

Мягкие лекарственные формы для наружного применения

Маттиас Спрингфелтер (Matthias Springfelter), старший научный сотрудник по разработке лекарственных форм компании Resipha[®] Pharmaceutical Development AB (Сольна, Швеция), рассказал Аделине Сью, журнал *Pharmaceutical Technology* (www.pharmtech.com), о преимуществах и важнейших критериях в разработке лекарственных форм для наружного применения

Преимущества препаратов для наружного применения в сравнении с другими лекарственными формами

Вероятно, наиболее очевидным преимуществом является возможность местного лечения препаратами для наружного применения целого ряда дерматологических патологий при незначительном воздействии на организм в целом. Действующее вещество в высокой концентрации попадает непосредственно на участок, где требуется воздействие лекарственного средства, при этом риск развития нежелательных побочных эффектов минимален. Пациентам легко использовать препараты для наружного применения, кроме того, увлажняющий эффект таких лекарственных форм, как кремы и

мази, может быть дополнительным преимуществом при некоторых заболеваниях кожи.

Трансдермальные системы доставки представляют собой альтернативный способ систематического приема различных лекарственных средств, преимуществом которого является минимальный риск снижения активности или возникновения нежелательных изменений в результате пресистемного метаболизма. Могут быть разработаны трансдермальные системы доставки с пролонгированным всасыванием или с контролируемым высвобождением определенных лекарственных средств, которые удобно использовать для введения обезболивающих средств, никотина и гормональных препаратов.

Механизмы всасывания лекарственных средств через кожный барьер и их влияние на разработку лекарственных препаратов для наружного применения

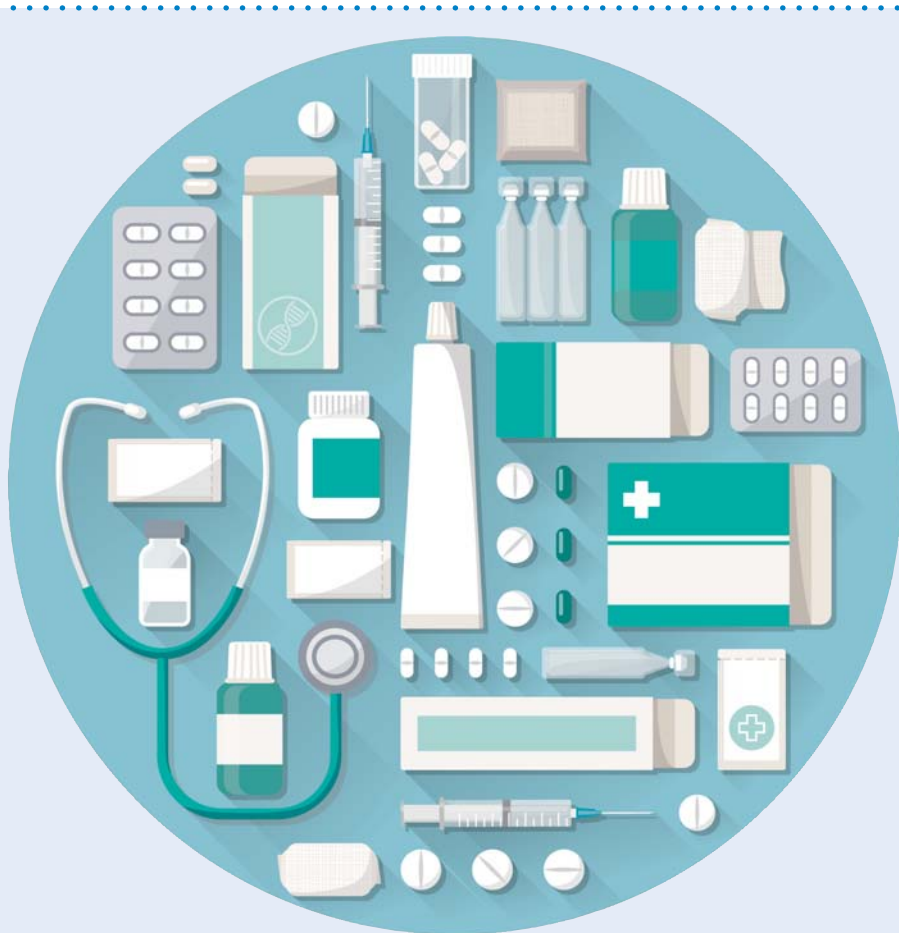
Человеческая кожа функционирует как эффективный барьер, защищающий от воздействия окружающей среды. Обеспечение достаточной степени всасывания лекарственных веществ может вследствие этого доказать перспективность многих молекул. Для того чтобы лекарство достигло органа-мишени или всосалось в кровеносную систему, через наружный слой эпидермиса, роговой слой и эпидермис должно проникнуть достаточное его количество. Даже при наличии нескольких способов проникновения, таких как

волосяные фолликулы, потовые железы и активные механизмы доставки, наиболее важным механизмом всасывания лекарственных средств является пассивная диффузия. Скорость диффузии в значительной степени зависит от свойств молекулы лекарственного вещества. Тем не менее специалисты по разработке лекарственных форм могут использовать целый ряд методов для оптимизации всасывания лекарств.

Молекулы небольшого размера и относительно лиофильные молекулы с большой степенью вероятности будут без труда всасываться в кожу, и этот аспект необходимо учитывать при выборе потенциального лекарственного вещества. Иногда есть возможность модифицировать свойства лекарственного вещества или, как вариант, выбирать пролекарство, доставка которого происходит в неактивной форме и которое лучше соответствует этим критериям. Выбор основы зависит от свойств лекарственного вещества, таких как профиль растворения и коэффициент распределения, химический потенциал лекарственного вещества должен быть максимальным. Еще один важный фактор – проницаемость кожи. Скорость проникновения можно повысить путем увеличения гидратации кожи, например, при помощи окклюзивного носителя или пластыря. Было изучено большое количество усилителей всасывания, которые повышают абсорбцию лекарственного средства путем временного увеличения проницаемости кожи, однако существуют некоторые ограничения в их использовании из-за раздражения кожи или токсичности.

Основные компоненты препаратов для наружного применения

Состав препаратов для наружного применения зависит от лекарственной формы. Он может быть очень простым: активный ингредиент, растворенный в растворителе с добавлением некоторых веществ, таких как



Информационная справка: мягкие лекарственные формы, их классификация и свойства

В настоящее время существует несколько общепринятых классификаций лекарственных форм, в основу которых положены различные принципы: агрегатное состояние веществ, путь введения, способ применения и др.

Все лекарственные формы по агрегатному состоянию делят на четыре группы: твердые, жидкие, мягкие, газообразные.

Мягкие лекарственные средства (МЛС) в большинстве случаев являются сложными гетерогенными дисперсными системами и имеют специфические реологические свойства. Качество, эффективность и безопасность этих лекарственных средств зависят от типа и состава основы-носителя, дисперсного состояния лекарственных веществ, эффективности консерван-

тов, условий производства, хранения и т.п. Поэтому очень важными являются общие требования к качеству МЛС, которые регламентируются в общих фармакопейных статьях.

МЛС для местного применения (Unguenta) должны быть однородными по внешнему виду и обладать специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения. Они предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки и оказывают либо местное терапевтическое, смягчающее или защитное действие, либо общее лечебное действие при проникновении лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки. МЛС для местного применения имеют неньютоновский

тип течения и могут характеризоваться определенной структурной вязкостью, псевдопластическими, пластическими и тиксотропными свойствами.

МЛС обычно содержат активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) и вспомогательные вещества, которые должны быть равномерно распределены в лекарственной форме. Вспомогательные вещества образуют простую или сложную основу, которую производят отдельно или получают в процессе изготовления МЛС. Основа в зависимости от ее состава может оказывать влияние на биодоступность и терапевтическое действие лекарственного вещества.

В зависимости от консистенции, степени вязкости и упругости к **мягким лекарственным формам** можно отнести следующие:

- мази (Ointments);
- кремы (Creams);
- гели (Gels);
- пасты (Pastes);
- линименты (Liniments);
- суппозитории (Suppositorium);
- пластыри (Emplastra).



Мази

Мази – это мягкая лекарственная форма для местного применения, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. Они являются самой оптимальной лекарственной формой, в которой можно сочетать компоненты, различные по химической природе, агрегатному состоянию, назначению и биологической активности. Это объясняется тем, что в вязкой среде физико-химические

процессы (гидролиз, окисление и др.) протекают значительно медленнее.

Мази по типу основы разделяют на три группы: гидрофобные (липофильные), гидрофобные абсорбционные (эмульсионные) и гидрофильные.

- **Гидрофобные (липофильные) мази** приготовлены главным образом на углеводородных основах (вазелин, вазелиновое масло, парафин) и могут содержать другие липофильные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиакрилатоксаны). В их состав могут быть введены только незначительные количества воды или водных растворов. Гидрофобные мази при применении обладают окклюзионным (предотвращающим контакт с воздухом) эффектом, оказывают смягчающее действие, трудно смываются водой и не смешиваются с эксудатом.

- **Гидрофобные абсорбционные мази.** Абсорбционные мази являются гидрофобными, однако при втирании в кожу могут абсорбировать (эмульгировать) эксудат. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- гидрофобные основы, состоящие из углеводов и эмульгаторов типа вода-масло (вазелин и ланолин или спирты шерстного воска), в состав которых могут быть введены значительные количества воды или водных растворов с образованием эмульсии типа вода-масло;
- гидрофобные основы, которые являются эмульсиями типа вода-масло или масло-вода-масло (вазелин и водный ланолин). В их состав путем эмульгирования дополнительно может быть введена вода или водный раствор.

- **Гидрофильные мази**, как правило, являются гиперосмолярными, вследствие чего при применении могут абсорбировать значительное количество эксудата. Основы для них могут быть разделены на две группы:

буферные растворы, соразворитель и консерванты, необходимых для обеспечения надлежащего уровня растворимости и стабильности лекарственной формы. Для достижения желаемых реологических свойств в гели для наружного применения добавляют модификаторы вязкости, например, полимеры на основе целлюлозы или синтетические полимеры. Мази – это мягкие лекарственные формы, в которых лекарственное вещество растворено или диспергировано в мягкой мазевой основе, изготовленной из парафина или других углеводов. Эмульсии являются более сложными лекарственными формами, потому что состоят из двух жидких фаз, одна из которых диспергирована в другой; как правило, капли масла диспергированы в воде. Для получения физически и химически стабильных эмульсий часто необходим целый ряд вспомогательных веществ. Вода и одно или несколько органических соединений, таких как минеральные или растительные масла, образуют две жидкие фазы, а один или несколько эмульгаторов необходимы для того, чтобы эти две фазы не смешивались. Кроме того, стабильность эмульсии может быть улучшена путем добавления полимеров, увеличивающих вязкость водной фазы. Также обычно добавляют дополнительные вспомогательные вещества: буферные растворы, антиоксиданты и консерванты.

Основные принципы разработки составов для доставки лекарственных средств для наружного применения

Прежде всего выбор состава необходимо делать с учетом заболевания или патологического состояния, которое нужно вылечить, типа кожи, на которую предполагается наносить препарат, и свойств лекарственного вещества. Далее необходимо обеспечить возможность доставки достаточного количества лекарственного вещества к мишени действия, которая может быть расположена как на поверхности кожи, так и

в других органах. Возможно, понадобится оптимизировать всасывание лекарственного средства, например, путем корректировки типа основы или добавления усилителей всасывания. Также важно минимизировать раздражение кожи и токсичность.

Как правило, при разработке составов необходимо тщательно контролировать физико-химические свойства лекарственного препарата, осуществлять постоянный мониторинг стабильности активных ингредиентов, а также функциональных вспомогательных веществ, таких как консерванты или антиоксиданты. Для эмульсий и мазей важно предотвращать такие фазовые изменения, как разделение или растворение. Следует также принимать во внимание необходимость проведения контроля микробиологической чистоты лекарственных препаратов, особенно в составах, содержащих большое количество воды; в них часто необходимо добавлять консерванты. Рекомендовано корректировать вязкость и реологические свойства для обеспечения удобства в применении и придания приемлемых общих косметических свойств.

Выбор основы для лекарственных форм для наружного применения и влияние свойств лекарственного вещества на выбор основы

Выбор основы для лекарственных форм для наружного применения зависит от многих факторов, начиная со стабильности и совместимости, типа болезни и кожи, на которую препарат будет наноситься, и заканчивая биофармацевтическими факторами.

В целом лиофильные лекарственные формы, такие как мази и эмульсии, предпочтительнее использовать при лечении заболеваний, которые характеризуются сухостью кожи. Мази обычно применяют при сухой и шелушащейся коже, так как они обеспечивают увлажняющий эффект благодаря своим окклюзионным свойствам. Уси-

- водорастворимые основы, которые, как правило, содержат гидрофильные неводные растворители (полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль и др.) и водорастворимые полимеры в достаточных высоких концентрациях (полиэтиленгликоль 1500, проксанол 268 и др.);
- водосмываемые основы, которые, кроме водорастворимых полимеров и гидрофильных неводных растворителей, содержат липофильные вещества (высшие жирные спирты, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воски и др.). Эти основы, как правило, представляют собой эмульсии типа масло-вода и требуют наличия эмульгатора типа масло-вода.

Кремы

Кремы – это мягкая лекарственная форма для местного применения, которая представляет собой двух- или многофазные дисперсные системы. Их дисперсионная среда при заданных температурах хранения имеет, как правило, ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров. Поэтому кремы, в отличие от мазей, имеют менее вязкую консистенцию, хотя так же, как и мази, содержат в своем составе лекарственные вещества, масла, жиры и другие компоненты. Кремы – это мази мягкой консистенции, представляющие собой эмульсии типа масло в воде или вода в масле.

Кремы по составу разделяют на гидрофобные (жировые) и гидрофильные (эмульсионные).

- **Гидрофобные кремы** приготовлены на основе эмульсии вода-масло или масло-вода-масло, стабилизированной подходящими эмульгаторами. В гидрофобных кремах используется жировая основа (ланолин, вазелин, стеарин), к которой добавляются различные действующие лечебные вещества, такие как растительные масла, витамины, гормоны, рыбий жир, а в некоторых случаях – различные ароматические вещества или эфирные масла. Качество крема не

определяется его ароматом. В некоторых случаях ароматические вещества добавляют в кремы для подавления запаха жировой основы.

- **Гидрофильные кремы** приготовлены на основе эмульсии масло-вода или вода-масло-вода, стабилизированной подходящими эмульгаторами. К ним также относятся коллоидные дисперсные системы, состоящие из диспергированных в воде либо смешанных водно-гликолевых растворителях высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ.

Гели

Гели – это мягкая лекарственная форма для местного применения, представляющая собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которой обусловлены наличием гелеобразователей в небольших количествах. В этой лекарственной форме гелеобразователи дополнительно могут выполнять функцию стабилизаторов дисперсных систем: суспензий или эмульсий. Такие гели могут называться суспензионными гелями и эмульгельями соответственно. Гели являются особым видом мазей, которые обычно готовят на основе полимерных носителей, в результате чего они имеют вязкую консистенцию, способны сохранять форму и обладают упругостью и пластичностью.

Гели по типу дисперсных систем подразделяются на гидрофобные и гидрофильные.

- **Гидрофобные гели (олеогели)** готовятся на основах из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен, коллоидный кремния диоксид, алюминиевое или цинковое мыло и др.).
- **Гидрофильные гели (гидрогели)** готовятся на основах из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя (глицерин, пропиленгликоль, этиловый спирт) и гидрофильного гелеобразователя (карбомеры, производные целлюлозы).

Пасты

Пасты – это мягкая лекарственная форма для местного применения. Они представляют собой суспензии, содержащие значительные количества твердой дисперсной фазы (не менее 25 %), которая равномерно распределена в основе. В качестве основ для паст используются основы для мазей, кремов и гелей. В отличие от мазей, пасты содержат большее количество порошкообразных компонентов и поэтому имеют более густую консистенцию, что позволяет им дольше держиваться на поверхности.

Пасты представляют собой смесь жиров или жироподобных соединений и различных порошкообразных веществ. Основу пасты могут составлять ланолин, вазелин, глицерин, льняное, оливковое и другие растительные масла, а чаще всего – их смеси друг с другом. Если лекарственные вещества, входящие в состав пасты, составляют менее 25 %, то недостающее количество дополняют индифферентными порошками, такими как крахмал, тальк или цинка оксид. Пасты применяют главным образом в дерматологии как противовоспалительное подсушивающее средство для лечения пораженных мокнущих участков кожи, а также в стоматологии.

Линименты

Линименты (или жидкие мази) – это мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой густые жидкости или студенистые массы, плавящиеся при температуре тела и применяемые путем втирания в кожу. К ним могут быть отнесены мази, кремы, гели и пасты, которые обладают этим свойством.

По характеру дисперсной среды линименты делятся на следующие группы:

- жирные линименты, в которых содержатся жирные масла или жироподобные вещества (ланолин). Наиболее часто используют подсолнечное и льняное масло;
- спиртовые линименты, в которых содержатся спирт или настойки (чаще всего настойка перца стручкового), а также разные лекарственные вещества;

- вазолименты, которые характеризуются наличием вазелинового масла. В связи с высокой химической инертностью вазелинового масла вазолименты проявляют высокую стойкость при хранении;
- мыльно-спиртовые линименты (сапонименты). Содержат спиртовые растворы мыла. Сапонименты могут быть жидкими (если содержат калиевое мыло) или плотными гелеобразными (если содержат натриевое мыло);
- линименты-растворы – это прозрачные смеси жирных масел с эфирными маслами, хлороформом, метилсалицилатом, эфиром, скипидаром, в состав которых входят различные твердые лекарственные вещества, растворимые в прописанных растворителях, таких как камфора, ментол, анестезин и др.;
- линименты-суспензии – это двухфазные системы, представляющие собой взвеси нерастворимых в прописанных жидкостях порошкообразных веществ. Чаще всего в состав этих линиментов входят цинка оксид, тальк, ксероформ, кальция карбонат, крахмал и сульфаниламидные препараты. Классическим примером линимента-суспензии является линимент Вишневого;
- линименты-эмульсии – это двухфазные системы, которые могут быть эмульсией типа вода-масло или масло-вода. Они состоят из смеси жирных масел со щелочами или содержат растворы мыла. К преимуществам линиментов относятся их высокая биологическая активность, легкость нанесения на кожу и быстрая впитываемость. Недостатками жидких мазей являются невысокая стабильность некоторых из них и неудобство транспортировки.

Суппозитории

Суппозитории – это дозированные мягкие лекарственные формы, которые сохраняются в твердом состоянии при комнатной температуре и расплавляются или растворяются при температуре тела. Суппозитории применяют для введения в полости тела.

ление гидратации кожи также может улучшать всасывание лекарственного вещества. Кроме того, мази меньше раздражают чувствительную кожу, чем лекарственные формы на водной основе, но от них остается ощущение жирности, которое не нравится пациентам.

Лекарственные формы эмульсионного типа, такие как эмульсия типа «масло в воде», часто предпочтительнее использовать благодаря их хорошим косметическим свойствам – их легко наносить, они менее вязкие и жирные. Однако получение стабильной эмульсии в некоторых случаях может вызвать затруднения. Жидкие системы доставки, растворы или гели, удобно применять на участках кожи с волосатым покровом, таких как кожа головы, а также в некоторых случаях использовать в лечении кожных заболеваний, при которых желателен подсушивающий эффект. При разработке препаратов для трансдермального применения вместе с составом необходимо оценивать пластырь или другой носитель.

Исследование высвобождения и всасывания лекарственных средств

Имеется большое количество методов оценки высвобождения и всасывания лекарственных веществ в составе кожных и трансдермальных препаратов. Тем не менее золотого стандарта не существует, и в разных случаях используются различные методы.

Некоторые методы исследования *in vitro* особенно полезны в ходе проведения ранних стадий исследований и скрининга. Для трансдермальных пластырей описанный в Фармакопее США и Европейской Фармакопее метод «лопасть над диском» является надежным тестом для определения скорости растворения *in vitro*. Для мягких лекарственных форм не существует надежных фармакопейных методов, но широко применяются ячейки диффузии, такие как ячейка Франца или горизонтальные диффузионные ячейки. Их можно использовать в исследо-

ваниях различных искусственных или животных клеточных мембран или даже иссеченной человеческой кожи. Ячейки диффузии могут быть источником полезной информации и руководством, например, при выборе основы препарата для наружного применения, но всегда необходимо соблюдать меры предосторожности при экстраполяции на более сложные условия *in vivo*. Также были разработаны новые модели и методы исследований *in vitro*, которые приносят все больше пользы в исследованиях продуктов для наружного применения. Часто проводятся исследования *in vivo* с использованием различных видов животных, но поскольку кожа животных отличается от кожи человека, результаты таких исследований необходимо оценивать с осторожностью.

Перспективы на будущее препаратов в мягких лекарственных формах

В последнее время был отмечен возросший интерес к мягким лекарственным формам, и у такой тенденции может быть несколько причин. Если несколько лет назад большой интерес вызывали препараты-блокбастеры, то сегодня наблюдается тенденция в направлении узкоспециализированных препаратов. В связи с тем, что спрос на специализированные продукты возрастает, популярность приобретают препараты для наружного применения. Другой причиной является возрастающий интерес к новым продуктам, в которых используются известные лекарственные вещества. Новые средства для наружного применения, в состав которых входят лекарственные вещества, ранее применявшиеся в другой лекарственной форме, могут иметь значительные преимущества, не только терапевтические, но и финансовые, обусловленные снижением затрат на разработку и рисков. ■

Подготовлено по материалам статьи
A. Siew. *Semi-Solid Dosage Forms*,
Pharmaceutical Technology,
39 (3) 2015



Суппозитории бывают общего и локального действия. Суппозитории общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих веществ в кровь. Суппозитории локального действия применяют главным образом для местного воздействия лекарственного вещества на тот или иной воспалительный процесс, для устранения боли и т.д.

По месту применения суппозитории делятся на три группы: ректальные (свечи) – *Suppositoria rectalia*, вагинальные – *Suppositoria vaginalia* и палочки – *Bacilli*.

Пластыри

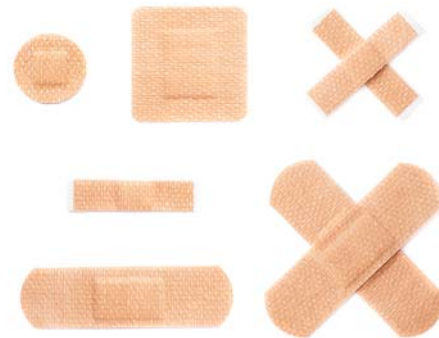
Пластыри – это мягкая лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже. Пластыри оказывают действие на кожу, подкожные ткани и в ряде случаев – общее воздействие на организм. При комнатной температуре пластырная масса по внешнему виду представляет собой плотную однородную смесь, состоящую из медицинского натурального или синтетического каучука, жироподобных веществ, природных масел, наполнителей, антиоксидантов и лекарственных веществ. При температуре тела пластырная масса размягчается и становится липкой.

Пластыри по агрегатному состоянию могут быть твердыми и жидкими. По степени дисперсности массы пластыри могут быть сплавами, растворами, суспензиями, эмульсиями или комбинированными системами. По составу пластырных масс пластыри делят на смоляно-восковые, каучуковые, свинцовые и жидкие. В зависимости от медицинского назначения и глубины терапевтического действия пластыри бывают эпидерматическими, эндерматическими и диадерматическими.

- **Эпидерматические пластыри** в большинстве случаев не содержат лекарственных веществ

и применяются в основном в качестве перевязочного материала, для фиксации повязок на поверхности кожи, сближения краев ран, маскировки дефектов кожи, предохранения ее от различных повреждающих факторов окружающей среды. В процессе применения такого пластыря прекращаются транспирация (испарение через кожу), газо-, влаго- и теплообмен, в результате чего кожа размягчается, усиливается регионарное кровообращение, улучшаются процессы рассасывания различных инфильтратов. Эти пластыри должны быть достаточно липкими, плотно прилегать к коже и не раздражать ее.

- **Эндерматические пластыри** обязательно содержат лекарственные вещества различного



терапевтического действия, например кератолитические, депилирующие и др. Их применяют для лечения заболеваний кожных покровов на месте наложения пластыря.

- **Диадерматические пластыри** содержат лекарственные вещества, которые проникают через кожу и оказывают общее лечебное действие или воздействуют на субдермальные ткани. Эндерматические и диадерматические пластыри более мягки по консистенции, чем эпидерматические, и должны обеспечивать необходимое воздействие лекарственных средств, облегчая их проникновение на определенную заданную глубину. ■

По материалам www.lisyz.ru