Лекция № 3

**Высвобождение действующих веществ из мягких лекарственных средств**

План

1. Всасывание фармацевтических субстанций через биологические мембраны.
2. Влияние биофармацевтических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС:

а) теории проницаемости кожи;

б) влияние биологических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС;

в) влияние фармацевтических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС.

***Всасывание фармацевтических субстанций через биологические мембраны.***

После применения фармацевтическая субстанция должна проникнуть через биологические мембраны.

Мембраны клеток подразделяются на поверхностные (плазматические) и внутренние. Одна из основных функций клеточных мембран - транспортная.

Главным этапом многоступенчатого процесса всасывания является проникновение фармацевтических субстанций через поверхностную мембрану.

Существуют различные модели строения мембран.

Была предложена "бутербродная" модель клеточной мембраны (белок - двойной слой липидов - белок).

Модификация данной модели предполагала наличие в структуре мембраны полярных пор, что должно было объяснить трансмембранный перенос гидрофильных молекул небольшого размера. Хотя, вопрос о существовании в мембранах постоянных гидрофильных пор остается спорным, участие таких пор (по крайней мере в объемных потоках) не вызывает сомнения.

Вторая модель - глобулярная или мозаичная.

Независимо от построения моделей, мембраны состоят из двух слоев глобулярных белков, между которыми располагаются фосфолипиды в виде непрерывного двойного слоя или в щелях между белками.

Все многообразие мембран делят на 4 типа:

1. цельная плоскостная мембрана;

2. мембрана с носителями для транспорта отдельных веществ;

3. мембрана со специфическими носителями для осуществления активного транспорта против градиента концентрации с затратой энергии;

4. мембраны, имеющие поры 4-5 мкм, через которые могут проникать молекулы воды, не электролиты и мелкие ионы.

Данные электронной микроскопии показали, что мембрана животных клеток имеет толщину 9 - 10 нм, эпителия кожи 7,5 нм.

Всасывание веществ осуществляется по различным механизмам, которые лежат в основе интраклеточного пути поступления веществ в организм.

Ниже описаны возможные механизмы этого процесса.

1. *Пассивная диффузия.*

Многие фармацевтические субстанции всасываются путем пассивной диффузии, растворяясь в липидах мембраны и передвигаясь через нее. Транспорт обусловлен физическими закономерностями диффузии веществ через полупроницаемые мембраны. Пассивная диффузия характеризуется константой скорости диффузии и прямо пропорциональна градиенту концентрации вещества по обе стороны мембраны. Она описывается I законом Фика и выражается следующим уравнением:

Km · D · ∆Cs

Ys = --------------- = kp ·∆Cs ,

δ

где Ys - величина стационарного потока вещества через единицу площади мембраны в единицу времени;

Km - коэффициент распределения вещества между тканью и раствором;

D - коэффициент диффузии вещества в мембране толщины δ;

∆Cs - стационарная величина градиента концентрации вещества;

kp - коэффициент проницаемости.

В настоящее время оценка проницаемости через мембраны базируется на представлении о ней как однородной инертной мембране. В непрерывной системе, транспорт вещества через такую мембрану может быть описан с помощью уравнения II закона Фика:

dC d2C

------ = D · -------- , при условии 0 ≤ X ≤ δ ,

dt d X2

где С - концентрация диффундирующего вещества в мембране;

t - время;

D - коэффициент диффузии;

Х - расстояние от поверхности мембраны.

Графическое изображение проницаемости вещества через мембраны обычно представляет собой линию, криволинейный участок которой соответствует нестационарной стадии процесса, а прямолинейный - стационарной стадии.

Начальный промежуток времени, когда происходит насыщение связующих центров мембраны фармацевтической субстанцией, определяется путем отсечения линейной части кривой на оси t (время) или выражается математически (например, для мягких лекарственных средств), если концентрация лекарственного вещества в мази постоянная:

h

t = ----- ,

6 · D

где h - толщина мембраны;

D - диффузионная константа.

Данные уравнения отражают простой, качественно однородный и одновременно надежный количественный подход к оценке проницаемости веществ через биологические мембраны.

1. *Конвективное всасывание.*

Этим механизмом всасываются небольшие молекулы с радиусом 0,4 нм и менее через поры мембраны, наполненные водой. Эффективность конвективного всасывания (фильтрация) зависит от осмотического давления, вязкости среды, толщины мембраны, площади пор и их количества (не > 0,7 нм).

1. *Активный транспорт*.

В этом случае мембраны содержат транспортные системы и играют активную роль при переносе фармацевтической субстанции. Специальный носитель, как составная часть мембраны, образует комплекс с фармацевтической субстанцией на наружной стороне мембраны и отдает ее с другой стороны. Затем свободный носитель возвращается к наружной стороне мембраны для дальнейшей транспортировки. Активный транспорт характеризуется высокой специфичностью, он может действовать и против градиента концентрации с затратой энергии. Источник энергии - "обломки" АТФ.

4.*Облегченный активный транспорт.*

Скорость пассивной диффузии резко возрастает, так как в транспорте веществ принимают участие молекулы специфических переносчиков. Перенос происходит по концентрационному градиенту, но скорость его выше, чем простой диффузии без участия переносчика.

Примером может служить всасывание витамина В12 в желудочно-кишечном тракте, в транспорте которого принимают участие белок ("внутренний фактор Кастла").

5. *Эндоцитоз (фагоцитоз и пиноцитоз).*

И. И. Мечников в 1878 г обнаружил, что лейкоциты могут заглатывать целую бактерию.

Эндоцитоз - процесс транспорта твердых и жидких материалов.

Подразделяется на *фагоцитоз*, когда клетки "заглатывают" твердые тела и *пиноцитоз*, когда поглощаются капли жидких веществ.

Эндоцитоз - транспортная система, при которой клетки обволакивают маленькие частицы твердого вещества или маленькие капельки, или коллоиды внеклеточной жидкости и поглощают их в форме вакуоли, имеющей сечение 75 нм, которая отделяется от мембраны, переходит к противоположной мембране клетки, и оттуда попадает в ток крови или лимфы.

Пиноцитозные пузырьки были обнаружены во всех клетках, исключая эритроциты.

Фагоцитируются обычно частицы, которые являются или становятся инородными для всего организма или для отдельной части.

Многие исследователи склонны рассматривать пиноцитоз как универсальный механизм поглощения клеткой крупномолекулярных веществ.

Далее рассмотрим влияние биофармацевтических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС.

***Влияние биофармацевтических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС***

Различают следующие основные пути транспорта через кожу фармацевтических субстанций:

- интраклеточный (через роговые клетки);

- интерклеточный (по интерклеточным канальцам рогового слоя);

- через волосяные мешочки;

- через сальные и потовые железы.

Феномен чрескожной абсорбции состоит в диффузионном массопереносе фармацевтической субстанции, диффундирующей из носителя через роговой слой, живой эпидермис в микроциркуляцию.

***Теории проницаемости кожи***

Вопрос о проницаемости веществ через кожу человека в последнее десятилетие, привлекает особое внимание исследователей. Это связано с разработкой принципиально новых лекарственных форм, а также с совершенствованием традиционных лекарственных форм, в частности мазей, предназначенных для накожного действия.

Механизм проникновения веществ через кожу является сложным процессом, который связан с морфологическим строением кожи, разнообразной ее функцией и физико-химическими особенностями проникающего вещества.

Кожа состоит из трех основных слоев: эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки.

*Эпидермис* представлен зародышевым, шиповидным, зернистым, блестящим и роговым слоями.

Самый верхний роговой слой, с которым связывают барьерную функцию кожи, это слой ороговевших клеток, прочно связанных друг с другом, заполненных кератином на 75 %. В эпидермисе нет сосудов, но к нему выходят выводные протоки потовых и сальных желез.

*Дерма* представлена сосочковым и сетчатым слоями. Сосочковый слой это часть дермы от эпидермиса до поверхности сети кровеносных сосудов. В сосочковом слое имеются капиллярные сосуды. В дерме расположены волосы, железы, мышцы, сосуды, нервы и нервные окончания.

Подкожная жировая клетчатка состоит из рыхлой соединительной ткани, клетки которой почти полностью заполнены жиром.

Таким образом, кожу можно рассматривать как двухслойную систему, состоящую из рогового слоя и жизнеспособного эпидермиса, который содержит большое количество ферментов, метаболизирующих фармацевтические субстанции и влияющих на местную биологическую доступность в опытах in vivo.

Поэтому, для кожного покрова утвердился термин - чрескожная абсорбция.

Термин всасывание через кожу хорошо отражает основное содержание процесса - клеточную, тканевую активность.

Следует проводить грань между клеточной и тканевой проницаемостью, так как растворенные вещества могут проходить не только через клетку, но по межклеточным ходам, минуя протоплазму.

После нанесения, фармацевтическая субстанция должна проникнуть через биологические мембраны и далее оказать свое действие на организм человека.

Терапевтическое действие дерматологических средств зависит от степени высвобождения лекарственного вещества из мазевой основы и количества лекарственного вещества, проникающего в различные слои кожи.

Факторы, влияющие на всасывание фармацевтических субстанций через кожу можно разделить на биологические и фармацевтические.

***Влияние биологических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС***

Биологические факторы связаны с состоянием кожного покрова (целостностью кожи, содержанием кожного жира и жирных кислот, рН кожи, гидратацией эпидермиса, температурой, возрастом организма, скоростью течения крови) и местом нанесения фармацевтической субстанции.

Мази в основном предназначены для нанесения на кожу. Поэтому, факторы состояния кожного покрова являются значительно влияющими на проницаемость фармацевтических субстанций.

Для большинства безвредных веществ чрескожная абсорбция in vivo лимитируется диффузией через роговой слой.

*Целостность кожи* - один из наиболее важных факторов, которые определяют проникновение различных веществ через кожу. Полное устранение рогового слоя с помощью липкого лейкопластыря увеличивает абсорбцию почти любого вещества при контакте его с поверхностью кожи. Различные повреждения кожи, вызванные физическими и химическими факторами, а также возникшие в результате заболевания, способствуют проникновению веществ из внешней среды через кожу в организм. При удалении волосяного покрова лабораторных животных для проведения эксперимента с помощью бритья (в том числе и электрической бритвой), поверхность кожи может травмироваться, что влечет за собой увеличение кожной проницаемости.

*Возраст человека* и его влияние на проницаемость фармацевтических субстанций. Кожа эмбрионов и детей обладает большей проницаемостью, чем кожа взрослых. Проницаемость кожи у детей уменьшается с возрастом. Например, проницаемость стероидов через кожу детей намного выше, чем у взрослых.

*Гематобарьер.* Чрескожная абсорбция веществ, повреждающих кожный барьер и проникающих более быстро, чем октанол, лимитируется кровяной перфузией. Если течение крови через дермальные сосуды увеличивается, скорость клиренса материалов также увеличивается, так как концентрация материала на поверхности кожи уменьшается. Сужение просвета кровеносных сосудов после местного применения 6-метилпреднизолона замедляло последующую абсорбцию С-тестостерона.

*Поверхностная жировая пленка.* После нанесения на поверхность кожи испытуемое вещество соприкасается не с кожей, а с поверхностной пленкой, которая состоит из смеси жиров (свободные и этерефицированные жирные кислоты, сквален, свободный и этерефицированный холестерол), пота и отшелушившегося рогового слоя.

Слой жира имеет низкое сопротивление для жирорастворимых молекул. Было установлено, что при удалении слоя эфиром уменьшается проницаемость салициловой кислоты.

Поверхностная жировая пленка может временно задерживать проникновение воды и водных растворов через кожу. Но, так как эта пленка содержит холестерин, эфиры холестерина и воски, которые являются хорошими эмульгаторами, после продолжительного контакта с водой (особенно теплой), проницаемость водных растворов становится возможной.

Присутствие гидрофильного материала в жире, холестерола, может увеличивать проницаемость даже полярных молекул при способствующей гидратации рогового слоя.

Искусственная (тонкий слой крема или мази) и естественная жировая пленка на поверхности кожи, не препятствует проникновению ионов металлов через кожу.

рН поверхности кожи составляет 3,0 - 5,0; дермы - 7,4 - 7,6. рН кожи изменяется в зависимости от внешних и внутренних факторов.

Потоотделение уменьшает кислотность кожной поверхности.

рН экстрактов кожи кроликов составляет 6,94 - 7,01 и может колебаться в зависимости от состава пищи.

При ранении или других повреждениях кожи ее поверхность приобретает щелочную реакцию, что сопровождается резким увеличением бактериальной флоры. Межклеточные пространства в ороговевшей части эпидермиса составляют примерно 20 нм. Щелочная среда способствует проникновению субстанций щелочного характера в большей степени, чем кислотного характера и наоборот, так как предотвращается гидролиз соединений.

Электрический заряд поверхности кожи не играет решающей роли в проникновении ионов металлов через роговой слой эпидермиса.

*Гидратация рогового слоя.* Гидратация рогового слоя - один из самых важных факторов, увеличивающих скорость прохода всех веществ, которые проникают через кожу.

Гидратация связана с диффузией воды из нижележащих эпидермальных слоев или с испарением, развивающимся после применения носителя, вызывающего окклюзию (при аппликации мазевой основы - вазелин; гели на основе триглицерида). При окклюзии роговой слой, содержащий в нормальных условиях очень мало воды (5 - 15 %), может содержать до 50 % воды. Проницаемость для веществ увеличивается в 4-5 раз.

Вода, используемая в качестве растворителя, размягчает и мацерирует роговой слой эпидермиса; это способствует проникновению веществ через кожу.

Гидратация эпидермиса увеличивает чрескожную абсорбцию никотиновой и салициловой кислот. Измеряли скорость проницаемости эфиров салициловой кислоты через кожу с сухим и гидратированным роговым слоем. При гидратировании ткани, скорость проникновения наиболее водорастворимого эфира увеличивалась больше, чем других исследуемых эфиров.

Проницаемость кортикостероидов может быть увеличена в 100 раз при окклюзировании места аппликации и, таким образом, гидратировании рогового слоя. Повышение проницаемости кожи, обработанной водой, может быть объяснено изменениями в роговом слое эпидермиса, обусловленными гидратацией. Механизм этих изменений недостаточно изучен. Полагают, что механизм гидратации связан с увеличением размера пор.

*Температура окружающей среды.* Установили, что при повышении температуры окружающей среды с 10оС до 37оС проникновение через кожу ацетилсалициловой кислоты и глюкокортикоидов увеличивалось в 10 раз. Такое же повышение проницаемости наблюдалось в опытах, при которых кожа была полностью гидратирована по сравнению с 50 % относительной влажностью.

Изучали скорости проницаемости этанола и 1-пентола внутри ряда температур 0 – 55оС. Количество проникающего спирта через единицу площади в единицу времени, было экспоненциальной функцией температуры.

Таким образом, при повышении температуры окружающей среды, даже в пределах физиологических колебаний температуры человеческого тела (37оС), гидратации кожи, и комбинации этих двух факторов проницаемость ее для химических веществ повышается во много раз.

*Региональные различия кожной проницаемости.* Проницаемость фармацевтических субстанций через кожу зависит также и от региональных различий.

Салициловая кислота быстрее проникает через кожу мошонки, чем через кожу живота.

Изучали проницаемость ртутной мази через кожу и не обнаружили значительной разницы в проницаемости между кожей спины и живота.

Уровень проницаемости кожи зависит от толщины рогового слоя эпидермиса и количества (густоты расположения) волосяных фолликулов, т. е. чем толще роговой слой и чем меньше волосяных фолликулов, тем ниже проницаемость кожи.

Вещества могут наноситься на кожу простой аппликацией и под окклюзионную повязку. Влияние окклюзии на проницаемость веществ было изложено выше.

Вещества могут наноситься простым намазыванием и втиранием. Втирание веществ, растворенных в жидкостях или инкорпорированных в мазевые основы, создает условия для более близкого соприкосновения проникающего вещества с поверхностью кожи, стенками выводных протоков потовых и сальных желез и воронками волосяных фолликулов. Все это может повышать скорость проникновения веществ в кожу. При энергичном втирании исследуемого вещества наблюдается значительное проникновение радиоактивного натрия хлорида через кожу человека и не отмечается при нанесении мази или раствора этого вещества без втирания. Количество чрескожно абсорбированного вещества при постоянной поверхностной концентрации увеличивается при увеличении площади аппликации данного вещества.

***Влияние фармацевтических факторов на терапевтическую активность мягких ЛС***

Фармацевтические факторы включают свойства фармацевтической субстанции (растворимость, ионизацию, концентрацию, кератолитическую способность, степень дисперсности), свойства мазевой основы (рН основы, растворимость в мазевой основе фармацевтической субстанции, вязкость, летучесть растворителя, липорастворяющая способность вспомогательных веществ), способ введения и продолжительность действия фармацевтических субстанций.

*Концентрация фармацевтической субстанции.* При возрастании концентрации фармацевтической субстанции в носителе количество чрескожно абсорбированного вещества с единицы поверхности во времени также увеличивается.

У некоторых соединений увеличение концентраций вызывает значительные уменьшения в абсорбционных скоростях. Такие эффекты описаны для больших концентраций фенола, сероводорода и др.

*Кератолитические свойства. У*становлено, что салициловая кислота увеличивает проницаемость эпидермального барьера в результате кератолитического действия на кожу. Скорость проницаемости салициловой кислоты через кожу человека зависит от степени кератолиза поверхностного слоя эпидермиса. Салициловая кислота значительно повышает проникновение красителей через кожу. Салициловая кислота в концентрации до 3 % действует как слабое кератопластическое средство, а свыше 3 % - как кератолитическое. Салициловая кислота обладает не только кератолитическим свойством, но и довольно легко вызывает "сетчатый цитоз" с деструкцией эпидермального барьера.

Высокие концентрации растворов кислот, повреждающие эпидермальный барьер, повышают проницаемость кожи. При однократной обработке кожи кислотами или щелочами в концентрациях, повреждающих эпидермальный барьер, проницаемость кожи для простых химических веществ значительно повышается, степень повышения ее зависит от физико-химических свойств проникающего в кожу вещества.

*Ионизация, растворимость.* Существует мнение, что неионизированная (липидорастворимая) форма молекул более способна к пенетрации, чем ионизированная (водорастворимая). Ионизация слабых электролитов значительно уменьшает их проницаемость через кожу. Салициловая кислота обладает намного большей проницаемостью, чем натрия салицилат.

Сравнивали относительную проницаемость 10 ионных соединений через живую кожу морских свинок; он обнаружил незначительные различия в их относительной проницаемости.

Растворимость веществ влияет на способность проникать через биологические мембраны.

Было проведено исследование 23 эфиров бетаметазона.

Соединения, которые были более растворимы в воде и менее растворимы в липидах, имели более низкую активность при местном применении.

Если вещество намного больше растворимо в роговом слое, чем в носителе, тогда концентрация в первых слоях рогового слоя при равновесии может быть намного больше, чем концентрация в присутствующем растворителе.

При изучении гомологов спиртов от метанола до октанола, отметили, что растворимость в воде уменьшается и растворимость в липидах увеличивается с увеличением молекулярной массы и скорость проницаемости увеличивается, так как молекулярная масса увеличивается.

Константы проницаемости были пропорциональны распределительным коэффициентам.

Изучали зависимость между растворимостью салициловой кислоты в носителях, а также между коэффициентом распределения салициловой кислоты в системе носитель - вода и чрескожным всасыванием.

Для серий органических фосфатов и фосфорной кислоты, распределение бензол/вода коррелировало с возможностью к проницаемости через кожу.

Таким образом, растворимость - очень важный фактор в определении скорости проницаемости пенетранта через мембрану. Лучше всасываются липофильные вещества, чем гидрофильные; свободные кислоты и основания, чем соли, а также быстро проникают молекулы небольшого размера.

*Технологические приемы.* Технологические приемы при приготовлении мягких ЛС оказывают существенное влияние на физиологическую доступность фармацевтических субстанций из мазей.

Особого внимания заслуживает изучение таких факторов, как дисперсность вещества, природа вспомогательных жидкостей, которые могут использоваться при изготовлении мазей.

*Дисперсность частиц фармацевтической субстанции.* Затруднения биофармацевтической оценки мазей-суспензий в опытах in vitro объясняются неподвижностью частиц твердой фазы, которые в результате относительно больших размеров не диализируют и не диффундируют в гидрофильные среды.

Примеры. В опытах in vitro скорость высвобождения салициловой кислоты увеличивалась с уменьшением размера частиц. Отмечено, что количество салициловой кислоты, высвобождающееся из мази, увеличивается с уменьшением размеров ее частиц.

Установлено, что стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, анестезин, измельченные до 5 - 18 мкм, всасываются из мазей через кожу кроликов в значительно больших массах по сравнению с данными субстанциями, измельченными до 150-180 мкм.

Скорость высвобождения преднизолона, гидрокортизона, салициловой кислоты зависит от степени их измельчения.

Фактор "дисперсности" существенно влияет на степень высвобождения вещества из мази независимо от типа мазевой основы.

Степень дисперсности фармацевтической субстанции можно повысить, предварительно измельчив его с веществами, способствующими резорбции.

Гидрофильная пленка создается при использовании в качестве вспомогательных веществ воды очищенной, спирта этилового, глицерина. Так, вода и этиловый спирт, а также глицерин с гидрофобными основами обеспечивают максимальную эффективность доступности для мазей с цинка оксидом. Мазь, приготовленная путем введения в основу цинка оксида, предварительно растертого с водой, взятой в качестве диспергирующего вещества, является наиболее эффективной по сравнению с фармакопейной.

Резорбция лекарственных средств из мазей, значительно возрастает при введении в их состав этилового спирта, димексида (ДМСО) и других "активаторов всасывания". Димексид быстро проникает в кожу, проводя за собой субстанцию. При применении димексида наблюдаются некоторые структурные изменения в роговом слое и увеличение проницаемости кожи для веществ, например салициловой кислоты, антибиотиков, цинка оксида. Скорость проницаемости калия метилсульфата зависела от концентрации димексида. Низкие концентрации были без эффекта.

Повышение фармакотерапевтического эффекта будет зависеть от силы, устойчивости кожного барьера, экспозиции воздействия на барьер растворителя и проникающей способности нанесенного на кожу вещества.

Таким образом, размер частиц - один из важных параметров высвобождения фармацевтических субстанций из суспензионных мазей.

Степень резорбции лекарственных средств через кожу находится в большей зависимости от формы частиц, их способности к растворимости в компонентах рогового слоя, чем от размеров частиц.

*Мазевая основа.* Мазевой основе принадлежит важная роль в обеспечении терапевтической эффективности лекарственных средств.

Примеры. Высвобождение риванола in vitro зависит от типа мазевой основы. Полиоксиэтилен - полипропиленовые полимеры влияют на доступность салициловой кислоты in vitro. Было обнаружено различие в высвобождении новокаина, натрия салицилата и этакридина лактата из жировой и углеродных основ. Для этония наиболее оптимальной основой является макрогол 400 и макрогол 1500 (3:2). Макроголовые основы, обладающие высокой осмотической активностью, широко применяются в медицине. Равные количества макрогол 300 и макрогол 1500 являются наиболее оптимальной основой по интенсивности высвобождения полиненасыщенных жирных кислот (ПНеЖК), цинка оксида из мазей. Известно, что малоэффективны мази оксида цинка на гидрофильных основах по сравнению с мазями на жировых основах.

На резорбцию через кожу лекарственных средств значительное влияние оказывает наличие в мази воды. Уменьшение скорости и полноты высвобождения из мазей фенолов, борной кислоты, оксида цинка отмечено при уменьшении содержания в них воды от 49 до 20 %. Салициловая кислота в меньших количествах диализировала из мазей при увеличении содержания в них воды от 30 до 60-70 %.

Анализируя факторы, влияющие на проницаемость лекарственных веществ через кожу, и факторы, влияющие на биодоступность лекарственных веществ в целом (смотри лекцию № 1), можно сделать вывод о том, что они перекликаются между собой.

Наиболее существенными факторами, влияющими на проницаемость фармацевтических субстанций через кожу, являются:

- природа носителя фармацевтической субстанции в мазях;

- концентрация фармацевтической субстанции в основе;

- степень измельчения фармацевтической субстанции.

Как видно из литературы, на результаты исследований влияет температура, влажность воздуха, характер и скорость движения раствора, омывающего поверхность кожи, а также площадь аппликации, время и интенсивность втирания мази. Поэтому, чтобы исследовать влияние на проницаемость вышеперечисленных факторов, необходимо создать условия, при которых данные факторы будут постоянными.

Методы исследования чрескожной проницаемости для фармацевтических субстанций из мазей изложены в лекции № 2. Для обеспечения постоянства вышеназванных факторов в опытах in vitro использовали модифицированную камеру, а в опытах in vivo кожу лабораторных животных (кроликов). В качестве полупроницаемой мембраны использовали изолированную кожу молочных поросят.

В настоящее время стремятся создавать мягкие ЛС, которые бы обладали максимальным терапевтическим эффектом с минимальной терапевтической концентрацией фармацевтической субстанции.

Достигается это не только использованием сильнодействующих субстанций, но и изучением влияния на терапевтическую активность фармацевтической субстанции биофармацевтических факторов.

Изучение влияния биофармацевтических факторов и их применения способствовало бы проникновению как можно большей массы ЛС в кожу и биологические жидкости организма и обеспечивало бы большую биологическую доступность ЛС и максимальный его терапевтический эффект с минимальным количеством фармацевтической субстанции в ЛФ.

Используются современные с научно – технической точки зрения технологические приемы, например, фонофорез. Использование ультразвука в фармации при разработке мягких ЛС актуально и перспективно. В настоящее время уже получено значительное количество экспериментального материала, позволившего обобщить биофармацевтические основы лекарственного фонофореза.