

# РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТОПИКАЛЬНОГО И ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Овчинников Р.С., Капустин А.В.

Федеральный научный центр Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук (Москва)

**Как цитировать:** Овчинников Р. С., Капустин А. В. Разработка инновационных лекарственных форм противогрибковых препаратов для топикального и парентерального применения. Успехи медицинской микологии. – 2018. – том 18, стр. 180-184.

Поверхностные грибковые инфекции по-прежнему широко распространены и представляют важную проблему как в медицине, так и в ветеринарии. Заболеваемость микозами имеет тенденцию к росту, при этом появляются новые этиологические агенты, видоизменяются клинические формы «классических» микозов (дерматофитозов, кандидозов, малассезиозов). Всё это затрудняет диагностику и терапию грибковых заболеваний. Имеющийся арсенал противогрибковых лекарственных средств (ЛС) достаточно ограничен, а новые антимикотики появляются гораздо реже, чем новые антибиотики. Применение антимикотиков на практике осложняется такими факторами, как высокая стоимость препаратов, длительность курсов лечения, частые рецидивы, побочные эффекты при системном применении, развитие резистентности у грибов-возбудителей, недостаточный выбор лекарственных форм [1].

Однако данные недостатки связаны не только с действующими веществами (ДВ) как таковыми, но во многом с лекарственными формами, в которых они выпускаются и применяются. Предлагаемые на рынке лекарственные формы антимикотиков (как системных, так и топикальных) далеки от совершенства, т.к. прежде всего обладают недостаточной биодоступностью, и лишь небольшая часть ДВ доставляется непосредственно к цели (организму возбудителя).

Недостаточная эффективность топикальных форм (кремы, мази, гели) связана с низкой пенетрацией антимикотиков через роговой слой кожи, который представляет собой эффективный защитный барьер, препятствующий проникновению ДВ к возбудителям, локализующимся в глубоких слоях дермы (таких как дерматомицеты). Кроме того, действующее вещество высвобождается из топикальных форм довольно быстро, в результате не происходит накопления ДВ в тканях, отсутствует кумулятивный эффект [2].

Таким образом, чтобы повысить эффективность топикальной терапии микозов, необходимо улучшить способ доставки противогрибкового ДВ в глубокие слои кожи, для чего необходима разработка соответствующей формуляции (лекарственной композиции) глубокого проникания. Что касается парентеральных форм антимикотиков, то их на рынке представлено крайне мало, а существующие предназначены для внутривенного введения, которое возможно только в условиях стационаров. При этом внутримышечных форм, более удобных в применении, не выпускается, что во многом связано с низкой растворимостью антимикотиков и трудностями создания таких формуляций.

Начиная с конца 2000-х годов, большое внимание стало уделяться новым способам доставки лекарственных средств к клеткам-мишеням. Были предложены новые формуляции, позволившие значительно повысить эффективность старых препаратов, а также снизить их токсичность, побочные эффекты. Характерным примером в клинической микологии является

амфотерицин В – один из старейших антимикотиков, который в 2000-х годах буквально пережил второе рождение, благодаря внедрению в практику новых липосомальных лекарственных форм – более эффективных и безопасных [3].

К настоящему времени предложены различные инновационные средства доставки ДВ (носители), гораздо более эффективные по сравнению с традиционными. К таким носителям относятся липосомы, ниосомы, этосомы, микроэмульсии, наночастицы, микросферы, мицеллы и др. Данные инновационные формуляции обеспечивают пролонгированное высвобождение ДВ, минимизируют побочные эффекты, улучшают биодоступность, снижают дозировку и частоту применения препарата [4].

В частности, липосомальная форма миконазола лучше проникала через роговой слой, нежели обычный крем [5]. Липосомальная и ниосомальная формы клотримазола были предложены для интравагинального применения. Они хорошо удерживались в месте введения, при этом не проявляя отрицательных побочных эффектов [6]. Были предложены формы итраконазола, инкорпорированного в обычные или PEG-липосомы в концентрации до 15 моль%, без разделения фаз [7].

Перспективным является создание новых формуляций антимикотиков на основе микроэмульсий. Они представляют собой наноструктурированные дисперсии, обладающие термодинамической стабильностью, низкой вязкостью, способностью хорошо растворять липофильные субстанции, в частности антимикотики. Микроэмульсии используются для создания формуляций как парентерального, так и топикального применения. На основе микроэмульсий уже создан ряд различных медицинских препаратов - противогрибковых, противовирусных, антибактериальных, стероидных, анальгетических и т.д. [8].

Авторы отмечают, что микроэмульсии очень перспективны для терапии поверхностных микозов (дерматофитозов), т.к. они хорошо пенетрируют роговой слой и обеспечивают доставку ДВ в глубокие слои дермы, к волосяным фолликулам, где локализуется возбудитель [9]. Многие исследователи предложили свои формуляции различных топикальных антимикотиков на основе микроэмульсий. Так, флуконазол в форме микроэмульсии показал проникающую способность, в 5 раз превышающую таковую у обычного геля [10]. Микроэмульсия гризеофульвина обладает проникающей способностью, в 3 раза превышающая таковую у крема и в 7 раз – у суспензии [11]. Гель тербинафина на основе микроэмульсии также проявляет хорошую транскутанную пенетрацию и ретенцию. При этом кумулятивное количество тербинафина, накопленного в дерме за 12 ч, в 3 раза превышала таковое при использовании коммерческого крема [12]. Гель бифоназола на основе микроэмульсии обеспечивал замедленное выделение ДВ в кожу, при этом уровень всасываемости бифоназола составил 84% [13]. Все эти данные говорят о том, что формуляции на основе микроэмульсий способны в несколько раз улучшить транскутанную доставку антимикотиков, их биодоступность, и соответственно повысить терапевтическую эффективность.

Помимо топикальных форм, микроэмульсии используются для разработки парентеральных форм антимикотиков. Во многих случаях, когда необходимо системное лечение микоза, парентеральные формы существенно предпочтительнее пероральных, т.к. они обладают лучшей биодоступностью и быстрее создают в плазме крови эффективные концентрации. Так, Rhee et al. [14] разработали микроэмульсию итраконазола для парентерального введения. Размер капель микроэмульсии не превышает 150 нм, препарат не вызывает гемолиз эритроцитов. Изучение фармакокинетики также показало перспективность данной формуляции.

Существуют и другие инновационные формуляции для таргетированной доставки противогрибковых препаратов. На основе ниосом предложены новые формы миконазола, флуконазола, клотримазола, тербинафина, гризеофульвина, итраконазола. Твердые липидные

наночастицы (SLN) использованы для создания формуляций миконазола, флуконазола, клотримазола, кетоконазола. Также для создания новых формуляций антимикотиков применялись этосомы, микрокапсулы, микросферы, мицелли, деформируемые мембранные везикулы (DVM) и др. Все они обладают преимуществами по сравнению с имеющимися лекарственными формами [2].

Таким образом, эффективность существующих противогрибковых субстанций может быть значительно повышена за счет разработки новых инновационных формуляций. Эффект достигается за счет улучшения биодоступности, таргетированной доставки, повышения эффективных концентраций в тканях и как следствие снижения дозировки и длительности курсов. Топикальные формы, за счет высокой проникающей способности, могут быть использованы вместо системной терапии, что минимизирует побочные эффекты. Всё это открывает новые перспективы в разработке средств терапии грибковых инфекций человека и животных.

Контакты автора: [rsovchinnikov@mail.ru](mailto:rsovchinnikov@mail.ru)

#### Список литературы

1. Scorzoni L., de Paula E Silva A., Marcos C., Assato P., de Melo W., de Oliveira H. Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis // *Front. Microbiol.* 2017; 23;8:36.
2. Kumar L., Verma S., Bhardwaj A., Vaidya S., Vaidya B. Eradication of superficial fungal infections by conventional and novel approaches: a comprehensive review // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2014; 42(1):32-46.
3. Khatry S., Sirish, Shastri N. Novel drug delivery systems for antifungal therapy // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2010; 2(4): 6-9
4. Gungor S., Erdal M., Aksu B. New formulation strategies in topical antifungal therapy // *J. Cosmet. Derm. Sci. Appl.* 2013; 3(1A):56-65.
5. Agarwal R., Katare O. 2002 . Preparation and in-vitro evaluation of miconazole nitrate loaded topical liposomes . *Pharm. Tech.* 2002; 1(12): 48-59.
6. Ning M., Guo Y., Pan H., Chen X., Gu Z. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of liposomal/niosomal gel delivery systems for clotrimazole // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2005; 31(4-5):375-83.
7. Dzieciuch-Rojek M., Poojari C., Bednar J., Bunker A., Kozik B., Nowakowska M. Effects of membrane PEGylation on entry and location of antifungal drug itraconazole and their pharmacological implications // *Mol. Pharm.* 2017; 14(4):1057-1070.
8. Kumar A., Kushwaha V., Kumar Sharma P .Pharmaceutical microemulsion: formulation, characterization and drug deliveries across skin // *Int. J. Drug Develop. Res.* 2014; 6(1):1-21
9. Boonme P., Kaewbanjong J., Amnuaikit T., Andreani T., Silva A., Souto E. Microemulsion and microemulsion-based gels for topical antifungal therapy with phytochemicals // *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(27):4257-63.
10. Shah R., Magdum C., Wadkar K., Naikwade N.. Fluconazole topical microemulsion: preparation and evaluation. *Res. J. Pharm. Technol.* 2009; 2(2): 353-357.
11. Aggarwal N., Goindi S., Khurana R. Formulation, characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2013; 105:158-166.

12. Barot B., Parejiya P., Patel H., Gohel M., Shelat P. Microemulsion-based gel of terbinafine for the treatment of onychomycosis: optimization of formulation using D-optimal design // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2012; 13:184-192.
13. Sabale M., Vora S. Formulation and evaluation of microemulsion-based hydrogel for topical delivery // Int. J. Pharm. Investig. 2012; 2(3): 140–149.
14. Rhee Y., Park C., Nam T., Shin Y., Chi S., Park E.. Formulation of parenteral microemulsion containing itraconazole // Arch. Pharm. Res. 2007; 30(1):114-23.