

NANO-IDENTICA®pentravan

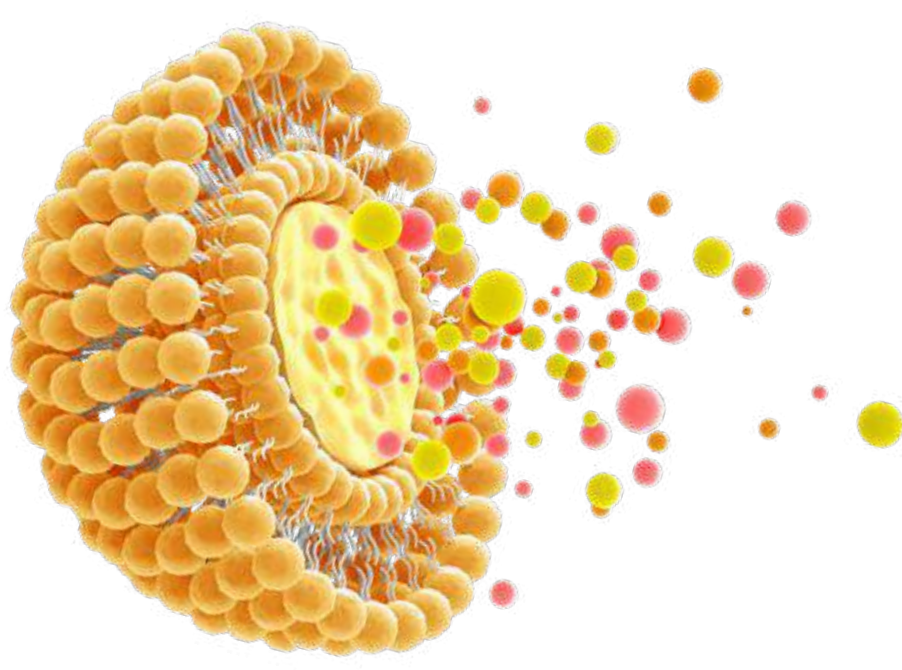
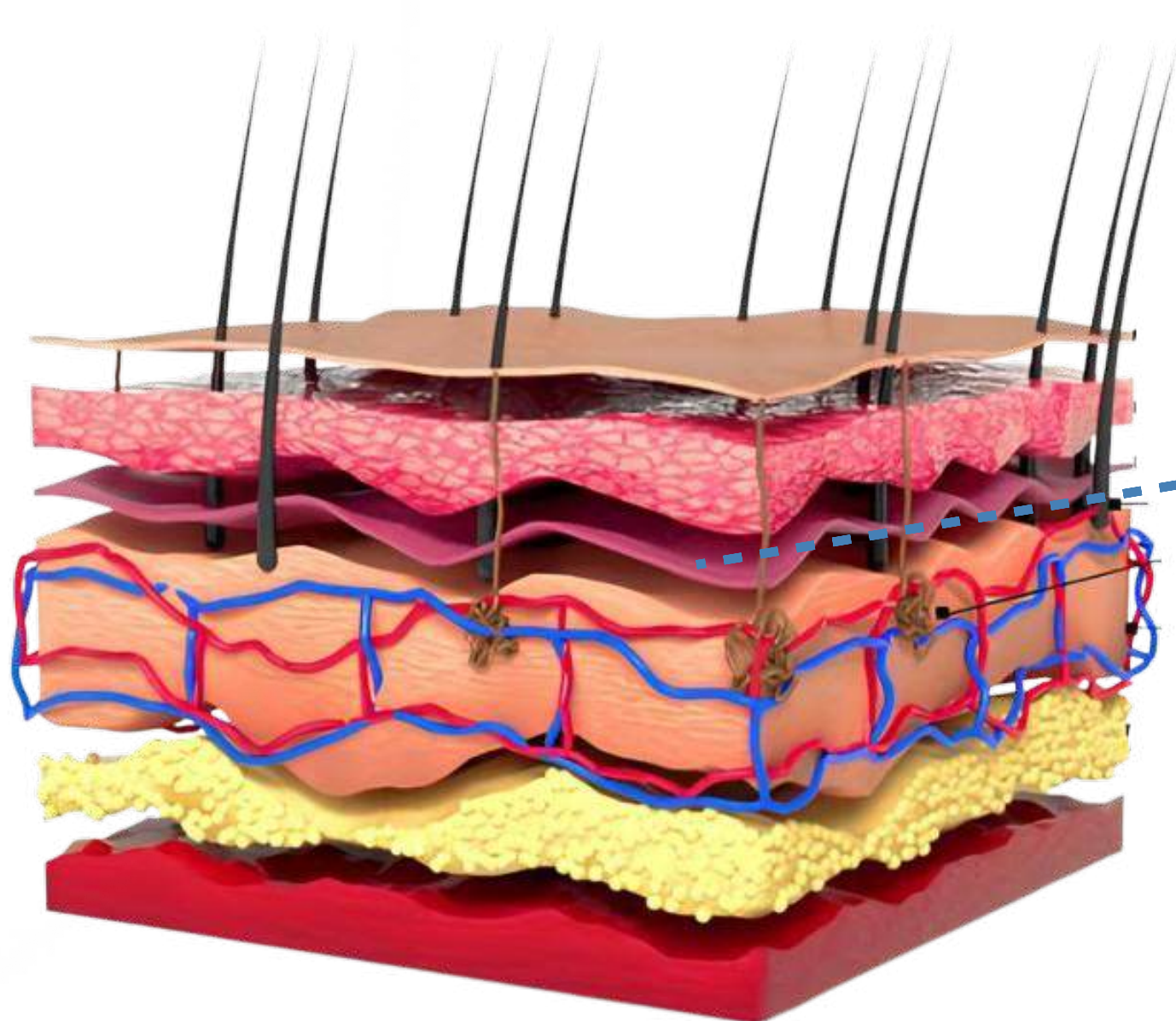
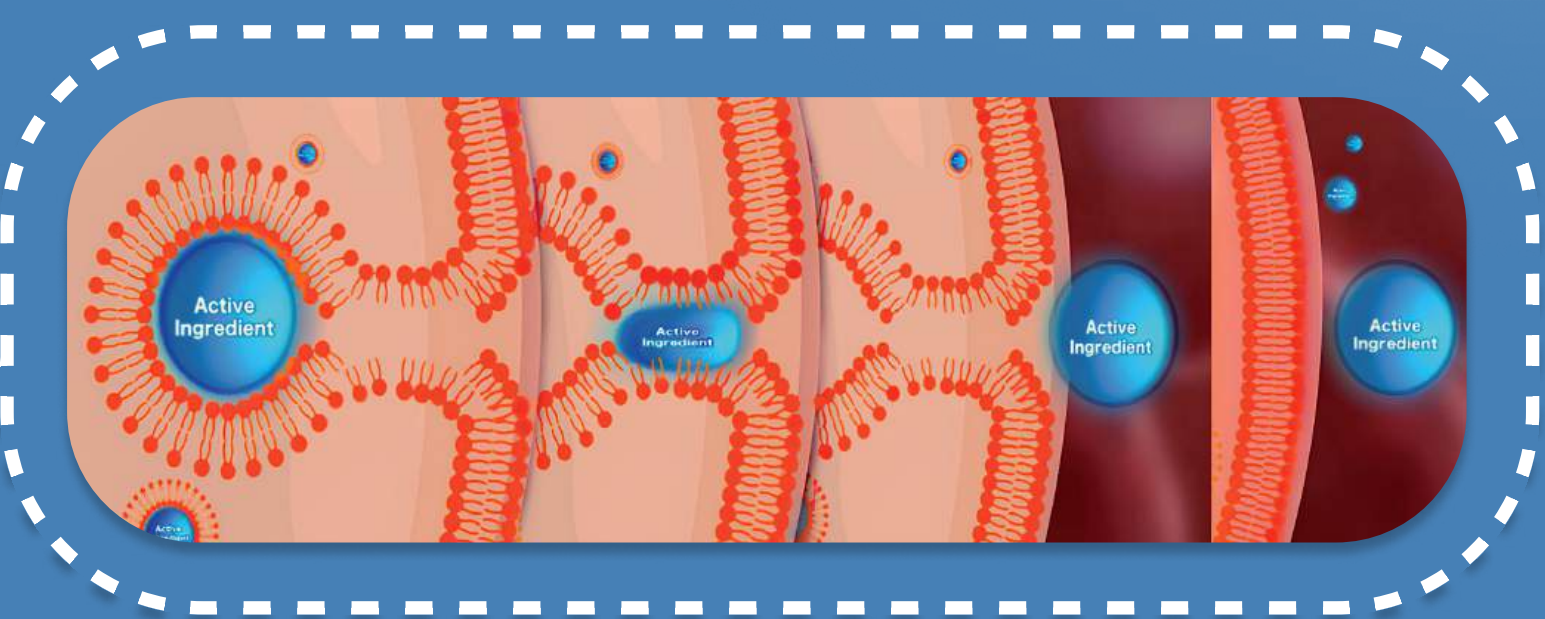
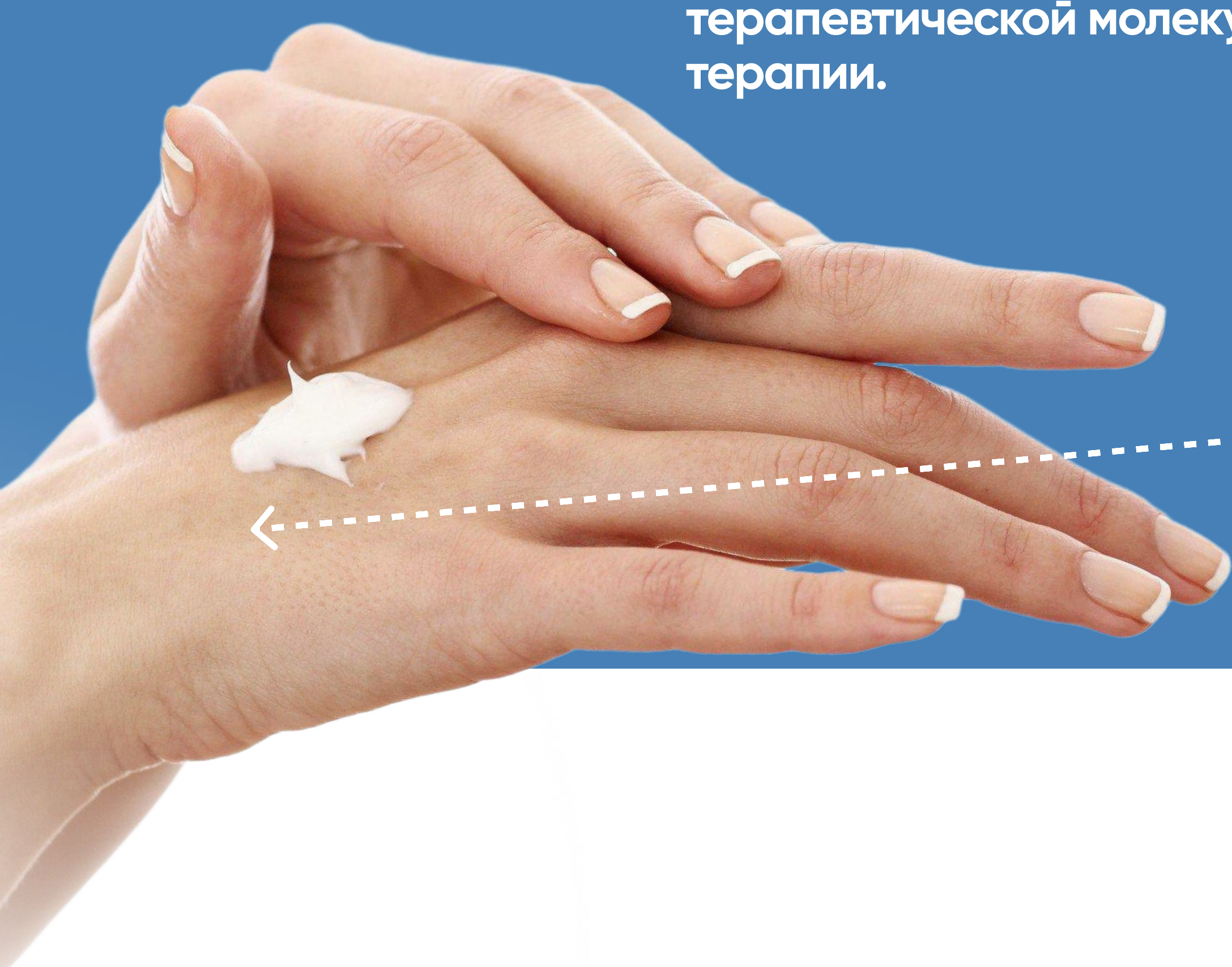
Изготовление рецептурных кремов с активными терапевтическими молекулами, под индивидуальные потребности каждого.

NANO® — это инновационный трансдермальный носитель, основанный на высокотехнологичной системе доставки активных молекул напрямую в кровоток, через кожу.

Он представляет собой индивидууально изготовленный крем, в котором могут содержаться биоидентичные гормоны, витамины, минералы, пептиды, антиоксиданты, адаптогены, аминокислоты, иммуномодуляторы, гипоглимические молекулы и другие терапевтически значимые соединения.



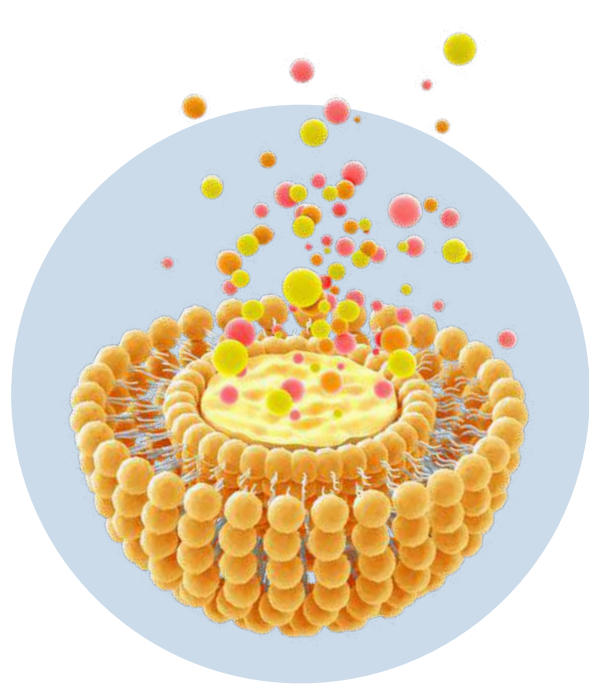
Это значительно повышает биодоступность терапевтической молекулы, увеличивая эффективность терапии.



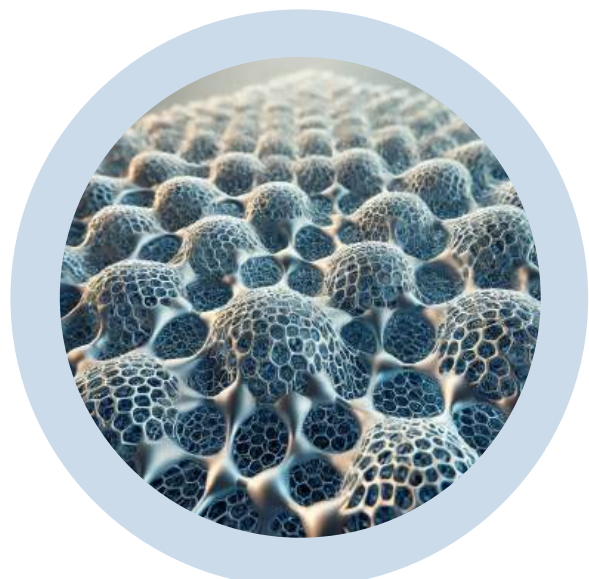
Доставка терапевтической молекулой на прямую в кровоток. значительно повышает биодоступность.

Инновационный механизм проникновения в дерму

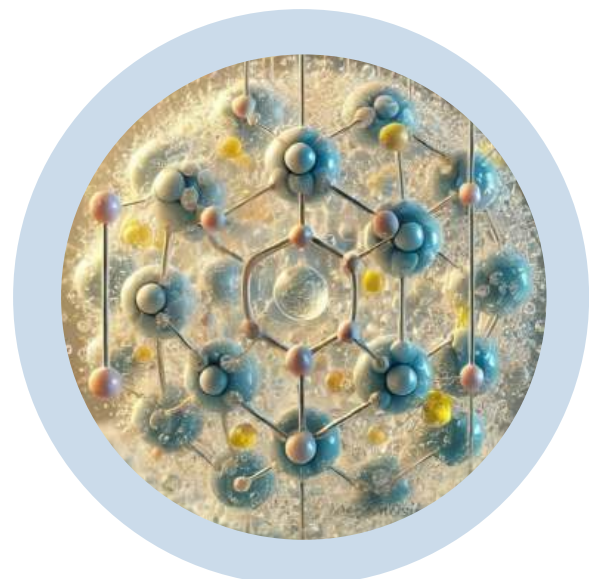
Инновационная особенность заключается в использовании трёх ключевых технологий, которые обеспечивают высочайшую проницаемость терапевтических молекул через кожу.



1. Липосомы — микроскопические пузырьки, состоящие из фосфолипидных мембран, которые инкапсулируют как водорастворимые, так и жирорастворимые молекулы. Эти липосомы играют роль транспортных средств, которые помогают активным веществам преодолевать барьер рогового слоя кожи.



2. Нанопористые материалы— это молекулы с пористой структурой, которая имеет размер пор в нанометровом диапазоне. Они обеспечивают эффективное проникновение молекул через кожу, используя нанопоры.



3. Микроэмульсии — термодинамически стабильные системы, состоящие из воды, масла и эмульгатора. Микроэмульсии используются для улучшения растворимости активных веществ и повышения их доступности для кожи.

Преимущества наших кремов

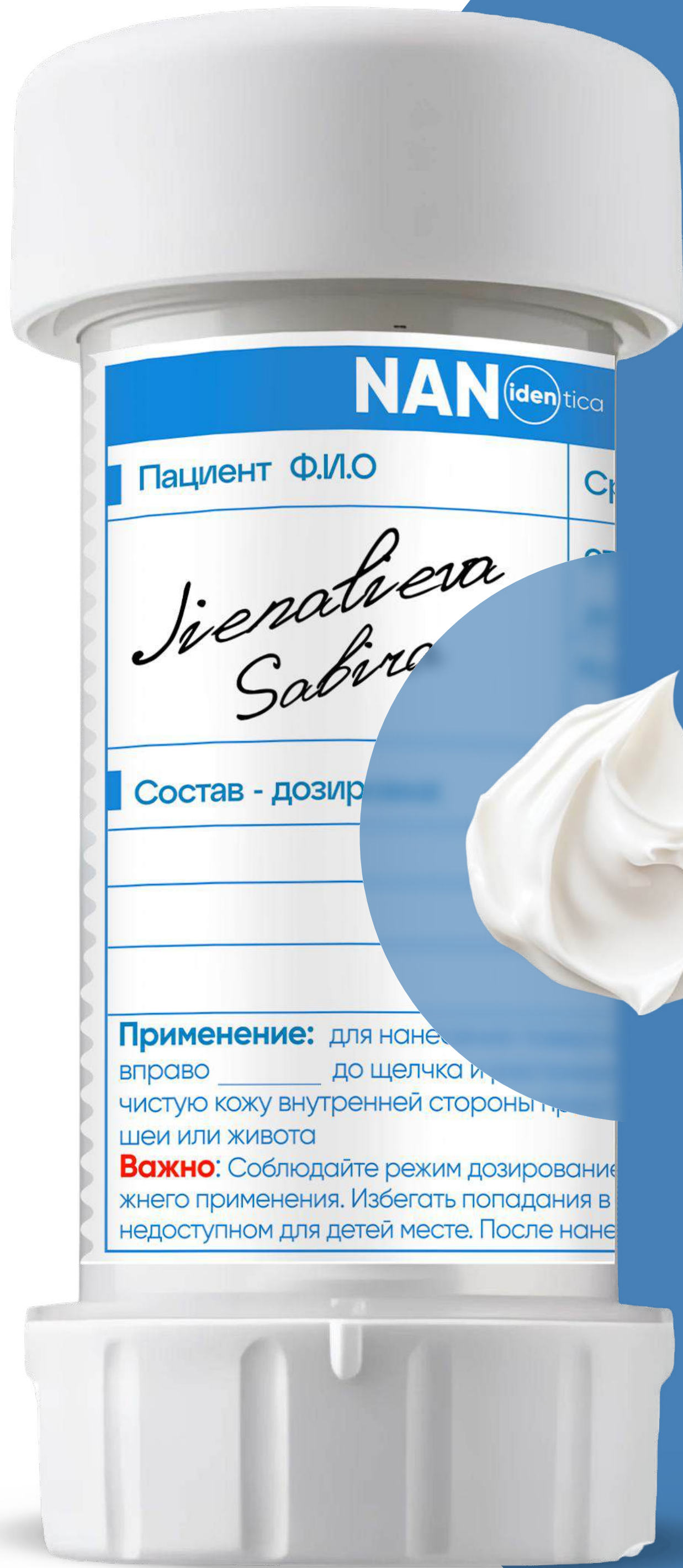
Неинвазивный
мягкий состав без раздражителей, не содержат потенциальные аллергены.

Без запаха
мягкий состав без раздражителей, не содержат потенциальные аллергены.

Гипоаллергенный – для чувствительной кожи
мягкий состав без раздражителей, не содержат потенциальные аллергены.

Не содержит
парабены, красители, фталаты
формальдегиды красители

Не вызывает
раздражение жирности и липкости на коже



Трансдермальная форма доставки активных веществ

Трансдермальная доставка — это метод введения активных веществ через кожу непосредственно в системный кровоток. Этот способ позволяет обеспечить устойчивую концентрацию препарата, минуя желудочно-кишечный тракт и печёночный метаболизм первого прохождения.

Одной из наиболее исследованных и применяемых основ для трансдермальных препаратов является Pentravan®, разработанный международной фармацевтической компанией Fagron.

Преимущества трансдермальной формы

Преимущество	Обоснование
Системное действие	Простое введение в кровоток без участия печени.
Высокая биодоступность	Из-за постепенного высвобождения актива.
Удобность и комплаентность	Из-за минимальной потери при метаболизме.
Снижение риска побочных эффектов	Пациенту легче применять крем кожно.



PENTRAVAN®: инновационная база

Pentravan® — это лецитин-органогель, разработанный для точной и эффективной доставки активных веществ. Этот крем позволяет водорастворимым и жирорастворимым соединениям проникать через эпидермальный барьер без раздражения кожи.

Особенности базы:

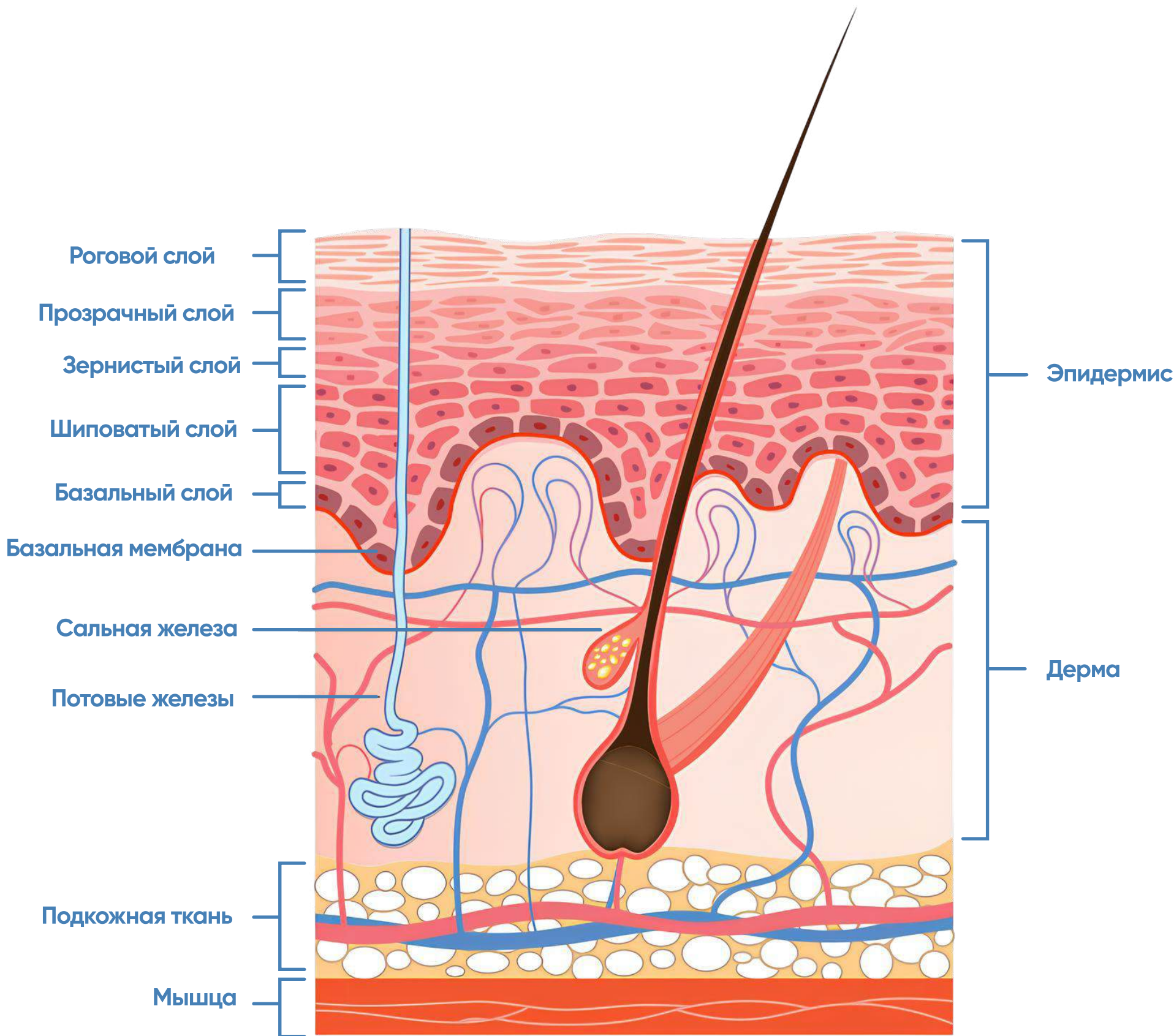
- Не содержит спиртов
- Совместима с антиоксидантами, гормонами, аминокислотами
- Стерильная после фильтрации
- Стабильна при t до 25°C

Схема доставки чекрез кожу

- Нанесение на кожу
- Проникновение через роговой слой (stratum corneum)
- Вход в капиллярную сеть дермы
- Системное распространение

Для лучшего понимания того, как должны быть сконструированы трансдермальные системы для достижения максимального клинического эффекта, важно знать физиологию кожи. Кожа покрывает поверхность тела и составляет 16% веса тела.

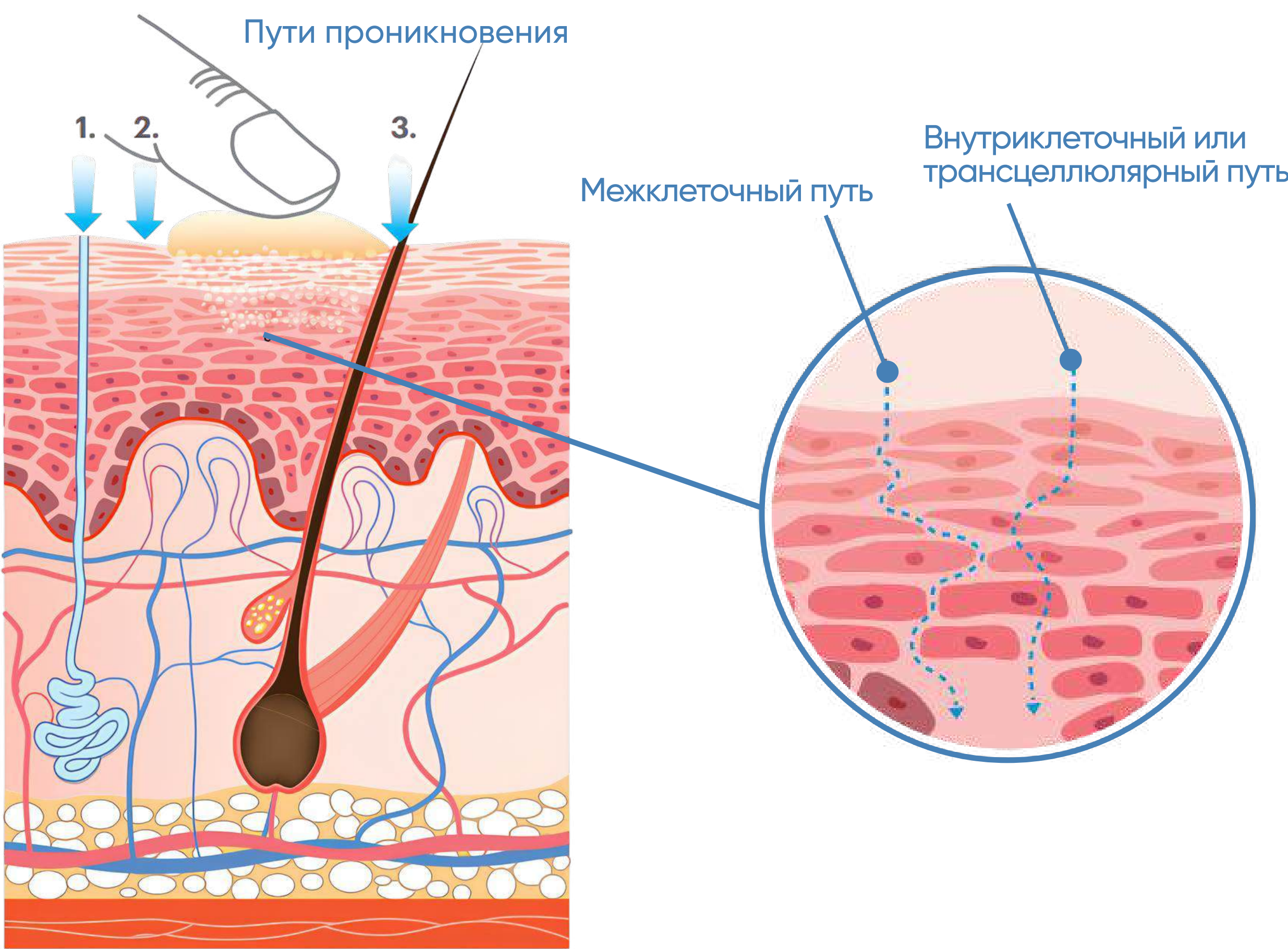
Он имеет сложную структуру, образованную эпидермисом (эктодермального эмбрионального происхождения) и дермой (мезо-кожного происхождения). Чуть ниже находится гиподерма или подкожная клетчатка. Волосы, ногти и железы являются функциональными частями кожи и называются "кожными придатками"



Для того чтобы средство для трансдермального применения стало биодоступным и оказало свое действие , ему необходимо:

- Отделяться от других компонентов препарат и высвобождается из лекарственной формы для достижения поверхности кожи;
- Проникает в роговой слой, более глубокие слои эпидермис и дерму;
- Проникают в капиллярные сосуды или распространяются по подлежащим тканям с целью усиления системного кровообращения;
- Достигают места воздействия и связываются со специфическими рецепторами.

Что касается скорости процесса, то существуют две различные фазы: медленная транспозиция SC и быстрая диффузия через нижние слои эпителия– дермы и эпидермиса. Кроме того, рассматриваются три пути проникновения трансдермальных веществ: внутриклеточный, межклеточный и придаточный пути



Пентраван® не содержит:

- Парабенов
 - Ланолина
 - Доноров формальдегида
 - Лаурилсульфата натрия
 - Бензиловый спирт/ бензилбензоат
 - Триклозан
 - Парааминобензойная кислота
 - Борная кислота
- Минеральное масло и вазелин
 - Арахисовое масло
 - Этоксилаты и 14-диоксан
 - Пропиленгликоль
 - Отдушки и красители
 - Фталаты
 - Нитрозамины

Пентраван® изучен более тщательно, чем любое другое трансдермальное средство.

Исследования и эффективность

- 1. Pentravan as an effective transdermal vehicle**
Author: M. D. Allen, 2014
<https://doi.org/10.3109/10837450.2013.831964>
Эффективность проникновения тестостерона и эстрадиола при помощи пентравана была достоверно выше, чем у других баз.
- 2. Clinical comparison of transdermal delivery systems**
IJPC, 2016
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054162>
Сравнение Pentravan с Lipoderm: сходная эффективность, но лучшая переносимость у Pentravan.
- 3. Case study: Pentravan in mitochondrial therapy**
Fagron Lab Case Report, 2019
Успешное применение Pentravan для доставки никотинамида и NADH при хронической утомляемости.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) представляет собой нефлавоноидное фенольное соединение, синтезируемое рядом сперматофитов, включая виноградную лозу (*Vitis vinifera*), арахис (*Arachis hypogaea*) и некоторые виды сосен (*Pinus spp.*). Наибольшее содержание ресвератрола отмечается в кожуре красного винограда, а также в продуктах его переработки, таких как красное вино.

Наиболее биологически активной формой является **транс-ресвератрол**, обладающий высокой антиоксидантной активностью, что делает его перспективным компонентом в составе дерматологических средств с антивозрастным действием.

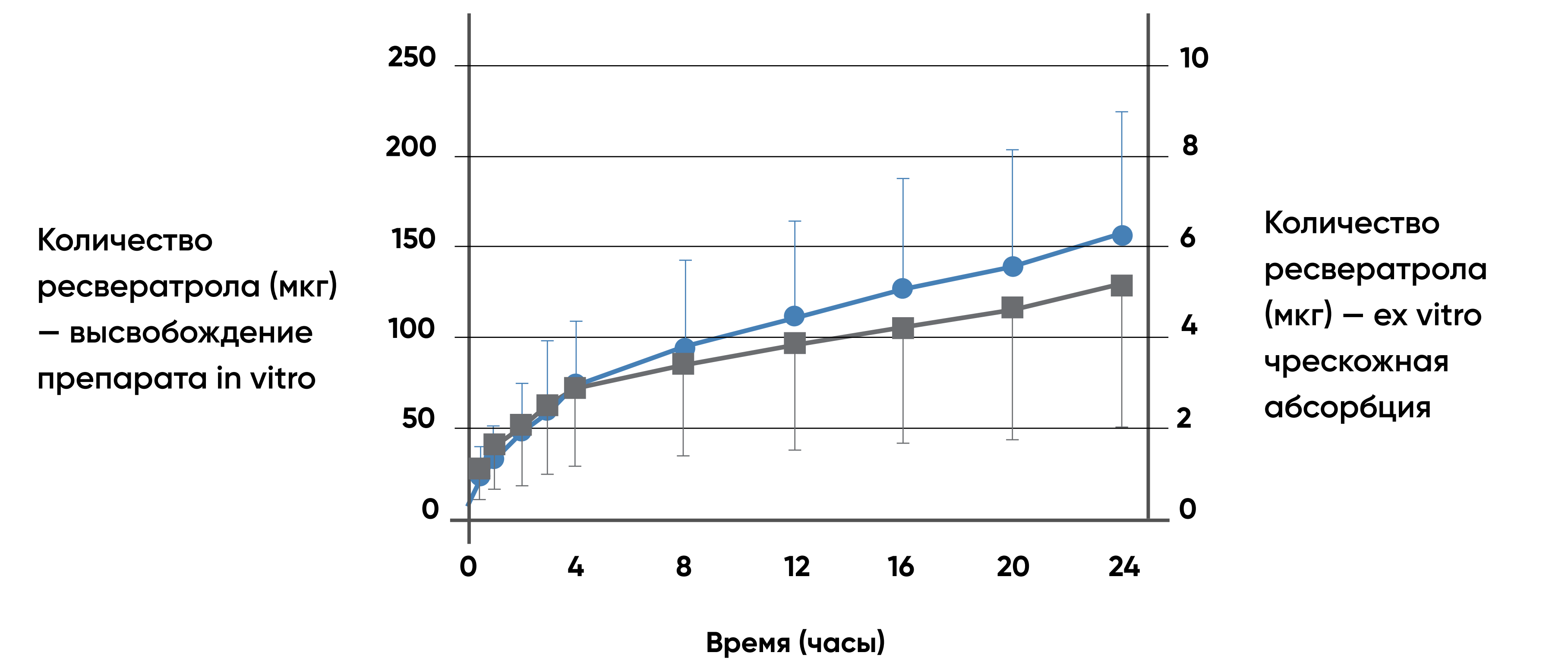
Кроме выраженных антиоксидантных свойств, транс-ресвератрол демонстрирует нейропротекторную, анксиолитическую и противовирусную активность. Ряд исследований также указывает на его участие в модуляции патофизиологических процессов, включая воспаление, канцерогенез и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим ресвератрол рассматривается как потенциально эффективное средство в профилактике и комплексной терапии хронических неинфекционных заболеваний.

Несмотря на перспективные биологические свойства, **ресвератрол обладает низкой пероральной биодоступностью**, что обусловлено его интенсивным метаболизмом в печени и кишечнике.

В связи с этим в последние годы наблюдается рост числа исследований, посвящённых **местной (топической) и трансдермальной доставке ресвератрола**. Такие подходы рассматриваются как альтернатива пероральному приёму для достижения как локального, так и системного терапевтического эффекта.

Исследования демонстрируют, что трансдермальное применение ресвератрола может обладать **антипролиферативным и химиопрофилактическим действием в отношении кожного канцерогенеза**, обеспечивает **фотозащиту от повреждений, индуцированных ультрафиолетовым излучением спектра В (UVB)**, а также оказывает **антимикробную активность против дерматофитов и вируса простого герпеса (HSV-1)**.

Таким образом, трансдермальная доставка ресвератрола представляет собой перспективное направление для повышения его терапевтической эффективности и расширения областей применения.



Накопленные количества ресвератрола, определённые в рецепторной среде:
● in vitro профиль высвобождения препарата
■ ex vivo профиль чрескожной абсорбции
(Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, n = 6).¹⁰⁹



Трансдермальная гормональная терапия: обоснование, преимущества и клинические аспекты

Трансдермальная форма доставки гормонов имеет ряд значительных преимуществ по сравнению с другими путями введения, особенно пероральным. Это связано как с фармакокинетическими свойствами самих гормонов, так и с особенностями их метаболизма.

Почему трансдермальный путь эффективен для гормональной терапии?

Биоидентичные гормоны, такие как тестостерон, эстрадиол, эстриол и прогестерон, обладают низкой биодоступностью при пероральном приёме. Это объясняется значительным метаболизмом в печени при первом прохождении. Однако их физико-химические свойства (низкая молекулярная масса и достаточная липофильность) делают их идеальными кандидатами для трансдермального применения. Они способны легко диффундировать через кожу и достигать системного кровотока.

Преимущества трансдермального пути введения гормонов:

- **Обход метаболизма первого прохождения через печень**, что повышает биодоступность и снижает нагрузку на печень;
- **Снижение уровня синтеза печёночных белков**, таких как глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), и С-реактивный белок;
- **Меньший риск тромбозмболии**, по сравнению с пероральными формами;
- **Более низкий уровень образования эстрогена** при введении эстрадиола трансдермально по сравнению с пероральным путём;
- **Снижение риска развития полицитемии** при применении трансдермального тестостерона;
- **Более стабильный уровень гормонов** в сыворотке крови, без выраженных пиков и падений концентрации, характерных для пероральных форм;
- **Высокая переносимость** и низкий уровень побочных эффектов.

Показания к применению трансдермальной гормональной терапии:

Биоидентичные гормоны, такие как тестостерон, эстрадиол, эстриол и прогестерон, обладают низкой биодоступностью при пероральном приёме. Это объясняется значительным метаболизмом в печени при первом прохождении. Однако их физико-химические свойства (низкая молекулярная масса и достаточная липофильность) делают их идеальными кандидатами для трансдермального применения. Они способны легко диффундировать через кожу и достигать системного кровотока.

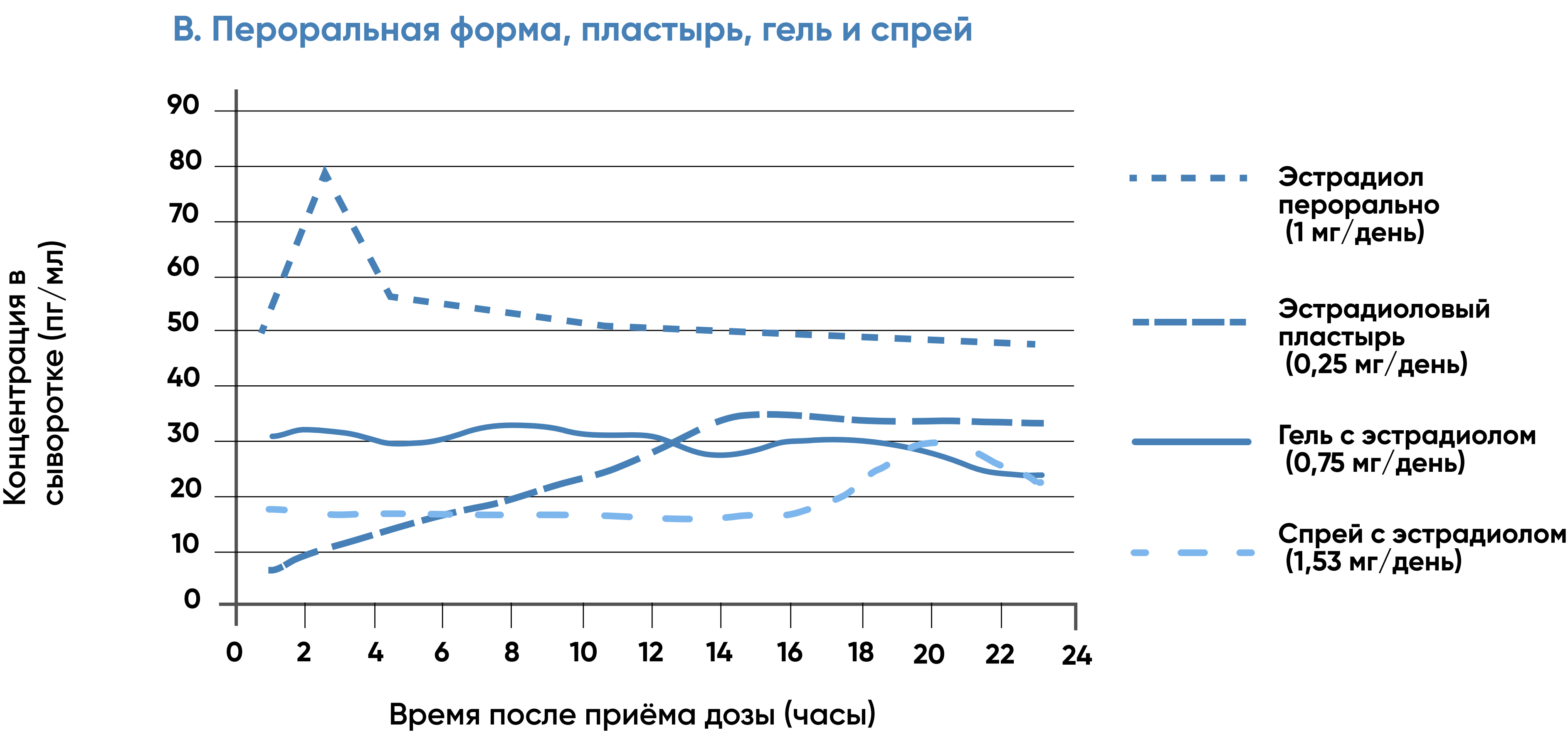
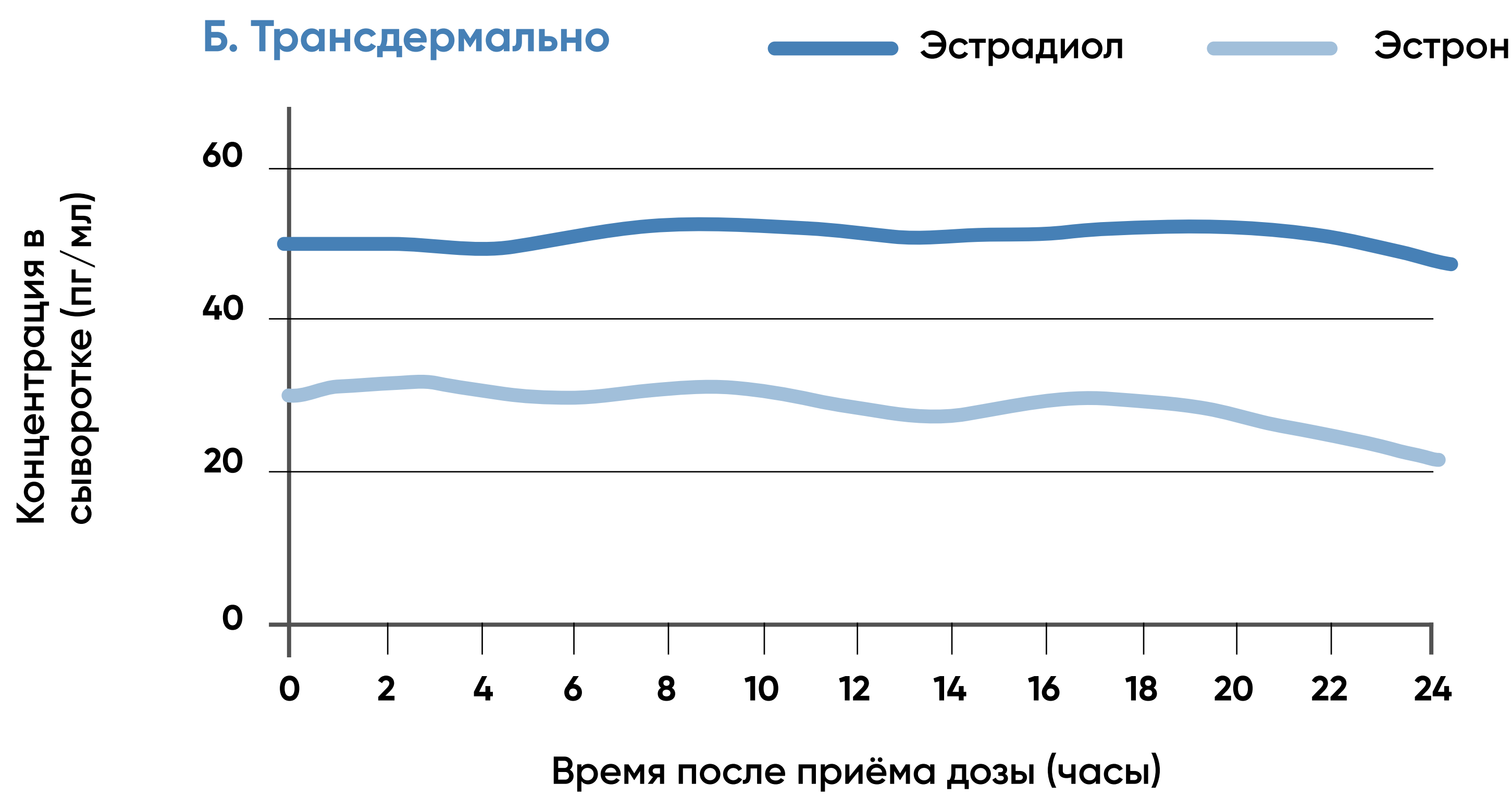
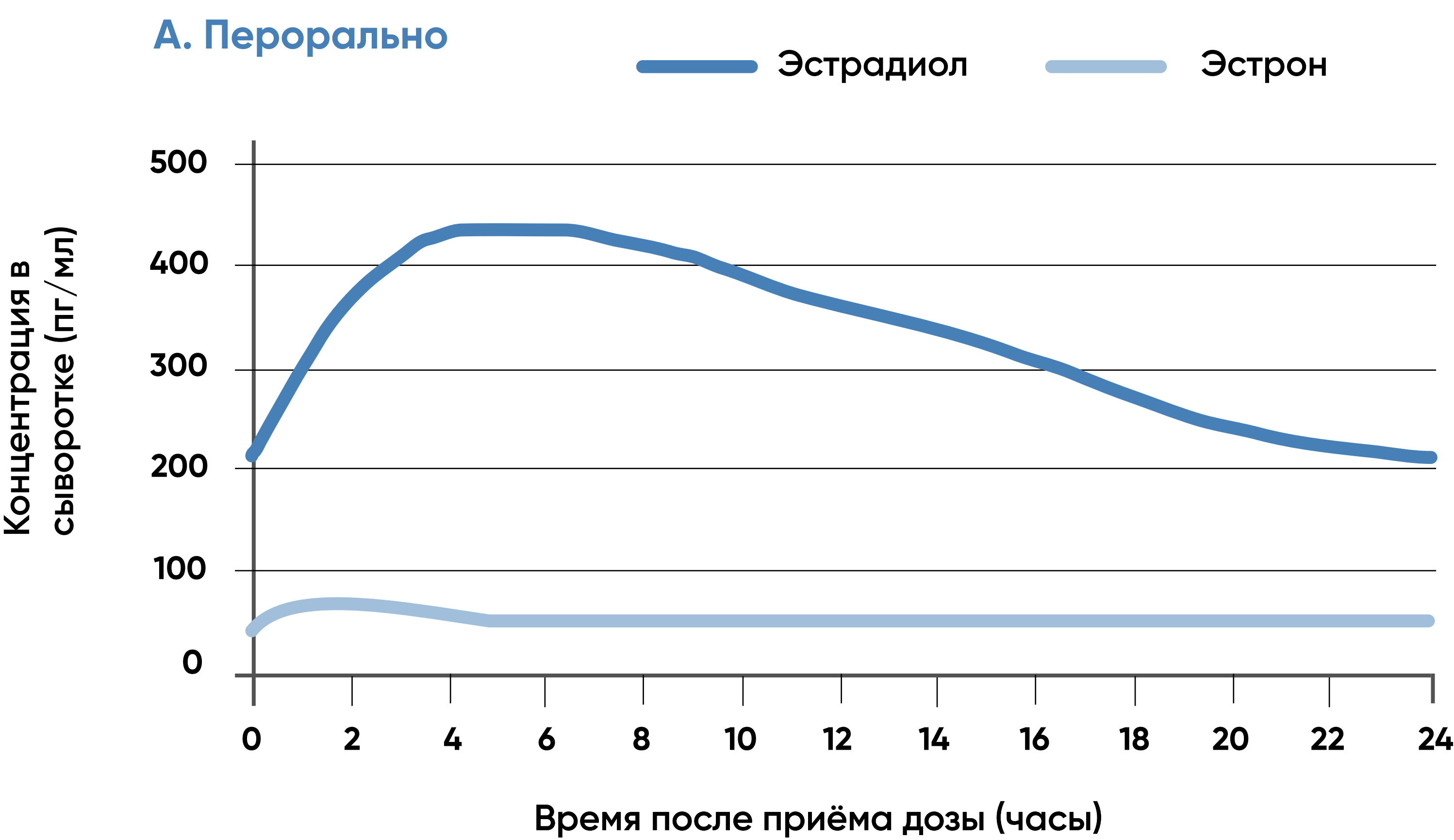
1. **Атрофические изменения кожи и слизистых:** сухость влагалища, атрофия больших половых губ, истончение эпителия;
2. **Склонность к остеопорозу** и повышенный риск переломов;
3. **Психозэмоциональные расстройства:** бессонница, депрессия, снижение либидо;
4. **Нарушения липидного обмена:** повышение ЛПНП и триглицеридов, снижение ЛПВП;
5. **Васомоторные симптомы:** приливы жара, потливость, тахикардия.

Совокупность этих проявлений характеризует климактерический синдром – переходный физиологический период, в основе которого лежит истощение овариального резерва и прекращение менструации (менопауза).

Сравнение перорального и трансдермального введения (на примере эстрадиола и тестостерона):

Параметр	Пероральное введение	Трансдермальное введение
Эффект первого прохождения	Сильный	Отсутствует
Биодоступность	Низкая	Высокая
Уровень SHBG	Повышается	Остаётся стабильным
Риск тромбозов	Более высокий	Ниже
Колебания гормонов в крови	Резкие пики и спады	Равномерное высвобождение
Преобладание метаболита (эстрон)	Да	Нет
Вероятность полицитемии	Повышена	Снижена

Графическое сравнение:



- **Рис. 3А. Пероральное введение:** быстрые пики уровня гормонов в сыворотке крови, сопровождаемые резким снижением.
- **Рис. 3В. Трансдермальное введение:** равномерная и стабильная концентрация гормонов в течение 24 часов.
- **Рис. 3С. Полутвёрдые трансдермальные формы (кремы, гели)** показывают даже более стабильный уровень, чем пластыри и спреи.



Эффективность трансдермальной основы Pentravan®: сравнительные исследования

Исследование 1: Сравнение трансдермальной абсорбции кетопрофена и тестостерона из различных основ

Источник: International Journal of Pharmaceutical Compounding, Том 16, №3, стр. 248–252, 2012

Целью данного исследования было прямое сравнение способности проникновения активных веществ при использовании двух различных трансдермальных носителей:

- **Pentravan® (Фарпон)** — лецитин-органогелевая основа;
- **PLO-гель (Pluronic Lecithin Organogel)** — традиционно используемый трансдермальный носитель.

Для анализа использовались два активных фармацевтических ингредиента (АФИ):

- **Кетопрофен** — 100 мг/г;
- **Тестостерон** — 100 мг/г.

Результаты исследования:

- Проникновение кетопрофена из основы Pentravan® было **в 38 раз выше**, чем из PLO-геля.
- Для тестостерона показатель абсорбции из Pentravan® был **в 7 раз выше**, чем из PLO.

Эти данные указывают на существенно более высокую эффективность транспортной способности Pentravan® как носителя для трансдермального введения, особенно при использовании липофильных молекул.

Исследование 2: Разработка, валидация и оценка высвобождения стероидных гормонов из Pentravan®

Источник: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Rimica Nova), Том 37, №4, стр. 720–727, 2014

В этом исследовании была поставлена цель оценить трансдермальное высвобождение и разработать методы контроля качества гормональных препаратов, содержащих:

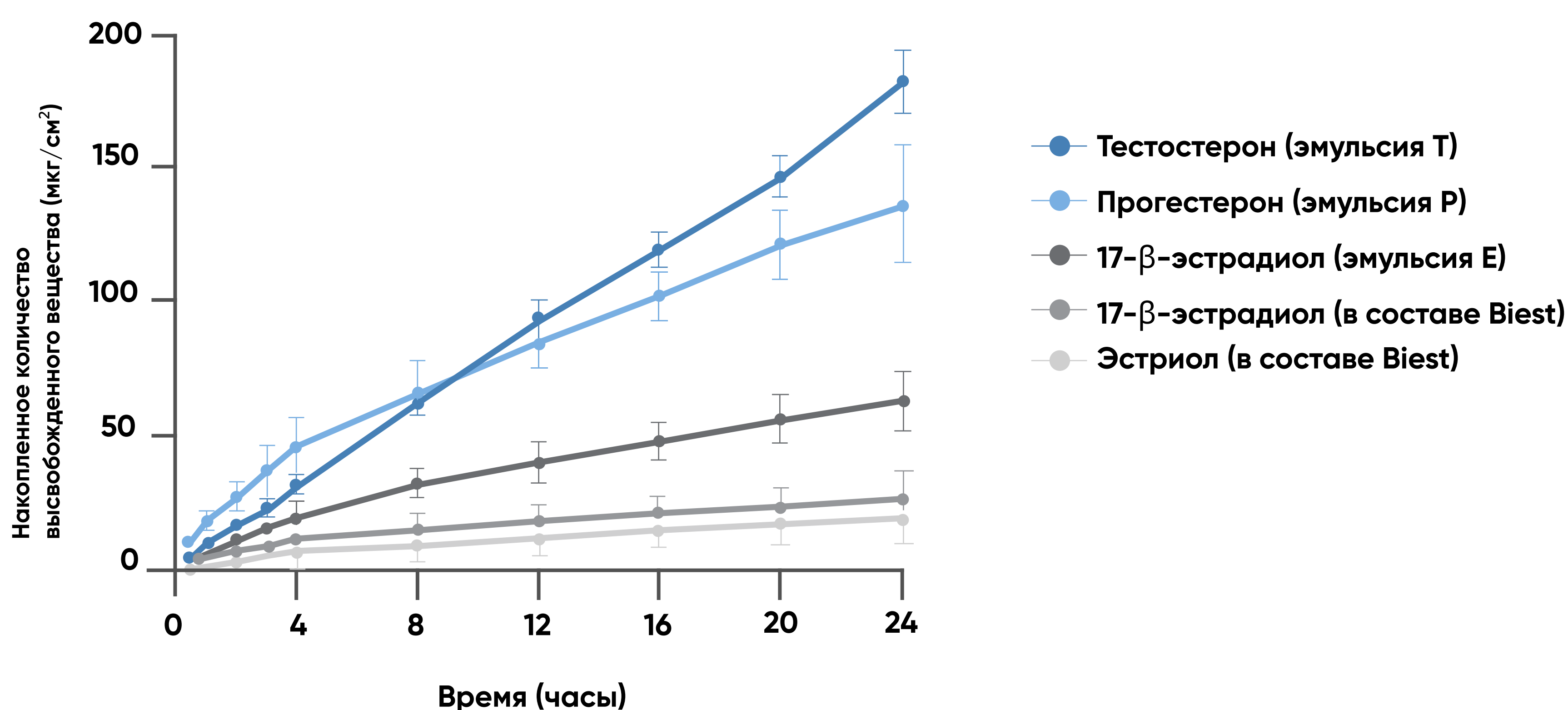
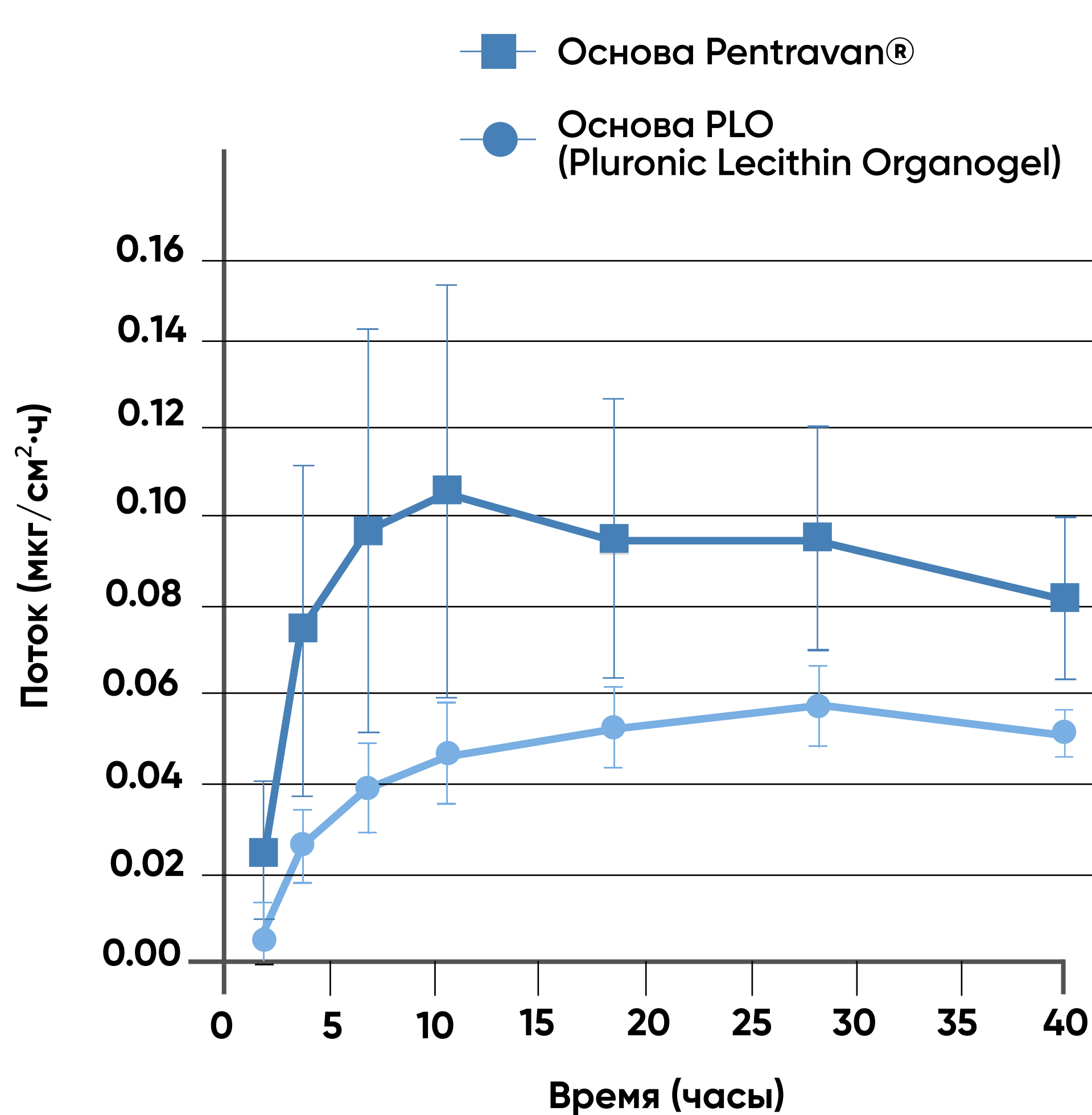
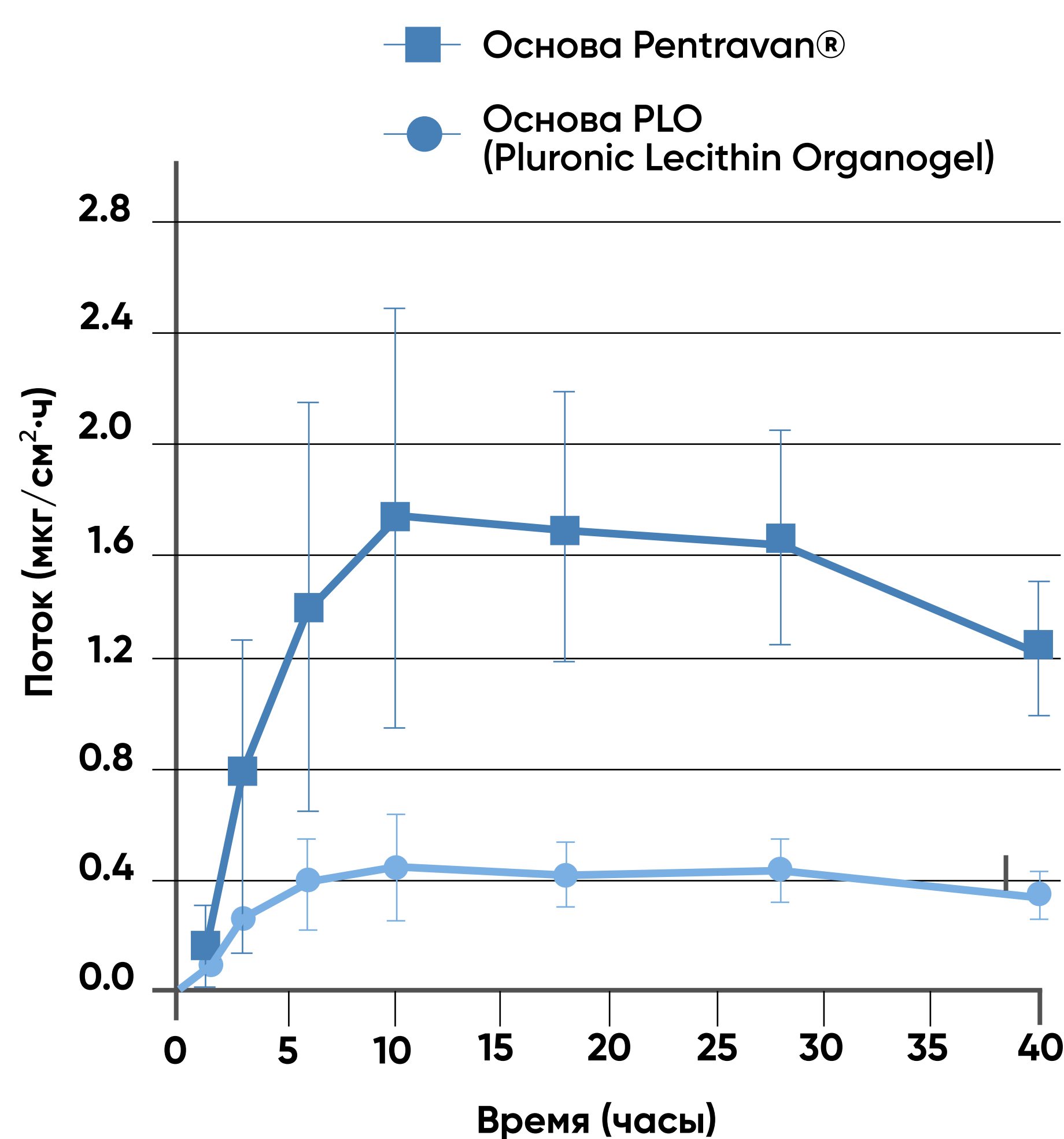
- **Тестостерон** — 50 мг/г
- **Эстрадиол** — 10 мг/г
- **Эстриол** — 40 мг/г
- **Прогестерон** — 50 мг/г

Все соединения были инкорпорированы в основу **Pentravan®**.

Методология включала in vitro тестирование высвобождения через модель кожного барьера и валидацию аналитических методов.

Выводы исследования:

- Все активные компоненты показали **высокий уровень высвобождения из препарата**.
- Было подтверждено, что молекулы эффективно диффундируют из Pentravan® к поверхности кожи, что создаёт условия для их последующего трансдермального проникновения.
- Pentravan® признан **оптимальным носителем** для трансдермального введения половых стероидов благодаря своей проникающей способности и стабильности.



Исследование 3: Эффективность трансдермальной доставки стероидных гормонов в основе Pentravan®

Источник: International Journal of Pharmaceutical Compounding, Том 18, №4, стр. 332–340, 2014

Цель исследования — оценка эффективности трансдермальной доставки половых гормонов, инкорпорированных в основу Pentravan®, при использовании режима пульс-терапии (нанесение препарата на 48 часов). В исследовании использовались следующие комбинации активных фармацевтических ингредиентов (АФИ):

- Прогестерон (П) — 50 мг/г
- Эстрадиол — 10 мг/г
- Комбинация эстрадиола и эстриола — 10 и 40 мг/г соответственно

Результаты:

Процент трансдермального проникновения:

- Прогестерон — 76.8%
- Эстрадиол — 99.9%
- Эстрадиол + эстриол — 84.7% и 49.9% соответственно

Скорость потока (flux) вещества через кожу (в мкг/см²/ч):

- Прогестерон — 4.55 мкг/см²/ч
- Эстрадиол — 1.15 мкг/см²/ч
- Эстрадиол + эстриол — 1.13 и 0.27 мкг/см²/ч соответственно

Заключение:

Было подтверждено, что Pentravan® обеспечивает достаточную степень высвобождения и проникновения женских стероидных гормонов через кожу, что делает данную форму высокоэффективной для системной заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Основа типа “масло в воде” показала стабильные показатели проницаемости и клинически релевантную эффективность.

Исследование 4: Трансдермальная доставка оксандролона через Pentravan®

Источник: Current Drug Delivery, Том 14, №5, стр. 696–700, 2017

Оксандролон — это синтетический аналог тестостерона с выраженной анаболической активностью и минимальной андрогенной активностью. В отличие от биоидентичных гормонов, он используется преимущественно у мужчин для поддержания мышечной массы и восстановления после катаболических состояний.

Цель исследования:

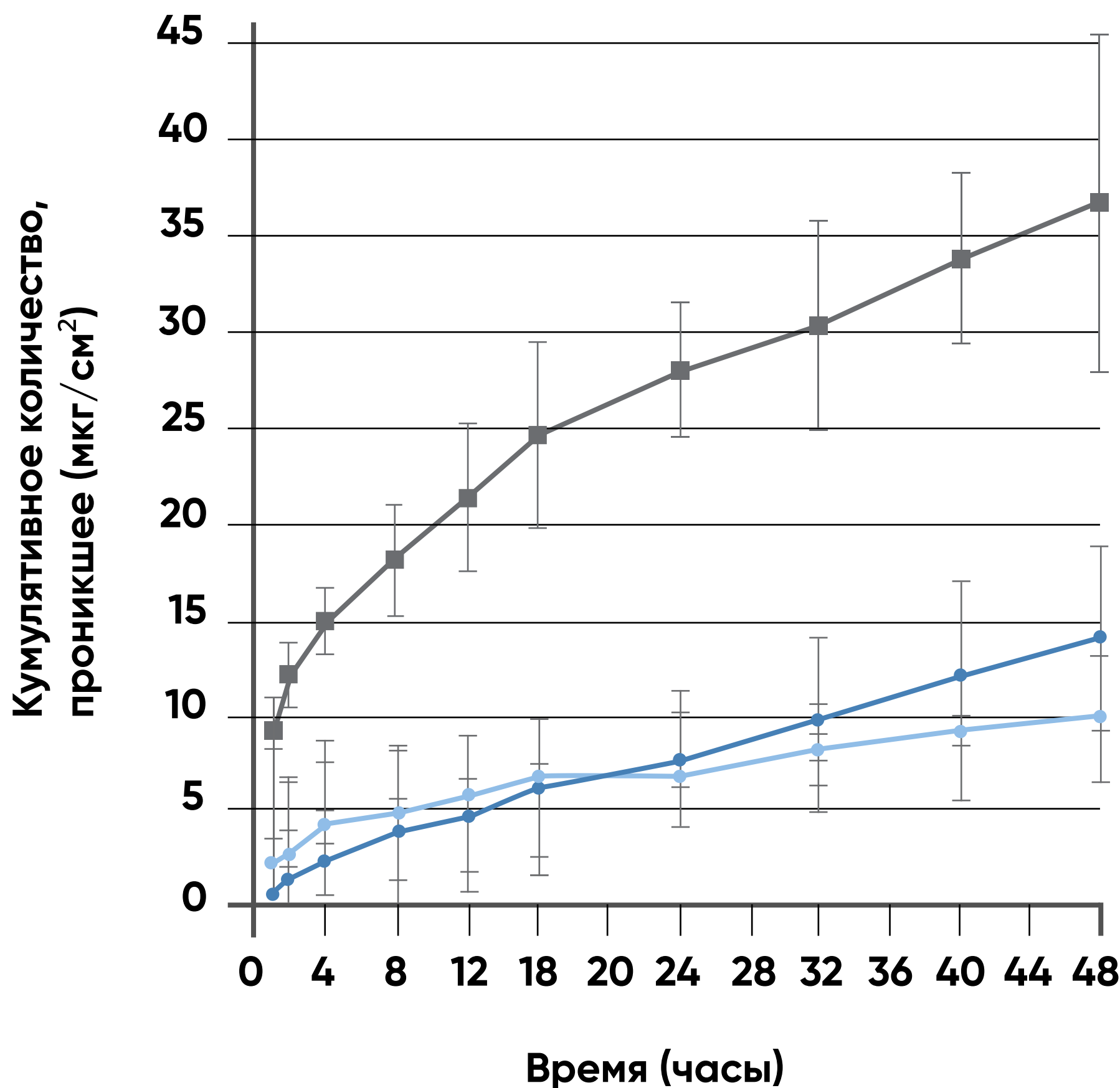
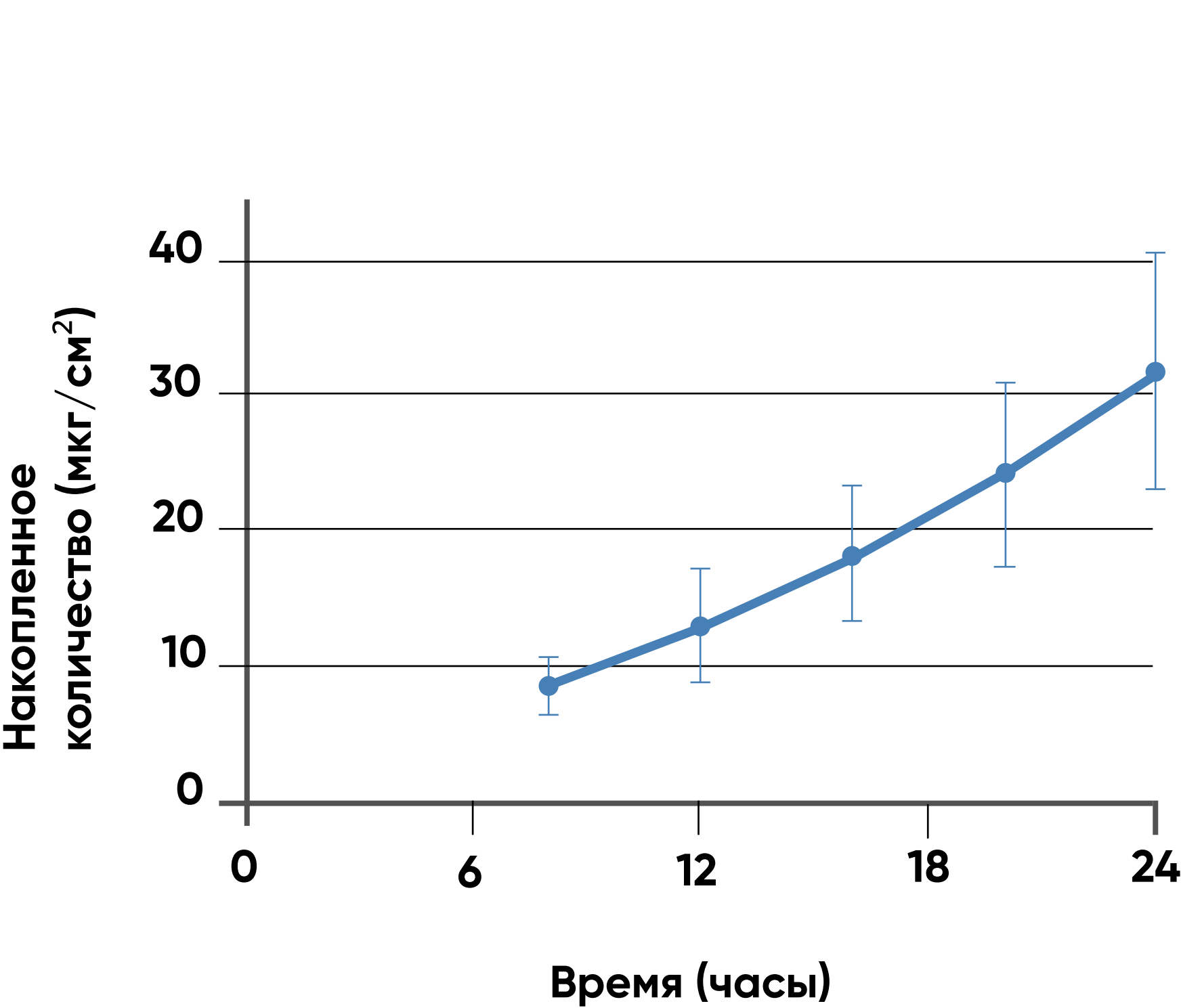
Оценить эффективность трансдермальной доставки **оксандролона 20 мг/г**, инкорпорированного в Pentravan®, и определить возможность применения такой формы в качестве альтернативы пероральному приёму, который может вызывать побочные эффекты (в том числе гепатотоксичность).

Результаты:

- **Общее количество доставленного препарата — 2476 мкг**, что соответствует 25.9% от нанесённой дозы.
- **Препарат успешно проникал через кожу в модели ex vivo**, демонстрируя перспективность для клинического применения.

Вывод:

Pentravan® показал способность эффективно транспортировать даже небioидентичные стероидные молекулы, такие как оксандролон, через кожный барьер. Это открывает потенциал для трансдермальной терапии у пациентов, которым противопоказан пероральный приём.



Интравагинальная доставка препаратов на основе Pentravan®: особенности, барьеры и исследование с ресвератролом

Потенциал вагинального пути доставки

Интравагинальный путь введения лекарственных средств представляет собой эффективную альтернативу для веществ с низкой пероральной биодоступностью и активным метаболизмом в печени. Это объясняется несколькими анатомо-физиологическими преимуществами:

- большая площадь слизистой поверхности;
- обильное кровоснабжение;
- возможность избежать эффекта первого прохождения через печень.

Источники: 149–151

Однако существуют и определённые ограничения:

- культурные и социальные факторы;
- сложности соблюдения гигиены;
- циклические физиологические изменения у женщин (например, менструация).

Источники: 152

Несмотря на эти ограничения, интерес к вагинальной форме доставки увеличивается, особенно при терапии заболеваний как местного, так и системного характера.

Исследование: проницаемость ресвератрола через слизистую оболочку влагалища

Источник: Journal of Chromatography B, Том 1002, №8–12, 2015

Препарат: крем на основе Pentravan®, содержащий ресвератрол 20 мг/г

Модель: слизистая оболочка влагалища свиньи (эксперимент in vitro)

Цель исследования — оценка способности ресвератрола проникать через вагинальную слизистую оболочку для потенциального применения при воспалительных состояниях и оксидативном стрессе на уровне эпителия и подлежащих тканей.

Результаты:

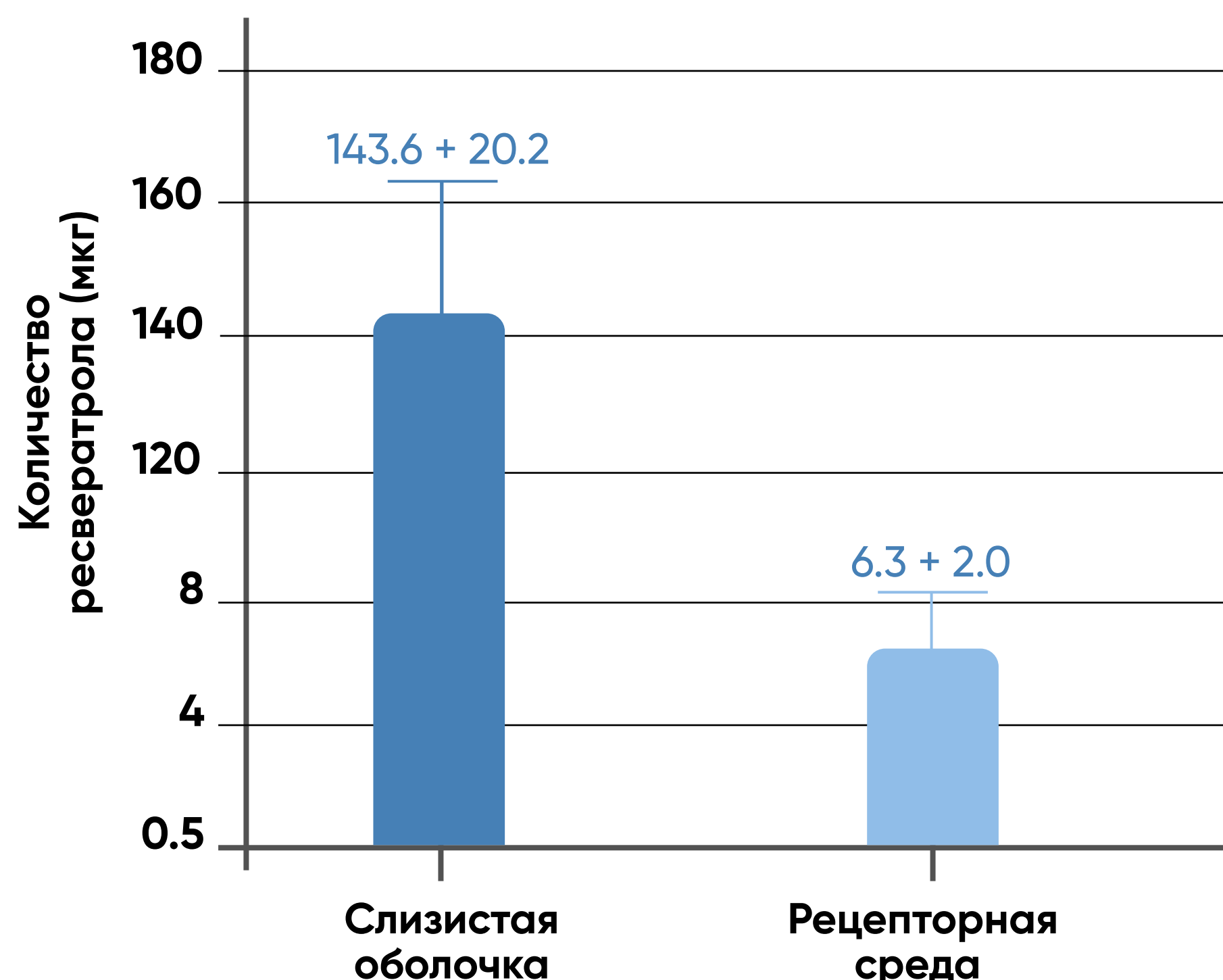
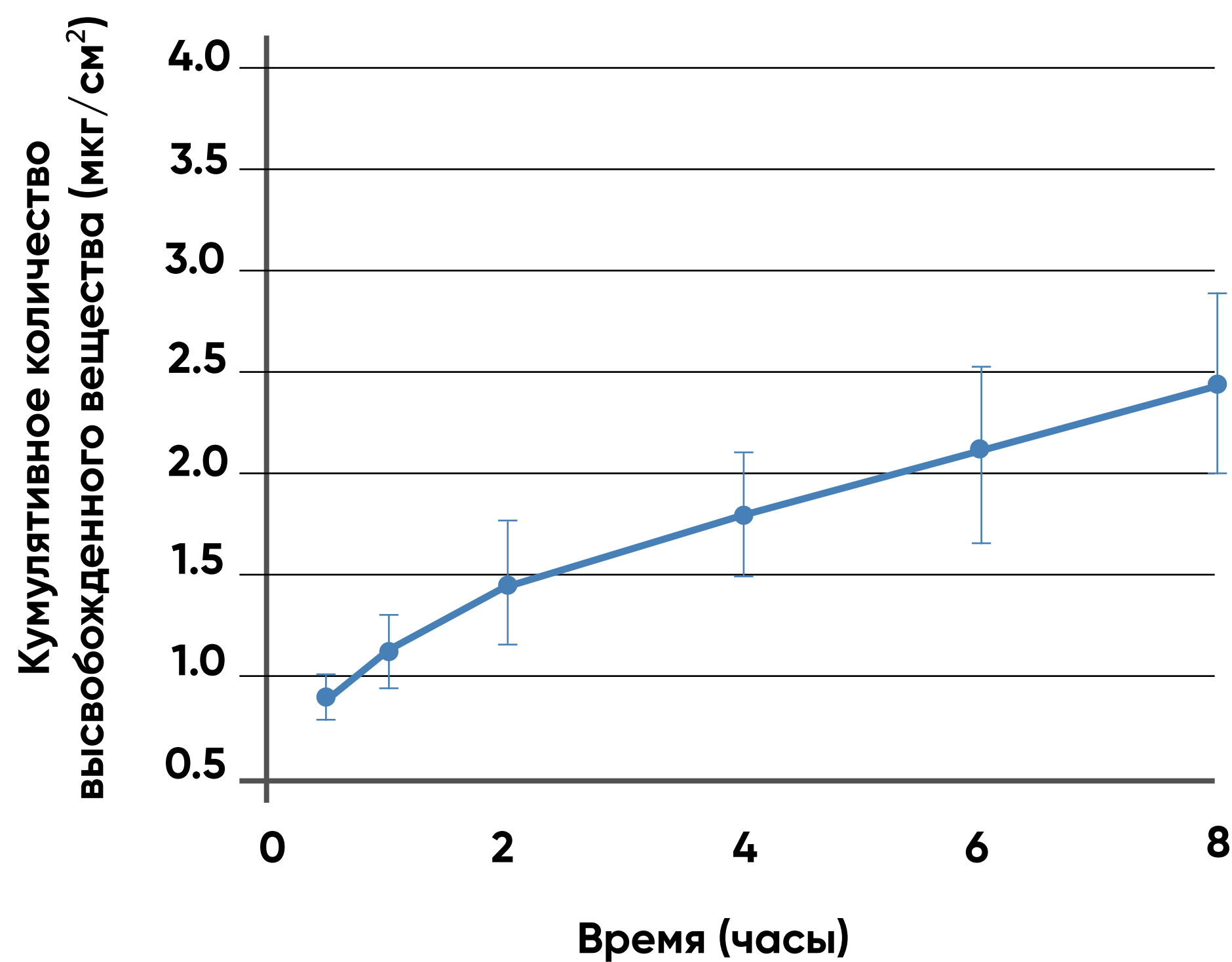
- **Максимальный поток проникновения:** 1.17 мкг/см²/ч
- **Время задержки (lag-time):** 0.23 ч
- **Основная часть активного вещества накапливалась в слизистой**, а не попадала в системный кровоток (см. рис. 15–16).

Вывод:

Pentravan® с ресвератролом показал **ограниченную системную биодоступность при интравагинальном введении**, однако высокая степень накопления в слизистой делает такую форму перспективной **для локальной терапии**, например:

- при вагинальных воспалениях,
- при окислительном стрессе эпителия,
- при рецидивирующих инфекциях,
- для поддержки трофики слизистой у женщин в перименопаузе.

Все ингредиенты основы Pentravan® признаны безопасными для интравагинального применения, что подтверждено токсикологическими и клиническими испытаниями.



Стабильность препаратов на основе Pentravan® и регуляторные рекомендации

Исследования стабильности с активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ)

Экспериментальные данные демонстрируют, что основа **Pentravan®** обеспечивает высокую стабильность при инкорпорации различных активных веществ. В частности, при включении следующих АФИ в стандартных дозировках:

- Гестрилон – 50 мг/г
- Нимесулид – 50 мг/г
- Пироксикам – 20 мг/г

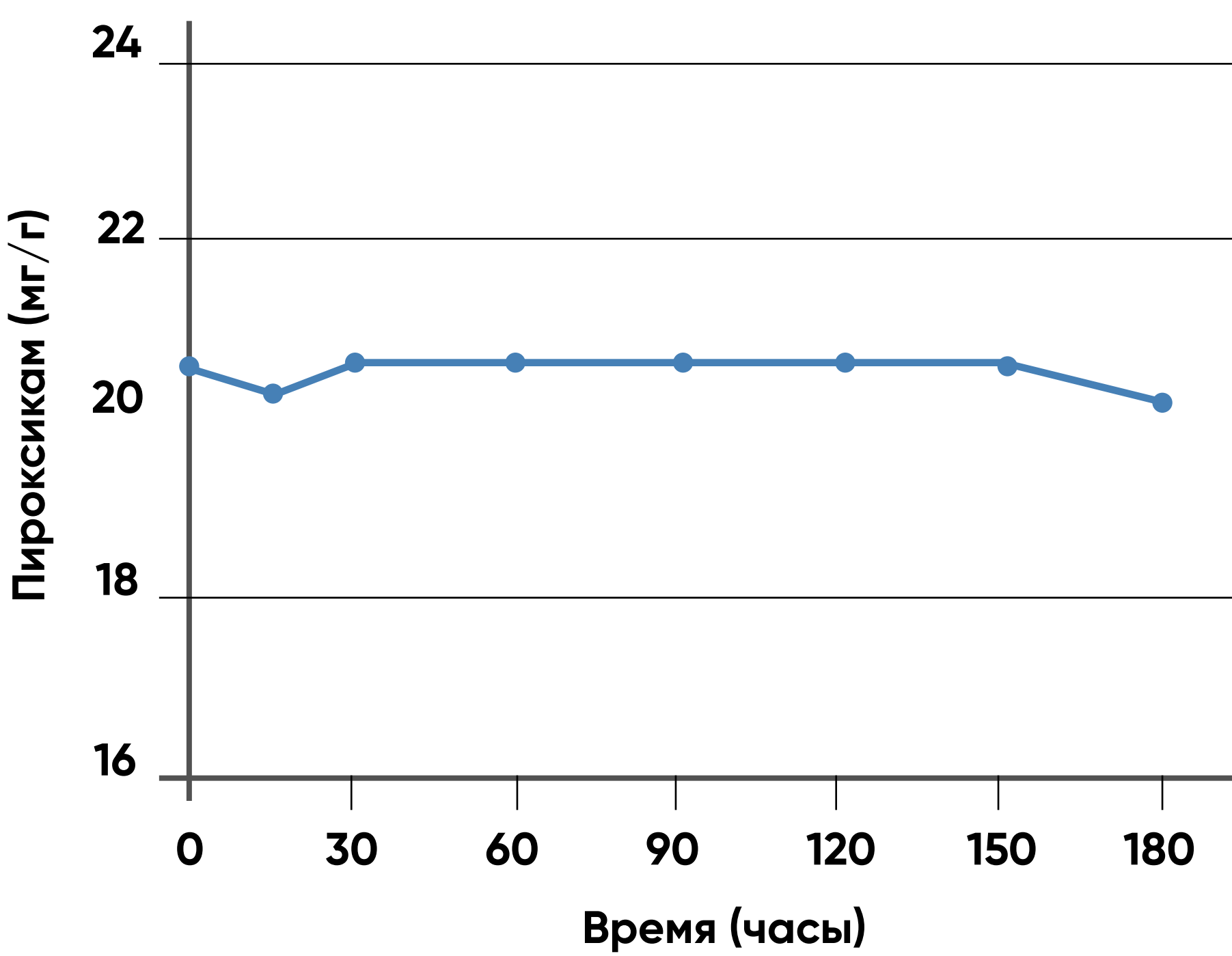
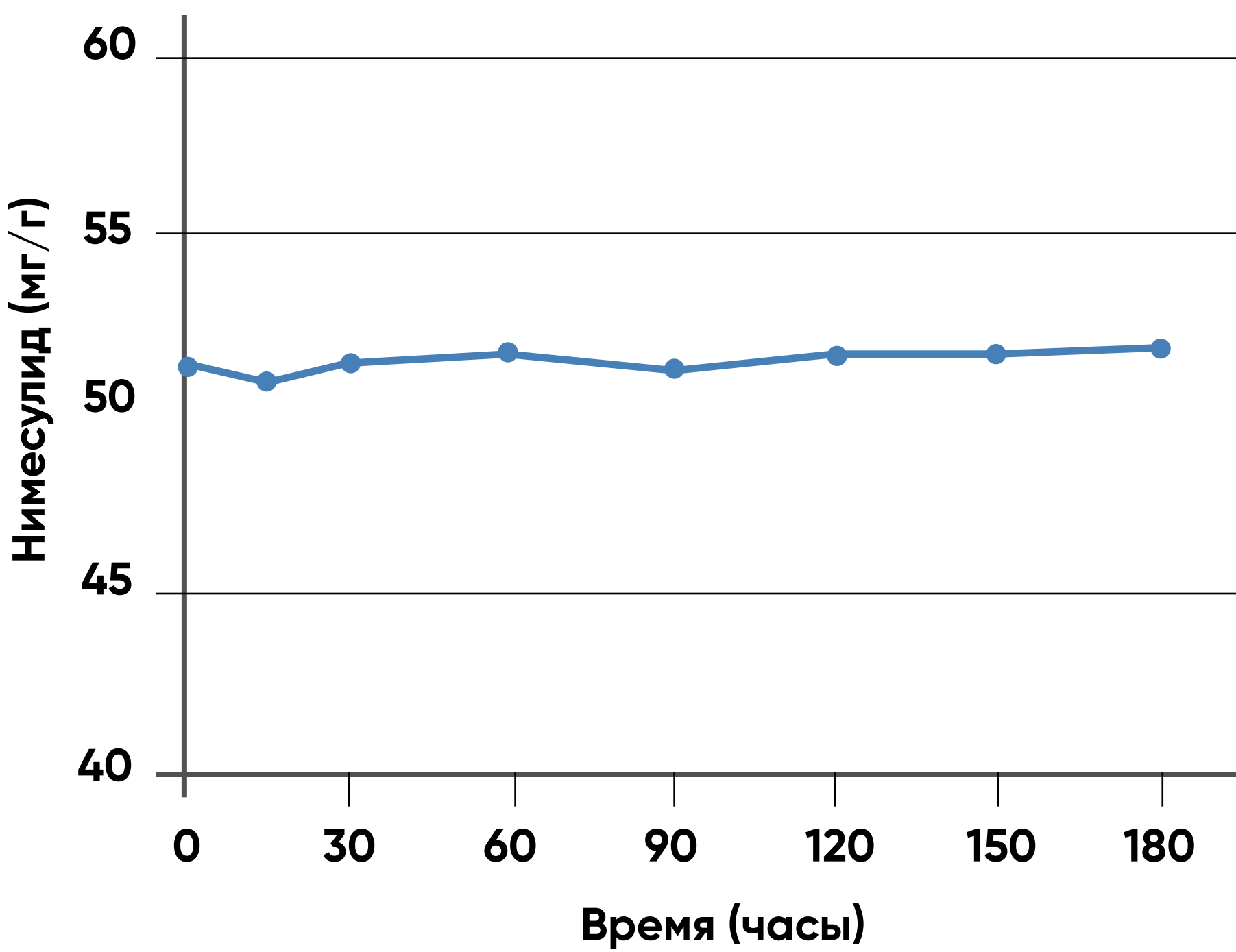
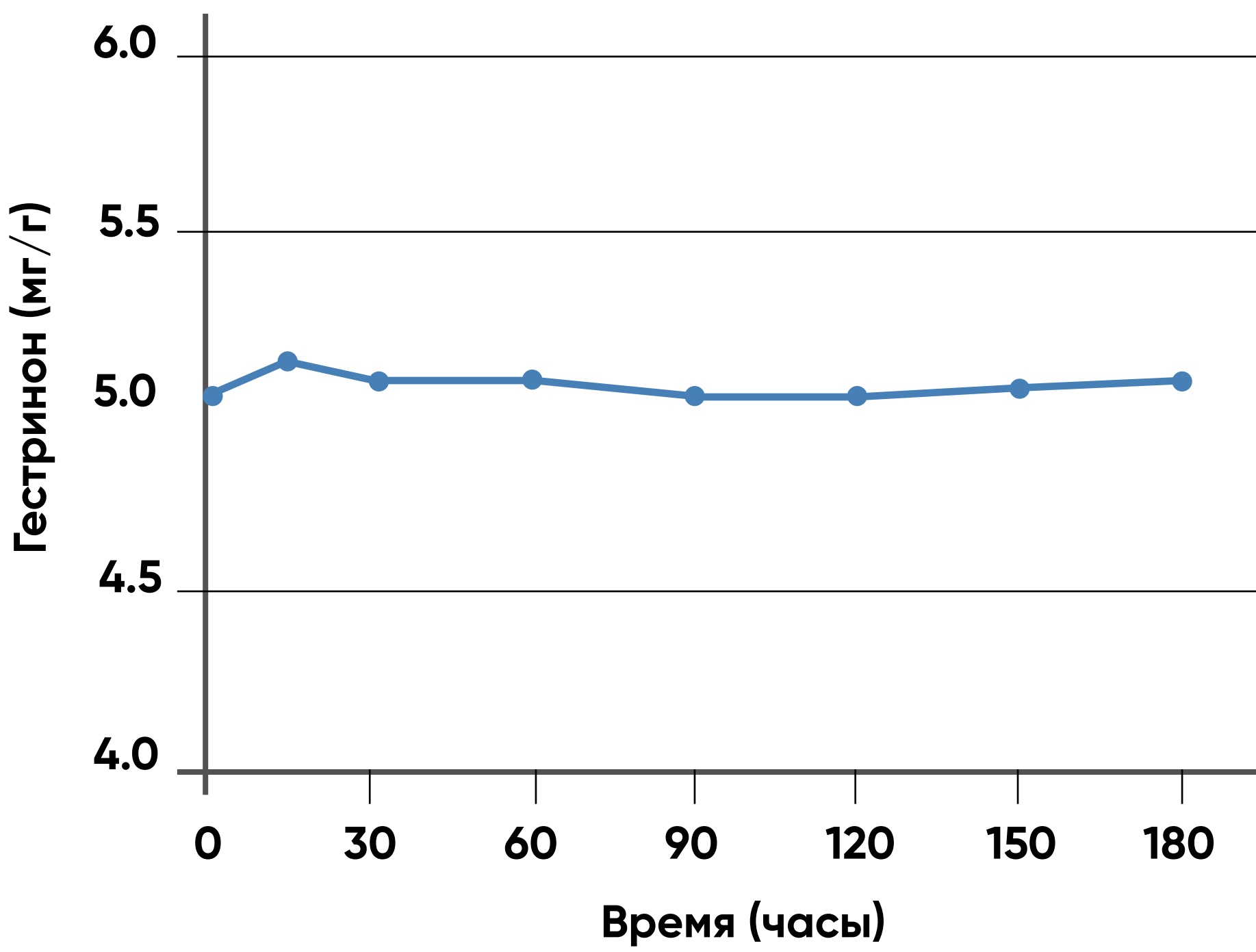
было показано, что **срок годности готовых препаратов составляет не менее 180 дней** при соблюдении надлежащих условий хранения.

Эти данные свидетельствуют о **химической и физико-химической совместимости Pentravan® с разнообразными лекарственными молекулами**, что делает его универсальной основой для персонализированных трансдермальных композиций.

Источники: 168

Рекомендации фармакопеи США (USP <795>) по срокам годности

В случаях, когда отсутствуют специфические данные о стабильности конкретной формулы или АФИ в составе препарата, следует ориентироваться на общие положения **Генеральной главы <795> Фармакопеи США**, регламентирующей производство нестерильных лекарственных форм в аптеках.



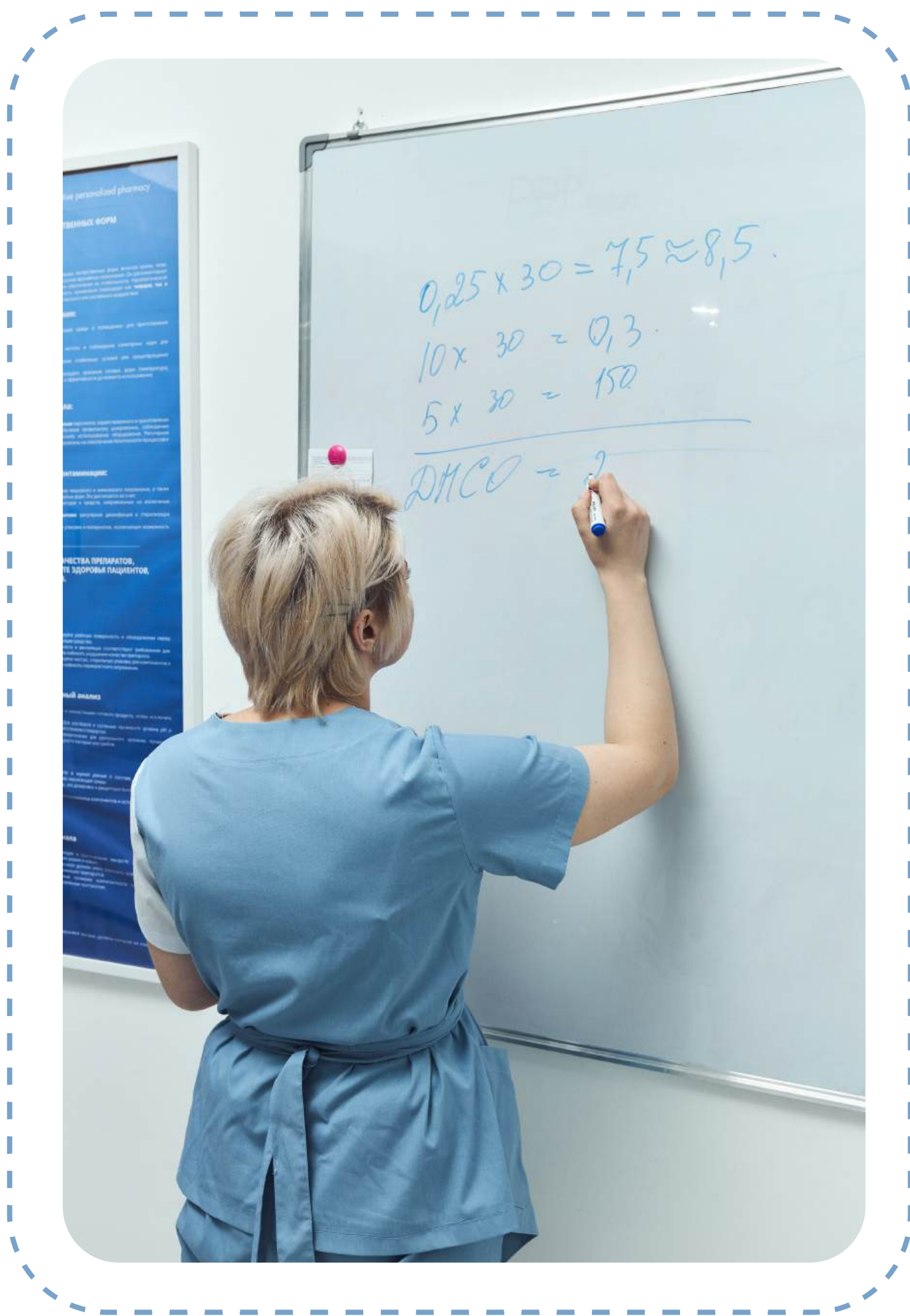
Производство трансдермального крема по стандарту USP <795>

United States Pharmacopeia <795> – «Фармацевтические препараты для нестерильной экстемпоральной рецептуры»

1. Приём рецепта и первичная проверка

- Провизор/фармацевт принимает рецепт от врача с указанием действующих веществ, дозировок, формы (трансдермальный крем), курса.
- Проверяется легитимность назначения и совместимость ингредиентов.
- Производится оценка индивидуальных особенностей пациента (аллергии, сопутствующие заболевания).
- По стандарту USP <795>:**

Провизор обязан удостовериться в медицинской целесообразности, правомерности и безопасности назначения.



2. Разработка и валидация рецептуры

- Подбирается основа (**Pentravan**)
- Оценивается **растворимость, pH, совместимость и стабильность** активных веществ в данной основе.
- Проводится расчёт дозировки **на одну аппликацию и на весь курс** (например, 0,5 г × 30 доз = 15 г).

3. Подготовка рабочего места (Clean area)

- Поверхности обрабатываются дезинфектантами (например, спиртовыми растворами).
- Фармацевт надевает **одноразовые перчатки, маску, бахилы, шапочку**.
- Используются **одноразовые или стерильные инструменты**, если есть контакт с кремом.

По стандарту USP <795>:

Требуется соблюдение «санитарной зоны» (clean environment) для всех нестерильных препаратов, предназначенных для нанесения на кожу/слизистые.



4. Взвешивание компонентов

- С помощью аналитических весов фармацевт точно взвешивает активные вещества в мг или г.
- Компоненты делят на растворимые (в жирах, воде или спиртах) и взвешиваемые порошки.

5. Растворение и смешивание

- Компоненты растворяют в подходящих растворителях.
- При необходимости — используется ультразвуковая ванна, водяная баня или магнитная мешалка.
- Все компоненты вводятся пошагово в основу, чтобы избежать нестабильности.

6. Гомогенизация

- Смесь перемешивается с помощью электрического гомогенизатора или миксера, а так же вручную шпателем.
- Цель — добиться однородной текстуры без осадка и пузырьков.

Именно на этом этапе обеспечивается равномерное распределение активных веществ — то есть каждая доза содержит точное количество молекулы.



7. Оценка качества и упаковка

- Проверяется внешний вид (гладкость, цвет, отсутствие агломератов).
- Контролируется pH и масса/объём.
- Крем фасуется в герметичные тубы, шприцы, дозаторы или банки с индикацией дозы.

По USP <795>:

Обязательно указывается срок годности, способ хранения, условия применения, состав.



8. Эtiquетирование и документация

- Печатается этикетка со следующей информацией:
 - ФИО пациента
 - Назначение и дозировка
 - Инструкция по применению
 - Срок годности
 - Дата изготовления
 - Подпись фармацевта
- В журнале compounding log фиксируется вся информация о рецепте.

По USP <795>:

Нельзя отпускать препарат без сопроводительной информации. Документы хранятся не менее 2 лет.

