

УДК 615.072:615.262:615.28

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.81.98.007>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПРОВОДНИКОВ В ИЗГОТОВЛЕНИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

А.И. Копылова, аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, anyuta.zamaraeva@yandex.ru

М.И. Попова, аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, igorporow2013@yandex.ru

Т.А. Кобелева, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, kobeleva57@yandex.ru, kobeleva@tyumsmu.ru

А.И. Сичко, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, sichko@tyumsmu.ru

А.А. Емельянов, генеральный директор ООО «Олимп», г. Екатеринбург, tisolium-russia@yandex.ru

В обзоре дана характеристика наиболее часто используемых транскутанных проводников лекарственных средств (ЛС), описаны механизмы действия натуральных и синтетических энхансеров, их преимущества и недостатки. Отмечено, что фармакотерапевтическая ценность мази в значительной степени зависит от динамики высвобождения лекарственных средств. Поэтому ключевым вопросом является разработка новых аппликационных лекарственных форм с усиленным эффектом терапевтически активных агентов, с целенаправленной доставкой их в орган-мишень. В ряде научных публикаций описаны исследования по поиску способов повышения резорбции ЛС из мягких лекарственных форм. Установлено, что для усиления чрескожного транспорта наиболее перспективно использование химических переносчиков (энхансеров) как носителей лекарственных веществ.

Ключевые слова: энхансеры, транскутанные проводники, активаторы переноса, биодоступность, гель «Тизоль», транскутол, диметилсульфоксид, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон

Известно, что мазевая основа, являясь носителем лекарственных веществ (ЛВ), обеспечивает необходимые физико-химические свойства мягких лекарственных форм (МЛФ), а также биофармацевтические и фармакотерапевтические характеристики. Комбинация вспомогательных веществ при изготовлении мази позволяет регулировать биодоступность ЛВ, влиять на их кумуляцию, силу и продолжительность терапевтического действия лекарственной формы (ЛФ) [1].

Кожа – эффективный барьер, защищающий организм от экзогенных воздействий. Роговой слой состоит из плотной консистенции

кератиновых и липидных компонентов, благодаря чему транспорт большинства местно применяемых соединений происходит извилистым путем [2]. Поэтому для улучшения проникновения ЛВ через кожу в состав МЛФ вводят вещества, обратимо преобразующие структуру эпидермиса и ослабляющие гидролипидный барьер, так называемые энхансеры (химические переносчики), или транскутанные проводники (пенетраторы). Установлено, что химические переносчики повышают терапевтическую активность и биодоступность ЛФ [3].

По данным научной литературы, в настоящее время для усиления чрескожного транспорта ЛВ применяются транскутанные проводники следующих групп: терпены и эфирные масла, пирролидоны, сульфоксиды, сложные эфиры, спирты, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полочсамеры, полиоксиэтилированные сорбитаны (твины), элементсодержащие глицерогидрогели [4].

Цель исследования – сравнение современных трансдермальных проводников в изготовлении мягких лекарственных форм для оценки востребованности применения геля «Тизоль» как перспективного носителя лекарственных средств.

Терпены и эфирные масла. По данным многочисленных исследований, в качестве химических усилителей диффузии лекарственных средств через роговой слой кожи используются эфирные (гвоздичное, розмариновое, терпентинное, эвкалиптовое и др.) масла [5,6]. Механизмом действия терпенов (α -пинен, α -терпинеол, D-лимонен, 1,8-цинеол, камфора, карвакрол, карвон, ментол) в качестве транскутанных проводников является нарушение структуры билипидного слоя, образование комплекса между усилителем и действующим веществом и повышение растворимости последнего в липидах кожи [7]. Эфирные масла как проводники фармакологически активных соединений

были использованы, к примеру, для целенаправленной доставки нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (диклофенак натрия, кетопрофен, ибупрофен, индометацин), противоопухолевых (5-фторурацил) препаратов [8]. Терпены стоят в ряду безопасных, нетоксичных, клинически приемлемых энхансеров как для липофильных, так и гидрофильных лекарственных веществ, при этом оказывая дополнительное антисептическое, антиоксидантное, противовоспалительное, антиноцицептивное и ранозаживляющее действие [9].

Пирролидоны. 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, N-гексил-2-пирролидон, N-додецил-2-пирролидон, поливинилпирролидон (повидон, поли (N-винилпирролидон), поливидон, ПВП), обеспечивая реализацию трансдермального механизма проницаемости кожи, способствуют проникновению через роговой слой фармакологически активных веществ различной природы [10]. Молекула ПВП, водорастворимого нетоксичного биосовместимого матричного полимера, имеет гибкую структуру и различные функциональные группы (гидрофобная алкильная группа и полярная амидная группа в пирролидиновом цикле), что позволяет составлять композиты с гидрофобными и гидрофильными веществами [11]. Повидон вошел в Европейскую фармакопею X издания, а также включен в Food Additive Status List [12–14]. Проведенные исследования показали, что активные фармацевтические агенты, внедренные в трехмерные сети гидрогеля, обладают большей биодоступностью за счет образования водорастворимого комплекса [15]. Пирролидоны усиливают чрескожное проникновение ЛС различной терапевтической направленности: лидокаина гидрохлорида, гризеофульвина, гидрокортизона, эстрадиола, винпоцетина и др. [16]. Недостатками пирролидонов является способность вызывать эритематозные высыпания, анафилаксию [12].

Сульфоксиды. Диметилсульфоксид (димексид, ДМСО) – амфифильное органическое соединение, является одним из наиболее изученных активаторов трансдермального переноса. Используется в качестве пенетранта в композициях с НПВС (диклофенак натрия, кетопрофен), анестетиками (прокаин, лидокаин), противовирусными средствами (ацикловир, идоксуридин) и др. [17,18]. Механизм действия ДМСО заключается во взаимодействии с межмолекулярными белками (денатурация), воздействии на проницаемость кератина (изменение конформации), а также экстракции межмолекулярных липидов [19,20]. Димексид обладает собственной противовоспалительной, обезболивающей, антисептической активностью [21]. ДМСО вызывает аллергические реакции, раздражение кожных покровов (эритемы, чувство жжения, образование волдырей), также существенным недостатком димексида является неприятный чесночный запах.

Сложные эфиры. Представители химического класса «сложные эфиры» (этилацетат, лауриллактат, метиллаурат, цетиллактат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат) обладают высокой растворяющей способностью, обеспечивая проникновение терапевтических агентов через эпидермальный барьер путем усиления диффузионной способности ЛВ [22]. Установлено, что изопропилпальмитат (ИПП, эфир пальмитиновой кислоты и изопропилового спирта) и изопропилмирилат (ИПМ, эфир миристиновой кислоты и изопропилового спирта) – нетоксичные и биосовместимые эмульсионные, в основном используемые в качестве масляной фазы кремов и микроэмульсий, – способны стимулировать трансдермальную абсорбцию веществ [23,24]. Изопропилмирилат является одним из наиболее часто применяемых эфиров жирных кислот в наружных лекарственных препаратах, но при этом ИПМ комедогенен и разрыхляет верхние слои кожи [25,26].

Полиоксиэтилированные сорбитаны. Неионогенные поверхностно-активные вещества полисорбат 20 (оксиэтилированный монолаурат сорбитана, Tween 20) и полисорбат 80 (оксиэтилированный моностеарат сорбитана, Tween 80) – детергенты, эмульгаторы 1-го рода, солюбилизаторы ряда фармакологически активных веществ, химические усилители проникновения ЛС. Твины хорошо растворяются в воде, стабильны, нетоксичны, не раздражают кожу [27]. Механизм действия сорбитанов в качестве веществ, проявляющих промотирующую активность, заключается в увеличении растворимости лекарственных субстанций и повышении градиента концентрации, являющегося движущей силой диффузии, а также во встраивании молекул детергентов в липидную матрицу [28].

Спирты. В соответствии с литературными данными, механизм действия спиртов (гликолей и одноатомных спиртов) основан на повышении растворимости и распределения лекарственных веществ в мазевой основе [29]. Среди одноатомных спиртов широко применяются этиловый, цетиловый, бензиловый, гексиловый и др. [30,31]. Востребованным представителем многоатомных спиртов является полиэтиленгликолевая основа, состоящая из смесей полиэтиленгликолей (ПЭГ) с различной молекулярной массой [32]. Ключевое свойство ПЭГ-основ – высокая гидратирующая способность, что позволяет успешно применять их в терапии гнойных ран [33,34]. Мягкие лекарственные формы на ПЭГ химически нейтральны, не влияют на регуляторные процессы кожи и легко высвобождают ЛС. Значимым недостатком мазей на ПЭГ-основе является то, что они вызывают дегидратацию и сухость кожных покровов, слизистых оболочек [35].

Полиоксиэтиленалкиловые эфиры. Эфиры полиоксиэтиленалкила применяются в медицине и фармации в качестве солюби-

лизаторов, эмульгаторов и усилителей трансдермального проведения ЛВ. Востребованность полиоксиэтиленалкиловых эфиров обусловлена их стабильностью, биосовместимостью и минимальным связыванием с белками [36]. Известным представителем группы эфиров полиоксиэтиленалкила является моноэтиловый эфир двухвалентного спирта диэтиленгликоля – транскутол (Transcutol®). Для увеличения биодоступности и фармакотерапевтической эффективности транскутол часто включают в состав мягких лекарственных форм [37,38]. Его транскутанные свойства в 2,5 раза превышают таковые у ДМСО [39]. При использовании в высоких концентрациях транскутол может приводить к обезвоживанию рогового слоя, что способствует увеличению барьерных свойств кожных покровов [40].

Полоксамеры. Полоксамеры, являясь инновационными поверхностно-активными веществами, применяются в производстве лекарственных препаратов как транскутанные проводники для целевой доставки действующих веществ к очагу поражения. Механизм действия заключается в способности встраиваться в липидные биомембраны, увеличивая их проницаемость, а также повышать растворимость и диффузию соединений различной гидрофобности [41,42]. Полоксамеры обладают терморевверсивными свойствами: жидкие – при пониженных температурах, гелеобразные – при более высоких температурах. Указанные характеристики расширяют терапевтические возможности лекарственных форм с полоксамерами. Так, жидкое состояние обеспечивает легкое нанесение, а гелевая форма – пролонгированное высвобождение действующих веществ [43,44]. Кроме того, полоксамеры оказывают стимулирующее действие на заживление раневых поражений кожи. В настоящее время активно разрабатываются и анализируются лекарственные композиции, содержащие

в качестве мазевой основы полоксамеры Р 338, 237 и 407 с оптимальными биофармацевтическими свойствами [45,46]. Среди недостатков полоксамеров выделяют невысокие осмотическую, мукоадгезивную и адсорбционную активности [47].

Элементсодержащие глицерогидрогели. На сегодняшний день изучаются свойства кремний- и титансодержащих гидрогелей как перспективных носителей лекарственных веществ, главное преимущество которых – сочетание свойств гидрофильных основ и пептидов [48,49]. Представителем группы титанорганических соединений является гель «Эфтидерм» – водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил) – орто-титаната гидрохлорида, обладающий антифлогистической и проводниковой активностью (PN003321/01-310510). «Эфтидерм» был внесен в Государственный реестр лекарственных средств как субстанция в 2009 году, широко использовался в дерматологической и ревматологической практиках [50,51], однако в настоящее время не выпускается.

В Институте органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения РАН разработан биоактивный кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит». По данным исследований, «Силативит» проявляет высокие проводниковый, ранозаживляющий и противоотечный эффекты, благоприятно влияет на процессы эпителизации [52]. Авторами были синтезированы и запатентованы кремний-, титан-, бор- и цинксодержащие глицерогидрогели, обладающие выраженными ранозаживляющим, антифлогистическим, регенерирующим и транскутанным действиями, дополнительно проявляющие антибактериальную активность. Данные основы могут быть востребованы в хирургии, гинекологии, стоматологии, физиотерапии и педиатрии [53]. На сегодняшний день «Силативит» еще не прошел регистрацию в качестве лекарственного средства

или субстанции и не может применяться в медицинской практике.

К известным титансодержащим препаратам относится «Тизоль» (аквакомплекс глицеросольвата титана), который разработан и внедрен в практическую медицину фармацевтическим предприятием ООО «Олимп» (г. Екатеринбург) [54].

Аквакомплекс глицеросольвата титана.

Титансодержащий гель зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств (Р №001667/01) в 2007 году и успешно используется в виде готового лекарственного средства или в качестве основы для изготовления фармацевтических композиций, не требующей введения консервантов, стабилизаторов, загустителей, поверхностно-активных веществ [55]. Лекарственные препараты на основе геля «Тизоль», изготовленные производственными аптеками, активно применяются в хирургии, ревматологии, неврологии, стоматологии, онкологии, физиотерапии и других областях медицины. Аквакомплекс глицеросольвата титана – эффективный нетоксичный трансдермальный проводник, обеспечивающий иммобилизацию субстанций и их максимальное фармакотерапевтическое действие. Титансодержащий гель транспортирует лекарственные вещества к очагу патологического процесса, благодаря чему создает высокую местную концентрацию и пролонгированный терапевтический эффект. Как металлокомплексное соединение, проводник обладает стерильностью, антифлогистической и антибактериальной активностью, способствует исчезновению зуда, обеспечивает дегидратирующее, противоотечное, местное анальгезирующее и увлажняющее действие [56]. Исследования фармакокинетических и фармакодинамических свойств «Тизоля» подтвердили высокую степень высвобождения активных веществ из состава лекарственных композиций на аквакомплексе глицеросольвата титана [57–64].

ВЫВОДЫ

В обзоре обобщены данные о механизмах действия, преимуществах и недостатках современных трансдермальных проводников, используемых в изготовлении мягких лекарственных форм. Показано, что повышение резорбции лекарственных веществ с помощью энхансеров из местно применяемых препаратов относится к приоритетным направлениям фармацевтических исследований. Известно, что активаторы переноса являются носителями лекарственных средств, благодаря чему повышают терапевтическую активность и биодоступность ЛФ.

На основании изучения биофармацевтических свойств мазей, изготовленных на глицерогидрогеле «Тизоль», показана способность титансодержащего геля обеспечивать адресную доставку биологически активных веществ к патологическому очагу и пролонгированное фармакотерапевтическое действие по сравнению с существующими и широко применяемыми мазевыми основами. Кроме того, титансодержащий гель позволяет вводить в него лекарственные средства с различной растворимостью.

Таким образом, данные научных исследований, представленные в обзоре, доказывают перспективность использования в качестве основы геля «Тизоль» при разработке новых мягких лекарственных форм.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Деникаева Э.А., Ильина Т.В. Биофармацевтические факторы, влияющие на качество мазей // *Modern Science*. – 2022. – №1–2. – С. 181–185.
2. Nastiti C.M. R. R., Ponto T., Abd E. et al. Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery // *Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 9(4): 37. DOI: 10.3390/pharmaceutics9040037

3. Задымова Н.М. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) // Коллоидный журнал. – 2013. – Т. 75. – №5. – С. 543–556.
4. Струсовская О.Г., Поройский С.В., Струсовская А.Г. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – №11. – С. 3–8.
5. Chen J., Jiang Q.D., Wu Y.M., et al. Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20(10): 18219–18236. DOI: 10.3390/molecules201018219
6. Zhang K., Zhang Y., Li Z. et al. Essential oil-mediated glycosomes increase transdermal paeoniflorin delivery: optimization, characterization, and evaluation in vitro and in vivo // *Int.J. Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12: 3521–3532. DOI: 10.2147/IJN.S135749
7. Chen J., Jiang Q.D., Chai Y.P. et al. Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21(12): 1709. DOI: 10.3390/molecules21121709
8. Jiang Q., Wu Y., Zhang H. et al. Development of essential oils as skin permeation enhancers: Penetration enhancement effect and mechanism of action // *Pharmaceutical Biology*. – 2017. – Vol. 55(1): 1592–1600. DOI: 10.1080/13880209.2017.1312464
9. Лыков И.Н., Викторова А.С., Муравьева А.С., Петелина К.О. Скрининг эфирных масел на предмет их антимикробной активности // *Вестник Калужского университета*. – 2022. – №2(55). – С. 106–109.
10. Teodorescu M., Vercea M. Poly (vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications // *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. – 2015. – Vol. 54(9): 923–943. DOI: 10.1080/03602559.2014.979506
11. Franco P., De Marco I. The Use of Poly (N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12(5): 1114. DOI: 10.3390/polym12051114
12. Waleka E., Stojek Z., Karbarz M. Activity of Povidone in Recent Biomedical Applications with Emphasis on Micro- and Nano Drug Delivery Systems // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13(5): 654. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050654
13. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2022. Available from: <https://www.fda.gov/>
14. European Pharmacopoeia. – Strasbourg. 2019. 10th Ed. P. 3612–3615.
15. Полковникова Ю.А. Высвобождение винпирролидона из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном // *Биофармацевтический журнал*. – 2021. – Т. 13. – №4. – С. 3–6.
16. Shu Z., Cao Y., Tao Y. et al. Polyvinylpyrrolidone microneedles for localized delivery of sinomenine hydrochloride: preparation, release behavior of in vitro & in vivo, and penetration mechanism // *Drug. Deliv.* – 2020. – Vol. 27(1): 642–651. DOI: 10.1080/10717544.2020.1754524
17. Данчук А.И., Селифонова Е.И., Чернова Р.К., Доронин С.Ю. Трансдермальный перенос прокаина в присутствии диметилсульфоксида // *Бутлеровские сообщения*. – 2014. – Т. 40. – №12. – С. 27–31.
18. Omar M.M., Hasan O.A., El Sisi A.M. Preparation and optimization of lidocaine transferosomal gel containing permeation enhancers: a promising approach for enhancement of skin permeation // *Int.J. Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14: 1551–1562. DOI: 10.2147/IJN.S201356
19. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Ивкина А.С., Анисимова Н.А. Диметилсульфоксид – вещество с плейотропными эффектами, актуальными при заболеваниях опорно-двигательного аппарата // *Лечащий врач*. – 2019. – №4. – С. 19–23.
20. Lundborg M., Wennberg C.L., Narangifard A. et al. Predicting drug permeability through skin using molecular dynamics simulation // *J. Control. Release*. – 2018. – Vol. 283: 269–279. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.05.026

21. Chen B., Liu D.L., Pan W.Y. et al. Use of lipolanthionine peptide, a toll-like receptor 2 inhibitor, enhances transdermal delivery efficiency // *Mol.Med. Rep.* – 2014. – Vol. 10(2): 593–8. DOI:10.3892/mmr.2014.2251
22. Kouchak M., Handali S. Effects of various penetration enhancers on penetration of aminophylline through shed snake skin // *Jundishapur. J.Nat. Pharm. Prod.* – 2014. – Vol. 9(1): 24–29. DOI:10.17795/jjnpp-12904
23. Liu N., Song W., Song T. et al. Design and Evaluation of a Novel Felbinac Transdermal Patch: Combining Ion-Pair and Chemical Enhancer Strategy // *AAPS PharmSciTech.* – 2016. – Vol. 17(2): 262–271. DOI: 10.1208/s12249-015-0342-9
24. Jiang J., Quan P., Chen Y. et al. Mechanistic investigation and reversible effect of 2-isopropyl-5-methylcyclohexyl heptanoate on the in vitro percutaneous absorption of indomethacin // *Drug. Deliv.* – 2014. – Vol. 21(1): 26–33. DOI: 10.3109/10717544.2013.840691
25. Kung C.P., Sil B.C., Zhang Y. et al. Dermal delivery of amitriptyline for topical analgesia // *Drug. Deliv. Transl. Res.* – 2022. – Vol. 12(4): 805–815. DOI: 10.1007/s13346-021-00982-x
26. Stahl J., Kietzmann M. The effects of chemical and physical penetration enhancers on the percutaneous permeation of lidocaine through equine skin // *BMC Vet. Res.* – 2014. – Vol. 10: 138. DOI: 10.1186/1746-6148-10-138
27. Nagaraja S., Basavarajappa G.M., Attimarad M. et al. Topical Nanoemulgel for the Treatment of Skin Cancer: Proof-of-Technology // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13(6): 902. DOI: 10.3390/pharmaceuti13060902
28. Xu C., Zeng X., Yang Z. et al. Enhanced Sunscreen Effects via Layer-By-Layer Self-Assembly of Chitosan/Sodium Alginate/Calcium Chloride/EHA // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27(3): 1148. DOI: 10.3390/molecules27031148
29. Кузнецова Е.Г., Рыжикова В.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления // *Вестник транспланто-*
- логии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №2. – С. 152–162.
30. Мурашкина И.А., Гордеева В.В. Биофармацевтические основы технологии лекарственных средств: учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 110 с.
31. Молохова Е.И., Сорокина Ю.В., Липин Д.Е. Оптимизация состава мази с фитоэкдистероидами серпиственна // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2021. – Т. 10. – №4. – С. 89–95.
32. Корольчук А.А., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. Влияние смесей полиэтиленгликолей в качестве мазевой основы на физико-химические свойства лавсановых атравматичных раневых повязок // *Тонкие химические технологии.* – 2019. – Т. 14. – №5. – С. 71–78.
33. Самкова И.А., Мельникова О.А., Петров А.Ю. Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018. – №3(24). – С. 74–80.
34. Соколова-Меркурьева А.В., Пантюхин А.В., Архангельская А.А., Силаев Д.В. Разработка состава и технологии мази антимикробного действия // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2017. – №9 – 2(63). – С. 50–53.
35. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2015. – Т. 49. – №9. – С. 39–46.
36. Björklund S., Pham Q., Jensen L. et al. The effects of polar excipients transcitol and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 2016. – Vol. 479: 207–220.
37. Гильдеева Г.Н., Ежова Е.А., Закалюкина Е.В., Иванова А.А. Трансдермальные терапев-

- тические системы как удобная альтернатива традиционным лекарственным формам // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27. – №6. – С. 997–1002.
38. Shen M., Liu C., Wan X. et al. Development of a daphnetin transdermal patch using chemical enhancer strategy: insights of the enhancement effect of Transcutol® P and the assessment of pharmacodynamics // Drug.Dev. Ind. Pharm. – 2018. – Vol. 44(10): 1642–1649.
39. Струсовская О.Г., Поройский С.В., Струсовская А.Г. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – №11. – С. 3–8.
40. Osborne D.W., Musakhanian J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol® – Neat or Diluted Mixtures // AAPS PharmSciTech. – 2018. – Vol. 19(8): 3512–33.
41. Джавахян М.А., Давыдова А.В., Комкова С.П., Семкина О.А. Современные основообразующие вещества в технологии мягких лекарственных форм // Фармация. – 2015. – №6. – С. 53–56.
42. Тураева А.Р., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. Изучение влияния вспомогательных веществ на биофармацевтические показатели лекарственной формы «Глазные пленки» // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24. – №7. – С. 33–39.
43. Бахрушина Е.О., Никифорова Д.А., Демина Н.Б. Основные аспекты разработки термореверсивных поликомплексов полоксамеров // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т. 20. – №5. – С. 103–106.
44. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Козлова Ж.М., Сеницына А.А., Краснюк И.И. Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберинином // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – №4. – С. 88–92.
45. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е. О, Сеницына А.А., Кондратьева В.М., Краснюк И.И. Изучение реологических свойств стоматологических гелей берберина на основе полоксамеров и производных целлюлозы // Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2021. – №4. – С. 105–111.
46. Загорулько Е.Ю., Караваева А.С. Подходы к выбору вспомогательных веществ для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – №1. – С. 54–63.
47. Демина Н.Б., Бахрушина Е.О., Бардаков А.И., Краснюк И.И. Биофармацевтические аспекты дизайна интраназальных лекарственных форм // Фармация. – 2019. – Т. 68. – №3. – С. 12–17.
48. Долинина Е.С., Парфенюк Е.В. Гидрогели диоксида кремния как основа новых мягких лекарственных форм и косметических композиций // Журнал неорганической химии. – 2022. – Т. 67. – №3. – С. 423–430.
49. Самошина Е.А., Степанова Э.Ф., Поройский С.В. Противовоспалительные наружные лекарственные средства: использование в стоматологии // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2022. – №1. – С. 55–69.
50. Мурашова У.А., Скалкина Л.В., Антипова Ю.В. Разработка состава и технологии получения мягкой лекарственной формы тербинафина гидрохлорида // Химия и технология органических веществ. – 2022. – №2(22). – С. 52–64.
51. Пахнова Л.Р., Самотруева М.А., Башкина О.А., Цибизова А.А., Брынцева И.А., Авдеева Е.С., Богданьянц М.В. Пеллоидотерапия заболеваний кожи // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – №1. – С. 8–21.
52. Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Тузанкина И.А., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Симбирцев А.С., Дроздова Л.И., Тимченко А.С. Морфологи-

- ческая оценка эффективности использования фармакологических композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля // Иммунология. – 2017. – Т. 38. – №2. – С. 91–96.
53. Хонина Т.Г., Никитина Е.Ю., Шадрина Е.В., Евстигнеева Н.П., Кохан М.М., Ганебных И.Н., Карабаналов М.С., Кузнецов Д.К., Валова М.С., Чупахин О.Н. Синтез и антимикробная активность кремний-титан-цинк и кремний-титан-борсодержащих глицерогидрогелей // Известия Академии наук. Серия «Химия». – 2021. – №5. – С. 967–974.
54. Патент 2720459 С1 Российская Федерация. Способ получения аквакомплекса глицеросольвата титана – «Тизоля» / Емельянова И.В., Махотина М.В., Емельянов А.А., Емельянов А.А., Хидирова З.А.; заявитель и патентообладатель – ООО «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов». – №2019121502; заявл. 08.07.2019; опубл. 30.04.2020, бюлл. №13.
55. Мануальные прописи на основе лекарственного геля «Тизоль». Справочник / Под ред. А.Ю. Петрова. – Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 2016, – 108 с.
56. Махотина М.В. Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе «Тизоль»® геля: Дисс.... канд. фарм. наук. – Пермь, 2018.
57. Замараева А.И. Определение степени диализа лекарственной композиции метронидазола и клотримазола из некоторых мазевых основ // Всероссийский научный форум с международным участием «Неделя молодежной науки – 2022»; март 2022. – Тюмень.
58. Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Рассмотрение кинетики высвобождения карведилола и небиволола из мазей для лечения гемангиом // Проблемы современной науки и образования. – 2022. – №2(171). – С. 74–78.
59. Замараева А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Изучение диффузии новых титансодержащих комплексных препаратов некоторых производных 5-нитроимидазола и бета-адреноблокаторов на твердых и гелевых носителях // Наукосфера. – 2022. – №2(1). – С. 1–6.
60. Замараева А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Исследования кинетики диффузии орнидазола и соталола из новых мягких лекарственных форм, приготовленных на аквагеле титана // Актуальные исследования. – 2021. – №51(78). – С. 56–61.
61. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Исследования высвобождения метронидазола и тинидазола из новых мягких лекарственных форм, полученных на гидрофильных и гидрофобных основах // XLV Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные научные исследования»; февраль 15, 2022. – Анапа.
62. Попова М.И., Цап Н.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Борисов С.А., Руфова Е.В. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» // Интернаука. – 2021. – №46(222). – С. 57–62.
63. Замараева А.И., Кобелева Т.А., Бессонова Н.С., Сичко А.И. Рассмотрение диализа некоторых антибиотиков, производных фторхинолона из новых мягких лекарственных форм // VI Международная научно-практическая конференция «Новые научные исследования»; декабрь 27, 2021. – Пенза.
64. Копылова А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Емельянов А.А. Сравнительная оценка кинетики диффузии метронидазола и пропранолола из мягких лекарственных форм, изготовленных на некоторых современных трансдермальных проводниках // Наукосфера. – 2022. – №11-1. – С. 293–299.

USE OF MODERN TRANSDERMAL CONDUCTORS IN THE MANUFACTURE OF SOFT DOSAGE FORMS

A.I. Kopylova¹, M.I. Popova¹, T.A. Kobeleva¹, A.I. Sichko¹, A.A. Emelyanov²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² LLC «Olimp», Ekaterinburg, Russia

The review describes the characteristics of the most commonly used transcutaneous drug conductors, describes the mechanisms of action of natural and synthetic enhancers, their advantages and disadvantages. It is noted that the pharmacotherapeutic value of the ointment largely depends on the dynamics of drug release. Therefore, the key issue is the development of new application dosage forms with an enhanced effect of therapeutically active agents, with their targeted delivery to the target organ. A number of scientific publications describe studies on the search for ways to increase the resorption of drugs from soft dosage forms. It has been established that the use of chemical carriers (enhancers) is most promising to enhance percutaneous transport as carriers of medicinal substances.

Keywords: enhancers, transcutaneous conductors, transfer activators, bioavailability, «Tizol» gel, transcutol, dimethyl sulfoxide, polypropylene glycol, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone