie kompleksów – inaktywacja związków	
	bacytracyna, chloramfenikol, fenoksymetylopenicylina, penicylina sodowa, tetracykliny	możliwe obniżenie aktywności antybiotycznej substancji czynnych (przy stężeniu >5% w/w stearynianu polioksyetylenu)	
	chemioterapeutyki	możliwe zwiększenie aktywności leku	
Lipoil lecytyna sojowa	mocne kwasy i zasady	rozkład lecytyny	rozdział faz
	ogrzewanie	utlenianie, ściemnienie, rozkład lecytyny	
Palmitynian izopropylu	parafina stała	powstanie granulowanej struktury	
	silne utleniacze		
Kwas sorbowy	niejonowe związki powierzchniowo czynne oraz tworzywa sztuczne	niewielka utrata właściwości antybakteryjnych	możliwość rozkładu, zmiany siły działania substancji czynnych
	sole metali ciężkich	utlenianie	
	związki glikolowe	nasilenie właściwości antybakteryjnych	
	pojemniki z: polipropylenu, polichlorku winylu, polietylenu	gwałtowny rozkład w przypadku roztworów (konieczny dodatek antyoksydantów)	
	substancje utleniające i redukujące		
	aminokwasy zawierające siarkę, szklane pojemniki		



**Tabela 3.** Wykryte i prognozowane niezgodności w fazie farmaceutycznej podłoża Pentravan® [15] (cd.)

Podłoże / składniki podłoża	Surowiec / substancja czynna / pomocnicze	Rodzaj niezgodności	Opis obserwowanych zmian
Karbomer	rezorcynol	odbarwienie	
	żelazo i inne metale przejściowe (śladowe ilości)	możliwy katalityczny rozkład karbomeru	możliwy widoczny rozdział faz
	niektóre związki aminowe	tworzenie kompleksów	
	chlorek benzalkonium, benzoesan sodu >0,1% w/v)	mętnienie i zmniejszenie lepkości dyspersji żelu	
	sole kationowe	przyspieszenie uwalniania leku, zmniejszenie bioadhezji	
	aminokwasy, wodorotlenek potasu, wodorotlenek sodu, wodorowęglan sodu; aminy organiczne, np. trietyloamina	zmniejszenie polimeryzacji karbomeru	rozdzielanie faz
	mocne kwasy i zasady, silne elektrolity, fenole	zmniejszenie lepkości karbomeru	
Kwas solny	alkalia	reakcja egzotermiczna	może dochodzić do zmiany aktywności leków termolabilnych rozgrzanie próbki
	metale	wydzielanie wodoru	widoczne pęcherzyki gazu
Kwas benzoesowy	mentol	tworzy mieszaninę eutektyczną	
	silne kwasy	ulega wytrąceniu w postaci osadu	możliwy szybszy rozwój drobnoustrojów
	w obecności zasad lub substancji reagujących zasadowo, (podwyższenie pH)	ulega zobojętnieniu, osłabienie aktywności	
	skrobia ziemniaczana oraz pszeniczna	tworzy kompleks z amylozą	osłabienie siły działania
	kaolin	obniżenie właściwości konserwujących	
	zawiesiny	zmniejszenie stabilności zawiesiny (dysocjacja kwasu i adsorpcja anionu benzoesowego na zawieszonych cząstkach substancji czynnej prowadzi do zmiany ładunku powierzchniowego)	
	azydek sodu	zwiększenie stabilności podczas przenikania przez skórę	
	rozpuszczalniki niepolarne	dimeryzacja kwasu	
	protamina	nasilenie właściwości przeciwbakteryjnych	
	kwas cytrynowy, octan sodu	zwiększenie rozpuszczalności kwasu, benzoesowego	
EDTA	środki konserwujące zawierające metale, np. z tiomersal	powoduje ich unieczynnienie	brak działania ochronnego
	substancje silnie utleniające	inaktywacja EDTA	
	metale dwu- i trójwartościowe	rozpuszczalne kompleksy	
Alkohol cetylowy	substancje silnie utleniające	inaktywacja	rozdzielanie faz, skrócenie terminu przydatności leku
	ibuprofen	mieszanina eutektyczna	
Alkohol stearylowy	substancje silnie utleniające, silne kwasy	inaktywacja substancji czynnych	zmniejszenie lepkości układu
	cynk, sole wapnia	wysuszenie lub zbrzylenie pozostałych postaci leku	zmiana struktury maści
Kwas stearylowy	wodorotlenki metali	zmiana pH, reakcje zobojętniania	
	naproksen		
	zasady, związki redukujące i utleniające		

wynika, że w przypadku sporządzania leku recepturowego o przewidywanym działaniu diermalnym stężenie leku w podłożu może osiągać 25% (w/w) [1, 2]. Jednak zastosowanie tak wysokiego stężenia leku może prowadzić do jego przedawkowania w sytuacji braku kontroli nanoszonej ilości emulsji, co może być potraktowane jako jego wada [22].

Badana baza może wspomagać leczenie, a jej konsystencja zapewni przyjemne doznania sensoryczne podczas aplikacji. Łatwość zmywania

z powierzchni skóry zmienionej chorobowo pozwoli na uniknięcie dodatkowego jej podrażnienia. Nowe podłoże jest podłożem o pH zbliżonym do pH naturalnej bariery ciała ludzkiego. Zastosowane składniki powinny poprawiać właściwości sensoryczne, organoleptyczne i higieniczne skóry.

Założenia teoretyczne i ogólne wytyczne mogą być podstawą prognozowania wprowadzenia substancji leczniczej do nowego podłoża, jednak działania te powinny być poparte dalszymi pracami doświadczalnymi.

## Wnioski

1. Nowe podłoże recepturowe jest bazą kremową, a zastosowany w nim kompleks liposomów może stanowić nośnik leków dostarczanych do krążenia ogólnego przez skórę. W celu wprowadzenia substancji leczniczej do opisywanej bazy możliwe jest użycie odpowiednich rozpuszczalników organicznych i nieorganicznych.
2. Cechy hydro- i liofilowe podłoża wpływają w sposób zasadniczy na możliwość wprowadzenia substancji czynnej po wcześniejszym rozpuszczeniu w rozpuszczalniku kompatybilnym z jedną z dwóch faz.
3. Pentravan® może wywierać działanie łagodzące, nawilżające i ochronne ze względu na unikatowy skład podłoża.

Otrzymano: 2017.08.07 · Zaakceptowano: 2017.08.29

## Piśmiennictwo

1. Katalog produktów 2016. Surowce farmaceutyczne do receptury aptecznej. Fagron.
2. Bourdon F., Lecoœur M., Leconte L., Ultré V., Kouach M., Odou P., Vaccher C., Foulon C. Evaluation of Pentravan®, Pentravan® Plus, Phytobase®, Lipovan® and Pluronic Lecithin Organogel for the transdermal administration of antiemetic drugs to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting at the hospital. *Int. J. Pharm.* 2016, 515: 774–787.
3. Kirilov P., Tran V.H., Ducrotte-Tassel A., Salvi J.P., Perrot S., Haftek M., Boulieu R., Pirot F.: Ex-Vivo percutaneous absorption of enrofloxacin: Comparison of LMOG organogel vs. pentravan cream. *Int. J. Pharm.* 2016, 498: 170–177.
4. Moran-Valero M.I., Ruiz-Henestrosa V.M., Pilosof A.M.: Synergistic performance of lecithin and glycerol monostearate in oil/water emulsions. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2017, 151: 68–75.
5. Tay B.Y., Yung S.C., Teoh T.Y.: Determination and confirmation of isopropyl p-toluenesulfonate in cosmetics by HPLC-diode array detector method and GC-MS. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2016, 38(6): 627–633.
6. Yarramraju S., Akurathi V., Wolfs K., Van Schepdael A., Hoogmartens J., Adams E.: Investigation of sorbic acid volatile degradation products in pharmaceutical formulations using static headspace gas chromatography. *J. Pharmaceut. Biomed.* 2007, 44(2): 456–463.
7. Ducrotte-Tassel A., Kirilov P., Salvi J.P., Tran V.H., Dore V., Marignac G., Pignon C.P., Perrot S., Boulieu R.: Ex-vivo permeation of enrofloxacin through shed skin of *Python molurus bivittatus*, as evaluated with a Franz cell. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 2016, 36: 89–94.
8. Matysova L., Zahalkova O., Klovrvzova S., Sklubalova Z., Solich P., Zahalka L.: Development of a Gradient HPLC Method for the Simultaneous Determination of Sotalol and Sorbate in Oral Liquid Preparations Using Solid Core Stationary Phase. *J. Anal. Methods Chem.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/806736>.
9. Yehye W.A., Rahman N.A., Ariffin A., Abd Hamid S.B., Alhadi A.A., Kadir F.A., Yaeghoobi M.: Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): a review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 101: 295–312.
10. Ma Q., Zhang Y., Critzer F., Davidson P.M., Zhong Q.: Quality attributes and microbial survival on whole cantaloupes with antimicrobial coatings containing chitosan, lauric arginate, cinnamon oil and ethylenediaminetetraacetic acid. *Int. J. Food Microbiol.* 2016, 235: 103–108.
11. Montalvo G., Pons R., Zhang G., Díaz M., Valiente M.: Structure and phase equilibria of the soybean lecithin/PEG 40 monostearate/water system. *Langmuir*, 2013, 29(47): 14369–14379.
12. Gupta N.V., Gowda D.V., Balamuralidhara V., Khan M.S.: Preparation and Comparative Bioavailability Studies of Indomethacin-Loaded Cetyl Alcohol Microspheres. *J. Pharm. (Cairo)*. 2013; Article ID 109837, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/109837>.
13. Broecke K.V., Zimerson E., Bruze M., Goossens A.: Severe allergic contact dermatitis caused by a rubber glove coated with a moisturizer. *Contact Dermatitis.* 2014, 71(2): 117–119.
14. Čizinauskas V., Elie N., Brunelle A., Briedis V.: Fatty acids penetration into human skin ex vivo: A TOF-SIMS analysis approach. *Biointerphases.* 2017; doi: 10.1116/1.4977941.
15. Rowe R., Sheskey P.J., Quinn M.E.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009: 61–63, 75–76, 110–113, 155–156, 290–292, 308–309, 348–351, 385–387, 554–556, 579–580, 619–620, 672–674, 697–701.
16. Tunesi M., Prina E., Munarin F., Rodilossi S., Albani D., Petrini P., Giordano C.: Cross-linked poly(acrylic acids) microgels and agarose as semi-interpenetrating networks for resveratrol release. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2015, 26(1): 5328.
17. Shi Y.H., Zhou L.T., Zhang C.X., Li Y.Z., Zhang J.Z., Zhou H.M., Li Y.G., Liu T., Zhang L.L., Sun L.N., Chen Z.: Effects of carbomer eye drops in combination with orthokeratology lens in treating adolescent myopia. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2016, 30(4): 1029–1033.
18. Lima T.C., Ferreira A.R., Silva D.F., Lima E.O., de Sousa D.P.: Antifungal activity of cinnamic acid and benzoic acid esters against *Candida albicans* strains. *Nat. Prod. Res.* 2017, 20: 1–4.
19. Ramanauskienė K., Zilius M., Kancauskas M., Juskaite V., Cizinauskas V., Inkeniene A., Petrikaite V., Rimdeika R., Briedis V.: Modeling and biopharmaceutical evaluation of semisolid systems with rosemary extract. *Acta Pol. Pharm.* 2016, 73(1): 153–161.
20. Marszałł L.: Receptura apteczna półstałych postaci leków do stosowania na skórę Teoria i Praktyka. Wydawnictwo Farmapress. Czasopismo Aptekarskie Warszawa 2015: 115–136.
21. Pentravan® <https://www.fagron.com/en/product-innovations/pentravanr-0>.
22. Polonini H.C., Brandão M.A.F., Ferreira A.O., Ramos C., Raposo N.: Evaluation of Percutaneous Absorption Performance for Human Female Sexual Steroids into Pentravan Cream. *Int. J. Pharm. Compd.* 2014, 18 (4): 332–340.