



КАПИТЕЛ 5 / CHAPTER 5⁵ TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE CREATION OF MEDICINES FOR TOPICAL APPLICATION

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-027

Вступ.

Основними умовами дії лікарського засобу (ЛЗ) є вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лікарської форми (ЛФ), проникнення через біологічні мембрани та транспортування до місця дії [1]. Вивільнення лікарських речовин з ЛФ є початковою та дуже важливою стадією забезпечення терапевтичної дії. Вирішальне значення на цьому етапі мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші), природа та кількість основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид ЛФ і технологічні операції, здійснені при її виготовленні [1, 2, 3].

1. М'які лікарські засоби. Є. В. Гладухом пропонується класифікувати м'які ЛЗ за ознаками, наведеними на (рисунку1) [4].

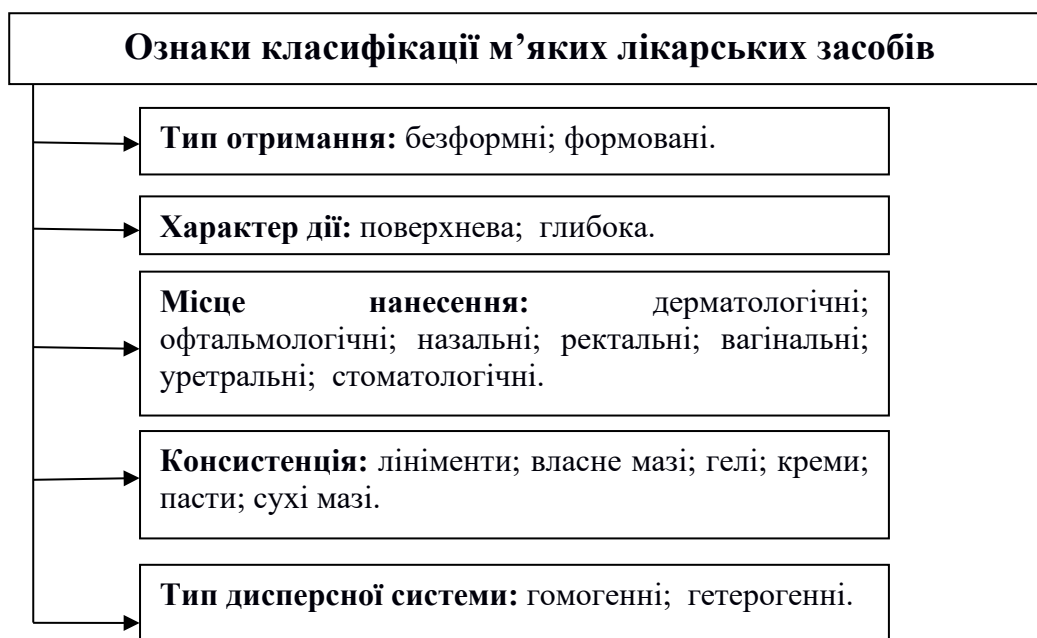


Рисунок 1 Класифікація м'яких лікарських засобів

М'які ЛЗ відзначаються наступними особливостями: повинні мати високий

⁵Authors: Snizhynskyi Serhii



ступінь адгезії; АФІ зі складу ЛЗ мають добре вивільнятися з основи, забезпечуючи точність дозування й підтримання необхідної концентрації в місці нанесення, проте не мати резорбтивної дії; компоненти ЛЗ не повинні мати подразнювальну дію; не повинні спостерігатись прояви побічної дії; м'який ЛЗ має бути зручним у використанні; ЛЗ повинен зберігати фізико-хімічні параметри протягом встановленого терміну придатності [3].

За даними авторів [5] терапевтичну ефективність ЛЗ слід оцінювати не за складом АФІ, а за сукупними властивостями отриманого за певною технологією фармацевтичного продукту, оскільки активні та допоміжні речовини утворюють певну систему, в якій кожний компонент виконує певні функції – АФІ забезпечують лікувальний ефект, формотворні речовини – фізико-хімічні та споживчі характеристики певної ЛФ. Речовини, які оптимізують певні технологічні процеси, забезпечують отримання ЛЗ, здатного зберігати всі передбачені властивості протягом встановленого періоду часу.

За функціональним призначенням допоміжні речовини, що входять до складу м'яких ЛЗ, Є. В. Гладух рекомендує поділяти на 12 груп: основи-носії; речовини, що підвищують температуру плавлення і в'язкість основ; гідрофобні розчинники; гідрофільні розчинники; емульгатори типу о/в; емульгатори типу в/о; гелеутворювачі; антимікробні консерванти; антиоксиданти; солюбілізатори; віддушки та дезодорувальні речовини; регулятори рН [4].

Давтян Л. Л. зі співавторами запропоновано класифікувати допоміжні речовини за впливом на технологічні і фармакотерапевтичні характеристики м'яких ЛЗ із виділенням наступних груп: носії АФІ – формотворні речовини: гелеутворювачі наповнювачі основи; плівкотворні; піноутворювачі; розчинники; стабілізатори: емульгатори; згущувачі; консерванти; гідрофілізатори; солюбілізатори; пролонгатори; ароматизатори; коригенти; барвники [6].

При створенні м'яких ЛЗ одним із основних фрагментів дослідження є обґрунтований вибір основи-носія, оскільки саме вона в найбільшому ступені впливає на швидкість та повноту вивільнення АФІ [7] та забезпечує оптимальну консистенцію ЛЗ та його споживчі характеристики [6].



Важливою особливістю даної групи ЛЗ є те, що допоміжні речовини складають більше 90 %. При цьому деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати кілька функцій або змінювати призначення залежно від якісного складу ЛФ та особливостей її технології. Все вищенаведене обумовлює важливість раціонального вибору допоміжних речовин із метою забезпечення високої терапевтичної активності та мінімізації побічних ефектів м'яких ЛЗ [8, 9, 10, 11].

Аналіз джерел наукової літератури засвідчив, що основними ЛФ, що застосовуються на сучасному етапі для досягнення топічного ефекту при лікуванні інфекційно - запальних захворювань, є гідрофільні й емульсійні мазі, а також креми та гелі.

Відповідно до класифікації Є. В. Гладуха, мазі – це всесторонньо вільні дисперсні системи з пластичним або пружно-в'язким дисперсійним середовищем [4, 9, 12].

За визначенням В. А. Головкина зі співавторами, мазі – це системи з високою в'язкістю, що здатні утворювати на поверхні слизових оболонок і шкіри при кімнатній температурі рівний шар, який не стікає, а при підвищенні температури перетворюватись в густу рідину [13].

На сучасному етапі в якості основ для мазей, кремів та гелів застосовується велика кількість компонентів, що утворюють складні фізико-хімічні системи. Так, основи для виготовлення гідрофільних мазей можуть бути розділені на 2 групи: 1) водорозчинні, що містять гідрофільні неводні розчинники (поліетиленгліколь-400 (ПЕГ), пропіленгліколь тощо) і досить великі кількості водорозчинних полімерів (ПЕГ-1500, проксанол-268 та інші); 2) водозмивні, які містять гідрофільні неводні розчинники (ПЕГ-400, пропіленгліколь тощо), водорозчинні полімери (ПЕГ-1500, проксанол-268 та інші), ліпофільні речовини (вищі жирні спирти, вазелін, олія вазелінова, ланолін, віск та інші), а також потребують емульгаторів типу о/в, оскільки являють собою емульсії типу о/в [4].

При виготовленні абсорбційних мазей можливим є застосування гідрофобних основ 2 груп: основи, які є емульсіями типу в/о або о/в/о, до складу



яких можливо шляхом емульгування ввести водні розчини АФІ; основи, що складаються з вуглеводнів і емульгаторів типу в/о, до складу яких можуть бути введені значні кількості водних розчинів лікарських речовин з утворенням емульсії типу в/о [8 – 14].

Дослідженнями, проведеними М.В. Гавриліним та А.В. Підлужною, встановлено підвищення протигрибкової активності мазей, виготовлених на гідрофільних полімерних основах, зокрема основі з вмістом 67,8 ч ПЕО-1500 та 30,0 ч пропіленгліколю (ПГ), у порівнянні з мазями на емульсійних основах [15, 16].

Значну цікавість викликають на сучасному етапі мазеві основи з класу рідкозшитих акрилових полімерів (РАП), перевагами яких є забезпечення пролонгованого ефекту ЛЗ, більш повне та рівномірне вивільнення АФІ, здатність до поглинання секреторних продуктів, висока мукоадгезивна спорідненість, відсутність токсичності і подразнюючої дії, зручність у використанні за рахунок легкого змивання водою та відсутності забруднення одягу [16, 17].

Обґрунтовано доцільність використання гідрофільної основи сополімеру стиролу з малеїновим ангідридом 2 % концентрації для виготовлення мазі, призначеної для лікування запальних гінекологічних процесів із вмістом олійного екстракту прополісу у поєднанні з дибунолом [18].

Перспективним при виготовленні мазей є застосування основи, що складається з 9 частин 8 % водного розчину Na-КМЦ та 1 частини синтетичного сечовино-формальдегідного олігомеру лінійної будови. У водному середовищі зазначені сполуки утворюють полікомплексний гель, що має унікальну особливість будови – здатність до утворення наноструктур із розмірами, які можливо регулювати, що дозволяє використовувати їх в якості носіїв лікарських систем із направленими транспортними властивостями та контрольованим вивільненням АФІ [19].

З метою підвищення седиментаційної та агрегативної стійкості мазей, гелів, кремів застосовуються емульгатори – ПАР і згущувачі, до яких належать похідні



целюлози, пектини, альгінати, бентонітові глини, аеросил та інші [6, 8, 9]. Вибір ПАР здійснюється з урахуванням величини її гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ). При стабілізації емульсійних основ типу о/в застосовуються емульгатори з ГЛБ більшим 10: натрію лаурилсульфат, емульгатор №1, натрій цитостеарилсульфат, твіни, ОС-20, цетилпіридинію хлорид, солі вищих жирних кислот, поліоксиетиленгліколеві ефіри стеаринової кислоти тощо. Емульгатори типу в/о мають ГЛБ менше 10, до них відносяться: вищі жирні спирти, холестерин, спени, пентол, емульгатор Т-2, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоноостеарат, цетилолеат та інші [6, 8].

Емульгатори також відіграють важливу роль у забезпеченні біологічної доступності вагінальних м'яких ЛЗ. За даними В.А. Головкина зі співавторами з трьох класів ПАР, що застосовують в якості емульгаторів – катіоноактивних, аніоноактивних та неіоногенних – при розробці ЛЗ перевага надається останнім, оскільки їм притаманна хімічна та фізична індиферентність, незмінність у середовищах з різною величиною рН, стійкість до дії електролітів, а також інших компонентів ЛФ [20]. Доведено інгібітуючий вплив на прояв антимікробної та протигрибкової дії лікарських речовин, зокрема метронідазолу, ламізілу, батрафену і клотримазолу, емульгаторів з групи іоногенних ПАР, що входять до складу ЛФ [6].

Креми – це дво - або багатофазні дисперсні системи, в яких компоненти дисперсної фази у вигляді дрібних крапель (діаметром не більше 1 – 5 мкм) розподілені в дисперсійному середовищі; для гідрофобних кремів дисперсійним середовищем є «олія» – рослинні або мінеральні олії, силікони, емульсії типу в/о або о/в/о [20].

Гідрофобні креми виготовляються на основі емульсії в/о або о/в/о та потребують стабілізації відповідними стабілізаторами.

Гідрофільні креми виготовляються на основі емульсії о/в або в/о/в, стабілізовані відповідними емульгаторами. До даної групи належать також колоїдні дисперсні системи, утворені з диспергованих у воді або змішаних водно-гліколевих розчинниках вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані



гідрофільними ПАР [8, 9, 12]. Так, Т. Н. Кравченко при розробці вагінального крему з нітроксоліном, виходячи з гідрофобності лікарської речовини та можливості її введення до складу крему за умови попереднього розчинення в олії рициновій при нагріванні до температури 120 – 125 °С протягом 20 – 30 хв, досліджено емульсійні основи з гідрофільними розчинниками – гліцерином, ПЕО-400, ПГ та сумішшю ПЕО-400 з гліцерином у співвідношенні 1:1 з додаванням емульгаторів та формотворних речовин. Вивчення параметрів вивільнення АФІ зі складу ЛФ, а також антимікробної активності дозволило запропонувати наступний склад крему: нітроксоліну – 0,75 %, трилону Б – 0,15 %, олії рицинової – 15 %, гліцерину – 10 %, ПЕО – 10 %, емульгатора (суміш моногліцеридів дистильованих (емульгатор МГД) у поєднанні з твін-80 у співвідношенні 5:1) – 3 %, Na-КМЦ – 3 %, води очищеної – до 100 % [6, 14].

При виготовленні емульсійних кремів на основі масляних екстрактів із ЛРС – трави звіробою, квітів нагідок, плодів горобини – в якості основ-носіїв підтверджена доцільність використання ліпофільних речовин (масла какао та вазеліну) при застосуванні в якості емульгаторів твіну-80, МГД, емульгатору Т-2, лецитину або ланоліну безводного [6]. У випадку введення до складу крему водних витяжок з ЛРС цими авторами рекомендовано застосування 4 % гелів метилцелюлози із додаванням 10 % гліцерину для попередження висихання гелю.

На процеси вивільнення БАР з крему, зручність та легкість їх нанесення помітно впливають структурно-механічні характеристики. Досліджувані композиції мали невисокі значення меж текучості, порядку 40Па, що свідчить про зручність їх використання. Інші реологічні характеристики – пластична і ефективна в'язкість, знаходились в межах загальноприйнятого реологічного оптимуму консистенції, що також засвідчило їх оптимальну, з точки зору споживацьких властивостей, консистенцію [21, 22].

Авторами О.Б. Хлебцовой та С.С. Турченковим обґрунтовано доцільність виготовлення м'яких ЛФ – крему та гелю – на основі густих екстрактів з ЛРС із застосуванням в якості основи-носія водно-гліцеринового гелю метилцелюлози



[6]. На сучасному етапі гелі визнані найбільш перспективною м'якою ЛФ, оскільки мають рН, близький до рН шкіри та слизових оболонок, швидко і рівномірно розподіляються, забезпечуючи вивільнення терапевтично активних компонентів та їх топічну дію. До складу гелів можливо вводити як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, а за потребою – виготовляти суспензійні гелі [23].

Гелі – одно-, дво- або багатофазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, в якому частинки дисперсної фази утворюють просторову сітку; являють собою желеподібні маси, яким притаманні пружність та пластичність [6]. Гелі з водним дисперсійним середовищем (гідрогелі) виготовляються на основах, що складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника (гліцерин, ПГ, спирт етиловий, спирт ізопропіловий) і гідрофільного гелеутворювача (карбомер, похідні целюлози, трагакант та інші).

Гелі з неводним дисперсійним середовищем (олеогелі) виготовляються на основах, що складаються з гідрофобного розчинника (олія вазелінова, рослинні олії тощо) та потребують використання ліпофільних гелеутворювачів (поліетилен, кремнію діоксид, алюмінієве або цинкове мило тощо) [6, 12].

Ефективність гелів, як і інших м'яких ЛФ, визначає основа-носії та допоміжні речовини, що потребує обґрунтування складу гелю та його технології з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарських та допоміжних речовин для забезпечення слабо-кислого рН середовища та необхідної полярності [23].

Так, О.О. Салій в якості основи-носія вагінального гелю з вмістом 1,5 % метронідазолу і мебетизолу в співвідношенні 1:1, досліджено гліцерогелі Na-КМЦ та пектину яблучного, які забезпечували високий рівень вивільнення АФІ з ЛФ. Також експериментально підтверджено доцільність використання гідрофілізуючих розчинників – ПЕО-400 для виготовлення розчину мебетизолу і диметилсульфоксиду (ДМСО) для виготовлення розчину метронідазолу при введенні їх до складу вагінального гелю. Проведеними подальшими мікробіологічними дослідженнями зафіксовано більшу у 1,5 рази протипротозойну активність та в 1,2 рази більшу протигрибкову активність гелю на основі Na-КМЦ з додаванням ПЕО-400 і ДМСО порівняно з гелем на основі



пектину з аналогічними допоміжними речовинами [24].

Активно досліджуються можливості використання в технології гелів РАП (марки Карбопол, Ареспол), оскільки гелям на їх основі притаманна здатність добре намащуватись на шкіру і слизові оболонки з утворенням тонких гладеньких плівок, які забезпечують пролонговану дію та високий ступінь біодоступності [25]. Гелі на основі РАП традиційно використовуються в концентраціях 0,5 – 1 %, проте додавання компонентів із середньою полярністю або таких, що знижують величину рівня рН, знижують в'язко-пружні властивості гелевих систем, тому для отримання водно-спиртових гелів необхідним є підвищення концентрації полімеру [25, 26].

З метою розширення асортименту гідрофільних основ, які забезпечать розчинність і стабільність нерозчинних або малорозчинних у воді лікарських речовин, Н.П. Половко та О.Г. Башурою вивчено властивості гелів на основі похідних поліакрилової кислоти – карбополу марок 940, 980, «Ultrez 10», «Ultrez 21», 2623 на гідрофільних неводних розчинниках – етиловому спирті, гліцерині, пропіленгліколі, що дозволило рекомендувати карбопол марки 980 для виготовлення гелів із вмістом гідрофобних АФІ [25, 27].

Проведеними подальшими дослідженнями обґрунтовано склад гелевої основи, що містить: карбополу 980 – 1 %, етанолу – 15 %, гліцерину – 35 %, ПЕО 400 – 25 %, ПГ – до 100 %, призначеної для виготовлення гелів з гідрофобними лікарськими речовинами антимікотичної дії – клотримазолом, кетоконазолом, біфоназолом [28].

Вивчення динаміки вивільнення АФІ антимікотиків з основи-носія ЛФ засвідчило більш повне вивільнення лікарських речовин з безводної гелевої основи у порівнянні з емульсійною основою крему [6].

Д.С.Пуляєвим зі співавторами проведено вивчення гелів на основі карбополу «Ultrez 10», що виявило доцільність використання карбополу даної марки в концентрації 1 – 1,5 % для отримання гелів прийнятної консистенції та прозорості, сталими показниками до впливу електролітів, температури і механічної дії та здатністю до вивільнення лікарських речовин [29].



Порівняльне дослідження структурно-механічних властивостей гелевих основ пектинів яблучного та цитрусового, натрію альгінату, а також гідроксиетилцелюлози, дозволили І.І. Барановій та С.М. Запорізькій рекомендувати для розробки м'яких ЛЗ гелеві основи пектинів, що мали вищу механічну стабільність, а тому дозволили прогнозувати витримування механічного впливу в процесі гомогенізації та стабільності при подальшому зберіганні [30].

Важливою складовою гелів є неводні розчинники, що дозволяють моделювати їх осмотичну активність при топічному застосуванні. Дослідження, проведені І.М. Перцевим [31], А.І. Тихоновим [32], Є.В. Гладухом [33], Л.Л. Давтян [34] зі співавторами доводять, що введення до складу гелевих основ таких неводних розчинників, як ПЕО-400, ПГ або гліцерин у кількості від 10 до 40 % підвищує дегідратаційні властивості основ. При цьому ПЕО-400 обумовлює найбільшу, гліцерин – помірну, а пропіленгліколь – найменшу осмотичну активність досліджуваних гелевих основ. Також відрізняється і тривалість дегідратаційної дії: для основ з вмістом гліцерину та пропіленгліколю - вона триває до 5 год, а для основ з вмістом ПЕО-400 – 8 год і більше. Таким чином, для створення м'яких ЛЗ з яскраво вираженими дегідратуючими властивостями до їх складу слід вводити ПЕО-400, а в тих випадках, коли необхідно створити гелеві основи з тривалим, але більш помірним дегідратуючим ефектом – використовувати суміш гліцерину (5 %) та ПГ (10 %).

Останнім часом відзначається активне запровадження в лікувальний процес гелів з АФІ на основі ЛРС. Це пов'язано з більшою біологічною доступністю, меншою токсичністю та, як правило, більш широким спектром фармакологічної дії БАР рослинного походження порівняно із синтетичними лікарськими речовинами [23]. При введенні до складу гелю масляних екстрактів лікарських рослин, що мають протизапальну, ранозагоюючу і противірусну дію, основною групою БАР яких є каротиноїди. В.А. Лиходід зі співавторами рекомендовано в якості основи-носія використовувати ССМА в концентрації 2 % при співвідношенні основи до масляного екстракту 8:2 [6].



При необхідності введення до складу гелю БАР з групи флавоноїдів у вигляді розчинів на гідрофільних розчинниках доцільно застосовувати карбопол-940, що забезпечує більш повне та швидке вивільнення даної групи БАР у порівнянні з основами з метилцелюлози або суміші ПЕО [25, 35].

Також на терапевтичну активність м'яких ЛЗ суттєво впливає технологія їх виробництва, а саме – спосіб введення АФІ та допоміжних речовин до складу основи, температурний режим при проведенні певних технологічних операцій, їх апаратне оформлення тощо, що потребує ґрунтовних досліджень при розробці нових ЛЗ даної групи [6, 23, 25].

Реологічні властивості істотно впливають на ефективність всіх досліджуваних груп м'яких ЛЗ, що застосовують в гінекології, оскільки забезпечують належні споживчі властивості (намащуваність, рівномірний розподіл по поверхні слизової оболонки, фіксацію на поверхні). Крім того, вони обумовлюють параметри таких елементів технологічного процесу як гомогенізація, транспортування в ході технологічного опрацювання, фасування тощо [23, 25, 27].

2. Пінні препарати. Низкою фармакопей, в тому числі й ДФУ, медичні піни визначаються як ЛФ з великим вмістом газу, диспергованого у рідині, що має у своєму складі одну або більше лікарських речовин, сурфактант та інші допоміжні речовини, які забезпечують формування піни [36, 37, 38].

Г.С. Башурою запропоновано класифікувати піни: за складом (піни стабілізовані та піни, що швидко руйнуються); за природою дисперсійного середовища (водні, неводні, водно-спиртові); за призначенням (дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, кровоспинні тощо) [39]. Інтегральна класифікація пінних терапевтичних систем наведена на (рисунку 2).

Tamarkin D. пропонує класифікувати піни з урахуванням особливостей їх складу та технології (рисунок 3) [40]. Проте, низкою авторів вважається найбільш прийнятною класифікація піни за видом дисперсної системи, що передбачає відокремлення двофазних або трифазних аерозольних систем [41, 42].

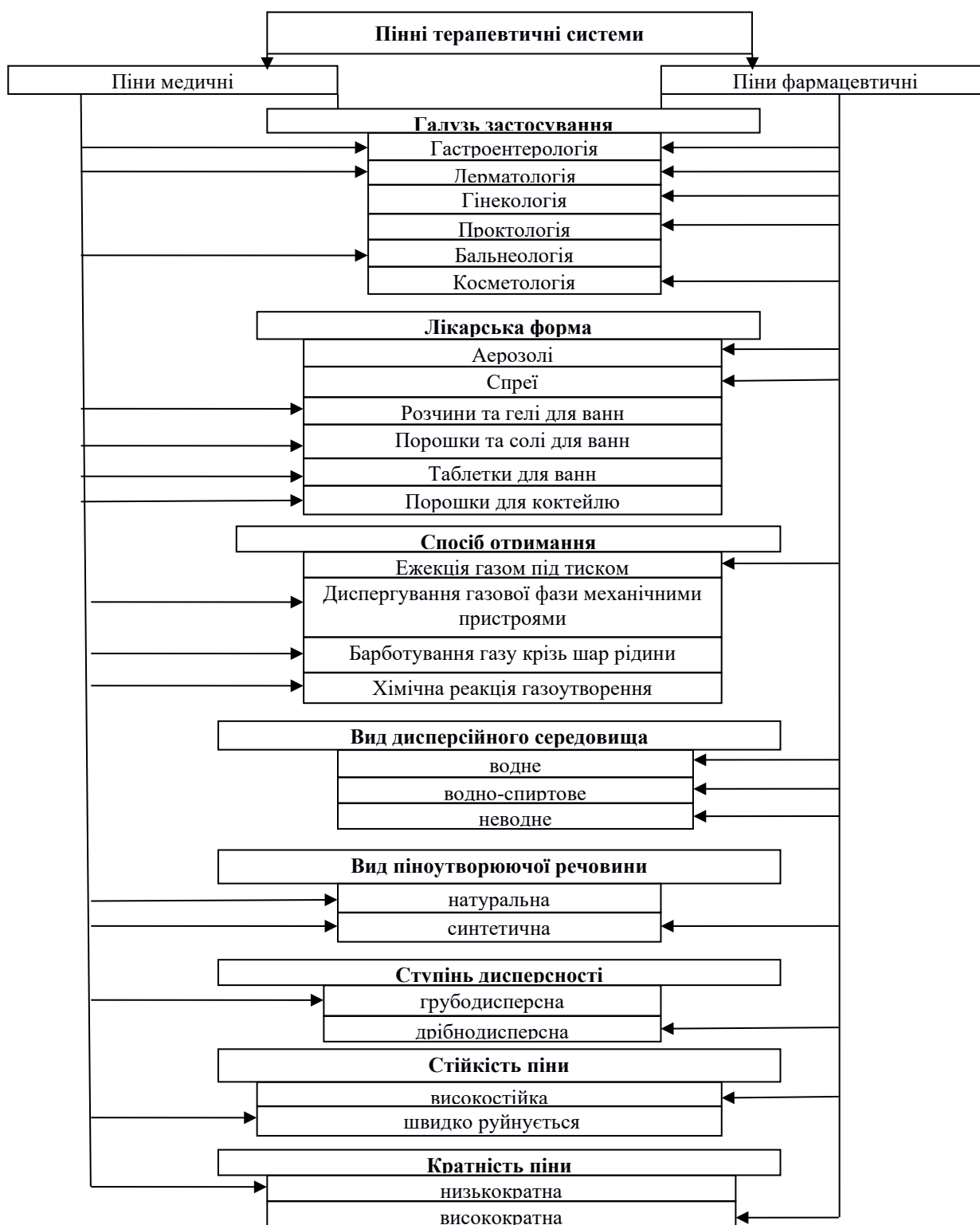


Рисунок 2 - Інтегральна класифікація пінних терапевтичних систем

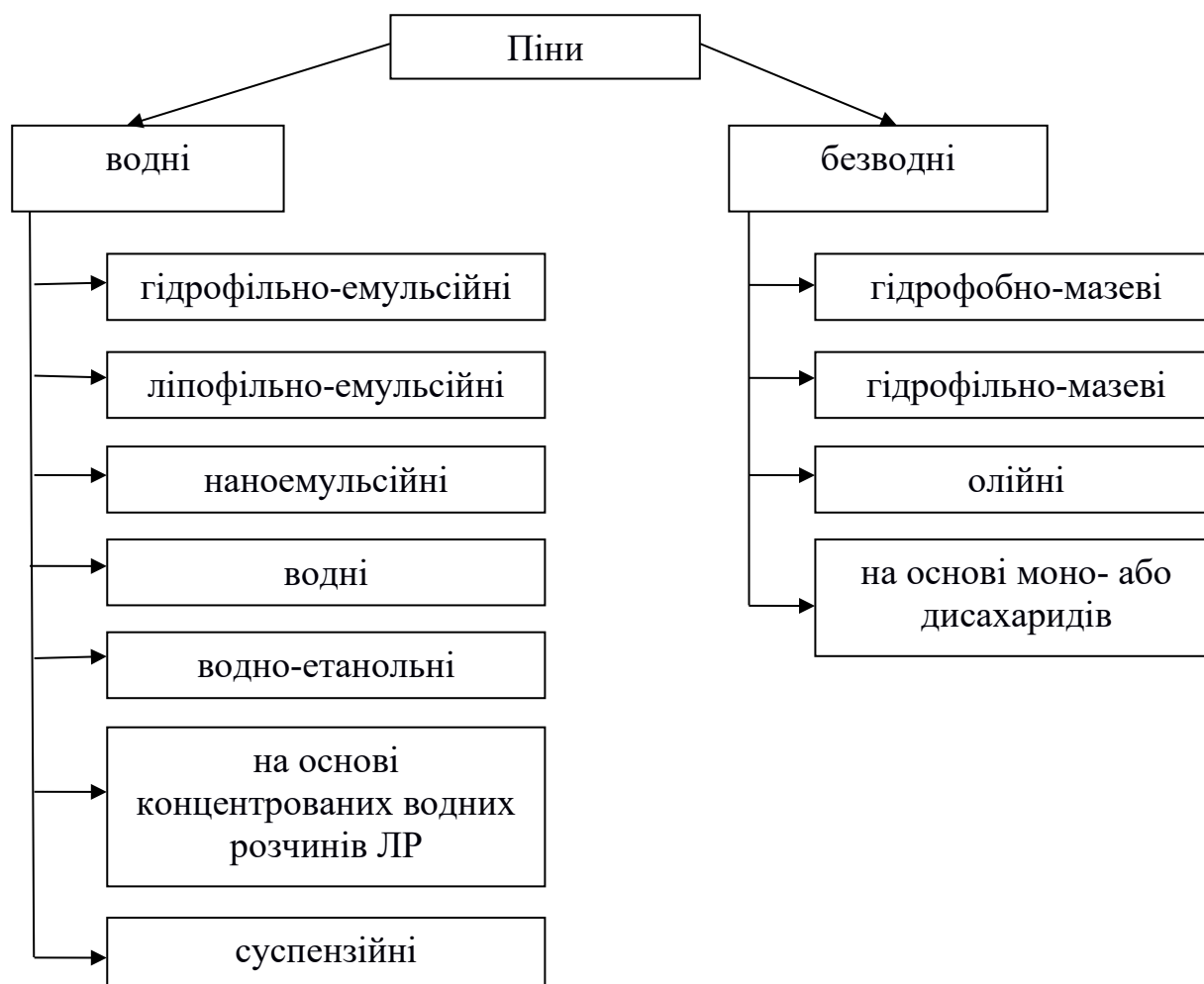


Рисунок 3 Технологічна класифікація піни за D. Tamarkin

За природою рідкої фази піни поділяються на: водні, водно-етанольні або водно-спиртові, що містять до 50 % спирту етилового або ізопропілового (в деяких випадках і більше), та неводні, дисперсійне середовище яких утворене гліколями або ж рослинними чи мінеральними оліями [41, 42].

Водні піни складаються переважно з водної фази, що являє собою розчин АФІ з вмістом ПАР і за емульгований пропилен. Водно-спиртові піни є системами, що складаються з води, спирту, піноутворювача і пропеленту в кількостях, що забезпечують їх розчинність. При цьому піноутворювач має бути повністю розчинним у системі вода-спирт-пропилен і частково розчинним у системі вода-спирт. У неводних пінах дисперсійне середовище представлене гідрофобними розчинниками, що обумовлює специфічні властивості утворених пін – вони є більш густими і дрібнопористими, це призводить до їх меншої



стабільності та потребує більш ретельного обґрунтування допоміжних речовин.

Висновки.

Отже, перспективними лікарськими формами для місцевої терапії є м'які лікарські засоби (мазь, крем, гель) та пінні терапевтичні системи, що здатні забезпечувати антимікробну, протизапальну дію з пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів.