

Lipidy v technologii léčivých a kosmetických přípravků

PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.,
doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.,
doc. Kristina Ramanauskienė, Ph.D.,
Zenona Kalvėnienė, Ph.D.

S lipidy jako pomocnými látkami se setkáváme v technologii výroby léků a kosmetik v širokém měřítku. Buď se jedná o konstitutivní pomocné látky nebo látky stabilizující disperzní systémy a látkové složení přípravků. Pomocné látky s funkcí konstitutivní, tj. vehikula, jsou látky nebo směsi látek, které vytvářejí, konstituují strukturu a formu přípravku, přizpůsobují přípravek tvarem, konzistencí, fyzikálními, chemickými a fyzikálně-chemickými vlastnostmi místu aplikace nebo aplikační cestě. Umožňují technologické přetvoření léčiva v galenický přípravek a lék, umožňují podání, jakož i působení léčiva, popř. působení léčiva záměrně regulují. Látky konstitutivní se podílejí na skupenství, tvaru a morfologii přípravku. Stabilizující pomocné látky se přidávají do léčivého přípravku k zajištění stálosti jeho fyzikálních a chemických vlastností.
Klíčová slova: lipidy, oleje, tuky, vosky, mastné kyseliny, mastné alkoholy.

Lipidy se používají v klasických lékových formách, jako jsou roztoky, emulze, suspenze, masti, krémy, gely, pasty a tuhé léky, ale též tvoří základ řady nových lékových forem jako jsou mikro a nanoformy – lipozomy (obrázek 1), kubozy (obrázek 2), nanovesikuly, tuhé lipidové nanočástice, které zvyšují účinnost a bezpečnost léčiv (7, 8, 15, 16). Znalosti fyzikálních a chemických vlastností lipidů umožňují jejich efektivní využití při formulaci a výrobě léčivých přípravků, čímž lze např. předejít možným interakcím lipidů s léčivými a dalšími pomocnými látkami nebo s buněčnými složkami a následně tak pozitivně ovlivnit biologickou dostupnost (18).

Lipidy jako přírodní látky živočišného a rostlinného původu, liší se navzájem funkčně a chemicky, mají jednu společnou vlastnost, a to hydrofobnost, která jim umožňuje rozpouštět se v organických rozpouštědlech, nikoliv však ve vodě. V biologických systémech zastávají řadu nezbytných funkcí; jsou bohatým zdrojem energie a uhlíku pro syntézu buněčných složek. Tuk obalující některé živočišné orgány chrání před mechanickým poškozením, v podkoží slouží jako termizolační vrstva. Lipidy jsou součástí ochranné hydrofobní vrstvy povrchů rostlin a živočišných těl, kde zabraňují ztrátám vody, nadměrnému smáčení a napadení mikroorganismy. Jsou též

významnými stavebními kameny biologických membrán (obrázek 3).

Po chemické stránce se jedná především o **estery vyšších nasycených a nenasycených mastných kyselin**. Lze je dělit na **lipidy jednoduché**, obsahující pouze mastnou kyselinu a alkohol (kam se řadí oleje, tuky a vosky), **složené lipidy**, obsahující další složku, jako je např. cukr u fosfolipidů a sfingolipidů, dále na **steroidy** (steroly) a další (2, 19, 20).

LIPIDY JEDNODUCHÉ

Pro zjednodušení jsou v této skupině uvedeny i základní složky lipidů, tj. jednotlivé mastné kyseliny a mastné alkoholy.

Mastné kyseliny

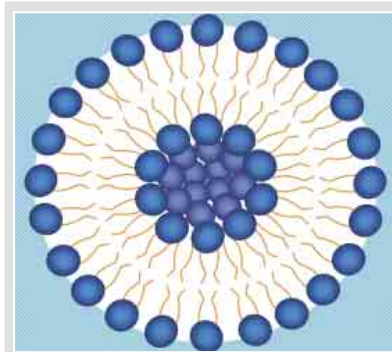
V přírodě se nachází více než 100 mastných kyselin, obvykle v esterifikované formě jako součást jiných lipidů. Převážná většina přírodních mastných kyselin jsou nerozvětvené alifatické kyseliny se sudým počtem atomů uhlíku. Jsou buď nasycené, nebo obsahují jednu až čtyři dvojné vazby. Příkladem jsou kyselina myristová, palmitová, palmitoolejová, stearová, olejová, linolová, arachidonová a další. Mastné kyseliny jsou ve vodě nerozpustné molekuly, které se v buňkách ve volné

formě běžně nevyskytují, ale jsou spojeny prostřednictvím své karboxylové skupiny s jinými molekulami. Nejpočetnější skupinou takových látek jsou lipidy, tedy estery vyšších mastných kyselin a alkoholů nebo jejich derivátů (8, 19).

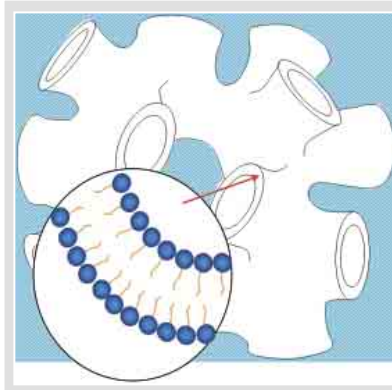
Mastné kyseliny se používají ve farmácii a kosmetice k tvorbě mýdel, účinkují jako koemulgátory nebo rozpouštědla. Pro tyto účely se dává přednost *kyselině stearové* a *olejové*. V krémech a locích se stearová kyselina používá v přebytku, čímž se při natření na pokožku dosáhne suchého matného efektu. *Kyselina behenová* se používá v šamponech k zajištění opalescence. Směs stearové, palmitové a olejové kyseliny má nižší bod tání než jednotlivé kyseliny a má velmi dobrou krystalickou strukturu, vhodnou pro topické polotuhé přípravky (13).

U mastných kyselin lze využít jejich okyselujícího efektu, kdy snížením pH působí synergicky s protimikrobními látkami. Působí též jako protimikrobní látky, a to více na grampozitivní bakterie než gramnegativní, jako např. *kyselina laurová* a *palmitoolejová*. Některé estery mastných kyselin mají inhibiční účinek v širší oblasti pH než samotné kyseliny, ze kterých jsou připraveny. Této protimikrobní aktivity kyselin a jejich esterů se využívá v přípravcích neobsahujících protimikrobní konzervační látky (self preserving product). Protimikrobní akti-

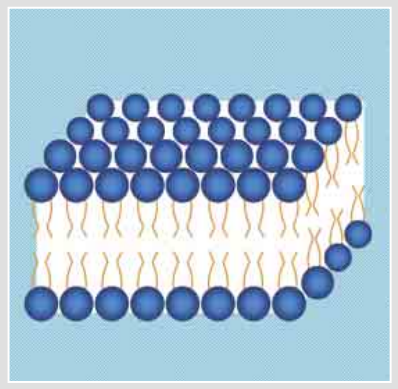
Obrázek 1. Stěna lipozomu tvořená lipidovou dvojvrstvou (11)



Obrázek 2. Uspořádání lipidů v kubické kapalně fázi tvořící kubozy (3)



Obrázek 3. Lipidová dvojvrstva – základní stavební struktura biomembrán (2)



vita a spektrum aktivity těchto látek se zvyšuje snížením pH a přítomností chelatotvorných látek nebo antioxidantů. Mastné kyseliny s nižší molekulovou hmotností jako *propionová*, *kaprylová*, *undecylenová* mají vlastní antifungální vlastnosti (5, 9).

Mastné alkoholy

Vyšší alifatické mastné alkoholy se nalézají jako estery v přírodních olejích, tucích a voscích.

Používají se v lékopisu uvedené *cetylalkohol*, *cetylstearylalkohol*, *stearylalkohol*, dále *oleylalkohol*, *laurylalkohol*, *myristylalkohol*, *ricinoleylalkohol*. Jsou součástí emulzí, krémů, pěn; po jejich aplikaci je kůže na omak jemná, hebká a hladká. Nejsou sice dobrými primárními emulgátory, ale tvoří velmi důležitou součást komplexních emulgátorů, jako je tomu např. u lékopisného *cetylstearylalkoholu emulgujícího typu A a B*. Používají se v tabletovinách jako kluzné látky. V kosmetice jsou součástí rtěnek, využívá se jejich změkčujících vlastností např. ve spojení s močovinou. Do této skupiny řadíme též alkoholy tuků z ovčí vlny, které jsou velmi dobrým emulgátorem, mnohem slabší emulgační vlastnosti se projevují u tzv. *arachidylalkoholu*, řazeného mezi eikozanoly (14).

Oleje a tuky

Jsou to estery vyšších mastných kyselin (např. olejové, linolové, palmitové, stearové, arachové, lignocerové a myristové) s glycerolem, které podle stupně substituce mastnými kyselinami tvoří mono-, di-, triglyceridy. Podle zastoupení jednotlivých mastných kyselin se jedná o látky s různou konzistencí: *oleje* obsahují nasycené mastné kyseliny a jsou nejtužší, *tuky* s obsahem nasycených a nenasycených

mastných kyselin jsou polotuhé a *oleje* s převážně nenasycenými mastnými kyselinami mají tekutou konzistenci. Používají se jak přírodní, tak syntetické produkty (4, 6, 19).

Oleje a tuky slouží ve farmacii jako nosiče léčiva, emolienty, vehikula a spolubilizátory v perorálních, topických a injekčních přípravcích. Obdobné využití je i v kosmetice. V lékopisu se uvádí jako *oleje čištěné* (např. olivový, mandlový, sójový a slunečnicový), *panenské* (jako jsou olivový, mandlový a ricinový) a *hydrogenované*.

Hydrogenované oleje

Hydrogenované oleje se vyrábí katalytickou hydrogenací, tj. nasycením dvojných vazeb mastných kyselin, čímž se změní fyzikální a chemické vlastnosti, především bod tání, skupenství a stálost. Tato úprava se provádí z důvodu nevhodné vlastnosti přirozených olejů a tuků, totiž jejich malé stálosti dané obsahem nenasycených mastných kyselin, které způsobují žluknutí. Nevýhodou hydrogenovaných olejů je však velká citlivost na tepelné a mechanické zpracování. Když se zahřejí na teplotu vyšší, než je jejich teplota tání, tuhnou po ochlazení na hmotu s teplotou tání a viskozitou vyšší, než měl tuk před zahřátím. Podobné změny může vyvolat intenzivní míchání a mletí. Hydrogenované oleje obsahují určitý podíl monoglyceridů, které zvyšují jejich emulgační schopnosti. Hydrogenované oleje se používají k dosažení jemné krémové struktury jako změkčující základy pro krémy a locia, kluzné látky při výrobě tablet, zahušťovadla olejů, do rtěnek a tyčinek s antiperspiračními účinky. Lékopisným příkladem ztužených olejů je např. *hydrogenovaný olej bavlníkový, podzemnicový a sójový*.

Ztužené tuky

Ztužené tuky jsou směsí mono-, di- a triacylglycerolů, které se získávají esterifikací mastných kyselin přírodního původu nebo transesterifikací tuků přírodního původu.

Výchozími produkty jsou především kokosový a palmojádřový olej. Při esterifikaci se olej hydrolyticky štěpí na alifatické kyseliny a glycerol. Směs získaných kyselin se hydrogenuje, aby byly odstraněny nenasycené složky. Hydrogenované kyseliny se podrobují frakcionaci a jejich vybraný podíl se opět katalyticky esterifikuje glycerolem. Stěžejním využitím ztužených tuků jsou základy pro čípky a vaginální kuličky, uplatňují se i při výrobě mikroforem např. pelet (10). V lékopisu se uvádí pod názvem *tuk ztužený*.

Vosky

Jsou to estery vyšších mastných kyselin (např. laurové, myristové a palmitové) a primárních, případně sekundárních alifatických alkoholů (např. karnaubylalkoholu, cerylalkoholu a myricylalkoholu). Vyskytují se jako přírodní nebo syntetické produkty.

Používají se jako emulgátory v topických polotuhých přípravcích, ke zvýšení viskozity v mastech, emulzích jako leštiva ve výrobě dražé. Lékopisným příkladem mohou být *bílý, žlutý, karnaubský vosk a tuk z ovčí vlny*.

Tuk z ovčí vlny (Adeps lanae) je označení Evropského lékopisu pro směs esterů vyšších mastných kyselin s vyššími alkoholy, takže po chemické stránce se jedná o vosk, nikoliv o tuk. Tuk z ovčí vlny se používá jako emulgující masťový základ, emulgátor, který absorbuje přibližně dvakrát více vody, než činí jeho hmotnost (vodné číslo je přibližně 185,6). Je výborným emolientem. Emulze v/o s 25 % vody je oficiální pod názvem *lanolin* (Adeps lanae cum aqua), přičemž kosmetická literatura označuje jako lanolin samotný tuk z ovčí vlny bez obsahu vody. Dále jsou to *alkoholy tuků z ovčí vlny* (Alcoholes adipis lanae), používané jako emulgující masťový základ, stabilizátor v krémech, lociích a látka se změkčujícími účinky. Uvádí se též *tuk z ovčí vlny hydrogenovaný* (Adeps lanae hydrogenatus). Mimo tyto látky se používají další deriváty jako *tekutý tuk z ovčí vlny* (Liquid Lanolin), používaný jako emolient, emulgátor, mající velmi dobrou schopnost absorbovat se do kůže. Používá se v lociích, krémech, šamponech, koupelových olejích a vlasových přípravcích. V lékopisech USP, BP, DAB je uveden *tuk z ovčí vlny s nízkým obsahem pesticidů* (Low-Pesticide Lanolin). *Tuk z ovčí vlny v podobě tuhé látky* (Hard Lanolin) se používá do rtěnek, vlasových krémů a locií na úpravu konzistence a stability (1, 5).

Mezi vosky patří i *vorvaňovina* (Cetaceum), která se získává z tekuté směsi tuků a vosků, označované jako spermacetátový olej, nacházející se v lebce vorvaňů, z něhož se při ochlazení na 5 °C vyloučí 10–30 % vorvaňoviny, která se dále zpracovává. Vorvaňovina se skládá převážně z esteru kyseliny pamitové s cetylalkoholem (cetyl-palmitát) a samotná nemá emulgační schopnosti. Používá se na úpravu konzistence masťových základů, polomastných a mastných krémů, emulzí, rtěnek a líčidel. Vorvaňový olej je příkladem tekutého vosku, což je olejovitá tekutina zvláštní žlutožluté barvy, značně řidší než rostlinné oleje. Získává se z lebečních dutin některých druhů vorvaňů nebo vyvážení velmi



tučného vorvaního masa. Tento olej – vosk má značné emulgační vlastnosti. Svým složením jeví afinitu k pokožce, používá se do krémů a pleťových mlék. Z důvodu ochrany vzácných živočichů se vorvaňovina nahrazuje polosyntetickými vosky.

Syntetické deriváty mastných kyselin a mastných alkoholů

Jedná se o semisyntetické a syntetické triglyceridy, což jsou látky, které na rozdíl od přírodních olejů a tuků mají přesněji definované složení, jež závisí na použitých přírodních nebo syntetických mastných kyselinách esterifikovaných glycerolem. Uplatňují se např. triglyceridy kyseliny kaprylové, kaprinové, linolové a stearové. Vlastnosti syntetických esterů závisí na celé řadě faktorů, jako je délka uhlodíkových řetězců uvedených složek, stupeň nenasycenosti nebo přítomnost rozvětveného řetězce (5).

**Estery vyšších mastných kyselin a jed-
nomocných alkoholů** se používají místo přírodních rostlinných olejů, tuků, vosků a uhlodíků jako emolienty, rozpouštědla, látky zvyšující viskozitu v topických přípravcích, zlepšující penetraci a resorpci léčiv, fixativy a látky zvyšující lesk. Mohou zlepšovat fáze chování některých neiontových tenzidů, mohou být součástí nanočástic (17, 18). Příkladem jsou *metyl-stearát*, *butyl-stearát*, *izopropyl-myristát* (ČL), *izopropyl-palmitát* (ČL), *izopropyl-stearát*. Dále je to *etyl-oleát*, který se používá jako rozpouštědlo pro steroidní hormony, injekční roztoky antibiotik a vitamínů (10).

Estery vyšších mastných kyselin (alifatických) a vyšších alifatických alkoholů (cetyl-palmitát, ceryl-palmitát, myricyl-palmitát, myricyl-ceroát) jsou v přírodě součástí vosků, jako je např. vorvaňovina, včelí, kar-naubský vosk a další. *Cetyl-palmitát* (ČL) se používá jako látka upravující viskozitu v krémech, mastech, emulzích, mastných make-upech a rtěnkách (5).

Estery vyšších mastných kyselin a vícemocných alkoholů mají široké použití především jako emulgátory, koemulgátory, smáčedla, lubrikanty, látky poskytující v šamponech perleťový a opalizující vzhled. Mezi glykolové estery patří např. *glykol-stearát*, *diglykol-stearát*, k monoacylglycerolům se řadí např. *glycerol-monostearát 40–50* (ČL), *glycerol-monoleáty* (ČL), k diacylglycerolům např. *glycerol-dilaurát* a *glycerol-distearát* (ČL). Polyglycerylestery jsou zastoupeny např. *polyglyceryl-3-monoleátem*. Mezi *oxyetylenované glyceridy* patří např. *glyceromakrogol-stearáty* (ČL), *glyceromakrogol-lauráty* (ČL) nebo *glyceromakrogol-ricinoleát* (ČL).

Další významnou skupinu tvoří **estery sacharózy s mastnými kyselinami**, např. *sacharóza-distearát*, *sacharóza-palmitát*, které se používají především jako emulgátory a smáčedla (13).

LIPIDY SLOŽENÉ

Fosfolipidy

Jsou látky patřící do skupiny glycerofosfatidů (glycerofosfolipidů), které tvoří základní složku biologických membrán a hrají významnou úlohu při transportu tuků. Nejčastějším typem těchto lipidů jsou u většiny buněk fosfatidylcholin (lecitiny), což jsou sloučeniny kyseliny fosforečné, cholinu a dvou molekul vyšší alifatické kyseliny. Komerční fosfolipidy jsou z technologického hlediska významné pro výrobu lékových mikroforem – lipozomů a jako látky dispergující, emulgující a stabilizující. V kosmetice se používají ve vlasových přípravcích a proti vráskám. Synergicky působí s konzervačními látkami, jejich antioxidační vlastnosti umožňují zpomalovat proces žluknutí rafinovaných olejů (8).

Sfingolipidy

Odvozují se od sfingosinu, resp. jeho amidu ceramidu, který slouží především k tvorbě složitějších sloučenin, jako jsou sfingomyeliny,

cerebrosidy a gangliosidy. Sfingolipidy jsou hojně zastoupeny v membránách mozkových buněk, v míše, ledvinách a vaječném žloutku. Ceramidy přítomné v kůži ovlivňují propustnost kožní bariéry a množství vody zadržované v rohové vrstvě. Nedostatek ceramidů způsobuje suchost kůže. V kosmetice se používají komerčně dostupné ceramidy do hydratačních a vlasových prostředků (8, 12).

STEROIDY

Patří do skupiny biologicky významných látek označovaných jako isoprenoidy, kam se dále řadí např. terpeny a karotenoidy.

Cholesterol

Řadí se mezi steroidy, jejichž základní skelet tvoří tetracyklický uhlodíkový steran. Cholesterol je součástí membrán především živočišných buněk a zároveň je prekurzorem pro biosyntézu dalších biologicky významných steroidů, jako jsou žlučové kyseliny, pohlavní hormony a vit. D. V technologiích se používá jako významný emulgátor v krémech a locích, uplatňuje se při výrobě lipozomů (8).

Ze stručného přehledu pomocných látek patřících do skupiny lipidů je patrné, že jsou široce používány při výrobě léků a kosmetik, a znalosti jejich fyzikálních a chemických vlastností jsou předpokladem pro získání stabilních a léčivých (účinných) přípravků.

*Příspěvek vznikl za finančního přispění
MŠMT v rámci účelové podpory řešení
programového projektu výzkumu a vývoje
EI3694 s identifikačním kódem OE 236.*

PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: chalupovaz@vf.u.cz

Literatura

1. Banham A. Lanolin and its derivatives. In Chemistry and manufacture of cosmetics. Vol. III. Carol Stream: 2002, 559–574.
2. Benda V, Babůrek I, Kotrba I. Základy biologie. Praha: VŠCHT 2005: 167 s.
3. Bhansali S, Dabbs DM. Research: Surfactant templated Mesoscopic ceramics. http://www.princeton.edu/~cml/html/research/templated_ceramics.html 5. 9. 2007.
4. Biologické polymery. <http://puntilik.sweb.cz/bioch.html> 3. 7. 2007.
5. Carson J, Gallagher KF. Emollient esters and oils. In Conditioning agents for hair and skin. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999: 111–137.
6. Description of the various natural lipids. <http://www.cyberlipid.org/cyberlip/desc0004.htm> 3. 4. 2007.
7. Esposito E et al. Cubosomes dispersions as delivery systems for percutaneous administration of indomethacin. Pharmaceutical Research 2005. <http://www.springerlink.com/content/I572335432870t64/fulltext.html> 17. 9. 2007.
8. Hatziantoniou S et al. Pharmacological activity of natural lipids on skin barrier disruption model. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=PubMed&dopt=Ab...> 13. 4. 2007.
9. Kabara JJ. Fatty acids and esters as multifunctional components. In: Preservative-free and self-preserving cosmetics and drugs. New York: Marcel Dekker, Inc. 1997: 119–137.
10. Komárek P, Rabišková M et al. Technologie léků. Praha: Galén 2006: 399 s.

11. Lasic DD. Liposomes and Niosomes. In surfactants in cosmetics. New York: Marcel Dekker, Inc. 1997: 263–283.
12. Michniak BB, Wertz PW. Ceramides and lipids. In Handbook of Cosmetic science and technology. New York: Marcel Dekker, Inc. 2001: 361–367.
13. Schlossman ML. Fatty acids and derivatives. In Chemistry and manufacture of cosmetics. Vol.III. Carol Stream: 2002, 417–441.
14. Schlossman ML. Higher fatty alcohols. In Chemistry and manufacture of cosmetics. Vol. III. Carol Stream: 2002; 447–456.
15. Schlossman ML. Phospholipids. In Chemistry and manufacture of cosmetics. Vol. III. Carol Stream: 2002: 757–759.
16. Spicer PT. Progress in liquid crystalline dispersions: Cubosomes. Current opinion in colloid and interface science. 2005; 10: 274–279.

17. Sulaiman A et al. Phase behavior of Oleyl Oleate with nonionic Surfactants. Journal of Dispersion science and Technology 2005; 6(2): 689–691.
18. Villalobos-Hernández JR, Müller-Goymann CC. Physical stability, centrifugation tests, and entrapment efficiency studies of caurnaba wax-decyl oleate nanoparticles used for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2006; 2(63): 115–127.
19. Weiner AL. Lipids in pharmaceutical dosage forms. In Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol. 8. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993: 417–476.
20. Wikipedia, The free encyclopedia. Lipid. <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid>. 9. 3. 2007.