



ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Под редакцией
В. И. Севастьянова,
Е. Г. Кузнецовой

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Под редакцией
В. И. Севастьянова и Е. Г. Кузнецовой

Санкт-Петербург
Наукоемкие технологии
2023

УДК 615.454.1
ББК 52.81
Т65

Рецензенты:

Валерий Гаврилович Барчуков, доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор кафедры медицины катастроф, Федеральное государственное авто-
номное образовательное учреждение высшего образования «Российский нацио-
нальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Владимир Иосифович Лозинский, доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией криохимии (био)полимеров, Федеральное
государственное бюджетное учреждение «Институт элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук»

Авторы:

Ю. Б. Басок, Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, Н. В. Перова, В. А. Рыжикова,
Л. А. Саломатина, В. И. Севастьянов, А. А. Тихобаева

Т65 **Трансдермальные терапевтические системы** / Под редакцией В. И. Се-
вастьянова, Е. Г. Кузнецовой. – СПб.: Научное издание «Наукоёмкие технологии», 2023. – 276 с.:
ил. – Авт. указаны на обороте тит. л.

ISBN 978-5-907618-69-5

В монографии приводятся современные данные о разработке, исследовании, производ-
стве и клиническом применении трансдермальных терапевтических систем, обладающих
продолжительным системным действием. Рассматриваются вопросы, касающиеся структу-
ры и функциональных свойств кожи, способов доставки лекарственных веществ и механиз-
мов их переноса через неповрежденную кожу. Дана общая характеристика трансдермальных
терапевтических систем, описаны их преимущества и недостатки, а также основные требо-
вания к лекарственным веществам, предназначенным для трансдермального переноса. На
основе собственных результатов изложена методология разработки трансдермальных тера-
певтических систем, а также приведены практические примеры ее реализации. Монография
содержит обширный справочный материал в виде таблиц и приложений.

Книга предназначена для студентов, аспирантов и специалистов, занимающихся разра-
боткой, исследованием и производством трансдермальных терапевтических систем лекар-
ственных веществ.

УДК 615.454.1
ББК 52.81

ISBN 978-5-907618-69-5

© Авторский коллектив, 2023

© Оформление.

Издательство «Наукоёмкие технологии», 2023

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Басок Юлия Борисовна, доктор биологических наук, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва.

Кузнецова Евгения Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва.

Курылева Ольга Михайловна, кандидат медицинский наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва.

Перова Надежда Викторовна, доктор биологических наук, заместитель директора по научно-практической работе АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва.

Рыжикова Варвара Андреевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва.

Саломатина Лидия Анатольевна, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва.

Севастьянов Виктор Иванович, доктор биологических наук, профессор, директор АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва.

Тихобаева Анна Александровна, кандидат биологических наук, ведущий инженер ОТК ООО «Ботавикос», Москва.

| | |
|--|----|
| Предисловие | 11 |
| Список сокращений | 13 |
| ГЛАВА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА (<i>О. М. Курылева, Е. Г. Кузнецова</i>) | 15 |
| 1.1. Способы введения лекарственных веществ | 15 |
| 1.2. Классификация аппликационных лекарственных форм | 33 |
| ГЛАВА 2. СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОЖИ (<i>Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, В. А. Рыжикова</i>)..... | 36 |
| 2.1. Строение кожи..... | 36 |
| 2.2. Биохимический состав кожи..... | 41 |
| 2.3. Функции кожи..... | 42 |
| 2.4. Пути чрескожного переноса лекарственных веществ | 44 |
| 2.5. Факторы, влияющие на чрескожную диффузию лекарственных веществ | 46 |
| 2.6. Способы усиления чрескожного переноса лекарственных веществ | 49 |
| 2.6.1. Химические активаторы чрескожного переноса..... | 51 |
| 2.6.2. Физические активаторы чрескожного переноса..... | 53 |
| ГЛАВА 3. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ (<i>В. И. Севастьянов, Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина, А. А. Тихобаева</i>) | 61 |
| 3.1. Преимущества и недостатки трансдермальных терапевтических систем..... | 63 |
| 3.2. Основные требования к лекарственным веществам при разработке трансдермальных терапевтических систем..... | 65 |



| | |
|--|-----|
| 3.3. Конструкции трансдермальных терапевтических систем..... | 73 |
| 3.3.1. Резервуарные трансдермальные терапевтические системы..... | 74 |
| 3.3.2. Матричные трансдермальные терапевтические системы..... | 76 |
| 3.4. Системы чрескожной доставки лекарственных веществ для трансдермальных терапевтических систем..... | 81 |
| 3.4.1. Полимерные системы чрескожной доставки..... | 81 |
| 3.4.2. Эмульсионные системы чрескожной доставки..... | 84 |
| 3.4.3. Вспомогательные вещества для полимерных и эмульсионных систем чрескожной доставки..... | 86 |
| 3.4.4. Вспомогательные материалы для трансдермальных терапевтических систем..... | 92 |
| ГЛАВА 4. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ | |
| <i>(Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина, В. А. Рыжикова, А. А. Тихобаева, В. И. Севастьянов)</i> | 94 |
| 4.1. Алгоритм разработки трансдермальных терапевтических систем..... | 94 |
| 4.2. Основные принципы технологии изготовления трансдермальных терапевтических систем с полимерной системой чрескожной доставки..... | 96 |
| 4.3. Методика выбора полимерной композиции для систем чрескожной доставки лекарственного вещества..... | 98 |
| 4.4. Исследования диффузии лекарственных веществ через мембрану или неконсервированную кожу животного.. | 104 |
| 4.4.1. Диффузионные ячейки Франца..... | 104 |
| 4.4.2. Работа с животными..... | 106 |
| 4.4.3. Результаты исследования диффузии хлорпропамида из полимерных систем чрескожной доставки..... | 106 |

| | |
|--|------------|
| 4.5. Технология изготовления лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем с эмульсионной системой чрескожной доставки | 107 |
| 4.6. Основные характеристические свойства эмульсионных систем чрескожной доставки | 109 |
| 4.6.1. Определение типа эмульсии методом разбавления.... | 109 |
| 4.6.2. Определение типа эмульсии методом окрашивания.. | 111 |
| 4.6.3. Коллоидная стабильность | 113 |
| 4.6.4. Определение размера частиц методом седиментации | 113 |
| 4.7. Выбор типа системы чрескожной доставки для лекарственных веществ широкого спектра растворимости | 117 |
| 4.7.1. Выбор системы чрескожной доставки для цинка бисвинилимидазола диацетата..... | 118 |
| 4.7.2. Выбор системы чрескожной доставки для кофеина..... | 121 |
| ГЛАВА 5. ПРИМЕРЫ ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКИХ АКТИВАТОРОВ ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина, В. А. Рыжикова, О. М. Курылева, В. И. Севастьянов) | 123 |
| 5.1. Увеличение чрескожной диффузии лекарственных веществ с помощью химических переносчиков | 124 |
| 5.1.1. Растительные масла..... | 124 |
| 5.1.2. Альфа-токоферола ацетат | 126 |
| 5.1.3. Водный экстракт коры дуба..... | 129 |
| 5.1.4. Диоктилсульфосукцинат натрия | 132 |
| 5.2. Совместное применение нескольких активаторов переноса в эмульсионной системе чрескожной доставки лекарственных веществ | 135 |



| | |
|--|-----|
| 5.3. Обоснование необходимости совместного использования различных тест-систем (синтетическая мембрана, неконсервированная кожа) <i>in vitro</i> | 139 |
| 5.4. Пример физического способа повышения чрескожной диффузии лекарственного вещества | 147 |
| ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ (Н. В. Перова, Е. Г. Кузнецова, В. И. Севастьянов)..... | 153 |
| 6.1. Исследование субхронической токсичности..... | 156 |
| 6.2. Оценка раздражающего действия..... | 164 |
| ГЛАВА 7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (Л. А. Саломатина, Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, Ю. Б. Басок, В. А. Рыжикова) | 167 |
| 7.1. Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы хлорпропамида с полимерной системой чрескожной доставки..... | 173 |
| 7.2. Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы аминодигидрофалазиндиона натрия с эмульсионной системой чрескожной доставки..... | 176 |
| 7.3. Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы пропранолола с полимерной системой чрескожной доставки..... | 181 |
| 7.4. Исследование остаточного количества лекарственного вещества в коже после применения трансдермальной терапевтической системы..... | 186 |

| | |
|---|-----|
| ГЛАВА 8. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ (В. И. Севастьянов, Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина, О. М. Курылева)..... | 190 |
| 8.1. Аминодигидрофталазиндион натрия с эмульсионной системой чрескожной доставки: испытания <i>in vivo</i> на модели обширной резекции печени..... | 192 |
| 8.2. Инсулин с эмульсионной системой чрескожной доставки: испытания <i>in vivo</i> на модели сахарного диабета 1 типа..... | 201 |
| 8.3. Инсулин с эмульсионной системой чрескожной доставки: исследования с участием добровольцев с сахарным диабетом 1 и 2 типа..... | 207 |
| 8.4. Кофеин с полимерной системой чрескожной доставки: исследования с участием здоровых добровольцев | 212 |
| 8.5. Пропранолол с полимерной системой чрескожной доставки: многоцентровое клиническое исследование..... | 219 |
| Послесловие | 223 |
| Приложение А. Аппаратурная схема изготовления лабораторных образцов полимерных трансдермальных терапевтических систем | 224 |
| Приложение Б. Аппаратурная схема изготовления лабораторных образцов эмульсионных трансдермальных терапевтических систем | 226 |
| Приложение В. Параметры методов высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения лекарственных веществ в водных растворах и плазме крови | 229 |
| Список литературы | 234 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) занимают особое место среди существующих лекарственных средств пролонгированного действия. Это единственная лекарственная форма среди наружных препаратов, оказывающая системное действие на организм. ТТС предназначены для непрерывной подачи лекарственного вещества через неповрежденную кожу для обеспечения в течение длительного времени постоянной концентрации препарата в крови.

Использование трансдермального переноса позволяет не только увеличить биодоступность лекарственного вещества, но и минимизировать проявление его побочного действия. Несмотря на внешнюю простоту конструкции (ТТС часто называют «лекарственный пластырь» или «сухая капельница»), разработка трансдермальной лекарственной формы является сложной наукоёмкой задачей. С момента появления первых ТТС прошло более 40 лет, но к настоящему времени в мире их производится не более 25 наименований, что обусловлено целым рядом причин, подробно изложенных в данной работе.

В монографии обобщены результаты собственных исследований в области разработки ТТС, а также проведен анализ публикаций широкого круга отечественных и зарубежных ученых и специалистов.

Книга состоит из восьми самостоятельных, но взаимосвязанных частей. В главе 1 представлены сведения о способах доставки лекарственных веществ. Глава 2 посвящена структуре и функциональным свойствам кожи, рассмотрены механизмы чрескожного переноса лекарственных веществ и возможные способы его усиления. В главе 3 дана общая характеристика трансдермальных терапевтических систем, описаны их преимущества и недостатки, а также основные требования к лекарственным веществам, предназначенным для трансдермального переноса. На основе собственных результатов в главе 4 и последующих четырех главах изложена методология разработки трансдермальных терапевтических систем, а также приведены практические примеры ее реализации.

Монография содержит обширный справочный материал в виде таблиц и приложений.

Авторы надеются, что предлагаемая книга будет интересна и полезна студентам, аспирантам и исследователям, которые занимаются вопросами создания системами чрескожной доставки биологически активных веществ, а также специалистам по производству фармпрепаратов.

Авторы благодарны руководству ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Минздрава России за поддержку исследований в области разработки трансдермальных терапевтических систем.

Авторский коллектив искренне благодарит к.б.н. З. З. Гоникovu, к.б.н. Л. А. Кирсанову, к.б.н. А. О. Никольскую, д.м.н. Н. Н. Скалецкого, д.м.н. М. Ю. Шагидулина (ФГБУ «НМИЦ ТИО им.ак. В. И. Шумакова» Минздрава России); к.х.н. С. В. Курсакова, Г. А. Духину, В. Ю. Белова (АНО «ИМБИИТ» за участие в экспериментальных исследованиях.

Особую признательность за многолетнее сотрудничество авторы выражают д.м.н., профессору В. Г. Барчукову и д.м.н., профессору М. В. Серегинной (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России), д. х. н., профессору В. Ф. Урьяшу (НИИ химии ФГАОУ ВО «ННГУ им Н. И. Лобачевского»).

Книга издана благодаря спонсорской поддержке АО «БИОМИР сервис».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АДФН – аминодигидрофталазиндион натрия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧД – адгезив, чувствительный к давлению
БАВ – биологически активное вещество
БРЛФ – быстрорастворимые/быстрораспадающиеся лекарственные формы
ВВ – вспомогательные вещества
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
ГСО – государственный стандартный образец
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМ – иммуномодулятор
ЛВ – лекарственное вещество
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛП – лекарственный препарат
ЛС – лекарственное средство
ЛФ – лекарственная форма
МИ – митотический индекс
МНН – международное непатентованное название
ОРП – обширная резекция печени
ПАВ – поверхностно-активное вещество
ПВП – поливинпирролидон
ПЛГА – полилактид-ко-гликолид
ПЭГ – полиэтиленгликоль
ПЭТ – полиэтилентерефталат
САД – систолическое артериальное давление
СЧД – система чрескожной доставки
ТТС – трансдермальная терапевтическая система
ФИТЦ – флуоресцеинизотиоцианат
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭЭГ – электроэнцефалография

GRAN – гранулоциты

HCT – гематокрит

HGB – гемоглобин

LYM – лимфоциты

MID – моноциты

PLT – тромбоциты

RBC – эритроциты

WBC – лейкоциты

ГЛАВА 1.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

О. М. Курылева, Е. Г. Кузнецова

1.1. Способы введения лекарственных веществ

Лекарственным препаратом (ЛП) в фармакологии называют лекарственные средства (ЛС) или фармацевтические субстанции, вступающие в контакт с организмом человека, применяемые для профилактики, диагностики, лечения, реабилитации, в определенной лекарственной форме (ЛФ) [1]. Для того чтобы ЛП стал оказывать свое действие на организм, должна произойти его абсорбция, параметры которой зависят от способа поступления препарата. На сегодняшний день все пути введения лекарственных веществ (ЛВ) в организм подразделяют на пять основных категорий (таблица 1) [1]:

К энтеральным путям введения относятся: пероральный, сублингвальный, трансбуккальный и ректальный. После высвобождения ЛВ из лекарственной формы его абсорбция происходит через эпителиальные клетки слизистой оболочки пищеварительного аппарата с последующим поступлением в кровь и дальнейшим распределением в организме.

При наружном и местном применении всасывание ЛВ происходит через неповрежденную кожу или раневую поверхность, а также через слизистые оболочки. Как правило, в случае подобного пути введения ЛВ попадает в кровоток в незначительных количествах и ожидается лишь местное воздействие (за исключением трансдермальных терапевтических систем).

Парентеральный способ подразумевает использование ЛФ, которые вводятся в организм, минуя желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек. Из инъекционных форм, предназначенных для введения в сосудистое русло, ЛВ поступает сразу непосредственно

в системный кровоток. В других случаях ЛВ вводится сначала в ткани, органы или полости, после чего достигает сосудистого русла [2].

Таблица 1
Способы применения лекарственных препаратов

| Способ применения | Пути введения |
|--------------------------|---|
| Энтеральный | пероральный сублингвальный ректальный трансбуккальный |
| Наружный | трансдермальный |
| Местный | в уши на кожу в нос в глаза вагинальный через слизистые оболочки ротовой полости |
| Парентеральный | инъекционный инфузионный имплантационный |
| Ингаляционный | через дыхательные пути интраназальный |

Ингаляционный путь характеризуется поступлением ЛВ через стенки альвеол, имеющих интенсивное кровоснабжение, за счет чего препарат быстро всасывается в кровь.

Каждый из этих путей поступления ЛВ в организм имеет свои положительные и отрицательные стороны (таблица 2).

Как известно, от выбора пути поступления ЛВ в организм человека во многом зависит степень терапевтического эффекта препарата. Основной характеристикой эффективности способа доставки лекарственного средства является биодоступность. Этот

Таблица 2
Сравнение путей введения лекарственных веществ

| Пути введения | Преимущества | Недостатки |
|-------------------------------|--|---|
| Пероральный | <ul style="list-style-type: none"> - удобство; - относительная безопасность и экономичность; - не требуется специально обученный персонал для введения; | <ul style="list-style-type: none"> - медленное поступление в кровоток; - наличие эффекта первого прохождения через печень; - невозможность поддержания постоянной концентрации в крови; - зависимость эффекта от времени приема, характера пищи; - раздражающее действие на слизистую оболочку желудка; - не приемлем при отсутствии у пациента сознания, наличия неукротимой рвоты или опухоли (стриктуры) пищевода, анасарки; |
| Сублингвальный/ Бuccальный | <ul style="list-style-type: none"> - быстрое поступление препарата в кровоток; - отсутствие эффекта первого прохождения через печень; | <ul style="list-style-type: none"> - невозможность достижения пролонгированного эффекта; - раздражающее действие на слизистую оболочку; - ограниченный спектр препаратов |
| Ректальный | <ul style="list-style-type: none"> - нет раздражающего действия на желудок; - отсутствует эффект первого прохождения через печень; | <ul style="list-style-type: none"> - неудобство применения; - медленное всасывание препарата; - непостоянная скорость и степень всасывания лекарственного средства; - зависимость абсорбции от наличия фекальных масс в кишке; |

Продолжение таблицы 2

| Пути введения | Преимущества | Недостатки |
|--|---|---|
| Ингаляции Интраназальный Инъекции | <ul style="list-style-type: none"> - быстрое всасывание; - в случае заболевания дыхательных путей лекарство доставляется непосредственно в очаг поражения; | <ul style="list-style-type: none"> - раздражающее действие на слизистую; - невозможность поддержания пролонгированного эффекта; - необходимо использовать специальные ингаляторы для введения лекарственного вещества; - требуется обучение пациента правильной технике ингаляции; - высокая доза депозиции препаратов в ротоглотке (около 80%); - невозможность доставки больших доз ЛС; |
| Инъекции Инфузии Имплантация (таблеток, суспензий) | <ul style="list-style-type: none"> - быстрое поступление препарата в кровоток (в случае внутрисосудистого введения), либо в орган-мишень (в случае внутрисосудистого введения); - отсутствие эффекта первого прохождения через печень; - высокая точность дозирования; - можно вводить вещества, которые разрушаются в ЖКТ; | <ul style="list-style-type: none"> - болезненность; - невозможность использования для длительной терапии; - необходимость соблюдения условий асептики; - сложная техника манипуляции, которая требует специально обученного персонала; |

Продолжение таблицы 2

| Пути введения | Преимущества | Недостатки |
|--|--|--|
| <p>В нос, ухо, глаза Вагинальный Через слизистые роговой полости</p> | <p>- доступность, простота применения; - разнообразие ЛФ; - быстрое воздействие ЛВ за счет применения в очаге поражения и нанесения в основном на слизистые оболочки;</p> | <p>- преимущественно метод рассчитан на местное воздействие; - возникновение местных нежелательных реакций; - незначительное попадание ЛВ в системный кровоток;</p> |
| <p>Местный</p> | <p>- простой способ применения;</p> | <p>- ограничение спектра используемых ЛВ; - затруднена точность дозирования; - местное воздействие; - возможность возникновения местного раздражающего действия;</p> |
| <p>Трансдермальный</p> | <p>- отсутствие эффекта первого прохождения через печень; - возможность поддержания постоянной концентрации в крови; - использование малых доз; - исключение отрицательного воздействия на ЖКТ; - простота и удобство применения; - возможность быстрой отмены/прекращения поступления препарата при развитии нежелательных реакций;</p> | <p>- ограничение спектра используемых субстанций; - возможность развития местных аллергических реакций; - отсрочка начала действия; - различная степень воздействия в зависимости от пола, возраста и состояния кожи</p> |
| <p>Наружный</p> | | |

показатель отражает количество неизмененного лекарственного средства, которое поступает в плазму крови относительно исходной принятой дозы препарата [3]. Следует отметить, что оценка биодоступности является не только важным критерием при выборе того или иного пути введения ЛВ, но и ключевым этапом в процессе разработки и внедрения новых лекарственных веществ и новых лекарственных форм [4].

Наибольший прогресс наблюдается в области перорального введения препаратов. Данный путь поступления ЛВ относится к энтеральному способу доставки и широко распространен в практической медицине, являясь наиболее удобным и естественным для больного. Однако для самого препарата это долгий и трудный путь, в результате которого активное вещество достигает рецепторного аппарата со значительными потерями [5].

Прием лекарственного вещества внутрь через рот возможен в виде различных лекарственных форм (порошки, таблетки, капсулы, драже, суспензии, растворы), что в известной степени влияет на скорость его транспорта. Вначале происходит высвобождение активного вещества, затем его растворение и абсорбция. При пероральном применении ЛВ начинает всасываться уже в ротовой полости. Затем, по мере растворения в соках ЖКТ, оно абсорбируется слизистой оболочкой, поступает в кровь мезентериальной системы, проходит через печень. При этом оно подвергается воздействию печеночных ферментов и метаболизируется в значительной мере до того, как поступит в системное кровообращение (это явление называют пресистемной элиминацией или эффектом первого прохода через печень) [5].

Следует заметить, что чем ярче выражен пресистемный метаболизм ЛВ, тем меньшее его количество поступит в системный кровоток. В результате происходит снижение биодоступности ЛС при приеме внутрь, что требует применения более высоких доз по сравнению с внутривенным введением препарата. Также на абсорбцию препарата в ЖКТ влияют состав желудочного и кишечного секрета, скорость эвакуации содержимого, время приема пищи и характер продуктов, состояние кровоснабжения стенок желудка и кишечника, а также наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта [6].

Не стоит забывать и о повреждающем влиянии ряда лекарственных веществ на ЖКТ. Их побочное действие нередко проявляется уже в полости рта (аллергические стоматиты и гингивиты, раздражение слизистой оболочки языка – «пенициллиновый глоссит», «тетрациклиновые язвы языка» и т.д.). А прием ульцирогенных препаратов оказывает негативное воздействие на стенку желудка, увеличивая тем самым риск развития такого тяжелого побочного явления, как язва.

Необходимо учитывать, что данный путь введения иногда невозможен из-за состояния пациента (заболевания желудочно-кишечного тракта, бессознательное состояние больного, нарушение акта глотания и т.д.). Кроме того, при этом способе введения ЛВ требуется активное участие больного в соблюдении режима приема назначенной дозы лекарства, а иногда и нескольких лекарств одновременно. Это часто отрицательно сказывается на комплаентности больного.

Учитывая значительное количество недостатков и ограничений при таком способе введения ЛВ, активно ведутся работы по усовершенствованию пероральных лекарственных средств. Наряду с традиционными таблетированными формами разрабатываются препараты с модифицированным высвобождением. Применение специального прессования, гранулирования, микрокапсулирования позволяет влиять на время распада таблетки, скорость растворения или выделения ЛВ, место выделения и длительность нахождения в определенной зоне ЖКТ. А это, в свою очередь, определяет скорость и полноту всасывания, динамику концентрации ЛВ в крови, то есть биодоступность препарата.

Например, быстрорастворимые/быстрораспадающиеся лекарственные формы (БРЛФ) были созданы для решения проблем, связанных с глотанием твердых веществ и жидкостей. БРЛФ растворяются на языке под действием слюны в течение нескольких секунд и не требуют запивания жидкостью. БРЛФ соединяют в себе преимущества обычных таблеток и жидких форм, позволяя точно дозировать ЛС в отличие от последних. Такие ЛФ не только облегчают пероральный прием ЛС, но и способствуют повышению его биодоступности, которая может увеличиваться за счет

орофарингеального всасывания. В мире на сегодняшний день существует несколько технологий создания БРЛФ, на которых основан выпуск ЛС ряда зарубежных фирм («Фельден» Pfiser Inc., США; «Максальт» и «Пепсид» Merck and Co., США; «Оланекс» и «Ромиласт» Ranbaxy lab. Ltd., Индия и др.). Однако стоит отметить недостатки таких ЛФ, в частности, высокую цену из-за более дорогого производства, чувствительность к влаге (таблетки могут начать распадаться при высокой влажности), низкую физическую стойкость, ломкость, ограниченную способность доставлять высокие концентрации активных веществ. Кроме того, пациенты, принимающие БРЛФ, должны быть обучены особенностям их хранения и применения [7–10].

Действие препаратов с пролонгированным высвобождением направлено в первую очередь на увеличение биодоступности. К таковым относятся ЛС, основой которых являются различного рода оболочки (кишечнорастворимые, прессованные, многослойные и др.). Примером может служить пероральная осмотическая система доставки OROS (ALZA Corp., США), на основе которой созданы такие препараты, как Minipress XL, Glucontrol XL, Procardia XL (Pfizer, США) с множественными микрогранулами (пеллетами). Представителем данной группы являются пероральные формы метопролола пролонгированного действия (рис. 1).

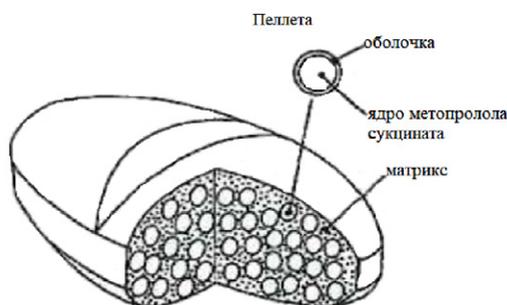


Рис. 1. Пероральная форма метопролола пролонгированного действия с множественными пеллетами

Кроме того, существуют флотирующие и мукоадгезивные системы доставки, механизм действия которых основан на изменении объемной плотности ЛФ, увеличения времени нахождения в ЖКТ, в частности в желудке. Это позволяет увеличивать «окно всасывания» и биодоступность, а также решить задачу целенаправленной доставки и абсорбции ЛВ в разных отделах ЖКТ. В настоящее время на различных стадиях разработки находятся пероральные мукоадгезивные ЛФ для инсулина, интерферонов, эритропоэтина и других ЛС [7].

Широкое применение в создании пероральных ЛФ находят и нанотехнологии. Использование модифицированных липосом, полимерных наночастиц, мицелл так же направлено на нивелирование таких недостатков, как разрушение ЛВ, плохая растворимость в ЖКТ и т.д. [11]. Наибольшее внимание уделяется использованию нанотехнологий для пероральных систем доставки инсулина и гепарина. Например, компания Oramed Pharmaceuticals (США), являющаяся пионером в области решений для пероральной доставки лекарств, которые в данный момент вводятся посредством инъекций, анонсировала создание собственного флагманского продукта – инсулиновой капсулы ORMD-0801 для перорального приема [12].

Говоря о ректальном способе, необходимо помнить, что доставка ЛВ осуществляется через систему геморроидальных вен. Причем через нижние ректальные вены кровь от прямой кишки попадает в нижнюю полую вену, минуя портальную вену печени. Ректально применяются ЛВ различных фармакологических групп. Этим путем вводятся мягкие лекарственные формы (суппозитории, мази) или растворы при помощи микроклизм. Данный путь введения ЛВ характеризуется отсутствием эффекта первичного прохождения через печень.

Такой способ введения ряда лекарственных веществ позволяет избежать раздражающего действия на слизистые оболочки желудка. Однако следует отметить, что поступление лекарственного вещества из прямой кишки замедленно по сравнению с другими отделами пищеварительного тракта. Это обусловлено небольшой площадью всасывания и сниженной способностью слизистой к абсорбции, поэтому дозы в ряде случаев несколько больше, чем при

пероральном пути введения. Использование данного способа ограничено вследствие психологических затруднений и неудобства его применения.

Совершенствование технологии суппозиториев проводят как по направлению расширения ассортимента суппозиторных основ, улучшения их качества, так и по созданию их новых конструкций. Разработаны двухслойные и многослойные суппозитории, состоящие из оболочки и стержня, которые дают возможность сочетать в себе различные по свойствам лекарственные вещества.

Также существуют прессованные суппозитории, которые готовят на твердых основах методом прессования по аналогии с таблетками. Лиофилизированные суппозитории получают из водных суспензий или эмульсий, основной массой которых является активное вещество, а количество вспомогательных веществ ограничено до минимума. Они имеют пористую структуру и большую внутреннюю поверхность, быстро распадаются в незначительном количестве секрета слизистой прямой кишки и высвобождают содержащиеся в них ЛВ [13,14].

При сублингвальном способе приёма препаратов ЛВ вступает в контакт со слизистой оболочкой полости рта, оно всасывается в эпителий с подъязычной стороны. Обширная васкуляризация слизистой оболочки полости рта обеспечивает быстрое всасывание ЛВ. При этом отсутствует эффект первого прохождения через печень и негативное влияние секретов ЖКТ на концентрацию и активность вещества. При таком введении действие ЛС наступает через 2–3 минуты. Это является важным преимуществом и позволяет вводить сублингвально некоторые препараты неотложной помощи (нитроглицерин, валидол, клофелин) или ЛВ, разрушающиеся в желудке.

Однако некоторые факторы, такие как кислотность, молекулярная масса вещества, растворимость, определяют, насколько практичен подобный путь приёма ЛВ. Кроме того, невозможность достижения пролонгированного эффекта, что особенно важно в ночное время, а также исключение использования препаратов, обладающих неприятным вкусом, запахом, раздражающих слизистую оболочку или быстро разрушающихся в полости рта, ограничивают

возможности применения данного способа. Процесс усовершенствования сублингвальных форм идет аналогично пероральному способу, когда создаются ЛФ с модифицированным высвобождением. Сублингвальные ЛФ также существуют в виде быстрорастворяющихся таблеток или мягких желатиновых капсул, содержащих жидкие формы ЛВ [7].

Говоря о буккальном способе и процессе усовершенствования таких ЛФ, следует отметить, что буккальная (защечная) область имеет меньшую проницаемость для ЛВ и не может обеспечивать для них столь же быстрое всасывание и хорошую биодоступность, поэтому буккальные ЛФ используют для замедленного высвобождения и всасывания лекарственных веществ. Кроме того, буккальная область содержит хорошо выраженный мышечный слой и менее подвижную слизистую оболочку, что создает условия для применения адгезивных ЛФ, например пластырей. При этом для улучшения всасывания ЛВ в буккальной области используют дополнительные вещества. Буккальный пластырь может обеспечивать одностороннее или двустороннее высвобождение ЛВ. В первом случае ЛВ высвобождается через одну сторону пластыря: в сторону слизистой оболочки – для системного действия (при этом снаружи пластырь покрыт защитным слоем) или в ротовую полость – для достижения местного эффекта. Во втором случае ЛВ высвобождается одновременно и в сторону слизистой оболочки и в ротовую полость. Как и в пероральных системах доставки, в буккальных ЛФ могут использоваться дополнительные технологии: мукоадгезия (например, в пластырях), замедленное высвобождение (присутствие в пластырях дополнительного слоя, контролирующего скорость высвобождения ЛВ) и др. [7].

Ингаляционный путь введения подразумевает поступление лекарственного препарата в организм в виде газовых смесей, паров или аэрозолей через дыхательные пути. Этот путь является основным для введения в организм газов (закись азота) и летучих жидкостей (эфир для наркоза, галотан, энфлуран и др.), используемых в качестве общих анестетиков. Он обеспечивает их быструю абсорбцию и развитие эффекта благодаря большой площади поверхности альвеол. Прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению

действия такого рода лекарственных средств. В случае заболеваний дыхательных путей ингаляционный путь способствует доставке лекарств непосредственно к тканям-мишеням, что позволяет уменьшить общую вводимую в организм дозу лекарства и, следовательно, уменьшить вероятность развития побочных эффектов, связанных с их системным действием. Таким способом вводят, например, аэрозоли бронхолитических средств, кортикостероидов, некоторых антибиотиков [15]. Однако ингаляционный путь доставки является одним из самых сложных, т.к. неправильная техника ингаляции не только не обеспечит поступления адекватных доз препарата в легкие, но и может вызвать местные побочные эффекты за счет депозиции препарата в ротоглотке и трахее. Таким образом, эффективность ингаляционной терапии больных хроническими заболеваниями легких на 10% определяется самим лекарственным препаратом, а на 90% – правильной техникой ингаляции. Залогом успешной ингаляционной терапии служит не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, выбор оптимальной системы доставки ЛС [16].

Все современные ингаляционные устройства можно разделить на пять групп [17, 18]:

- 1) дозирующий аэрозольный ингалятор – ингалятор под давлением, отмеряющий дозу (применяется самостоятельно, со спейсерами, с аэрокамерами, оснащенными клапаном);
- 2) дозирующий аэрозольный ингалятор, активируемый воздухом (ДАИ-АВ) – это ингалятор «Легкое Дыхание», Аутохалер;
- 3) порошковые ингаляторы – ингаляторы сухого порошка или дозирующие порошковые ингаляторы (капсульные, резервуарные, блистерные);
- 4) небулайзеры (струйные, ультразвуковые, электронно-сетчатые);
- 5) «мягкие» аэрозоли (soft-mist). Примером может служить Респимат® Софт Мист® (рис. 2). Он действует за счет механической энергии пружины. Пружина распрямляется, и раствор проталкивается через чрезвычайно тонкую форсунку, что создает мельчайший туман.

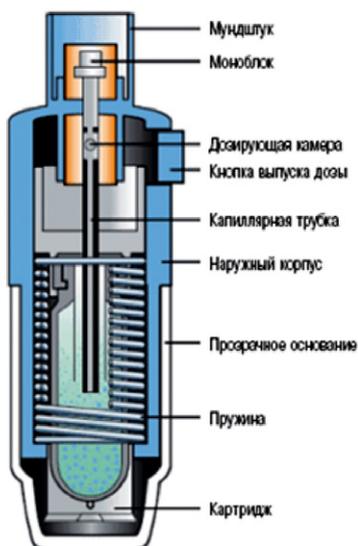


Рис. 2. Схема устройства ингалятора Респимат® Софт Мист®

Следует отметить, что помимо таких существенных недостатков, как громоздкость, возможность поломки системы, необходимость обучения пациента подготовке устройства перед использованием и технике его применения, невозможность использования высоких доз ЛВ в ряде случаев и т.д., основным ограничением большинства ингаляционных систем являются возрастные [15, 16].

Одним из частных случаев ингаляционного введения лекарственных препаратов является интраназальный способ введения препаратов, основанный на способности ряда ЛВ всасываться в слизистой оболочке носовой полости, имеющей большую площадь (около 150 см²) и обильно снабженной кровеносными сосудами. Благодаря этому обеспечивается быстрая абсорбция большинства лекарственных средств, создается их высокая концентрация в системном кровотоке и становится возможным избежать эффекта первого прохождения ЛВ через печень. Свойство быстро всасываться через слизистую оболочку носа используют для введения обезболивающих средств (спреи с фентанилом), препаратов для неотложной терапии

(налоксон, мидазолам). Перспективно также интраназальное введение вакцин. На сегодняшний день практически все препараты для интраназального применения выпускаются в виде жидкостей, и лишь некоторые средства применяются в виде порошков. Для интраназального применения лекарственных средств было разработано множество систем доставки, как простых и недорогих, так и весьма сложных [19, 20]. Это капельные дозаторы, системы для одной и двух доз жидких ЛС, системы для распыления сухих порошков и применения многодозовых растворов. Модернизация данных систем идет по пути оптимизации использования консервантов в многодозовых продуктах, а также разработки насосов для назальных спреев с боковой активацией, для улучшения соблюдения режима лечения некоторыми пациентами (рис. 3). Данный вид назального спрея компактен, эргономичен, имеет понятную и простую конструкцию. Такие дозаторы мягче приводятся в действие и подходят для большего диапазона сфер применения, включая педиатрию и пожилых людей, которые могут не обладать достаточной ловкостью. Однако, несмотря на все усилия, пока остаются нерешенными проблемы, связанные с недостатками данного пути введения ЛВ (таблица 2).



Рис. 3. Пример многодозового насоса назального спрея с боковой активацией

Инъекционный способ введения ЛВ позволяет полностью избежать разрушающего влияния на препарат желудочного или кишечного содержимого и самих лекарств на желудок, а также быстро

создает высокую концентрацию лекарства в крови. При внутривенном введении 100% препарата попадает в системное кровообращение, обеспечивая тем самым максимальную биодоступность ЛВ. При этом терапевтический эффект достигается значительно быстрее, чем при любых других путях введения. Кроме того, этот способ позволяет точно дозировать поступление лекарства в организм пациента, облегчает введение больших объемов активных веществ, в том числе и раздражающих слизистую при пероральном приеме. Вместе с тем такой путь введения непригоден для масляных растворов или нерастворимых в воде лекарств. Следует также учитывать, что в случае внутривенного введения препаратов возможен процесс тромбообразования [5]. Сходные преимущества обнаруживаются и при внутримышечном введении ЛВ (быстрое поступление ЛВ в системный кровоток, высокая биодоступность за счет отсутствия пресистемной элиминации). Однако этот способ введения противопоказан для пациентов с ухудшенным кровоснабжением мышечной ткани, например, при сердечной недостаточности. Более того, ежедневные внутримышечные инъекции некоторых препаратов могут быть нежелательны из-за местного раздражающего действия, ведущего к развитию некрозов ткани или абсцессам.

Путем подкожных инъекций вводят жидкие лекарственные формы. Игла шприца прокалывает кожу и входит в гиподерму, лекарственное вещество после введения всасывается сразу в систему полых вен. Эффект развивается через 15–20 мин. Объем раствора не должен превышать 1–2 мл [21].

В настоящее время процесс усовершенствования парентерального способа введения идет по пути модернизации систем доставки для инъекционных препаратов, а также улучшения характеристических данных вводимых ЛВ. Например, в последнее время расширяется производство лиофилизированных препаратов. Это пористые порошки, полученные путем высушивания при низкой температуре. Данный метод позволяет повысить стабильность малоустойчивых и термолабильных лекарственных веществ, таких как антибиотики, ферменты, гормоны [22]. Инъекционные растворы лиофилизированных веществ готовят непосредственно у постели больного с помощью стерильного растворителя, прилагаемого

в упаковке. Так же совершенствуются процессы фильтрации, стерилизации, консервации ЛВ для парентерального введения. Для оптимизации инъекционных ЛФ активно разрабатываются системы безопасных шприцев (системы Companion, CredenceMedSystems, США; одноразовое устройство Safe'n'Sound®, Nemera, Франция), безигольных и портативных инжекторов (HyaluronPen, Южная Корея; Sense Core, Германия), различных систем с автоматическими настройками дозирования [23]. Например, «умный» автоинжектор LISA® для многократного использования (Unilife, Великобритания) для инъекций с выбранной пациентом скоростью подключается через Bluetooth (рис. 4).



Рис. 4. «Умный» автоинжектор LISA®

Система OmniPod (Insulet Corp., США) позволяет врачу корректировать дозу через устройство управления доставкой ЛВ, а пациенту – регулярно получать препарат без уколов (рис. 5).



Рис. 5. Внешний вид системы OmniPod

Компания Weibel CDS разработала систему Reconstyringe® (рис. 6) с помощью которой происходит полное восстановление лиофилизированного препарата в автоматическом режиме. В настоящее время компания ожидает получения международных патентов на данные системы.

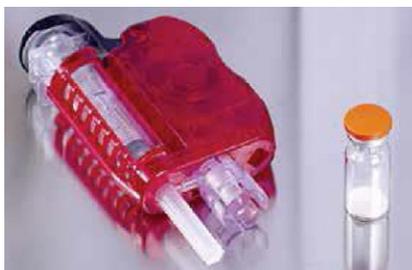


Рис. 6. Внешний вид системы Reconstyringe®

Столь разнообразный инновационный спектр инъекционных систем доставки ЛС всецело направлен на облегчение жизни пациентов и повышения их комплаенса. Однако не стоит забывать и о финансовой стороне данного вопроса. Это весьма дорогие устройства, стоимость которых существенно ограничивает их использование в широких массах.

Местное применение лекарственных препаратов, которое охватывает множество разных путей введения: на кожу, через слизистые оболочки ротовой полости, в глаз, в нос, в уши, вагинально – можно отнести к частному случаю наружного способа введения. При этом воздействие от использования ожидается, как правило, местное, отсутствует эффект первого прохождения через печень. Перечень местных препаратов, используемых в разных областях, достаточно широк.

Так, в офтальмологии применяют растворы различных лекарственных веществ в виде капель, мазей, гелей, одноразовых линз и пленок. Учитывая, что конъюнктив глаза имеет обильное кровоснабжение, подбор дозы необходимо осуществлять с осторожностью [24]. Основным недостатком глазных капель является необходимость их частого применения (например, до 6 раз в сутки

у больных глаукомой), что приводит к риску возникновения инфекций за счет систематического смывания слезной жидкости. Для решения этой проблемы целесообразно введение вязких растворителей в глазные капли, либо использование комплексных полимеров в качестве систем доставки, что приводит к замедлению скорости высвобождения активных веществ, обеспечивая тем самым пролонгированный терапевтический эффект [25, 26, 27]. Мягкие глазные формы (мази, гели, одноразовые линзы и пленки), как правило, имеют более продолжительное действие по сравнению с каплями, и рекомендуются для препаратов с низким уровнем всасывания, поскольку инсталляция таких лекарственных форм существенно дольше, а проникновение действующего вещества к роговице и хрусталику выше [28].

В нос закладывают мази, используют растворы для промывания, капли, порошки. Системный эффект при таком применении не ожидается. Степень воздействия прямо пропорциональна площади слизистой, на которую попало лекарственное средство [24].

Для лечения ушных заболеваний перечень лекарственных форм похожий: растворы, капли, гели, мази и крема. При необходимости длительного воздействия препарат наносят на турунду, которую вводят в слуховой проход [29].

Лекарственные препараты, используемые для нанесения на кожу, обеспечивают высокую концентрацию активного вещества непосредственно в месте нанесения и способствуют уменьшению системных побочных эффектов ввиду низкой проницаемости кожных покровов. Разнообразие лекарственных форм для кожного применения велико: раствор, присыпка (пудра), суспензии, гель, паста, аэрозоль, крем, мазь, линимент, лак, пластырь. Перечисленные лекарственные формы похожи по способу применения, однако обладают совершенно разными физико-химическими свойствами в связи с использованием различных вспомогательных веществ, за счет чего удается обеспечивать разную степень проникновения действующего вещества, а также длительность воздействия [30].

Перечень вагинальных лекарственных форм весьма обширный. Лекарственные средства данной группы созданы преимущественно для оказания местного воздействия. В состав данных препаратов добавляют вспомогательные вещества, которые улучшают проникновение лекарственных веществ в эпителий слизистых оболочек и снижают время распадаемости ЛФ, тем самым ускоряя наступление терапевтического эффекта.

Использование различных основ для создания суппозиторий, вагинальных таблеток, капсул, кремов, гелей и пр. обеспечивает возможность введения таким образом лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами, что увеличивает востребованность данного способа введения, который обеспечивают быстрый терапевтический эффект при одновременном снижении частоты проявления нежелательных побочных эффектов, в том числе и со стороны желудочно-кишечного тракта [31].

В свете всего вышеизложенного особый интерес представляет трансдермальный способ доставки лекарственных веществ. Данный путь введения предназначен для непрерывной подачи ЛВ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного (ограниченного только медицинскими показаниями) времени, обеспечивая постоянную концентрацию препарата в крови. В качестве лекарственной формы выступает трансдермальная терапевтическая система, которую можно смело отнести к перспективному поколению ЛФ, где используется технология контролируемого высвобождения ЛВ [32, 33].

1.2. Классификация аппликационных лекарственных форм

Наружные лекарственные формы для кожного применения можно разделить на два типа: местного действия – это мази, крема, гели, суспензии, эмульсии, линименты, пасты; и системного действия – трансдермальные терапевтические системы (таблица 3).

Таблица 3
Наружные лекарственные формы

| Действие | Лекарственные формы |
|-----------|---|
| Местное | Мазь Крем Линимент Гель Раствор Суспензия Эмульсия Паста и др. |
| Системное | Трансдермальные терапевтические системы |

В настоящее время особенно востребованы лекарственные препараты в форме мазей, кремов и гелей. Одни из них можно наносить на поврежденную кожу для ее лечения или улучшения ее состояния, другие – на неповрежденную для снятия воспаления при растяжениях, болезнях суставов и т.п. Препараты в виде мягких лекарственных форм часто имеют меньше побочных эффектов в сравнении с другими формами этого препарата, например, пероральными. Препараты с одним и тем же действующим веществом часто выпускаются в разных формах, например, в виде мази и крема, которые отличаются своим составом (вода и масло в разном соотношении), что приводит к различным рекомендациям по их применению. Мазь – лекарственная форма с жирной основой, которая и определяет её основные свойства. Мазь имеет более вязкую консистенцию, медленнее впитывается, но глубоко проникает в кожу и действует более продолжительно, чем крем. Крем в своей основе содержит меньше масла, поэтому он легко и быстро впитывается в кожу, но проникает неглубоко. Обычно мазь используют при «сухих» заболеваниях и при уплотнениях (инфильтрации) кожи. Их наносят под повязку, что еще больше увеличивает глубину проникновения и длительность лечебного эффекта [34].

Еще одна мягкая лекарственная форма – линимент – является промежуточным звеном между кремом и мазью. В состав линимента входят жиры и масла в различном соотношении. В зависимости от преобладающего компонента линимент приобретает свойства мази или крема. Характерной особенностью линимента является то, что он начинает плавиться при температуре тела [34].

Гель представляет собой вязкую лекарственную форму, по свойствам он больше похож на крем, но не содержит жиров и масел. Гель имеет кислотно-щелочной баланс (рН) близкий к коже, равномерно распределяется на нанесенной поверхности, быстро всасывается, не закупоривает поры в отличие от мази. Некоторые лекарства в форме геля обладают более высокой лечебной активностью, чем в форме мазей или крема.

Суспензия – жидкая форма, которая представляет собой одно или несколько твердых лекарственных веществ, распределенных в жидкости (воде, глицерине, жидком масле или др.).

Эмульсия – дисперсная система, состоящая из микроскопических капель жидкости (дисперсная фаза), находящихся в другой жидкости (дисперсионная среда). Обычно при хранении оба вещества разделяются во флаконе и образуют два слоя. Поэтому перед использованием эмульсию обязательно необходимо встряхнуть и перемешать.

Паста – мазь плотной консистенции, содержание порошкообразных веществ в которой превышает 20%, поэтому она имеет вид кашицы и длительно воздействует на кожу. Обычно обладает подсушивающим действием [34].

Все перечисленные лекарственные формы чаще всего используют для местного воздействия.

Трансдермальная терапевтическая система относится к аппликационной лекарственной форме, которую назначают для системного воздействия ЛВ на организм. Прежде чем говорить об особенностях, строении и механизме действия ТТС, а также способах их усовершенствования, необходимо более подробно остановиться на основном барьере, который преодолевает ЛВ на пути из ТТС в системное кровообращение – коже.

ГЛАВА 2. СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОЖИ

Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, В. А. Рыжикова

Кожа из-за большой площади поверхности и наличия развитой сети кровеносных сосудов хорошо подходит для системной трансдермальной доставки лекарственных средств [35]. Знание структуры и функций кожи необходимо при оценке возможности создания чрескожной системы доставки того или иного лекарственного вещества.

2.1. Строение кожи

Кожа представляет собой неоднородный орган размером 1,5–2,3 м² у взрослого человека. Она содержит ряд клеточных слоёв и придатков, выполняющих различные функции (рис. 7).

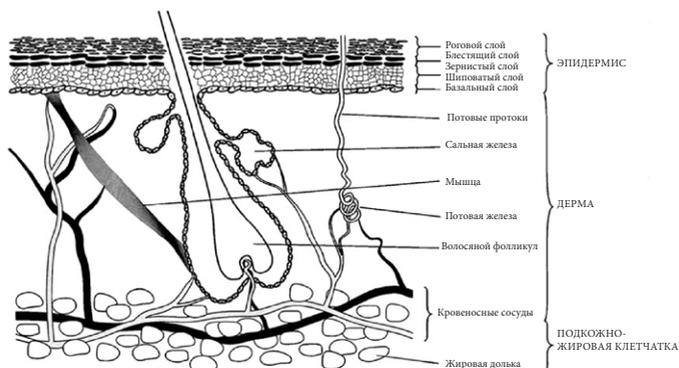


Рис. 7. Схематическое изображение поперечного сечения кожи человека [36]

Внешним наружным слоем кожи является эпидермис, который имеет несколько слоев, идущих в следующем порядке от внутренней

части к внешней поверхности: базальный (Stratum Germinativum), шиповатый (Spinosum Stratum), зернистый (Stratum Granulosum), блестящий (Stratum Lucidum) и роговой (Stratum Cornum). Толщина эпидермиса составляет от 0,04 мм на веках до 1,5 мм на подошвах и ладонях [37]. Большинство клеток в эпидермисе (90%) – это кератиноциты, образованные путем дифференцировки и миграции из метаболически активного базального слоя.

Базальный слой представляет собой монослой базофильных клеток кубической или призматической формы (~90% от всех клеток слоя), осевших на базальной мембране, покрывающей дерму. Эти клетки являются пролиферативными и экспрессируют цитokerатины, которые являются важным компонентом цитоскелета кератиноцитов и отвечают за прочность эпидермиса. Кератиноциты активно делятся и обеспечивают обновление эпителия, дочерние клетки поднимаются в вышележащие слои. Кератиноциты, происходящие от общей стволовой клетки, располагаются в одной вертикальной колонке и называются эпидермальной пролиферативной единицей. Помимо кератиноцитов, в базальном слое также находятся пигментообразующие клетки – меланоциты (~10%), в которых под действием УФ-лучей идет синтез меланина и созревание меланосом. Меланосомы транспортируются в кератиноциты, что обуславливает потемнение кожных покровов (загар). Кроме того, в данном слое находятся клетки Меркеля (тактильные или осязательные клетки), принимающие участие в формировании кожной чувствительности. Большое количество этих клеток содержится в эпителии кончиков пальцев и функционируют как механорецепторы [38].

Шиповатый слой образован клетками (3–8 рядов) с цитоплазматическими мостиками – «шипами». Мостики отделяют клетки, расширяя межклеточное пространство для проникновения питательных веществ к верхним слоям эпидермиса [39]. В шиповатом слое располагаются клетки Лангерганса – внутриэпидермальные макрофаги, выполняющие функцию иммунной защиты: фагоцитоз и транспорт антигенов в ближайшие лимфоузлы, выработку иммунной реакции, в том числе аллергической, противовирусную и противораковую защиту. Также эти клетки осуществляют

эндокринную функцию: синтез биологически активных веществ – интерферонов, интерлейкинов и т.д. Количество клеток Лангерганса снижается при старении организма, УФ-облучении, интоксикациях и хронических заболеваниях. Часть клеток шиповатого слоя способна к делению. Делящиеся клетки называют стволовыми клетками кожи [39].

Зернистый слой состоит из 3–4 рядов уплощенных кератиноцитов, утративших способность к делению. В клетках зернистого слоя синтезируются филаггрин, инволюкрин и кератолинин. Филаггрин в виде аморфной массы склеивает кератиновые тонофибриллы, к ним примешиваются продукты распада ядер и органоидов кератиноцитов, в результате образуется сложное соединение кератогиалин. Инволюкрин и кератолинин под плазмолеммой клеток образуют защитный белковый слой [39].

Блестящий слой представлен 3–4 рядами плоских отмерших клеток, ядра которых разрушены, а цитоплазма полностью заполнена массой, состоящей из продольно расположенных кератиновых фибрилл, склеенных филаггрином. Эта масса сильно преломляет и отражает свет, поэтому слой блестит – отсюда и его название. Клетки этого слоя заполнены белком элеидином, который является продуктом дальнейшего превращения кератогиалина в роговое вещество – кератин [39].

Самый верхний нежизнеспособный роговой слой является основным барьером для проникновения различных веществ внутрь кожи (рис. 7). Толщина рогового слоя 10–50 мкм, он метаболически неактивен, с низким содержанием воды (5–20%) и состоит из шестиугольных ороговевших корнеоцитов, которые не содержат ядер или цитоплазматических органелл [37]. Корнеоциты (роговые чешуйки), размером 30–40 мкм и толщиной 0,1–1,0 мкм, полностью заполнены гранулами, содержащими нерастворимый белок кератин, и расположены в роговом слое подобно кирпичикам в кирпичной кладке. Они имеют толстую прочную оболочку из белка кератолинина, внутри заполнены продольно расположенными кератиновыми фибриллами, связанными между собой бисульфидными мостиками и склеены аморфным кератиновым матриксом – цементирующим веществом, которое предотвращает

как проникновение вещества из окружающей среды, так и потерю биологических жидкостей. Гидрофобный липидный состав внутриклеточного пространства включает в себя: 45–50% церамидов, 25% холестерина, 15% длинноцепочечных жирных кислот и 5% других липидов, наиболее важными из которых являются сульфат холестерина, сложные эфиры холестерина и глюкозилкерамиды. Ферменты лизосом клеток Лангерганса и кератосом разрушают связи между корнеоцитами в поверхностной зоне рогового слоя и роговые чешуйки легко отторгаются. Толщина рогового слоя зависит от скорости размножения и продвижения кератиноцитов в вертикальном направлении и скорости отторжения роговых чешуек. Наиболее развит роговой слой там, где кожа подвергается наибольшему механическому воздействию (ладони, подошвы) [37, 40].

Тонкая базальная мембрана отделяет эпидермис от дермы. Основная функция базальной мембраны – это обеспечение питания аваскулярного эпидермиса, являющегося барьером для инфекции и органом хранения воды. Она является эластической опорой, не только прочно связывающей эпителий с коллагеновыми волокнами дермы, но и препятствующей росту эпидермиса в дерму. [41]. Базальная мембрана образуется посредством двух слоев. Толщина светлого слоя (*laminalucida*) составляет до 30 нм, он содержит такие элементы, как протеины, протеогликаны, антиген пузырьчатки (пемфигус). Толщина темного слоя (*laminadensa*) составляет до 60 нм, он содержит коллаген, энтактин и гепарансульфат [39].

Под эпидермисом расположена дерма, толщина которой зависит от ее местонахождения в организме человека [42]. Обычно её толщина составляет менее 2 мм, но может достигать и до 4 мм, например, на спине взрослого человека [40]. В дерме находятся кровеносные сосуды, чувствительные нервы (реагируют на давление, температуру и боль), лимфатические узлы, корни волос и т.д. Дерма состоит из двух слоев: сосочкового и сетчатого. Первый соединен с эпидермисом, обогащен фибробластами и кровеносными капиллярами, которые обеспечивают эпидермис питательными веществами и кислородом. Сосочковый слой состоит в основном из коллагена I и III типа, который связан с базальной мембраной с помощью коллагена VII типа. Этот слой помимо питательной

функции обеспечивает терморегуляцию (сокращение гладких мышечных волокон уменьшает приток крови к коже, и понижается отдача тепла), а также определяет индивидуальный кожный рисунок. В некоторых участках сосочкового слоя расположены гладкие мышечные волокна, преимущественно связанные с волосными луковицами. Под сосочковым слоем находится сетчатый слой, который представлен в основном толстыми пучками коллагена I типа и эластичными волокнами, расположенными параллельно эпидермису, что обеспечивает прочность кожи. Кроме того, здесь располагаются корни волос и связанные с ними мышцы-эректоры, потовые и сальные железы. В дерме находятся гистиоциты, или оседлые макрофаги, накапливающие гемосидерин, меланин и детрит, а также тучные клетки или тканевые базофилы, локализующиеся главным образом вокруг кровеносных сосудов, синтезирующие и высвобождающие гистамин и гепарин [43].

Ниже дермы расположен слой рыхлой соединительной ткани, известный как гиподерма (подкожная жировая клетчатка). Этот слой соединяет дерму и эпидермис с внутренними структурами, такими как фасция и надкостница [44]. Гиподерма состоит из рыхлой сети коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон, в петлях которых располагаются дольки жировой ткани – скопления крупных жировых клеток (адипоциты), содержащих большие капли жира. Толщина гиподермы варьируется от 2 мм на черепе до 10 см и более на ягодицах. Местами (на веках, под ногтями пластинками, на крайней плоти, малых половых губах и мошонке) она отсутствует [37]. Подкожный жир служит механической опорой вышележащим слоям клеток, а также влияет на регулирование энергетического баланса и теплоизолирующую функцию кожи. Кроме того, гиподерма является своеобразным депо питательных веществ, необходимых для клеток кожи, жирорастворимых витаминов (А, Е, F, К) и гормонов, обеспечивает подвижность кожного слоя. Любые нарушения в этом слое ведут к потере эластичности, упругости кожи и образованию морщин [45].

Помимо вышесказанного, необходимо упомянуть о придатках кожи – образованиях, которые получают свое развитие из кожи и её зачатков. К ним относятся ногти, волосы, кожные железы. Они

также являются частью наружного покрова организма и его функциональной составляющей [37].

Кровеносные сосуды кожи образуют глубокую (субдермальную) и поверхностную (на границе между эпидермисом и дермой) параллельные сети. От первой отходят терминальные артериолы, идущие к кожным сосочкам, в которых имеется капилляр, поднимающийся к вершине сосочка артериальным коленом и переходящий в более толстое венозное колено. Из капиллярных петель кровь оттекает в венулы, образующие поверхностную мелко-петлистую сеть сразу под сосочками. Несколько глубже располагается вторая субпапиллярная сеть венул, параллельная первой. Третья венозная сеть находится в сетчатом слое дермы. В гиподерме размещается крупночечистая глубокая венозная сеть. Она лежит параллельно глубокому артериальному сплетению, с которым соединяется множеством артерио-венулярных анастомозов, играющих важную роль в регуляции кровотока, терморегуляции, потоотделении и т.д. [37].

В дерме имеются две горизонтально расположенные сети лимфатических сосудов: поверхностная и глубокая. От поверхностной сети в сосочки дермы отходят слепые выросты (сосочковые синусы). От глубокой сети берут начало лимфатические сосуды, которые, постепенно укрупняясь и анастомозируя друг с другом, образуют сплетения на границе с подкожной жировой клетчаткой [37].

2.2. Биохимический состав кожи

Кожа человека представляет собой многокомпонентную систему, состоящую на 69–73% из воды, которая служит в качестве депо катионов – натрия, калия, кальция и магния [37]. Основной структурный белок кожи коллаген, составляющий около 70% лишенной воды кожи, содержится главным образом в дерме. Ретикулин и эластин – основа ретикулярных и эластических волокон дермы, соединительнотканых оболочек сальных и потовых желез, входят в состав волосяных фолликулов. Кератин является основой рогового слоя. Его синтез начинается в базальных кератиноцитах в форме прекератина,

который имеет более низкий молекулярный вес по сравнению со зрелым кератином. Содержание продуктов распада белка (мочевины, мочевой кислоты, аминокислот, аммиака и др.) в коже почти в 3 раза превышает их уровень в крови. Кожа богата протеогликанами, состоящими из полисахаридных (95%) и белковых (5%) компонентов, которые образуют основное вещество соединительной ткани. Являясь полианионами, они связывают воду и катионы. Липиды эпидермиса содержат 20% свободных жирных кислот, 17% триглицеридов, 6% моно- и диглицеридов, 16% холестерина. Кожа содержит большое количество ферментов, важнейшими из которых являются амилаза, фосфорилаза, альдолаза, дегидрогеназа молочной кислоты, дегидрогеназа янтарной кислоты, цитохромоксидаза, трансаминаза, аргиназа, липаза, тирозиназа и другие [37, 39].

2.3. Функции кожи

Основными функциями кожи являются обеспечение защитного барьера между телом и окружающей средой, в том числе защита от механических повреждений, радиации, химических раздражителей, бактерий, а также иммунная, рецепторная, терморегулирующая, обменная, резорбционная, секреторная, экскреторная и дыхательная (рис. 8) [37, 39].

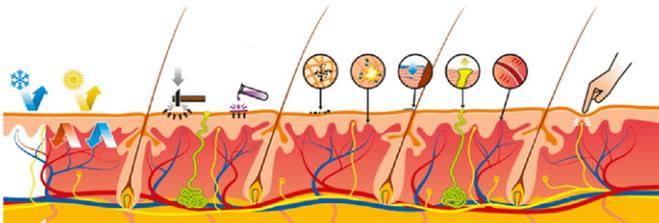


Рис. 8. Возможные внешние воздействия на кожу [46]

Механическая защита кожи от давления, ушибов, разрывов, растяжения и т.п. обусловлена плотностью эпидермиса,

эластичностью и механической устойчивостью волокнистых структур соединительной ткани дермы, а также буферными свойствами подкожной жировой клетчатки. Эластичность кожи обусловлена распрямлением коллагеновых волокон вдоль оси натяжения, а возвращение к исходному состоянию – эластическими волокнами.

Защита кожи от радиационных воздействий реализуется двумя барьерами: меланиновым в эпидермисе и протеогликановым в роговом слое.

Бактерицидное свойство кожи, придающее ей способность противостоять микробной инвазии, обусловлено кислой реакцией кератина, своеобразным химическим составом кожного сала и пота.

Основными элементами формирования иммунной системы кожи являются кератиноциты, клетки Лангерганса, эпидермальные Т-лимфоциты. Кератиноциты способствуют созреванию Т-лимфоцитов путем воздействия на них ферментом дезоксирибонуклеотидилтрансферазой. Большинство Т-лимфоцитов кожи человека располагаются в дерме, обычно вокруг посткапиллярных венул и придатков кожи.

Рецепторная функция кожи реализуется многочисленными нервными рецепторами, воспринимающими болевое, тактильное (осязание, давление, вибрация) и температурное (тепловое, холодное) раздражение. Болевыми рецепторами являются свободные нервные окончания, тельца Мейснера и Фатера-Пачини воспринимают чувство глубокого давления, тельца Краузе и Руффини – чувство холода и тепла. Зуд и боль проводятся по безмиелиновым С-волоконкам, аксоны нейронов которых входят в задний рога спинного мозга и в составе спиноталамического пути поднимаются к таламусу [37].

Терморегулирующая функция кожи осуществляется путем поглощения и выделения кожей тепла при участии сосудов кожи и потовых желез. Теплоотдача через поверхность кожи происходит путем излучения, проведения, конвекции и испарения. Для терморегуляции очень важным является функция эккринных потовых желез, которые обеспечивают испарение пота с поверхности кожи. В терморегуляции участвуют как центральные, расположенные в гипоталамусе, так периферические терморепрепторы, локализованные в коже.

Обменная функция кожи объединяет секреторную, экскреторную, резорбционную и дыхательную активность. Кожа участвует в обмене углеводов, белков, липидов, воды, минеральных веществ и витаминов. По интенсивности водного, минерального и углекислого обмена кожа лишь незначительно уступает печени и мышцам. Она существенно быстрее и легче, чем другие органы, накапливает и отдает большое количество воды.

Секреторная функция кожи осуществляется сальными и потовыми железами. Кожное сало – сложное по составу жировое вещество полужидкой консистенции, в состав которого входят свободные низшие и высшие жирные кислоты, связанные жирные кислоты в виде эфиров холестерина и других стеаринов и высокомолекулярных алифатических спиртов и глицерина, небольшие количества углеводов, свободного холестерина, следы азотистых и фосфорных соединений.

Экскреторная функция кожи сочетается с секреторной и осуществляется секрецией потовых и сальных желез. Количество выделяемых ими органических и неорганических веществ, продуктов минерального обмена, углеводов, витаминов, гормонов, ферментов, микроэлементов и воды зависит от пола, возраста, топографических особенностей кожи. При недостаточности функции печени или почек увеличивается выделение через кожу тех веществ, которые обычно удаляются с мочой (ацетон, желчные пигменты и др.).

Кожное дыхание усиливается при повышении температуры окружающей среды, во время физической работы, при пищеварении, развитии островоспалительных процессов в коже, оно тесно связано с окислительно-восстановительными процессами и контролируется ферментами и деятельностью потовых желез [37, 39].

2.4. Пути чрескожного переноса лекарственных веществ

Механизмом проникновения ЛВ через кожу является пассивная диффузия [32]. Направление и скорость пассивной диффузии

определяются разностью концентраций активного вещества по обе стороны кожи и описываются с помощью первого закона Фика. Согласно этому закону, скорость потока пропорциональна градиенту концентрации диффундирующего вещества:

$$J = -D \cdot \frac{dC}{dx}, \quad (1)$$

где J – это поток ЛВ (мкг/сек·см²);

D – коэффициент диффузии ЛВ (см²/сек);

C – концентрация ЛВ (мкг/см³) [47].

Роговой слой кожи является основным барьером, ограничивающим скорость трансдермального проникновения молекул лекарственных веществ в организм. Существует несколько способов его преодоления: трансэпидермальный, трансфолликулярный и трансгранулярный.

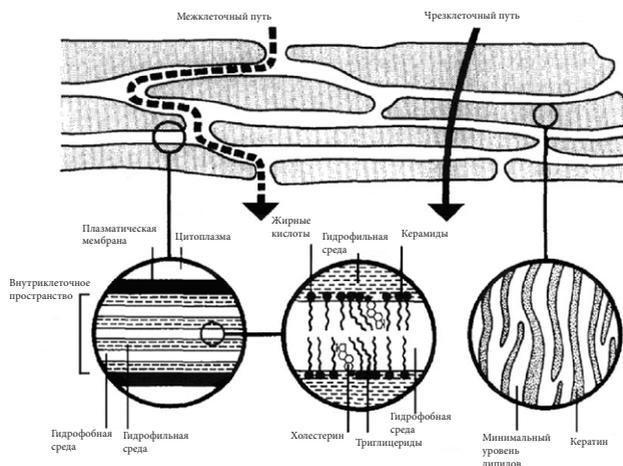


Рис. 9. Схема модели рогового слоя с возможными путями проникновения лекарственного вещества [36]

Трансэпидермальный способ, по которому лекарственное вещество проникает через неповрежденный роговой слой, можно разделить на два пути. Во-первых, межклеточный, который является

непрерывным, извилистым и проходит через межклеточные липидные домены и, во-вторых, трансклеточный, который проходит непосредственно через кератиноциты, а затем через межклеточные липиды (рис. 9) [36].

Основным путем проникновения для большинства соединений считается межклеточный [36]. Также известно, что проницаемость кожи зависит от общего содержания липидов. Присутствующие в роговом слое липиды различаются по типу и длине цепи; эта сложная липидная смесь образует бислойные структуры. Несколько десятилетий назад считалось, что способ проникновения веществ через потовые железы и волосяные фолликулы является несущественным из-за их относительно малой площади поверхности (0,1% поверхности кожи человека). Однако недавние исследования [47] показали, что фолликулярное число, диаметр отверстия и фолликулярный объем могут являться важными факторами в чрескожной доставке лекарств, поскольку, например, воронкообразная поверхность фолликулы составляет приблизительно 13,7% площади кожного покрова на лбу человека [48]. Наряду с трансфолликулярным путем существует трансгранулярный, который осуществляет доставку веществ через протоки сальных и потовых желез. При трансдермальном переносе могут быть задействованы все способы проникновения ЛВ, а относительная важность того или иного пути будет зависеть от физико-химических характеристик самого вещества и состояния кожи.

При разработке систем чрескожной доставки лекарственных веществ нужно понимать, какой путь введения в организм для данного вещества более предпочтителен с точки зрения лучшего всасывания в кровь и обеспечения максимальной функциональной эффективности.

2.5. Факторы, влияющие на чрескожную диффузию лекарственных веществ

Назначая пациенту лекарственный препарат в виде трансдермальной терапевтической системы, важно учитывать различные

биологические факторы, которые могут повлиять на диффузию вещества и тем самым сказаться на количестве препарата, поступившего в организм (таблица 4). Необходимо принимать во внимание различную этническую принадлежность, возраст и пол пациента. К тому же нужно контролировать такие факторы, как кислотно-щелочной баланс кожи, температура и уровень её гидратации [49–51]. Эффективность использования ТТС во многом зависит от правильно выбранного участка кожи для аппликации, периодической смены локализации нанесения формы, а также от соблюдения элементарных правил гигиены [52].

Таблица 4

Биологические факторы, влияющие на чрескожную доставку лекарственных веществ [53]

| Биологические факторы | Особенности структуры кожи |
|---------------------------|---|
| Половые различия | <ul style="list-style-type: none"> – длина кератиноцитов кожи у мужчин колеблется в диапазоне 37–46 мкм, у женщин – 34–44 мкм – размер потовых и сальных желез в коже мужчин больше, чем у женщин. Мужчины также имеют более активные сальные железы – рН мужской кожи значительно ниже, чем женской |
| Возрастные изменения | <ul style="list-style-type: none"> – истончение эпидермиса и дермы – потеря сцепления между кератиноцитами – уменьшение числа меланоцитов и клеток Лангерганса – увеличение числа коллагеновых волокон третьего типа – сокращение натурального увлажняющего фактора |
| Этническая принадлежность | <ul style="list-style-type: none"> – у разных рас наблюдается различное количество слоев кератиноцитов в роговом слое, за счет чего плотность рогового слоя изменяется |

Продолжение таблицы 4

| Биологические факторы | Особенности структуры кожи |
|--------------------------|---|
| Температура тела | – проницаемость кожи прямо пропорциональна ее температуре: при более высоких температурах возникает повышенное псевдоожожение липидов, что приводит к увеличению коэффициента диффузии ЛВ |
| Анатомические различия | – проницаемость кожи различных частей тела (от более высокой к самой низкой): кожа головы и шеи, кожа на туловище (грудь, живот, спина), кожа рук и кожа ног |
| Кислотно-щелочной баланс | – рН поверхности кожи колеблется от 5,0 до 6,0 |

Особенно важным фактором, влияющим на чрескожную диффузию лекарственных веществ, является кислотно-щелочной баланс кожи. Даже незначительное изменение рН кожи может существенно повлиять на её проницаемость для ЛВ. Нормальная кожа имеет кислый уровень рН: от 5,0 до 6,0. Сосочковый слой дермы характеризуется слабощелочной (рН 7,6–7,4), шиповидный слой эпидермиса – слабокислой (рН 7,0–6,7), а роговой слой – кислой (рН 6,0–3,0) реакцией. Кислая реакция здоровой кожи обусловлена в основном молочной кислотой. Также на рН кожи оказывают влияние глутаминовая и аспарагиновая кислоты, находящиеся в поте и эпидермисе. Пирролидонкарбоксиловая кислота тоже считается важным компонентом, определяющим кислотность поверхности кожи. Буферное состояние в коже достигается за счет системы молочная кислота/лактат, имеющей хорошую буферную емкость при рН от 4,0 до 5,0 [54].

Кислый уровень рН является одним из основных факторов, определяющих бактерицидную защиту кожи. Практически все живые клетки очень чувствительны к изменениям рН, и даже небольшое закисление для них губительно. Но есть бактерии,

которые постоянно живут на коже, например, *Staphylococcus epidermidis*, лактобактерии. Они предпочитают жить именно в кислой среде и даже сами вырабатывают кислоты. Бактерии *Staphylococcus epidermidis* не только не приносят вреда коже, но даже выделяют токсины, которые обладают антибиотикоподобным действием и угнетают жизнедеятельность патогенной микрофлоры [53].

Такие факторы окружающей среды, как температура и циркуляция воздуха, влажность могут вызвать значительное варьирование температуры кожи, что в свою очередь может негативно воздействовать на ЛВ в ТТС.

2.6. Способы усиления чрескожного переноса лекарственных веществ

Трансдермальные технологии обеспечивают не только местную доставку дерматологических и косметических продуктов, но и системную доставку лекарственных веществ в организм. В отличие от мягких накожных форм местного действия, системная доставка требует введения ЛВ в глубокие слои кожи к кровеносным сосудам.

Для повышения терапевтической эффективности трансдермального введения ЛВ, особенно с большой молекулярной массой, используют разнообразные физические и химические способы, направленные на повышение проницаемости кожи, главным образом ее рогового слоя [55, 56].

Все подходы усиления чрескожного переноса ЛВ можно разделить на пассивные и активные стратегии (таблица 5) [56, 57].

Как видно из таблицы 5, к пассивным стратегиям относятся химические способы усиления проницаемости, в то время как активные представлены физическим воздействием на кожу с использованием оборудования.

Таблица 5

Различные технологии улучшения трансдермальной доставки лекарственных веществ

| Стратегии | Технологии | Принцип действия |
|-----------|---|--|
| Пассивные | Системы частиц (липосомы, трансферсомы, ниосомы, этосомы, микроэмульсии, полимеры или липидные наночастицы) | <ul style="list-style-type: none"> – нарушение хорошо организованной структуры кожи из-за взаимодействия с липидными и/или белковыми структурами; – увеличение гидратации кожи; – солюбилизация липофильных молекул; – могут изменять полярность своей поверхности |
| | Химические усилители проницаемости (гликоли, терпены и т.д.) | |
| Активные | Сонофорез | ультразвуковая кавитация и разрушение рогового слоя |
| | Ионофорез | для диффузии заряженных частиц |
| | Высокоскоростные приборы для иглоукалывания | использование высокоскоростной инъекции для прокола кожи |
| | Термическая абляция | создание микроканалов в роговом слое под воздействием температуры |
| | Электропорация | короткие высокочастотные электрические импульсы для создания микропор в роговом слое |
| | Радиочастотная абляция | переменный ток и частота > 10 кГц для разрушения рогового слоя |
| | Микроиглы | создание микроканалов в верхнем слое эпидермиса |

2.6.1. Химические активаторы чрескожного переноса

Химические активаторы чрескожного переноса чаще всего представляют собой фармакологически неактивные соединения, которые обратимо изменяют барьерные свойства кожи.

Усиление проникновения ЛВ через кожу при помощи химических переносчиков происходит за счет целого ряда сложных механизмов. Они могут непосредственно оказывать влияние на структуру кожи, воздействуя на межклеточные липиды или корнеоциты двумя способами: образовывать бреши в липидном слое, создавая тем самым пути для диффузии ЛВ, или приводить к нарушению высоко упорядоченной липидной структуры рогового слоя, вызывая их псевдооживление [35, 58].

В качестве химических активаторов чрескожного переноса используют вещества различных групп: спирты, монотерпены, фосфолипиды, жирные кислоты и их эфиры, амины, амиды и поверхностно-активные вещества [59–64]. К активаторам переноса с хорошим потенциалом за счет наличия большого количества ненасыщенных жирных кислот относят натуральные масла (кукурузное, арахисовое и масло жожоба). Самым простым и известным переносчиком является вода [65]. Для уменьшения возможного раздражения кожи при аппликации ТТС в качестве активаторов переноса можно использовать натуральные растительные ингредиенты, например, водный экстракт коры дуба, алоэ вера и т.д. [66] Однако при введении в форму вытяжек из растений необходимо принимать во внимание возможные риски, связанные с развитием аллергической реакции [67].

В таблице 6 приведены примеры некоторых веществ, которые могут служить химическими активаторами переноса при трансдермальной доставке ЛВ, и механизмы их действия [58].

Таблица 6

Химические активаторы переноса и механизм их действия при чрескожной доставке лекарственных веществ

| Активаторы переноса лекарственных веществ | Механизм действия |
|---|--|
| Многоатомные спирты (дипропиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль) | усиливают растворимость лекарственных веществ |
| Сложные эфиры жирных кислот, например, изопропил мирикат | образовывают бреши в липидном слое, создавая тем самым пути для диффузии лекарственного вещества |
| Жирные кислоты, например, олеиновая кислота | нарушают липидные бислои упорядоченных доменов рогового слоя |
| Минеральные масла | |
| Мочевина Аллантоин | воздействуют на способность кератина удерживать влагу |
| Диметилфосфоксид Метилотисульфоксид Додецилпирролидон Изосорбитол Диметилформамид | усиливают проницаемость кератина |
| Бензилникотинат | открывает волосяные фолликулы |
| Высокомолекулярные алифатические поверхностно-активные вещества Лаурилсульфат Токоферол | изменяют состояние кожи за счет увеличения текучести липидов межклеточного пространства |

При необходимости более эффективного усиления трансдермального транспорта ЛВ можно вводить в ТТС одновременно несколько химических переносчиков с разным механизмом воздействия на кожу.

Кроме химической природы вещества, используемого для усиления чрескожного транспорта ЛВ, имеет большое значение

и то, в каком именно виде оно применяется: в виде раствора или в составе более сложной композиции, например, суспензии, геля или эмульсии. Также важно количество вносимых усилителей переноса, поскольку в большинстве случаев их активность находится в прямой зависимости от концентрации [68]. Использование эвтектических смесей – еще один способ увеличить скорость диффузии ЛВ через кожу. При смешивании некоторых твердых веществ может наблюдаться частичное или полное разжижение смеси, таким образом, получается раствор, одновременно насыщенный обоими компонентами, причем в зависимости от количественного соотношения твердых ингредиентов смесь расплавляется в густую, вязкую массу или же превращается в гомогенную жидкость [69].

2.6.2. Физические активаторы чрескожного переноса

Белки и пептиды широко используют в лечении множества заболеваний, например, инсулин – для лечения сахарного диабета, кальцитонин при остеопорозе, моноклональные антитела, такие как ритуксимаб при неходжкинской лимфоме, гемтузумаб при лейкемии, вазопрессин в терапии несахарного диабета [70]. Однако вещества белковой природы денатурируют в кислой среде желудка и разлагаются протеолитическими ферментами в желудочно-кишечном тракте и, следовательно, не могут применяться перорально. Доставка через слизистые оболочки носа или глаз также затруднена из-за активности присутствующих ферментов. Поэтому белки и пептиды вводятся по большей части парентерально, хотя и у этого способа введения есть несколько недостатков. Поскольку многие белки и пептиды имеют очень короткий период полураспада, часто требуется их повторное применение. В этом случае альтернативным способом введения данных лекарственных веществ может служить трансдермальный путь, который обеспечивает непрерывную, неинвазивную и, следовательно, безболезненную доставку ЛВ, что улучшает комплаентность пациента.

Диффузия через кожу гидрофильных белковых молекул ограничена, поскольку роговой слой кожи – главное препятствие при данном способе введения – содержит липиды. К тому же коэффициент диффузии молекулы экспоненциально уменьшается с увеличением ее молекулярной массы. Таким образом, макромолекулы, такие как белки, имеют изначально низкий коэффициент диффузии, что еще больше ограничивает их способность проникать через кожу [70].

Для обеспечения и усиления транспортировки высокомолекулярных молекул (пептидов, белков, нуклеотидов) только химических активаторов переноса часто бывает недостаточно, поэтому дополнительно применяют физические методы, которые основаны на электрическом (ионофорез и электрофорез, электропорация) и механическом (микроиглы) воздействии на кожу [71–73].

Ионофорез

Ионофорез – это применение электрического тока для ускорения трансдермальной доставки лекарственных веществ. Принцип его действия заключается в том, что низкоамперный прямой монофазный электрический ток (напряжение до 10 В) позволяет транспортировать заряженные молекулы сквозь кожу. Ионофорез используют для доставки гидрофобных лекарственных веществ с молекулярной массой до 3000 Да [74, 75]. Чаще всего ионофорез применяют для трансдермального введения местных анестетиков и противовоспалительных препаратов, а также его используют в косметологии [76]. В работе Djabri A. и коллег отражены результаты применения ионофореза для трансдермальной доставки ранитидина гидрохлорида, блокатора H₂-гистаминовых рецепторов, детям [77]. Было показано, что манипулирование различными параметрами позволило оптимизировать ионофоретическую доставку препарата, чтобы достичь целевых терапевтических уровней как препаратами в виде растворов, так и в гелевых формах.

В ряде зарубежных работ [78–81] показано, что ионофорез эффективно улучшает проникновение липосом с различными

ЛВ через кожу. Например, как следует из работы Han I., Kim M., Kim J. [82], комбинация липосом и ионофореза может повысить трансдермальный транспорт адриамицина через волосяные фолликулы в 3,5 раза.

Ультразвук

Анализ имеющихся в научной литературе данных показал, что ультразвуковая технология имеет большой потенциал для неинвазивного введения лекарственных веществ [83, 84]. При воздействии ультразвуком повышается проницаемость кожи, усиливается экскреторная активность – увеличивается количество функционирующих сальных и потовых желез, изменяется рН кожи. При изучении гистологических изменений кожи было обнаружено, что ультразвук высокой интенсивности ($1-2 \text{ Вт/сек}^2$) увеличивает проникновение веществ, необратимо меняя структуру кожи, в то время как ультразвук низкой интенсивности ($0,1-1 \text{ Вт/см}^2$), не нарушая целостности кожного покрова, способствует усилению экскреции липидов [85]. Кроме интенсивности имеют значение такие параметры, как частота и время воздействия [86, 87]. Используемые параметры ультразвука должны выбираться исходя из соображений наибольшей эффективности и безопасности. Например, предпочтительный диапазон частоты при интенсивности $0,5-2,0 \text{ Вт/см}^2$ должен находиться между 25 кГц и 3 МГц [88].

Известно об успешном введении микрокапсулированных лекарственных противогрибковых препаратов, гормонов, витаминов и пептидов с помощью импульсного ультразвука [89]. Показано, что использование ультразвука низкой частоты (20 КГц) усиливает трансдермальное введение высокомолекулярных белков, таких как инсулин и γ -интерферон [90–92].

Будущее трансдермальной доставки, опосредованной ультразвуком, является многообещающим. Благодаря совместным усилиям врачей, инженеров и ученых вполне вероятно, что чрескожное введение лекарственных веществ с использованием ультразвука станет еще на шаг ближе к клиническому применению [93].

Электропорация

Электропорацию (временное повышение проницаемости мембран под действием импульсов тока высокой интенсивности) используют в молекулярной генетике для переноса ДНК и РНК через мембраны клеток про- и эукариотов, а также для трансмембранного транспорта неорганических ионов, молекул полипептидов, ферментов, антител и различных лекарств [94]. При электропорации в бислойной липидной мембране возникает локальная перестройка структуры, приводящая к появлению дополнительных обратимых сквозных каналов [95]. Электрические импульсы создают трансмембранный потенциал в 0,5–1,0 В длительностью 10 мкс – 10 мс в зависимости от типа волны (квадратной и/или экспоненциальной), приложенного напряжения (50–1500 В) и интервала между импульсами (секунды или минуты). Метод электропорации сделал возможным чрескожную доставку лекарственных макромолекул, таких как олигонуклеотиды, пептиды и белки при воспалительных заболеваниях [96], обезболивании [97], химиотерапии опухолей [98–104]. Кроме того, применение электропорации позволяет введение генов в клетки [105, 106], а также вакцин [107–109].

Исследование, проведенное в университете Мурчии [110], показало, что электропорация электромагнитными волнами с помощью устройства TDES® – DercontDell® вызывает появление пор или межклеточных каналов.

Очень интересна система трансдермальной доставки PassPort (Altea Therapeutics, США), с помощью которой инсулин вводится через микропоры, образованные воздействием кратковременных электроимпульсов [111]. Конструкция PassPort представляет собой набор из сетки тонких волокон и «кармана» с раствором ЛВ, который накладывается на кожу пациента и фиксируется наклейкой. Автономный портативный источник посылает серию разрядов, энергия передается на волокна, а затем на определенные участки кожи, в результате чего безболезненно удаляется некоторое количество мертвых клеток эпидермиса, достаточное чтобы облегчить проникновение активных молекул через роговой слой. Несмотря на то, что возможность применения этого подхода была доказана,

безопасность использования электропорации все еще вызывают сомнения, т.к. применяется высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи.

Микроиглы

Применение микроигл актуально в основном для доставки через кожу лекарственных веществ большой молекулярной массы, вакцин, а также молекул ДНК [112, 113]. Микроиглы обеспечивают ведение ЛВ в кожу минимально инвазивными средствами путем создания микроотверстий в роговом слое, не вызывая при этом боли и снижая риск инфекции, что является основным недостатком обычных инъекционных форм лекарственных препаратов. Это достигается за счет определенной длины иглы, которой хватает, чтобы проколоть только роговой слой и эпидермис, не доходя до дермы, где находятся нервные волокна и кровеносные сосуды (рис. 10) [112–114].

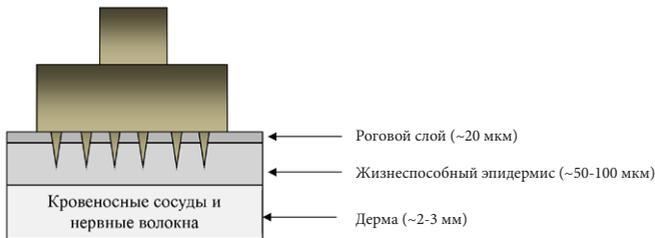


Рис. 10. Схематическое представление проникновения микроигл в верхние слои кожи

За последнее десятилетие были опробованы многие материалы для изготовления микроигл, такие как кремний, двуокись кремния, полимеры, стекло и другие [115]. Микроиглы из металла (нержавеющая сталь, титан, никель, железо) имеют хорошую механическую прочность и низкую стоимость изготовления. Кремневые микроиглы имеют недостаток – хрупкость, но им можно легко придать необходимую форму. Размер игл обычно варьируется в диапазоне

от 1 до 300 мкм в длину, диаметр острия – около 1 мкм. Кремниевые микроиглы, как правило, формируют с помощью технологий микроэлектромеханических систем (МЭМС-технологии) на кремниевых подложках с толщиной 300–700 мкм. На единице площади подложки может содержаться до 1000 микроигл [116].

В соответствии с механизмом высвобождения лекарственного средства, микроиглы можно разделить на пять категорий: твердые микроиглы, полые микроиглы, микроиглы с покрытием, растворимые микроиглы и гидрогелевые микроиглы [117]. На рисунке 11 изображены варианты аппликации и испускания лекарственных веществ для разных типов микроигл [118]:

- а) создание кожных пор с последующим удалением всей пластины с микроиглами и нанесением вместо неё ТТС;
- б) нанесение ЛВ на иглы с последующим их удалением, после чего ЛВ остаётся в порах;
- в) аналогично б), но биodeградируемые иглы остаются в коже вместе с ЛВ;
- д) совмещение микроигл и ТТС в одной системе.

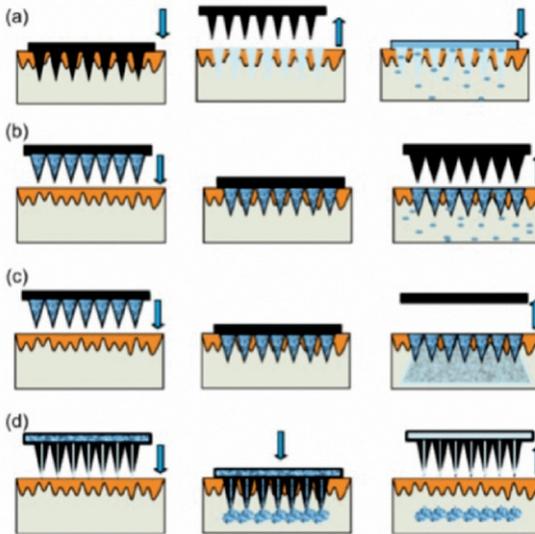


Рис. 11. Способы воздействия микроигл на кожу [118]

Использование микроигл для усиления чрескожной диффузии особенно актуально для полипептидов. Индийские ученые из Национального института фармацевтического образования и исследований проводили испытания микроигл для доставки инсулина через кожу крыс с сахарным диабетом. Использование твердых микроигл из нержавеющей стали, длиной 1 мм и шириной острого конца 75 мкм, показало снижение уровня глюкозы в крови на 80% через 4 часа [119].

Известны попытки использовать микроиглы из таких биodeградируемых полимеров как полимолочная кислота, полигликолевая кислота или полиглутаминовая кислота [120]. После аппликации такой системы на кожу концы игл обламываются и служат имплантируемыми резервуарами, из которых происходит высвобождение ЛВ в процессе биodeградации полимерных осколков. Недостатком такой системы являются трудности с дозированием ЛВ.

Наряду с биodeградируемыми микроиглами ведутся разработки конструкций полых микроигл как проводников ЛВ во время аппликации трансдермальной системы, или как резервуара, содержащего ЛВ [116].

Есть сообщения о разработке ТТС высокомолекулярных ЛВ с использованием полых микроигл для различных заболеваний таких, как болезнь Альцгеймера [121, 122], коллаген-индуцированный артрит [123].

В целях улучшения доставки ЛВ в сочетании с микроиглами могут быть использованы различные методы увеличения диффузии, в частности, электропорация. Для придания микроиглам электропроводимости на них могут напыляться различные вещества, например, золото. Покрытия можно наносить с помощью центрифугирования, физического (выпаривание или распыление) или химического осаждения из паровой фазы [113].

В последнее десятилетие появляется все больше исследований, связанных с использованием микроигл на основе гидрогелей. Данный вид микроигл применяют для улучшения трансдермальной доставки низкомолекулярных лекарственных средств, таких как кофеин, лидокаина гидрохлорид, ибупрофен и метформина гидрохлорид [124]. Например, Kearney и соавторы в своей работе использовали

такие микроиглы для доставки донепезила для лечения легкой деменции при болезни Альцгеймера [125]. Лекарственное вещество может содержаться как внутри гидрогелевых микроигл, так и быть загружено в отдельный резервуар. Затем по мере набухания гидрогелевого материала лекарственное средство диффундирует сквозь иглу в слои кожи [49]. Группа А. J. Courtenay разработала «супернабухающий» пластырь с гидрогелевыми микроиглами для трансдермальной доставки эскетамина, анестезирующего средства с антидепрессивным эффектом [126]. Было продемонстрировано, что такой пластырь поддерживает концентрацию лекарственного вещества в плазме крови грызунов 0,260–0,498 мкг/мл в течение 24 часов.

Быстрое развитие современных технологий привело к появлению ряда работ посвященных использованию электрохимических микроигл. Например, показано, что полностью интегрированная система с замкнутым контуром на основе ТТС с микроиглами и встроенной электроникой способна регулировать высвобождение инсулина в соответствии с уровнем сахара в крови [127]. Сообщается также о создании ТТС с многоканальными микроиглами, которая может эффективно, безопасно и равномерно доставлять в клетки противоопухолевое лекарственное вещество адриамицин [128]. Микроиглы были изготовлены методом высокоточной 3D печати, обеспечивающей концентрированное и безопасное электрическое поле, что увеличило скорость проникновения адриамицина в глубокие ткани благодаря электрофорезу и электропорации клеток. Имеется публикация о двухэлектродных ТТС с микроиглами: полимолочная кислота-платина и полимолочная кислота-платина-полипиррол. Благодаря функции изменения напряжения, появляется возможность влиять на скорость высвобождения лекарственного средства. Данная разработка имеет многообещающий потенциал применения в области интеллектуальной системы доставки лекарств с замкнутым контуром [129].

ГЛАВА 3.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

*В. И. Севастьянов, Е. Г. Кузнецова,
Л. А. Саломатина, А. А. Тихобаева*

В Российской государственной Фармакопее XIV трансдермальная терапевтическая система представлена как лекарственная форма Трансдермальный пластырь (ОФС.1.4.1.0016.15). Трансдермальные терапевтические системы предназначены для введения лекарственного вещества в кровь через неповреждённый кожный покров [130]. ТТС можно считать аналогом капельного внутривенного введения ЛВ, в отличие от которого, применение ТТС даёт возможность многим пациентам при хроническом течении болезни избежать госпитализации и лечиться амбулаторно [47, 131–132].

Первые ТТС начали разрабатывать в США в 1970-х годах [130]. В клинической практике наиболее широко применяются следующие трансдермальные терапевтические системы: Scopoderm®, содержащая противорвотное средство скополамин (Alza и Ciba-Geigy, Швейцария); Nitroderm (Novartis, Швейцария) с нитроглицерином; гормональные препараты, такие как Evra (Janssen Pharmaceutica, Бельгия) с норэргестромином и этинилэстрадиолом и Estraderm (Novartis, Швейцария) с эстрадиолом [130, 133, 134].

В России на сегодняшний день выпускается только одна трансдермальная терапевтическая система с фентанилом для купирования болевого синдрома сильной и средней интенсивности (таблица 7). Также в РФ зарегистрированы ТТС никотина для лечения табачной зависимости, ТТС ривастигмина для лечения болезни Альцгеймера, ТТС кетопрофена и ТТС диклофенака – нестероидные противовоспалительные препараты, а также ТТС норэргестромина с этинилэстрадиолом в качестве контрацептивного средства [135].

Таблица 7

**Трансдермальные терапевтические системы и пластыри
трансдермальные, зарегистрированные в государственном
реестре лекарственных средств Российской Федерации в 2023 г.**

| № | Лекарственное вещество | Молекулярная масса, Да | Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата |
|---|------------------------------------|------------------------|--|
| 1 | Никотин | 162,23 | Джонсон&Джонсон ООО, Россия |
| 2 | Ривастигмин | 250,337 | Новартис Фарма АГ, Швейцария |
| 3 | Фентанил | 336,471 | Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», Россия |
| | | | ТакедаФарма А/С, Дания |
| 4 | Кетопрофен | 254,281 | ООО «Сэлвим», Россия |
| | | | ООО «ФармАртис Интернешнл», Россия |
| 5 | Диклофенак | 296,148 | ООО «Сэлвим», Россия |
| | | | ООО «ФармАртис Интернешнл», Россия |
| | | | АО «ГлаксоСмитКляйнХелскер», Россия |
| 6 | Норэлгестромин+ Этинилэстрадиол | 327,461 + 296,403 | ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия |

Одной из первых отечественных трансдермальных терапевтических систем, созданной в 2004 г. была ТТС АдреноБЛОК[®], содержащая неселективный бета-блокатор пропранолол [136]. При проведении открытого многоцентрового клинического исследования с участием 44 пациентов была доказана возможность использования

данной лекарственной формы для лечения больных с артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма [137].

3.1. Преимущества и недостатки трансдермальных терапевтических систем

При использовании большинства лекарственных форм в крови или тканях наблюдаются локальные максимумы и минимумы концентрации лекарственного вещества, что существенно снижает эффективность его действия, увеличивает расход и повышает вероятность проявления отрицательных побочных явлений [133, 138]. В случае пероральных форм концентрация ЛВ в крови сначала резко возрастает до максимального уровня, затем также быстро снижается. Следует учитывать, что большое количество вещества (до 90%), введенного в организм перорально, теряется, не доходя до цели. Однократные внутривенные инъекции вызывают экспоненциальное уменьшение концентрации ЛВ в крови (рис. 12) [139]. При инъекциях высокая начальная концентрация активного вещества может быть токсична как для органа-мишени, так и для других органов и тканей [138, 140].

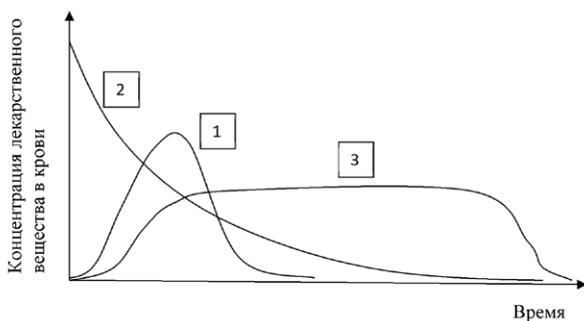


Рис. 12. Различные способы введения лекарственных веществ:

- 1) пероральный;
- 2) инъекционный;
- 3) трансдермальный

Трансдермальные терапевтические системы обеспечивают подачу лекарственного вещества в системный кровоток с постоянной скоростью без колебаний концентраций на протяжении длительного времени (рис. 12) [141, 142].

Несомненным преимуществом ТТС является то, что запас активного вещества находится вне организма, это позволяет применять лабильные и быстро метаболизируемые ЛВ (например, гормоны).

При использовании ТТС часто значительно уменьшается вводимая доза активного вещества за счет повышения биодоступности ЛВ по сравнению с пероральными формами из-за отсутствия эффекта первого прохождения через печень и желудочного метаболизма [143]. Важным положительным фактором является отсутствие контакта полимерных составляющих ТТС с внутренней средой организма. Еще одним преимуществом ТТС является простота и безопасность применения. Использование ТТС позволяет вводить препарат тем пациентам, которые в силу ряда причин и/или противопоказаний не могут использовать традиционные лекарственные формы [144].

Трансдермальные терапевтические системы наряду с преимуществами имеют ряд недостатков [130]. При чрескожном введении действие некоторых активных веществ начинается с большой временной задержкой (от 0,5 ч. до 12 ч.) по сравнению с инъекционными формами, поэтому ТТС не могут служить средством скорой помощи [47]. Стоимость ТТС может быть гораздо выше, чем у других форм ЛВ, из-за усложнения технологии изготовления, стоимости применяемых вспомогательных материалов и веществ (активаторов переноса через кожу, адгезива, полимерных пленок и т.п.). Кроме того, продолжительное лечение аппликационными препаратами может нарушить естественные защитные механизмы кожи, вызвать её раздражение и даже привести к инфекциям и воспалениям.

3.2. Основные требования к лекарственным веществам при разработке трансдермальных терапевтических систем

Основным компонентом всех ТТС является лекарственное вещество. Возможность проникновения ЛВ через кожу зависит от его свойств (таблица 8) [145].

Таблица 8

Физико-химические и биологические свойства лекарственных веществ, пригодных для трансдермального введения

| Физико-химические свойства | Биологические свойства |
|---|---|
| молекулярный вес менее 500 Да | эффективно при дозе несколько миллиграмм ЛВ в сутки |
| обладает как липофильными, так и гидрофильными свойствами | имеет короткий период полувыведения из организма |
| стабильно при контакте с кожей | не вызывает раздражающего и сенсибилизирующего действия на кожу |
| не имеет заряда | |

При прохождении через кожу ЛВ преодолевает разные её слои, противоположные по свойствам, поэтому оно должно обладать сродством и к роговому слою, проявляющему гидрофобные свойства, и к гидрофильной дерме. Наличие заряда может снизить скорость чрескожного продвижения или вообще прекратить его, поэтому молекула ЛВ должна быть нейтральной. Считается, что для свободного диффундирования через кожный покров молекулярная масса молекулы не должна превышать 500 Да [146].

Для достижения наибольшей эффективности трансдермальной системы доставки при ее создании необходимо учитывать не только химические свойства лекарственных веществ, но и биологические характеристики кожи человека (пол, возраст), а также параметры окружающей среды (температура, влажность).

Трансдермальные лекарственные формы актуальны для ЛВ, концентрацию которых необходимо поддерживать в крови больного в небольших количествах в течение длительного времени или постоянно в течение всей жизни [47, 132, 147]. Подобные лекарства применяют при лечении таких заболеваний, как гипертония (например, пропранолол), ишемическая болезнь сердца (нитроглицерин), сахарный диабет (инсулин, хлорпропамид) и ряда других [47, 132]. Еще одна группа лекарственных веществ, которые могут быть введены трансдермально, это вещества, восполняющие недостаток эндогенных регуляторов в организме, прежде всего гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон и т.д.). Также актуальным является разработка трансдермальных терапевтических систем с иммуносупрессивными препаратами, которые пациенты, перенесшие трансплантацию органов, вынуждены принимать пожизненно.

Разработка трансдермальной терапевтической системы по мнению авторов может быть целесообразна для таких социально значимых ЛВ, как инсулин при лечении сахарного диабета 1 типа; иммуномодуляторы для проведения профилактических мероприятий в период эпидемий; антитоды, используемые при возникновении риска отравления продуктами горения, а также стимуляторы центральной нервной системы (ЦНС), например, кофеин, для увеличения работоспособности при длительной умственной нагрузке (таблица 9).

Для улучшения качества жизни больных сахарным диабетом разрабатываются неинъекционные способы доставки инсулина: оральные, интраназальные, ингаляционные и трансбуккальные [148]. Однако все эти лекарственные средства могут заменить только препараты инсулина короткого действия. Поскольку ГТС обеспечивают постоянную концентрацию лекарственного вещества в крови, чрескожное введение гормона может заменить инъекции препаратов пролонгированного действия, предназначенных для поддержания базального уровня инсулина в крови [149, 150].

Цинка бисвинилимидазола диацетат разработан российскими учеными как антитоксикант для лечения состояний острого отравления оксидом углерода [151]. Введение Ацизола® пострадавшим

Таблица 9

Перечень лекарственных веществ, использованных для создания трансдермальной терапевтической системы

| № | МНН / Торговая марка Химическое название | № | Назначение | Химические свойства |
|---|--|------|--|---|
| 1 | Инсулин (инсулин человеческий или полусинтетический генно-инженерный инсулин человека) | 5600 | Гипогликемическое средство | Практически нерастворим в воде, в этиловом спирте, в хлороформе. Очень легко растворим в воде, легко – в 96% этаноле и хлороформе |
| 2 | Ацизол® (Диацетат бис (1-винилимидазол-N) цинка, цинка бисвинилимидазола диацетат) | 372 | Антидот угарного газа | Легко растворим в воде, растворим в этаноле |
| 3 | Кофеин (Кофеин-натрий бензоат) | 338 | Психостимулятор | Очень легко растворим в воде, растворим в этаноле |
| 4 | Лидокаин (2,6-диметил-N,N-диэтиламиноацетанилида гидрохлорид) | 234 | Местный анестетик и сердечный депрессант | Очень легко растворим в воде, легко – в 96% этаноле и хлороформе, мало – в ацетоне |
| 5 | Анилокаин® (Бромокаин) (2'-броманилид-3-диэтиламинопропановой кислоты гидрохлорид) | 336 | Местный анестетик | Хорошо растворим в воде |
| 6 | Галавит® (Аминодигидрофгалазидион натрия) | 221 | Иммуномодулятор | Хорошо растворим в воде |

Продолжение таблицы 9

| № | МНН / Торговая марка Химическое название | № | Назначение | Химические свойства |
|----|---|------|--|---|
| 7 | Ликопид® (Глюкозаминилмура-милдипептид) | 696 | Иммуномодулятор | Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, эфире, хлороформе, растворим в толуоле, бензоле, диоксане, диметилформамиде |
| 8 | Феназепам® (7-бromo-5-(2-хлорофенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-один) | 350 | Транквилизатор, противосудорожное, снотворное, миорелаксантное и седативное действие | Нерастворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе |
| 9 | Хлорпропамид (4-Хлор-N-[(пропиламино) карбонил] бензолсульфонамид) | 277 | Гиполикемическое средство | Плохо растворим в воде, мало растворим в этаноле |
| 10 | Циклоспорин ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$) | 1201 | Иммунодепрессант | Практически нерастворим в воде, в этаноле, в хлороформе, мало растворим в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты, 0,01 М растворе натрия едкого |

непосредственно на месте аварии повышает их шансы на выживание при тяжелых формах интоксикации СО, ускоряет элиминацию монооксида углерода из организма и способствует успеху последующих медицинских мероприятий. С профилактической целью Ацизол® может применяться при высоком риске ингаляции СО и других продуктов термоокислительной деструкции, что наиболее важно для людей, участвующих в ликвидации последствий аварий, сопровождающихся пожарами [152, 153].

Исследования фармакокинетики инъекционного препарата Ацизола® показали, что его лечебная концентрация сохраняется в крови в течение 1,5–2 часов от момента введения. Это обуславливает тактику его применения через каждые 2 часа [153], что бывает проблематично при массовых отравлениях, на этапах эвакуации и при оказании само- и взаимопомощи. В этих случаях предметом выбора могла бы стать такая лекарственная форма, которая позволила бы без особого труда ввести препарат отравленному человеку и обеспечила бы поступление лекарственного вещества в кровь в терапевтической концентрации в течение не менее суток. Таким требованиям отвечает лекарственная форма в виде трансдермальной терапевтической системы.

Среди стимуляторов ЦНС достаточное распространение в качестве корректора состояния нервно-психического утомления получил кофеин. Препарат является антагонистом аденозиновых рецепторов, он усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, в результате чего повышается умственная и физическая работоспособность, двигательная активность, укорачивается время реакции, увеличивается объем внимания, а также способность к запоминанию и скорость обработки информации. После приема кофеина появляется бодрость, временно устраняются или уменьшаются утомление, сонливость [154, 155]. Таким образом, кофеин может быть использован в качестве средства поддержания работоспособности у лиц, находящихся в условиях длительного психоэмоционального напряжения (операторы, диспетчеры), а также для медикаментозной профилактики и коррекции психоэмоционального стресса. Однако при пероральном приеме кофеин имеет низкую биодоступность, короткий период действия (6–12 часов)

и достаточно большие суточные дозы, что нередко приводит к передозировке [156]. Применение трансдермальной терапевтической системы позволит не только увеличить период действия кофеина, но и существенно снизить его дозу, что в свою очередь может исключить ряд побочных эффектов [157].

Рассматривая возможные пути профилактики боли без использования наркотических анальгетиков, следует отметить высокую эффективность местных анестетиков, вызывающих ограниченную блокаду болевой чувствительности, препятствуя возникновению и поступлению в ЦНС болевых импульсов [158]. Одним из широко применяемых препаратов является лидокаин, обладающий как местноанестезирующими, так и антиаритмическими свойствами, которые совместно с наличием центрального действия указывают на востребованность его трансдермальной лекарственной формы для лечения боли в сочетании с профилактикой сердечнососудистого компонента болевого шока. Существует импортная трансдермальная система с лидокаином (5%, «Версатис», Германия) [159]. Данный препарат одобрен в США и Европе для лечения постгерпетической нейропатии.

Препаратом из группы местных анестетиков также является отечественный препарат Анилокаин® (бромokaин), сходный по активности с дикаином, но превосходящий его по длительности действия [160]. Также стоит отметить противовоспалительное действие бромokaина, что отличает его от прочих препаратов данной группы. Применение трансдермального способа введения местных анестетиков позволит обеспечить постоянную скорость диффузии лекарства в поверхностные слои кожи, поддерживая необходимую терапевтическую концентрацию ЛВ в месте аппликации от нескольких часов до нескольких дней.

В современной медицинской практике для лечения и профилактики заболеваний различных нозологических форм все чаще стали использовать иммуномодуляторы (ИМ) [161, 162]. Повышенный интерес к данной группе лекарственных средств способствует не только активному поиску и синтезу новых ИМ, но и разработке других лекарственных форм уже существующих. Одним из перспективных российских препаратов этого класса является

Галавит®, действующее вещество аминодигидрофталазиндион натрия (АДФН), производное фталгидрозида. Это синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество обладает также выраженным противовоспалительным свойством. Механизм действия в данном случае связан с его способностью обратимо (в течение 6–8 часов) ингибировать избыточный синтез фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов гиперактивированными макрофагами. Кроме того, АДФН стимулирует выработку макрофагами ключевых факторов роста, регулирующих регенеративные процессы, ангиогенез и выработку коллагена в очаге воспаления [163]. На российском рынке АДФН представлен в виде подъязычных таблеток, ректальных суппозиториях и в порошках для приготовления раствора для внутримышечного введения [164]. Простота и безопасность использования трансдермальной терапевтической системы даст возможность применения данного препарата пациентами, которые не могут использовать существующие лекарственные формы АДФН [165].

Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток – является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, оказывает адъювантный эффект в развитии иммунологических реакций [166]. В России препарат с ГМДП выпускает АО «Пептек» только в виде таблеток под торговым наименованием Ликопид® [167]. Высокая эффективность и безопасность применения ГМДП, подтвержденные результатами клинических испытаний [168], определяют перспективность разработки его новых лекарственных форм, в том числе и трансдермальной терапевтической системы.

При длительном воздействии на организм стрессовых факторов тревожность трактуется как донозологический синдром, приводящий к развитию психической или психосоматической патологии: неврозам, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией [169]. Феназепам®, являющийся высокоактивным

транквилизатором, как и все бензодиазепиновые препараты, обладает миорелаксирующим действием центрального генеза, имеет выраженное снотворное, противосудорожное и анксиолитическое действие. Устраняет состояние тревоги, чувство страха, повышенную раздражительность, напряженность и эмоциональную лабильность. Курс лечения феназепамом может составить при приеме внутрь до 2 месяцев, при парентеральном введении – 3–4 недели, что часто сопровождается развитием серьезных побочных эффектов [156, 170]. Разработка его трансдермальной терапевтической системы может быть перспективна для снижения нежелательных явлений за счет уменьшения количества вводимого препарата при той же эффективности.

На рынке представлено большое количество лекарственных средств, применяемых при заболеваниях сахарным диабетом 2 типа для снижения уровня глюкозы в крови. Их многообразие объясняется частым развитием у больных резистентности к принимаемым лекарствам. В лечебной практике широко применяют препараты сульфаниламочевина, одним из которых является хлорпропамид [171, 172], он стимулирует высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, усиливает его синтез, восстанавливает количество и чувствительность бета-клеток к глюкозе [173], увеличивает количество рецепторов к инсулину в органах-мишенях [174].

Надо заметить, что традиционный пероральный способ введения хлорпропамида имеет ряд существенных недостатков, связанных с неспособностью поддерживать постоянную контролируемую концентрацию ЛВ в крови и относительно большими терапевтическими дозами, часто приводящими к побочным эффектам, включая дисфункцию печени, желудочно-кишечного тракта и органов кроветворения, а также появление аллергических реакций [175]. Применение хлорпропамида в форме трансдермальной терапевтической системы позволит уменьшить побочные эффекты препарата, связанные с традиционным способом его введения.

В последние десятилетия прогресс в области трансплантологии напрямую связан с разработкой и внедрением в клиническую

практику иммуносупрессивных препаратов, которые обеспечивают искусственное угнетение иммунитета, позволяя тем самым увеличить сроки функционирования трансплантатов и выживаемости пациентов [176]. Кроме того, этот класс лекарственных средств используется при лечении ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, тяжелые формы псориаза и атопического дерматита [177, 178]. Циклоспорин является одним из широко используемых препаратов данной лекарственной группы, который, блокируя активацию Т-хелперов-индукторов, опосредованно ингибирует рост и деление цитотоксических и супрессорных Т-лимфоцитов, не нарушая гемопоэз и фагоцитоз [176]. Следует отметить, что циклоспорин при пероральном приеме имеет низкую биодоступность, так, для достижения в крови концентрации 50–75 нг/мл поддерживающая суточная доза составляет 2–6 мг/кг [177]. Необходимость регулярного применения таких высоких доз иммунодепрессанта влечет за собой развитие дозозависимых побочных реакций. Применение циклоспорина в форме трансдермальной терапевтической системы может снизить риск их развития.

3.3. Конструкции трансдермальных терапевтических систем

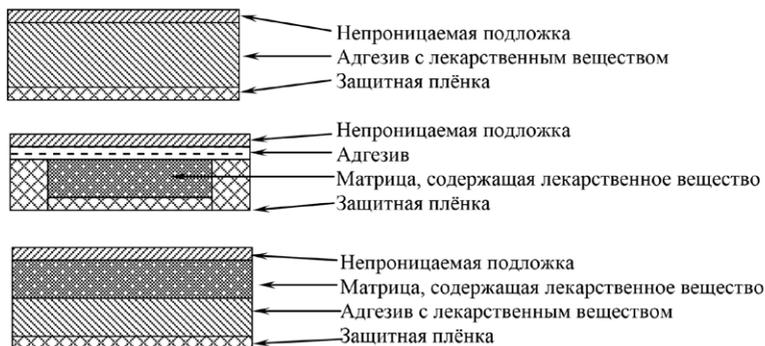
Основными элементами конструкций ТТС являются: непроницаемая подложка (внешний покровный слой), препятствующая диффузии ЛВ в сторону противоположную коже, а также попаданию влаги извне; чрескожная система доставки, состоящая из матрицы/резервуара и вспомогательных веществ; лекарственное вещество, диспергированное или растворенное в матрице/резервуаре; адгезивный слой для фиксации на коже и защитная антиадгезионная плёнка, которая снимается перед аппликацией [46, 179].

Все существующие ТТС можно отнести к одному из трёх видов конструкций: резервуарная, матричная и комбинированная (рис. 13) [3, 33, 179–181].

Резервуарные



Матричные



Комбинированные

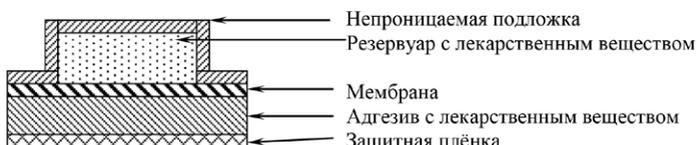


Рис. 13. Конструкции трансдермальных терапевтических систем

3.3.1. Резервуарные трансдермальные терапевтические системы

Главным отличием резервуарных (мембранных) ТТС от матричных является наличие специального резервуара для растворения и хранения лекарственных и вспомогательных веществ, который располагается между внешним покровным слоем и полупроницаемой мембраной, регулирующей высвобождение активного вещества

из трансдермальной системы в кожу. Для плотного контакта ТТС с кожей мембрану покрывают адгезивным слоем, который до использования прикрыт защитной плёнкой [141, 179]. Основными проблемами при разработке резервуарных ТТС является выбор мембраны, удовлетворяющей требованиям по скорости высвобождения ЛВ; и адгезива, который не будет взаимодействовать с ЛВ и терять свои функциональные свойства в процессе использования. Как правило, активное вещество находится в резервуаре в виде суспензии в насыщенном растворе [182]. По мере высвобождения ЛВ через мембрану происходит постепенное растворение следующих его порций, что обеспечивает постоянную скорость его диффузии в кожу. Поток ЛВ в таких системах регулируется толщиной мембраны и составом ее материала, который подбирают в зависимости от свойств действующего вещества. Скорость высвобождения лекарственного вещества из этого вида систем доставки выражается следующим образом [147]:

$$\frac{dQ}{dT} = \frac{C_R}{1/P_m + 1/P_a}, \quad (2)$$

где dQ/dT – скорость высвобождения ЛВ;

C_R – концентрация ЛВ в резервуарном отсеке;

P_m – коэффициент проницаемости мембраны;

P_a – коэффициент проницаемости клеевого слоя.

Примерами мембранных систем могут служить трансдермальные терапевтические системы Scoroderm® (Ciba-Geigy, Швейцария), Nitroderm® (Novartis, Швейцария), Duragesic® (Janssen) и Androderm® (Watson Pharmaceutical, США).

В ТТС Scoroderm® резервуар и адгезивный слой отделены друг от друга микропористой мембраной из полипропилена, которая контролирует скорость доставки противорвотного средства скополамин из системы на поверхность кожи. В резервуаре действующее вещество находится в виде суспензии в минеральном масле. Перед использованием системы удаляется защитная отслаиваемая полоска из силиконизированного сложного полиэфира, покрывающая клейкий слой. В адгезивном слое из минерального масла, сгущенного до гелеобразного состояния, и полиизобутилена присутствует

начальная доза препарата (8%), которая быстро начинает выделяться и уменьшает время установления равновесного состояния [141].

ТТС Duragesic® состоит из следующих функциональных слоев: наружная защитная оболочка из сополимера полиэфира и этиленвинилацетата; резервуар, содержащий фентанил и этанол в виде водного геля на основе гидроксиэтилцеллюлозы; высвобождающая мембрана из этиленвинилацетата, контролирующая скорость высвобождения фентанила; силиконовый адгезивный слой, покрытый удаляемой защитной пленкой из фторуглеродного диакрилата и полиэстера [141].

Мембранные трансдермальные терапевтические системы, как правило, имеют довольно большие размеры, что сказывается на сложности сохранения прочного контакта с кожей при использовании. К недостаткам мембранных систем также следует отнести возможность потери герметичности резервуара, то есть риск протекания и неконтролируемого всасывания лекарственного вещества при повреждении мембраны резервуара [183].

3.3.2. Матричные трансдермальные терапевтические системы

Матричные ТТС могут быть как однослойными, так и многослойными. Иногда, в качестве одного из слоев может быть включен пористый материал-наполнитель, служащий своеобразным депо для системы чрескожной доставки (СЧД) с лекарственным веществом или поглотителем влаги, выделяющейся в процессе потогенерации [130].

Адгезив, кроме фиксации на коже, должен выполнять функции хранения лекарственного вещества, обеспечивая его свободное высвобождение при аппликации ТТС на кожу. Такой подтип матричных ТТС называют «лекарство в адгезиве» [184]. В некоторых ТТС полимерная композиция не обладает свойствами адгезива, в этом случае клеящий слой может быть нанесен на нее по всей поверхности или частично в форме кольца [141, 184].

Лекарственное вещество может присутствовать в любом слое матрицы или в нескольких слоях одновременно [46, 130]. Причем оно может находиться в растворе или быть диспергировано в жидком, полутвердом или твердом состоянии в полимерной композиции. Активные вещества в ТТС также можно вводить в составе эмульсий [185–187].

Скорость высвобождения лекарственных веществ в матричных ТТС определяется его диффузией из материала матрицы и описывается следующим образом [147]:

$$\frac{dQ}{dT} = K \times D_a \times \frac{C_R}{d}, \quad (3)$$

где

dQ/dT – скорость высвобождения ЛВ;

K – коэффициент распределения ЛВ в матрице;

D_a – коэффициент диффузии в адгезивном слое;

C_R – концентрация лекарственного вещества с ТТС;

d – толщина адгезивного слоя.

Регулировать высвобождение лекарственного вещества из матрицы можно как с помощью дополнительного включения в состав различных активаторов и пролонгаторов, так и меняя количество и структуру слоев ТТС. Основная сложность при разработке таких систем состоит в подборе адгезивного полимера, который на протяжении времени действия ТТС будет обеспечивать хорошую растворимость и высвобождение ЛВ без его кристаллизации или фазы сепарации и без снижения силы сцепления с кожей [188].

Примерами матричных трансдермальных систем доставки являются Deponit® (Schwarz Pharma, Германия), Evra® (Janssen Pharmaceutica, Бельгия), Estramon® (HexalAG, Германия), Neupro® (Schwarz Pharma Ltd, Ирландия), Exelon® (Novartis, Швейцария), Climara® (BayerAG, Германия), Nitro-Dur® (Schering-Plough, Германия), Versatis® (Grunenthal, Германия) [141].

ТТС Deponit® (система «лекарство в адгезиве») содержит нитроглицерин в полимерной композиции на основе полиизобутилена, которая нанесена на фольгу-подложку. Матрица состоит из 7 слоев.

В каждом из слоев содержание нитроглицерина, адсорбированного на лактозе, разное, причем наибольшая концентрация ЛВ в самом дальнем от кожи слое [141].

ТТС Evra® (контрацептивное средство) состоит из нескольких слоев, включая внешний слой, нетканый материал из полиэстера, защитную пленку. Активные (норэргестромин и этинилэстрадиол) и вспомогательные вещества (лауриллактат, кросповидон) содержатся в адгезивной смеси из полиизобутилена и полибутилена [141].

ТТС Estramon® представляет собой ультратонкий матричный пластырь (толщина не более 0,1 миллиметра). Липкий слой из акрилового сополимера содержит эстрадиол – активный эстроген. Наружный покровный слой и липкая поверхность прозрачны, поэтому при наклеивании ТТС практически не заметна на коже [141].

ТТС Neupro® состоит из трех слоев: эластичной основы из алюминизированной силиконизированной полиэтилентерефталатной (ПЭТ) пленки; самоклеющейся непрозрачной бесцветной матрицы из силиконового клея, содержащей активное вещество ротигодин и вспомогательные вещества повидон, натрия метабисульфит, аскорбил пальмитат, альфа-токоферол; прозрачной защитной полиэфирной пленки, покрытой фторполимером [141].

ТТС Exelon®, содержащая активное вещество ривостигмин, имеет в составе подложку из ПЭТ толщиной 23 мкм, матрицу из сополимеров бутилметакрилата и метилметакрилата, кислоты акриловой; клеящий слой (диметикон, сополимер силиконовый, D, L-α-токоферол); и защитную фторполимерную ПЭТ пленку толщиной 75 мкм [141].

Кроме основных двух типов трансдермальных терапевтических систем существует конструкция, объединяющая в себе элементы матричных и резервуарных пластырей – это так называемая микрорезервуарная трансдермальная система, в которой слой адгезива содержит множество жидких микродоменов с ЛВ. Активное вещество и адгезив растворяют в разных, несмешивающихся друг с другом растворителях, различающихся по полярности, поэтому данный тип ТТС получают через стадию эмульгирования.

По внешнему виду такие системы не отличаются от матричных, т.к. наличие в них микрорезервуаров с ЛВ, обнаруживается только под микроскопом. Примером такой системы может служить ТТС Nitrodisc® (Searle, Германия) с нитроглицерином, которая характеризуется большим числом микровключений размером 1–200 мкм, запрессованных в матрицу из полимерного кремнийорганического соединения. В этих довольно крупных включениях находится нитроглицерин в виде смеси с лактозой в растворе полиэтиленгликоля-400. Фиксация системы на коже осуществляется с помощью диска, в центре которого находится силиконовая матрица, не имеющая адгезивного слоя [141].

Ведутся разработки ТТС на основе микро- и нановолокон, изготовленных методом электроспиннинга. Благодаря высокой пористости, большому отношению площади поверхности к объему, сверхмалому диаметру пор и возможности применения биодegradуемых и биосовместимых полимеров, такие системы позволяют инкапсулировать различные категории лекарственных веществ [189].

В связи с расширением спектра ЛВ, применяемых в виде трансдермальных систем доставки, увеличением их спроса и потребления, стал актуальным вопрос о способах их инактивации и безопасной утилизации после использования. В патентной литературе появились сообщения о разработке ТТС, которые предотвращают неправильное употребление и преднамеренное злоупотребление трансдермальными пластырями [50].

В таблице 10 представлены примеры трансдермальных терапевтических систем различных конструкций.

Следует отметить, что удобство в применении и простая технология изготовления матричных систем, особенно подтипа «лекарство в адгезиве», делает их в настоящее время более предпочтительными для большинства производителей и потребителей [190].

Таблица 10
**Примеры конструкций трансдермальных
 терапевтических систем**

| Наименование | Фирма производитель | Лекарственное вещество (показания) | Тип конструкции |
|----------------|-----------------------------------|--|------------------------|
| TransdermScop® | Novartis, Швейцария | Скополамин (укачивание в транспорте) | резервуарный |
| Exelon® | | Ривастигмин (болезни Паркинсона и Альцгеймера) | матричный |
| Nitro-derm® | | Нитроглицерин (стенокардия) | резервуарный |
| Duragesic® | Janssen Pharmaceutica, Бельгия | Фентанил (хронические боли) | резервуарный |
| Evra® | | Норэргестромин, этинилэстрадиол (контрацептивное средство) | «лекарство в адгезиве» |
| Deponit® | Schwarz Pharma, Германия | Нитроглицерин (стенокардия) | «лекарство в адгезиве» |
| Nitrodur® | Schering-Plough, Германия | Нитроглицерин (стенокардия) | матричный |
| Nitrodisc® | Searle, Германия | Нитроглицерин (стенокардия) | микрорезервуарный |
| Estramon | Hexal AG, Германия | Эстрадиол (симптомы менопаузы) | «лекарство в адгезиве» |
| Climara® | BAYER AG, Германия | Эстрадиол (симптомы менопаузы) | «лекарство в адгезиве» |
| Neupro® | UCB, Бельгия | Клонидин (гипертония) | матричный |

3.4. Системы чрескожной доставки лекарственных веществ для трансдермальных терапевтических систем

3.4.1. Полимерные системы чрескожной доставки

Выбор той или иной полимерной композиции в качестве СЧД для ТТС зависит от природы включаемого в нее лекарственного вещества и необходимой скорости доставки этого вещества в кровоток. Высокомолекулярные полимеры, используемые в роли адгезивов, должны обеспечивать эффективное высвобождение ЛВ, но при этом не участвовать в переносе активного вещества и не проникать в глубокие слои кожи.

Все полимерные композиции для ТТС должны соответствовать требованиям документа ЕМА/СНМР/QWP/608924/2014 «Руководство по качеству трансдермальных пластырей» [191].

При выборе полимера, помимо его безопасности, важно учитывать такие свойства, как:

- класс полимера (акриловый, полиизобутиленовый, силиконовый и т.д.);
- содержание функциональных групп (ОН, СООН);
- вязкость;
- сила адгезии к коже;
- сдвиговое сопротивление;
- растворимость в органических растворителях и т.д.

Характеристики используемой полимерной композиции могут вносить свой вклад в функциональные свойства ТТС. Задача разработчиков подобрать такой полимер, который не будет препятствовать высвобождению ЛВ из СЧД.

В таблице 11 [192] представлен перечень адгезивов для трансдермальных терапевтических систем фирмы Henkel Chemical Company (Bridgewater, NJ, USA) с указанием их свойств.

На основе данных адгезивов были разработаны трансдермальные терапевтические системы с различными лекарственными веществами. Это, например, ТТС с прамипексолом для лечения болезни Альцгеймера [193], ТТС с дезогестрелом, который используется при лечении симптомов менопаузы у женщин [194], ТТС

Таблица 11
 Список адгезивов фирмы Henkel для трансдермальных
 терапевтических систем [192]

| Полимерная композиция | Описание | Содержит винил ацетат | Функциональные группы | Содержит сшивающий агент | Твердая фракция (%) | Вязкость (мПа·с) |
|---|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|------------------|
| DURO-TAK 87-900A DURO-TAK 87-9301 | сополимер акрилатов | Нет | нет | нет | 43 36,5 | 1800 9500 |
| DURO-TAK 87-4098 | | Да | нет | нет | 38,5 | 6500 |
| GELVA GMS 3083 GELVA GMS 3083 | | Нет | нет | нет | 38 38,5 | 8500 15000 |
| DURO-TAK 387-2510 / 87-2510 | | Нет | -ОН | нет | 40,5 | 4250 |
| DURO-TAK 87-4287 GELVA GMS 788 | | Да | -ОН | нет | 39 41 | 8000 5250 |
| DURO-TAK 387-2516 / 87-2516 | | Да | -ОН | да | 41,5 | 4350 |
| DURO-TAK 87-2074 | | Нет | -COOH / -ОН | да | 29,5 | 1500 |
| DURO-TAK 387-2353 / 87-2553 GELVA GMS 9073 | | Нет | -COOH | нет да | 36,5 32 | 8000 5000 |
| DURO-TAK 87-2852 | | Нет | -COOH | да | 33,5 | 2500 |
| DURO-TAK 387-2051 / 87-2051 DURO-TAK 387-2052 /87 2052 | | Да | -COOH | нет да | 51,5 47,5 | 4000 2750 |
| DURO-TAK 87-2194 DURO-TAK 87-2196 | | Да | -COOH | да да | 45 45 | 3000 2100 |
| DURO-TAK 87-6908 | полиизо- бутилен | Нет | нет | нет | 38 | 6000 |

с гипогликемическим средством пиоглитазоном [195], ТТС с кумином, обладающим обезболивающим и противовоспалительным действием [196].

Наиболее широко применяются пленкообразующие адгезивы, чувствительные к давлению (АЧД) [197]. Под чувствительной к давлению адгезией (липкостью) понимается способность материала образовывать прочное соединение, в данном случае с кожей, при приложении к нему небольшого внешнего давления в течение непродолжительного времени (несколько секунд). Кроме того, адгезив должен легко удаляться после использования, не оставляя следов на коже [50].

К АЧД, используемым в ТТС, относятся полиакрилаты, эфиры целлюлозы и поливинилпирролидона, полиизобутилены, полиуретаны, производные силиконов и др. [50, 146]. Клеящий слой может дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как пластификаторы, соразтворители, усилители проницаемости кожи, активаторы склеивания, наполнители, сшивающие агенты, консерванты [198, 199].

В качестве пластификаторов часто используют диэфиры дикарбоновых кислот, например, ди-N-бутиладипат, а также триглицериды, в частности триглицериды каприловой/каприновой кислот кокосового масла со средней длиной цепи, изопропилмиристан, диоктилциклогексан, диметил- и диоктилфталаты [200].

При разработке лабораторных образцов ТТС с полимерной системой чрескожной доставки авторами в работе были использованы следующие композиции:

«Композиция акриловая адгезивная для трансдермальных терапевтических систем» (АО «Биомир сервис», ТУ 9398–003–54969743–2006) на основе пластифицированного сополимера бутилметакрилата с метакриловой кислотой [201]. Вязкость композиции составляет 8450 мПа·с (23,3°C). Композиция не требует стадии полимеризации. Пленкообразование происходит в результате сушки при температуре не выше 30°C. Полученная в результате пленка обладает хорошими адгезивными свойствами, не вызывает раздражения кожи, имеет высокую сорбционную емкость относительно спирторастворимых лекарственных веществ. В состав адгезива

также входит альфа-токоферола ацетат в качестве активатора чрескожного переноса и антиоксиданта.

Акриловый адгезив DURO-ТАК 87–4287 фирмы Henkel Chemical Company. Полимерная композиция содержит винил ацетат, ее вязкость составляет 8000 мПа·с, имеет хорошую адгезию к коже и низкое сдвиговое сопротивление [202].

Полилактидгликолид (P1941, Sigma). Биоразлагаемые полиэфиры полилактид-ко-гликолида (ПЛГА) часто используются для доставки лекарств и биомолекул [203]. Физико-химические свойства ПЛГА определяются молярным соотношением молочной и гликолевых кислот. В работе использовали полимер с соотношением кислот 75:25 соответственно.

3.4.2. Эмульсионные системы чрескожной доставки

Эмульсии, в том числе и микроэмульсии, широко применяются не только в косметологии, но и в фармацевтической промышленности. Их характерной особенностью является возможность вводить в состав как водо-, так и жирорастворимые компоненты, обеспечивая в дальнейшем более высокую абсорбцию активных веществ неповрежденным участком кожного покрова [204–207]. Привлекательными эмульсии являются также с точки зрения простоты производства и высокой растворяющей способности [68, 206–208]. Часто при введении ЛВ в эмульсии можно избежать гидролиза, разложения и окисления внесенных веществ [68].

Эмульсии представляют собой гетерогенную систему как минимум из двух несмешивающихся жидкостей, одна из которых (дисперсная фаза) диспергирована в другую (дисперсионная среда). Различают прямые эмульсии «масло в воде» и обратные «вода в масле» [68, 204–208]. В качестве эмульгаторов могут выступать поверхностно-активные вещества (ПАВ) (полиэтиленгликоль, полисорбаты), вещества белковой природы (желатин), полимеры. Действия эмульгатора не зависит от его типа: препятствуя коалесценции капель дисперсной фазы, они обеспечивают стабильность

эмульсии. Однако механизм стабилизации отличается. Так, ПАВы снижают поверхностное натяжение, либо способствуют электростатическому отталкиванию; некоторые полимеры и гелеобразующие ПАВы увеличивают вязкость дисперсной среды; другие ПАВы образуют пространственный барьер на границе раздела жидкостей (рис. 14). Наиболее распространено одновременное использование комбинации нескольких эмульгаторов [205, 207].

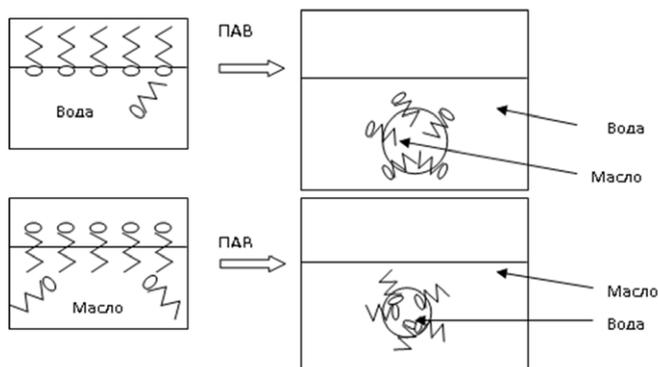


Рис. 14. Стабилизация эмульсий «масло в воде» и «вода в масле» поверхностно-активными веществами

Возможно создание сложных эмульсий, где капли масла диспергированы в каплях воды, которые в свою очередь диспергированы в масле, либо, наоборот. Размер капель дисперсной фазы эмульсии может находиться в пределах от 0,15 до 100 мкм [205], размер частиц в микроэмульсии не превышает 150 нм [204, 208]. Микроэмульсии отличаются от эмульсий наличием термостабильности, тогда как последние обладают лишь кинетической устойчивостью [204, 205].

Благодаря использованию микроэмульсий удастся добиться усиления диффузии ЛВ через кожу, что обеспечивается маленьким размером капель дисперсной фазы, наличием в масляной фазе компонентов, повышающих проницаемость кожи, высокой сорбционной емкостью. Помимо прочего, микроэмульсии обеспечивают

увлажнение кожного покрова, что способствует лучшему растворению и транспорту активных веществ [68, 204, 206, 208]. Также их использование снижает риск раздражения кожи, возможный при контакте с активным веществом [68, 208]. В качестве компонентов масляной фазы обычно используют жирные кислоты, спирты, эфиры жирных кислот и спиртов, моно-, ди- и триглицериды, терпены (ментол, лимонен), растительные масла. Наиболее широко применяют изопропилмиристан и олеиновую кислоту [68, 207, 208]. Выбор того или иного компонента для введения в масляную фазу зависит от поставленной задачи: увеличение выхода ЛВ, его растворимости в эмульсии или повышение проницаемости кожи [204, 207, 208]. При создании эмульсионных систем чрескожной доставки активных веществ, также как и в случае с полимерными композициями, состав эмульсии необходимо подбирать с учетом физико-химических свойств ЛВ.

3.4.3. Вспомогательные вещества для полимерных и эмульсионных систем чрескожной доставки

При разработке как полимерных, так и эмульсионных систем чрескожной доставки в их состав вводят формообразующие вспомогательные вещества, а также активаторы чрескожного переноса, одобренные для использования в лекарственных формах, контактирующих с кожей [184]. Все растворители и вспомогательные вещества, входящие в состав СЧД, не должны быть фармакологически активны, вызывать токсическое, раздражающее и аллергическое действия, вступать в реакцию с лекарственным веществом.

В таблице 12 перечислены вспомогательные вещества, которые были использованы авторами при разработке полимерных и эмульсионных систем чрескожной доставки ЛВ для ТТС.

Таблица 12

**Вспомогательные вещества, использованные
при разработке системы чрескожной доставки**

| № п/п | Вспомогательное вещество | Производитель |
|-------|------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Спирт этиловый | ООО БиоФармКомбинат, Россия |
| 2 | Вода очищенная | ФС 42-2620-97 |
| 3 | α -токоферола ацетат | BASF SE, Германия |
| 4 | Масло ядер косточек абрикоса | Desert Whale Jojoba Company Ltd., США |
| 5 | Кора дуба измельченная | АО Красногорсклексредства, Россия |
| 6 | Гидрокарбонат натрия | Sigma-Aldrich®, США |
| 7 | Додецилсульфат натрия | AppliChemPanreas, Испания |
| 8 | Диоктилсульфосукцинат натрия | Sigma®, США |
| 9 | Декаглин ПР-20 | Nikko Chemicals CO., LTD, Япония |
| 10 | Ланолин | Aroma-Zone, Франция |
| 11 | Цетиловый спирт | SigmaAldrich, США |

Спирт этиловый

Этанол является одним из известных усилителей трансдермального переноса лекарственных веществ. Механизм увеличения проницаемости кожи ионными компонентами этанол-водной системы может включать изменение конформации кератинизированных белков рогового слоя, расширение гидрофильных доменов между липидными полярными головными группами или липидную экстракцию. Такие морфологические изменения могут формировать дополнительный свободный объем внутри рогового

слоя, таким образом, изменяя диффузионное сопротивление внешнего слоя кожи [209].

Альфа-токоферола ацетат

Альфа-токоферола ацетат часто применяют в составе различных лекарственных форм и косметических средств в качестве антиоксиданта [210, 211]. Витамин Е входит, например, в состав ТТС Экселон с действующим веществом ривастигмином для лечения болезни Альцгеймера [142], в состав ТТС Ньюпро с ротиготином для лечения идиопатической болезни Паркинсона [212].

Масло ядер косточек абрикоса

Известно, что при производстве лекарственных препаратов могут использоваться различные жидкие растительные масла такие, как персиковое, облепиховое, оливковое, подсолнечное и некоторые другие. При использовании растительных масел в аппликационных лекарственных формах различие свойств и их жирно-кислотный состав имеют особое значение, так как масло может оказывать непосредственное действие на кожу, выполняя роль эмоленга, а также способствовать проникновению ЛВ в более глубокие слои эпидермиса [213]. Растительные масла помогают коже восполнить недостаток утраченных эпидермальных липидов, восстанавливают ее барьерные функции, активизируют липидный обмен. Подсолнечное рафинированное дезодорированное масло широко используется в производстве лекарственных препаратов, в частности, входит в состав различных мазей и настоек [214, 215]. Также достаточно часто в рецептуре аппликационных лекарственных форм применяют косточковые масла (персиковое, миндальное, абрикосовое) [216]. Как для эмульсионной, так и для полимерной СЧД выбор масла играет важную роль. Их можно использовать для введения липофильных вспомогательных веществ – усилителей переноса, например альфа-токоферола ацетата.

Таблица 13

**Основные показатели подсолнечного масла
и масла ядер косточек абрикоса**

| Показатели | Масло подсолнечное | Масло ядер косточек абрикоса |
|--|--------------------|------------------------------|
| Кислотное число, мг КОН/г | 0,4 | 0,04 |
| Перекисное число, мэквО ₂ /кг | 1,3–1,9 | 1,38 |
| Йодное число | 119–145 | 102–108 |
| Число омыления, мгКОН/г | 186–194 | 188–195 |
| Индекс преломления (40°С) | 1,473–1,475 | 1,463 |
| Плотность (25°С), г/см ³ | 0,92–0,93 | 0,91–0,92 |
| Вязкость (20°С), мПа с | 54,6–59,8 | 63,8 |
| <i>Жирнокислотный состав, %:</i> | | |
| насыщенные жирные кислоты, в том числе: | до 12 | до 9 |
| пальмитиновая | 5,0–7,6 | 3–7 |
| стеариновая | 1,6–4,6 | до 2 |
| ненасыщенные жирные кислоты, в том числе | до 88 | 91 |
| олеиновая | 24–40 | 55–70 |
| линолевая | 46–62 | 22–35 |
| линоленовая | до 1 | до 1 |

Как видно из таблицы 13, основные показатели подсолнечного и ядер косточек абрикоса масел по некоторым показателям довольно близки. Например, у них примерно одинаковое содержание насыщенных жирных кислот, близкие по значению перекисные числа и числа омыления. Масло ядер косточек абрикоса имеет малую вязкость, что позволяет активно использовать его в качестве

растворителя некоторых лекарственных веществ, а также в парфюмерной и косметической промышленности в качестве основы для кремов и бальзамов. Вместе с тем, кислотное число масла ядер косточек абрикоса на порядок меньше, чем у подсолнечного масла, что говорит и о меньшем количестве свободных жирных кислот. Благодаря низкой кислотности абрикосовое масло быстро впитывается и проникает в глубокие слои кожи. В составе подсолнечного и абрикосового масел преобладают ненасыщенные жирные кислоты: линолевая и олеиновая, однако их соотношение различно. В подсолнечном масле содержится больше линолевой кислоты (от 46 до 62%), а в масле ядер абрикосовых косточек – олеиновой (от 55 до 70%). Содержанию олеиновой кислоты (она относится к мононенасыщенным жирным кислотам) уделяют особое внимание: при ее доминировании масло хорошо впитывается в кожу и усиливает проникновение в роговой слой других активных компонентов [216, 217].

Анализ совокупности свойств масел позволил предположить, что использование масла ядер косточек абрикоса в трансдермальных терапевтических системах может увеличить диффузию ЛВ через кожу как из полимерной, так и из эмульсионной систем чрескожной доставки по сравнению с подсолнечным.

Диоктилсульфосукцинат натрия

В 2003 г. авторы в качестве чрескожного переносчика инсулина впервые использовали синтетический аналог фосфолипидов липофильно-гидрофильной природы – диоктилсульфосукцинат натрия (докузат натрия) [149]. Позднее (в 2019 г) появилась публикация о разработке микроэмульсии с докузатом натрия для трансдермальной доставки незаменимых аминокислот [218, 219].

Данное анионное поверхностно-активное вещество склонно к спонтанному мицеллообразованию в водных и органических средах, а также способно менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя [220]. Благодаря наличию двух углеводородных цепей докузат натрия способен образовывать стабильные агрегаты с минимальным межфазным натяжением вода/масло [221].

Возможный механизм трансдермального переноса лекарственного вещества в присутствии докюзата натрия заключается в следующем: при прохождении мицелл с лекарственным веществом через эпидермис их внешняя поверхность образована гидрофобными группами переносчика. При последующей диффузии мицелл через гидрофильную дерму молекулы докюзата натрия начинают разворачивать свои гидрофильные группы в сторону окружающей среды, высвобождая при этом ЛВ, которое затем диффундирует через стенки капилляров в кровоток [220].

Декаглин

Эмульгатор Декаглин ПР-20 (Nikkol Decaglyn PR-20-polyglyceryl-10 polyricinoleate) был использован для приготовления эмульсий типа «вода в масле». Данный эмульгатор имеет хорошую эмульгирующую способность, обеспечивая стабильность эмульсий в кислых средах и в присутствии неорганических солей, допускает «холодное приготовление» [222].

Ланолин

Добавление в масляную фазу некоторых составов эмульсии ланолина обусловлено тем, что этот растительный эмомент, созданный на основе масла семян клещевины и неомыляемой фракции масла оливы, легко проникает в кожу, поэтому может выступать в качестве носителя для доставки активных веществ в глубокие слои кожи [223]. При комнатной температуре ланолин имеет структуру вязкой жидкости, что позволяет вводить его без нагрева в рецептуры, сделанные «холодным» способом.

Цетиловый спирт

В качестве загустителя в некоторых эмульсионных композициях использовали цетиловый (пальмитиновый) спирт – одноатомный жирный спирт, обладающий слабым эмульгирующим свойством. Он часто встречается в косметических средствах как со-эмульгатор

[224]. Считается, что цетиловый спирт улучшает проницаемость липидного барьера для активных компонентов эмульсий.

Водный экстракт коры дуба

Экстракт коры дуба, хорошо известный источник биологически активных веществ (БАВ), применяется в медицинской практике при лечении заболеваний кожи и слизистых [225]. Галловая кислота и ее производные, входящие в состав коры дуба, обладают широкой фармакологической активностью, аналогичной действию биофлавоноидов.

3.4.4. Вспомогательные материалы для трансдермальных терапевтических систем

Одним из основных требований к вспомогательным материалам для изготовления ТТС является отсутствие диффузии ЛВ через внешний покровный и защитный слой. Кроме того, покровный слой должен защищать трансдермальную систему от внешнего воздействия во время применения [184].

При изготовлении ТТС полимерная композиция наносится на пленочную основу, которая служит покровным слоем во время использования. Материал подложки должен обеспечивать возможность равномерного распределения системы чрескожной доставки.

Подложки могут иметь толщину от 2 до 1000 мкм (полимерная композиция с ЛВ, размещенная на этой основе – от 12 до 250 мкм), производятся из полиэтилена, сложного полиэфира, полиэтилентерефталата, полипропилена, полисилоксана, поливинилхлорида или полиуретана. Примером могут служить пленки из полиэтилена или сложного полиэфира, такие как 3М-Scotchpak 1006 или 3М 1012 (3М Company).

Материалы для мембран резервуарных ТТС выпускаются из полиэтилена, полипропилена, сополимера этилена и винилацетата, например, CoTranMembrane (3М Company). Они различаются

по составу, гидрофильности, наличию или отсутствию функциональных групп, толщине, воздухо- и паропроницаемости, что позволяет подбирать их, исходя из химических свойств конкретной лекарственной субстанции.

Защитный слой, который находится в соприкосновении с адгезивом матричных и резервуарных ТТС, удаляется перед использованием, освобождая липкий слой для контакта с кожей. Его часто изготавливают из тех же материалов, которые используют для покровного слоя, но для легкости отделения от липкого слоя обрабатывают силиконом или наносят фторуглеродное покрытие.

Для изготовления образцов матричных ТТС авторами были использованы следующие вспомогательные материалы:

1. для ТТС с полимерной системой чрескожной доставки:
 - подложка Cotran 9715 film (3М, США);
 - защитная пленка Scotchpack 1022 petfilm (3М, США);
2. для ТТС с эмульсионной системой чрескожной доставки:
 - подложка из эластичного микрогубчатого материала на основе вспененного поливинилхлорида с адгезивом 3М Foam tape 9773 (3М, США);
 - нетканый материал, являющийся впитывающим элементом повязки ПАЛВ-01 (ООО «Группа Компаний Пальма», Россия, ТУ 9393-005-17168608-2004);
 - защитная антиадгезивная пленка Scotchpack 1022 Release Liner (3М, США).

Для первичной упаковки лабораторных образцов как полимерной, так и эмульсионной ТТС можно использовать саше Proflex company, Россия.

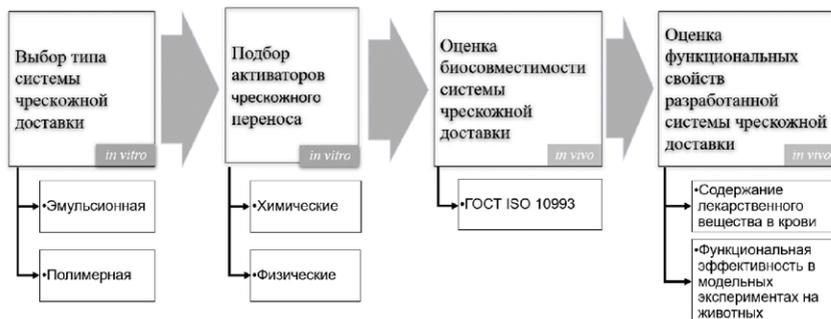
ГЛАВА 4. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

*Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина, В. А. Рыжикова,
А. А. Тихобаева, В. И. Севастьянов*

4.1. Алгоритм разработки трансдермальных терапевтических систем

При разработке ТТС лекарственного вещества целесообразно придерживаться определенного алгоритма, который включает в себя следующие шаги (рис. 15):

- 1) выбор системы чрескожной доставки;
- 2) подбор активаторов чрескожного переноса ЛВ;
- 3) изучение биологического действия разработанных систем чрескожной доставки;
- 4) исследование фармакокинетики лекарственного вещества при трансдермальном введении;
- 5) проведение экспериментальных исследований для подтверждения функциональных свойств систем чрескожной доставки ЛВ в составе ТТС.



*Рис. 15. Алгоритм создания трансдермальных
терапевтических систем*

Первым шагом разработки ТТС является выбор подходящей системы чрескожной доставки: полимерной и эмульсионной. На рисунке 16 представлена схема выбора типа СЧД в зависимости от растворимости лекарственного вещества.



Рис. 16. Схема выбора типа системы чрескожной доставки для трансдермальной терапевтической системы

Для создания ТТС лекарственных веществ хорошо растворимых в органических растворителях можно использовать полимерную систему чрескожной доставки, а для гидрофильных и липофильных ЛВ – эмульсионную. Если же ЛВ хорошо растворимо как в воде или масле, так и в органических растворителях, то выбор системы может быть сделан на основании сравнения результатов чрескожной диффузии ЛВ через кожу животного *in vitro*. Определяющим принципом в таком случае будет служить возможность использования тех вспомогательных веществ (переносчиков, активаторов переноса, разрыхлителей кожи), которые необходимы для диффузии ЛВ через кожу в терапевтически эффективном количестве.

4.2. Основные принципы технологии изготовления трансдермальных терапевтических систем с полимерной системой чрескожной доставки

Общая схема изготовления матричных трансдермальных систем доставки лекарственных веществ у всех производителей практически одинакова [179].

Аппаратурная схема и описание всех стадий изготовления лабораторных образцов ТТС с полимерной системой чрескожной доставки ЛВ представлены в Приложении А. Схематическое изображение поперечного разреза готовой полимерной ТТС изображено на рисунке 17.

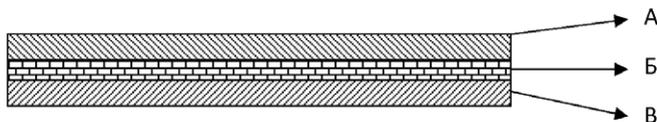


Рис. 17. Схематическое изображение поперечного разреза полимерной трансдермальной терапевтической системы:

A – подложка (внешний покровный слой);

B – адгезив, содержащий лекарственное вещество и активаторы переноса;

B – антиадгезионная пленка, удаляемая перед аппликацией

При изготовлении полимерных ТТС качество лабораторных образцов часто контролируют по величине остаточной влажности. Остаточную влажность лабораторных образцов ТТС измеряли на влагомере МХ-50 AND, Япония. Принцип метода основан на потере влаги при нагревании до постоянного значения массы. Необходимое количество образцов ТТС (суммарная масса должна быть примерно равна 2 г) помещали на подложку влагомера. Сначала кратковременно нагревали образцы до 2000С, затем досушивали их до постоянной массы при 1800С. Остаточный уровень содержания влаги (X,%) определяли по формуле:

$$X = \frac{W-D}{W \cdot n} \cdot 100, \quad (4)$$

где

W, г – вес влажного образца;

D, г – вес сухого образца;

n – количество образцов.

Остаточная влажность всех лабораторных образцов полимерных ТТС составляла 2-3%.

Для равномерного поступления лекарственного вещества из полимерной ТТС в кожу необходимо, чтобы толщина лекарственной формы в целом и каждого из ее слоев была одинакова по всей площади. Для обеспечения однородного распределения ЛВ в СЧД, а также регулирование вязкости и адгезивных свойств матрицы используют пластификаторы. Это такие соединения как, например, поливинилпирролидон (ПВП), пластифицированный ПВП, полиэтиленоксид, поливинилацетат. В систему чрескожной доставки добавляют стабилизаторы (поливинилпирролидон, α -токоферолсукцинат, пропилгаллат, метионин, цистеин и/или гидрохлорид цистеина), антиоксиданты (α -токоферол, аскорбилпальмитат или бутилированный гидрокситолуол), наполнители, красители, и/или консерванты. Еще одним необходимым требованием при изготовлении ТТС является отсутствие воздушных пузырей в любом полимерном слое. Их наличие может привести к уменьшению скорости поступления ЛВ, так как снижается величина адгезии к соседним слоям полимера и к коже [181]. При соблюдении указанных условий доза поступающего из ТТС активного вещества будет зависеть только от площади апплицированной системы. Таким образом, величину дозы ЛВ можно регулировать изменением площади системы и подбирать в зависимости от индивидуальных особенностей кожи конкретного пациента.

Площадь контакта ТТС с кожей чаще всего составляет от 5 до 25 см², реже до 100 см². С увеличением площади лекарственной формы возрастает риск частичного или полного открепления системы, что может привести к потере её активности вследствие нарушения контакта с кожей [141].

Количество лекарственного вещества, вводимого в систему чрескожной доставки ТТС, варьируют в зависимости от желаемого терапевтического эффекта и промежутка времени, в течение которого планируется его применение. Следует учитывать, что в ряде случаев увеличение содержания лекарственного вещества в полимерной СЧД приводит к снижению ее адгезивных свойств [141].

4.3. Методика выбора полимерной композиции для систем чрескожной доставки лекарственного вещества

При подборе полимерной композиции для системы чрескожной доставки необходимо учитывать, что ее характеристики влияют на функциональные свойства разрабатываемой ТТС. Выбор должен осуществляться на основании химических свойств лекарственного вещества, в частности, его растворимости в органических растворителях, присутствующих в полимерной композиции, а также наличия функциональных групп, которые не должны связываться с функциональными группами полимера. Таким образом, подходящий адгезив должен обеспечивать эффективное высвобождение ЛВ, но при этом не участвовать в переносе лекарственного вещества и не проникать в кожу.

Тест растворения часто используют при изучении систем доставки лекарственных веществ с контролируемым высвобождением. В случае ТТС с помощью теста растворения оценивается степень связывания полимерной композиции с лекарственными веществами. В качестве количественного параметра обычно принимают процент лекарственного вещества, перешедшего в раствор за определенный промежуток времени.

Среди многочисленных факторов, влияющих на растворение лекарственной формы, необходимо отметить следующие: среда растворения (рН, ионная сила, вязкость, температура), скорость вращения ротора прибора. В качестве среды используют дистиллированную воду или модельные растворы (например, 0,9% раствор

хлорида натрия; 0,1н HCl; буферные растворы с рН 6,8–7,8) в зависимости от свойств лекарственного вещества.

На рисунке 18 представлена схема подбора полимерной системы чрескожной доставки для ТТС.



Рис. 18. Схема подбора полимерной системы чрескожной доставки лекарственных веществ

В случае получения разных скоростей высвобождения ЛВ из полимерных систем чрескожной доставки в тесте растворения, выбирается адгезив с большей скоростью высвобождения. Если же выход ЛВ из полимерной СЧД происходит с одинаковой скоростью, оценку возможности использования данных композиций необходимо продолжить, изучая диффузию ЛВ из них через мембрану или неконсервированную кожу животного *in vitro*.

При выборе системы чрескожной доставки для ТТС тест растворения мы проводили на приборе «лопасть для перемешивания» VK 7000/7010 (VARIAN, США) в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

В качестве примера выбора полимерной композиции для ТТС приведем результаты сравнения параметров теста растворения для ТТС цинка бисвинилимидазола диацетата и ТТС лидокаина, где для каждой субстанции были изготовлены 2 вида СЧД: полилактидгликолидная и полиакрилатная. Количество лекарственных и вспомогательных веществ было одинаковым в обоих случаях. Площадь ТТС составляла 10 см². Лабораторные образцы ТТС, освобожденные от защитного слоя, заворачивали в мембрану из полиэтилентерфталата (ГОСТ 24234–80), прикрепляли ТТС внешней стороной к лопасти мешалки прибора и помещали в круглодонные сосуды прибора. Объем среды высвобождения для каждого образца составлял 300 мл. Термостатирование проводили при температуре 37±0,2 0С со скоростью перемешивания 50±5 об/мин. Отбор проб в объеме 3 мл производили каждый час в течение 3 часов.

Определение концентрации лекарственных веществ в анализируемых растворах проводили методом спектрофотометрического анализа [226]. Согласно закону Бера оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации растворённого вещества при постоянной толщине слоя:

$$D = 1g \frac{I_0}{I} = kC, \quad (5)$$

где

D – оптическая плотность раствора;

I_0 – интенсивность светового потока, проходящего через слой раствора;

I – интенсивность светового потока, вследствие его поглощения, отражения и рассеяния в слое;

k – коэффициент пропорциональности;

C – концентрация растворённого вещества.

Для количественного определения концентрации ЛВ в растворе на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония) использовали калибровочную кривую – зависимость значений максимальной

амплитуды поглощения раствора от концентрации ЛВ. Для цинка бисвинилимидазола диацетата максимум спектра поглощения соответствует длине волны 226 ± 2 нм, а для лидокаина – 261 ± 2 нм. В качестве среды высвобождения использовали 0,9% раствор хлорида натрия. В каждой серии экспериментов было исследовано по 6 образцов каждого вида.

Количество ЛВ (ω), перешедшего в раствор из ТТС, вычисляли следующим образом:

$$\omega = \frac{C \cdot V}{M} \cdot 100\%, \quad (6)$$

где

C – концентрация ЛВ в растворе, мг/мл;

V – объем среды растворения, мл;

M – начальное содержание ЛВ в ТТС, мг.

Заметим, что структура полиакрилатной матрицы представляет собой композицию с изотропно-расположенными глобулами [136]. Растворителем в этой композиции служит этиловый спирт. Даже после завершения процесса пленкообразования часть этанола находится в сополимере в свободном состоянии, что и может обеспечить лучший транспорт ЛВ из полиакрилатной матрицы в отличие от полилактидгликолидной. Действительно, из представленных в таблице 14, на рисунках 19 и 20 результатов теста растворения лабораторных образцов ТТС цинка бисвинилимидазола диацетата и ТТС лидокаина следует, что количество ЛВ, вышедшее из лабораторных образцов ТТС на основе полиакрилатной композиции выше ($p < 0,05$), чем для полилактидгликолидной за одинаковый промежуток времени. Поэтому для создания ТТС с данными лекарственными веществами была выбрана СЧД на основе акрилового полимера.

Таблица 14
 Результаты теста растворов лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы цинка бисвинилимидазола диацетата и трансдермальной терапевтической системы лидокаина

| ЛВ | Композиция | Масса лекарственного вещества, перешедшего в раствор, мг | | | Выход лекарственного вещества из ГТС, % | | |
|---------------------------------|--------------------------------|--|----------|----------|---|----------|----------|
| | | 1 час | 2 часа | 3 часа | 1 час | 2 часа | 3 часа |
| Цинк бисвинилимидазола диацетат | на основе полилактидгли-колида | 3,3±0,8 | 6,2±1,2 | 8,8±1,0 | 6,6±1,6 | 12,4±2,4 | 17,6±2,0 |
| | на основе полиакрилата | 5,2±1,2 | 9,5±1,8 | 18,7±2,5 | 10,4±2,0 | 19,0±3,0 | 37,4±3,4 |
| Лидокаин (n=6) | на основе полилактидгли-колида | 1,5±1,0 | 5,8±1,5 | 11,8±1,7 | 2,9±2,0 | 11,5±3,0 | 23,5±3,4 |
| | на основе полиакрилата | 5,5±1,6 | 10,9±1,8 | 21,9±2,1 | 7,2±3,2 | 28,8±3,6 | 58,7±4,2 |

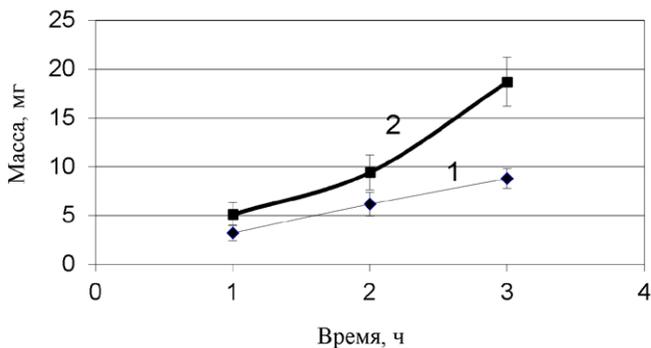


Рис. 19. Высвобождение цинка бисвинилимидазола диацетата из полимерных трансдермальных терапевтических систем на основе полилактидгликолидной (1) и полиакрилатной (2) композиций

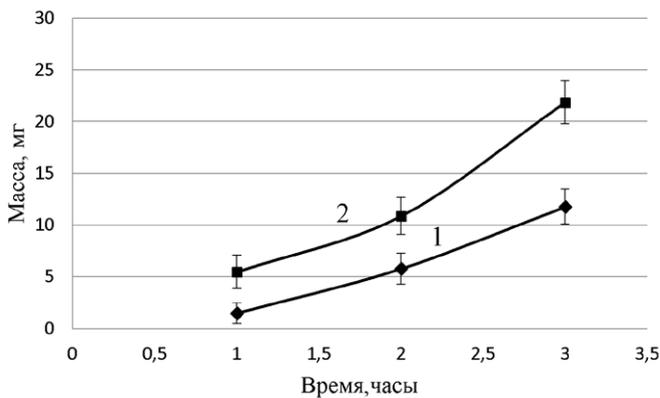


Рис. 20. Высвобождение лидокаина из полимерных трансдермальных терапевтических систем на основе полилактидгликолидной (1) и полиакрилатной (2) композиций

В случае получения одинаковых величин выхода лекарственного вещества из разных полимерных композиций в тесте растворения,

отбор подходящей СЧД можно продолжить по результатам исследования диффузии ЛВ из ТТС через неконсервированную кожу кролика *in vitro*.

4.4. Исследования диффузии лекарственных веществ через мембрану или неконсервированную кожу животного

4.4.1. Диффузионные ячейки Франца

Динамику выхода ЛВ из ТТС *in vitro* исследовали в стеклянных диффузионных ячейках Франца.

Кратко изложим суть метода. Выделенный лоскут кожи или мембрану вместе с лабораторным образцом ТТС помещали и фиксировали между фланцами приемной и донорской камер ячейки (рис. 21).

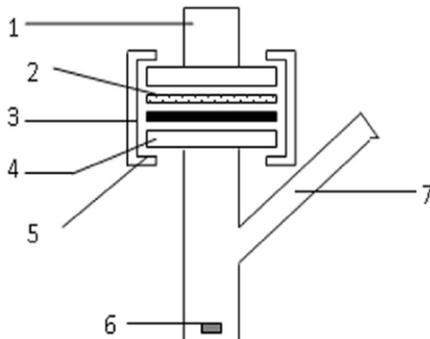


Рис. 21. Схема диффузионной ячейки Франца:

- 1 – донорская камера;
- 2 – трансдермальная терапевтическая система;
- 3 – лоскут кожи кролика/мембрана;
- 4 – приёмная камера;
- 5 – зажимы;
- 6 – магнитная мешалка;
- 7 – патрубок для отбора проб

Приемную камеру диффузионных ячеек заполняли дегазированным 0,9% раствором хлорида натрия. Дегазацию раствора проводили в ультразвуковой ванне Elmasonic S 60 H (Elma, Германия). Ячейки помещали в анализатор диффузии лекарственных препаратов HDT 1000 (CopleyScientificLtd., Великобритания) на 24 часа при температуре 320С и непрерывном перемешивании. Пробы водных растворов, отобранных из стеклянного патрубка приемной камеры диффузионных ячеек через заданные интервалы времени, в зависимости от свойств и концентрации ЛВ исследовали одним из трех аналитических методов: спектрофотометрическим, атомно-абсорбционным или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Для изучения чрескожной диффузии ЛВ *in vitro* можно использовать и другое оборудование. Так фирма Pion, Великобритания, выпускает систему Skin PAMPA Explorer™ (The Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) [227]. Данная система представляет собой 96-луночный планшет с уже встроенной в него искусственной мембраной, которая была спроектирована как биомиметик, то есть так, чтобы имитировать барьерные свойства рогового слоя кожи человека. Мембрана SkinPAMPA содержит аналоги свободных жирных кислот, холестерин и синтетический керамид, по свойствам схожий с церамидами в липидной матрице рогового слоя [228]. Система Skin PAMPA применима для быстрого прогнозирования проникновения веществ в кожу. Она может использоваться как для растворов и гелей, так и для исследования трансдермальных пластырей. Искусственная мембрана Skin PAMPA служит быстрым и относительно хорошим инструментом, с помощью которого можно проводить скрининг усилителей чрескожного переноса веществ, чтобы облегчить выбор эффективных компонентов проникновения на ранних стадиях разработки трансдермальных систем [229]. Недостатками данной мембранной системы является ее ограниченный срок хранения (6 месяцев), а также необходимость наличия специального дорогостоящего оборудования для исследования раствора ЛВ, прошедшего через мембрану, непосредственно в планшете.

4.4.2. Работа с животными

Несмотря на этические проблемы, использование животных или их изолированной кожи при исследовании чрескожной диффузии лекарственных веществ имеет первостепенное значение для понимания механизма действия усилителей переноса и оценки их роли в улучшении проницаемости кожи.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с международными правилами надлежащей лабораторной практики и российским законодательством [230, 231].

В экспериментах *in vitro* при исследовании диффузии лекарственных веществ из ТТС в диффузионных ячейках Франца были использованы кролики-самцы породы Шиншилла массой 2,5–3,0 кг, полученные из питомника лабораторных животных «Кролинфо» Московской области. После доставки из питомника животным обеспечивали уход в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [232].

Забор кожного лоскута кролика проводили после усыпления животного, используя препараты «Золетил 100» (VirbacSanteAnimale, Франция) и «Рометар» (Bioveta, Чехия). На коже в области живота животного был предварительно удален волосяной покров. Кожный лоскут без подкожно-жировой клетчатки использовали в диффузионных ячейках Франца сразу после выделения.

4.4.3. Результаты исследования диффузии хлорпроамида из полимерных систем чрескожной доставки

При разработке ТТС хлорпроамида для выбора полимерной СЧД были изготовлены две лабораторные партии образцов ТТС с различными композициями: «Композиция акриловая адгезивная для ТТС» (СЧД № 1) и акриловый адгезив DURO-TAK 87-4287 (СЧД № 2). Каждая ТТС содержала по 15 мг хлорпроамида и одинаковое количество вспомогательных веществ (α -токоферола ацетат, масло ядер косточек абрикоса). В тесте растворения количество

хлорпропамида, вышедшее из ТТС с разными полимерными матрицами, достоверно не отличалось ($p > 0,05$) и составляло $5,3 \pm 1,5$ мг ($n=6$) и $5,6 \pm 1,0$ мг ($n=6$) соответственно. Количество ЛВ определяли спектрофотометрическим методом по максимуму спектра поглощения на длине волны 231 ± 2 нм. Для дальнейшего отбора полимерной СЧД была исследована диффузия хлорпропамида из ТТС через неконсервированную кожу кролика в диффузионных ячейках Франца в течение 24 часов.

Количество хлорпропамида (определяли методом ВЭЖХ, приложение В), прошедшее за 24 часа через неконсервированную кожу в приемную камеру диффузионной ячейки из ТТС с полимерной СЧД № 1 составило $17,5 \pm 4,1\%$ ($n=5$) от начального содержания в лекарственной форме, а из ТТС с полимерной СЧД № 2– $28,0 \pm 6,8\%$ ($n=5$). Таким образом, для ТТС хлорпропамида предпочтительней выбрать систему чрескожной доставки на основе акрилового адгезива DURO-TAK 87–4287 с лучшим показателем диффузии ЛВ *in vitro*.

4.5. Технология изготовления лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем с эмульсионной системой чрескожной доставки

Технология изготовления лабораторных образцов ТТС с эмульсионной СЧД включает в себя следующие основные этапы: приготовление водной и масляной фазы эмульсионной композиции, их смешивание, нанесение эмульсии на нетканый материал и первичная упаковка ТТС. Подробное описание данного процесса и перечень использованного оборудования приведены в Приложении Б. Схематическое изображение эмульсионной ТТС приведено на рисунке 22.

Первая эмульсионная композиция была разработана для ТТС инсулина [187, 233]. В присутствии переносчика докюзата натрия удалось подобрать состав эмульсионной композиции, которая обеспечивала скорость диффузии гормона через кожу, равную 1,0 Ед/час, что соответствует базальной секреции инсулина поджелудочной железой здорового человека [234].

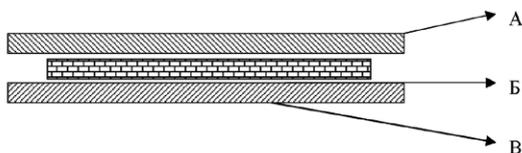


Рис. 22. Схематическое изображение поперечного разреза эмульсионной трансдермальной терапевтической системы:

- А – внешний покровный слой;*
- Б – нетканый материал, пропитанный эмульсионной композицией с лекарственным веществом;*
- В – антиадгезивная защитная пленка, удаляемая перед аппликацией*

Таблица 15

Базовый состав эмульсионной композиции для гидрофильных лекарственных веществ

| Фаза | Наименование вещества | Назначение в трансдермальной терапевтической системе | Свойства |
|-------------|------------------------------|---|---|
| Водная | вода очищенная | основа водной фазы | в соответствии с ФС 42–2620–97 |
| | лекарственная субстанция | активное вещество | гидрофильный порошок |
| Масляная | масло ядер косточек абрикоса | основа масляной фазы | содержит линолевую (30–45%) и олеиновую (55–70%) кислоты |
| | α-токоферола ацетат | разрыхлитель кожи и антиоксидант | липофильная жидкость |
| | докузат натрия | переносчик лекарственных веществ | амфифильный анионный детергент |
| | декаглин ПР-20 | эмульгатор | липофильное поверхностно-активное вещество с гидрофильно-липофильным балансом 3,2 |

В дальнейшем при разработке эмульсионных композиций для каждого конкретного ЛВ состав менялся и оптимизировался. В таблице 15 представлен состав эмульсии, который являлся базовым при разработке ТТС различных водорастворимых лекарственных веществ.

4.6. Основные характеристические свойства эмульсионных систем чрескожной доставки

Функциональные свойства ТТС ЛВ во многом зависят от характеристических свойств разрабатываемых эмульсионных композиций.

В зависимости от природы ЛВ эмульсионные композиции могут отличаться типом («вода в масле», «масло в воде»), размерами частиц, вязкостью, стабильностью, иметь различный показатель преломления, быть как простыми, так и сложными («масло/вода/масло», «вода/масло/вода»).

Рассмотрим в качестве примера определение характеристических параметров двух эмульсионных композиций для ТТС с инсулином и аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) [187, 235].

4.6.1. Определение типа эмульсии методом разбавления

Возможность чрескожного переноса различных ЛВ напрямую зависит от их гидрофильно-липофильных свойств. Проницаемость рогового слоя обусловлена в основном проницаемостью липидного матрикса, заполняющего промежутки между корнеоцитами. Поэтому для увеличения трансдермального проникновения инсулина, обладающего гидрофильными свойствами, было важно разработать эмульсию обратного типа «вода в масле».

Для определения типа эмульсии был использован метод разбавления. В ходе испытания определенный объем эмульсии смешивали с каждой из входящей в ее состав жидкостью [236]. В данном случае в первую пробирку помещали дистиллированную воду, а во вторую

пробирку – масло ядер косточек абрикоса. Затем в каждую пробирку вносили несколько капель эмульсии с гормоном и встряхивали. Результат смешивания эмульсионной композиции с той или иной жидкостью оценивали визуально [187]. Аналогичный эксперимент повторяли на предметных стеклах: на два стекла помещали по капле исследуемого образца эмульсии, на них наносили по капле дистиллированной воды или масла ядер косточек абрикоса. Решение о принадлежности к тому или иному типу эмульсии делали визуально на основании того, с каким растворителем смешивается образец: прямой считали ту эмульсию, которая смешивается с водой, и, соответственно, обратной – ту, что смешивается с маслом.

При внесении эмульсии с инсулином в объем дистиллированной воды и последующем встряхивании смешивания не произошло – капля эмульсии распределилась по поверхности воды (рис. 23а), тогда как после встряхивания пробирки с масляным раствором (рис. 24а) эмульсия равномерно диспергировалась в объеме.

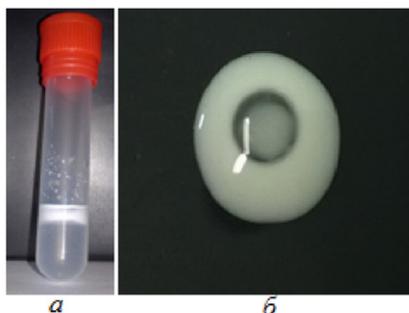
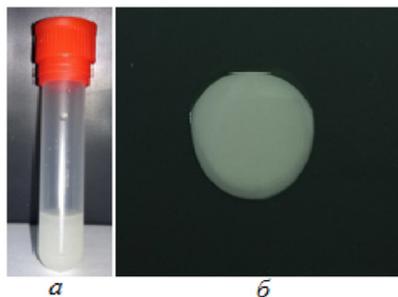


Рис. 23. Результаты разбавления эмульсии дистиллированной водой:
а – в объеме; б – на предметном стекле

Аналогичная картина наблюдается при разбавлении капли эмульсионной композиции с инсулином на предметном стекле. При нанесении капли дистиллированной воды видны четкие границы несмешивающихся жидкостей (рис. 23б). И напротив, капля масляного раствора равномерно распределяется в объеме эмульсии (рис. 24б).



*Рис. 24. Результаты разбавления эмульсии масляным раствором
а – в объеме; б – на предметном стекле*

Результаты исследования эмульсии методом разбавления в объеме и на предметном стекле свидетельствуют о том, что приготовленная композиция представляет собой эмульсию обратного типа «вода в масле». Определение типа эмульсии возможно и другими способами, например, методом окрашивания.

4.6.2. Определение типа эмульсии методом окрашивания

Каплю эмульсии наносили на предметное стекло, на поверхность каждой пробы помещали несколько кристаллов порошка водорастворимого красителя генциан виолет (кристаллический фиолетовый). Микрофотографии эмульсионных композиций с ЛВ были сделаны на люминесцентном инвертированном микроскопе TS-100 (Nikon, Япония), оснащенный цифровой фотокамерой Digital Sight DS-Vi1 (Nikon, Япония).

При исследовании эмульсионных композиций с Галавит® добавление водорастворимого красителя привело к окрашиванию в фиолетовый цвет дисперсной фазы, что подтверждает тип эмульсии «вода в масле» (рис. 25).



Рис. 25. Микрофотография эмульсионной композиции с аминодигидрофталазиндионом натрия, ув.×10

Вязкость и показатель преломления эмульсионной композиции

Значения вязкости и показателя преломления можно использовать как наиболее простой и быстрый способ контроля консистенции получаемой эмульсионной композиции. Измерение вязкости образцов эмульсии проводили на вибровискозиметре SV-1A (AND, Япония) согласно инструкции к прибору, предварительно проведя калибровку. Показатель преломления образца эмульсии измеряли на портативном рефрактометре Refracto 30GS (Mettler Toledo, Германия), внося аликвоту образца в измерительную ячейку в соответствии с руководством к прибору.

Значение коэффициента динамической вязкости эмульсионной композиции с инсулином составило 563 ± 20 мПа·сек·г/см³ при $t=22,5^{\circ}\text{C}$. Измеренный показатель преломления образцов эмульсии с инсулином при $t=22,7^{\circ}\text{C}$ составил $1,40 \pm 0,14$ [184].

Вязкость и показатель преломления необходимо контролировать при изготовлении каждой лабораторной партии системы трансдермальной доставки, так как они зависят от времени гомогенизации, температуры и объема образца.

4.6.3. Коллоидная стабильность

Важным показателем для характеристики эмульсий является их устойчивость (стабильность), т.е. способность не разделяться на отдельные фазы в течение определенного времени, достаточного для дальнейших технологических операций.

Определение стабильности эмульсионных композиций проводили согласно ГОСТ 29188.3–91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии», согласно которому можно говорить о коллоидной стабильности эмульсии, если после центрифугирования в соответствующих условиях в пробирках наблюдается не более одной капли водной фазы или слой масляной фазы не более 0,5 см. При исследовании коллоидной стабильности эмульсионной композиции с инсулином было показано, что при центрифугировании (центрифуга Mult Centrifuge CM-6 M ELM1, Латвия) масляная фаза не отделяется, а на дне пробирки наблюдается только капля водной фазы, что допустимо по условиям теста. Таким образом, полученные результаты подтверждают стабильность эмульсии [187].

4.6.4. Определение размера частиц методом седиментации

Определение размеров частиц эмульсий проводили по результатам исследования седиментации при центрифугировании образца на анализаторе дисперсий LUMiSizer (LUM, Германия) в инфракрасном свете на длине волны 865 нм при 250С. В анализаторе используется технология STEP, которая позволяет непрерывно измерять интенсивность света, прошедшего через образец, как функцию от времени и расстояния относительно центра вращения [237]. Источники света, расположенные параллельно плоскости образца, позволяют просветить всю кювету. Свет, при прохождении сквозь кювету регистрируется датчиками, размещенными линейно вдоль всего образца (рис. 26). Таким образом, спектр пропускания света снимается непрерывно по всей длине кюветы.

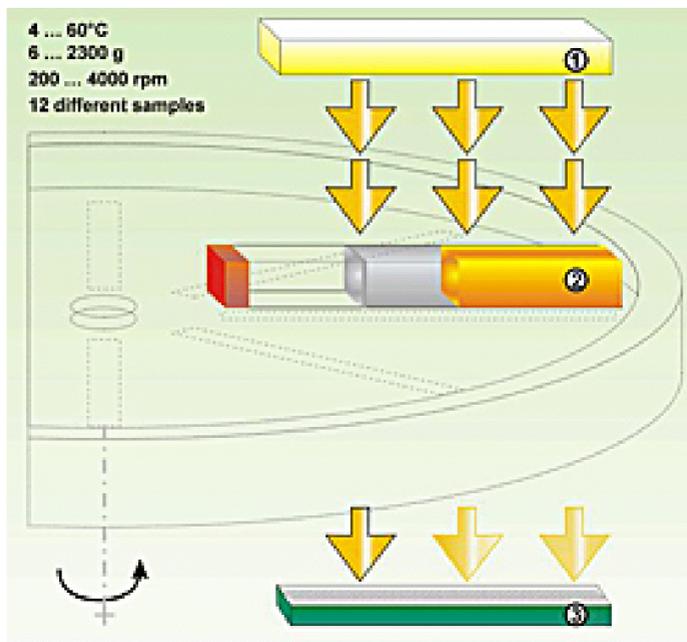


Рис. 26. Схема прохождения света через кювету в анализаторе дисперсий LUMiSizer (1-источник света, 2-кювета с образцом, 3-детектор) [238]

Профили прохождения света записывали каждые 600 секунд при скорости вращения ротора 4000 об/мин, световой фактор был выбран равным 3. Расчет размеров частиц проводили с использованием программного обеспечения SEPView®.

В качестве примера определения размера частиц эмульсионной СЧД методом седиментации при центрифугировании на анализаторе дисперсий рассмотрим эмульсионные композиции различного состава, использованные для создания ТТС аминоксидогидрофталазиндион натрия. Составы эмульсий представлены в таблице 16.

Таблица 16
 Состав эмульсионных композиций с аминодигидрофгалазидином натрия

| Компоненты эмульсионной композиции | Номер эмульсионной композиции | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Водная фаза | + | + | + | + | + | + |
| | + | | | | | |
| | | + | + | + | + | + |
| | + | | + | + | + | + |
| Масляная фаза | + | + | + | + | + | + |
| | + | + | + | + | + | + |
| | + | + | + | + | + | + |
| | | + | + | + | + | + |
| | | + | + | + | + | + |
| | | | + | + | + | |

На рисунке 27 приведены профили пропускания света, прошедшего через образцы, которые иллюстрируют процесс расслоения эмульсий с составами № 1 и № 2.

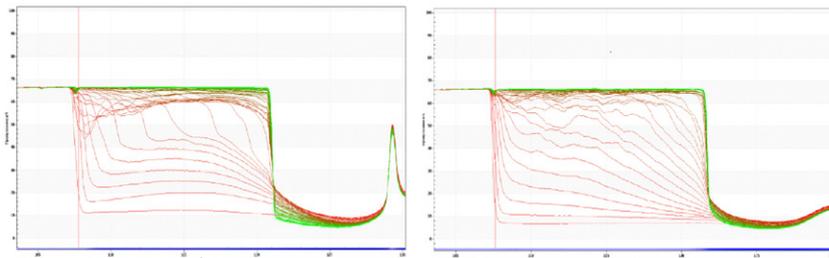


Рис. 27. Профили процесса расслоения эмульсионных композиций № 1 (слева) и № 2 (справа)

Результаты исследования размеров частиц эмульсионных композиций представлены в таблице 17 [235].

Таблица 17
Размер частиц эмульсионных композиций с аминодигидрофалазиндионом натрия

| Номер эмульсионной композиции | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Диапазон размера частиц, мкм | 0,1–1,0 | 0,1–1,2 | 0,5–2,0 | 0,3–1,0 | 0,2–2,0 | 0,1–2,0 |
| Медиана, мкм | 0,39 | 0,52 | 0,57 | 0,40 | 0,56 | 0,58 |

Как видно из таблицы, наименьший размер частиц (0,1–1,0 мкм) имеет эмульсия № 1, с водным раствором додецилсульфата натрия в качестве дисперсной фазы в отличие от всех остальных составов эмульсий, где додецилсульфат натрия растворен в физиологическом растворе (0,9% натрия хлорид). Эмульсия № 4, в масляную фазу которой добавлен ланолин, по размеру частиц

(0,3–1,0 мкм) наиболее близка к эмульсии № 1. Наибольший размер частиц (0,5–2,0 мкм) имеет эмульсия № 3, масляная фаза которой содержит ланолин и цетиловый спирт. Все эмульсионные композиции имеют размер частиц, подходящий для использования их в качестве системы чрескожной доставки.

Окончательный состав эмульсионной композиции может быть определен по результатам исследования диффузии ЛВ из ТТС на их основе через мембрану и/или неконсервированную кожу животного *in vitro*.

4.7. Выбор типа системы чрескожной доставки для лекарственных веществ широкого спектра растворимости

Иногда лекарственные вещества растворяются как в воде/масле, так и в органических растворителях. В таких случаях выбор полимерной или эмульсионной системы чрескожной доставки для ТТС также основывается на результатах исследования диффузии ЛВ из ТТС через мембрану или неконсервированную кожу животного *in vitro* (рис. 28).

Выбирая между полимерной и эмульсионной системой, нужно обращать внимание не только на большую скорость диффузии ЛВ через кожу из ТТС на основе выбранной СЧД, но и на возможность поддержания терапевтически эффективной концентрации ЛВ в крови.

Примерами лекарственных веществ, растворимых в различных средах, могут служить антидот угарного газа цинка бисвинилимидазола диацетат и психостимулирующее вещество кофеин.

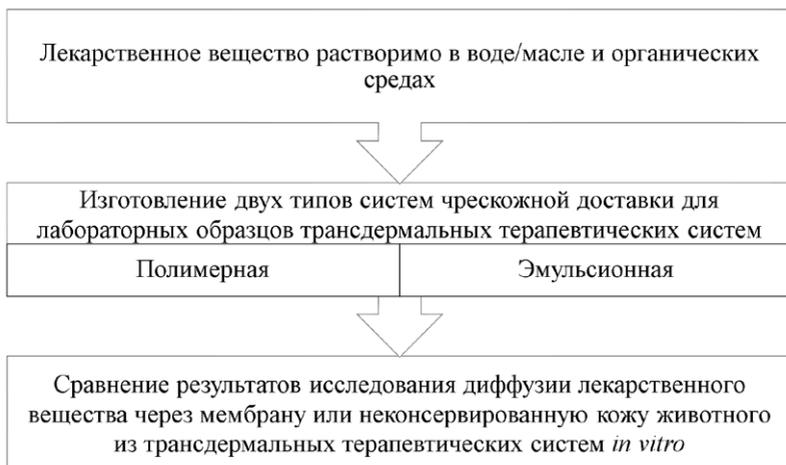


Рис. 28. Схема выбора типа системы чрескожной доставки для лекарственных веществ широкого спектра растворимости

4.7.1. Выбор системы чрескожной доставки для цинка бисвинилимидазола диацетата

Цинка бисвинилимидазола диацетат представляет собой комплексное цинкорганическое соединение, очень легко растворимое в воде, в спирте и хлороформе, практически не растворимое в эфире [239]. Таким образом, свойства данной лекарственной субстанции позволяют создать ТТС как на основе полимерной, так и эмульсионной системы чрескожной доставки.

При выборе типа СЧД для цинка бисвинилимидазола диацетата было проведено изучение его диффузии через неконсервированную кожу кролика в ячейке Франца. Содержание ЛВ в водных растворах, полученных в результате эксперимента, определяли на атомно-абсорбционном анализаторе Analyst A100 (Perkin Elmer, Англия).

Принцип данного метода заключается в следующем: атомная абсорбция – это явление, которое происходит, когда атом поглощает энергию в форме излучения определённой длины волны

и, возбуждаясь, переходит на более высокий энергетический уровень [240]. Количество поглощаемой световой энергии на данной длине волны будет увеличиваться с возрастанием числа атомов выбранного элемента. Для определения количества света, поглощённого раствором с неизвестной концентрацией ЛВ, строится калибровочная кривая с использованием раствора государственного стандартного образца (ГСО) исследуемой субстанции.

Для построения калибровочной кривой использовали ГСО 7837–2000 водного раствора ионов цинка, так как исследуемое вещество – это комплексное соединение цинка. Коэффициент пересчета концентрации цинка на концентрацию цинка бисвинилимидазола диацетата составляет 5,7.

В таблице 18 приведены средние значения скоростей диффузии цинка бисвинилимидазола диацетата из ТТС (площадью 10 см²) с полимерной и эмульсионной композицией за 24 часа эксперимента. В качестве полимерной композиции использовали «Композицию акриловую адгезивную для ТТС» [201], в качестве эмульсионной была выбрана композиция с базовым составом.

Таблица 18

Диффузия цинка бисвинилимидазола диацетата через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из разных систем чрескожной доставки

| Тип системы чрескожной доставки | Содержание лекарственного вещества в ТТС, мг | Скорость диффузии лекарственного вещества (n=6), мкг/ч |
|---------------------------------|--|--|
| Полимерная | 50 | 17 ± 3 |
| | 100 | 57 ± 14 |
| | 200 | 119 ± 23 |
| Эмульсионная | 50 | 500 ± 180 |
| | 100 | 1100 ± 310 |
| | 200 | 1840 ± 430 |

В качестве лечебного средства препарат Ацизол® вводится в дозе 60 мг/мл в/м сразу после извлечения пострадавшего из зоны пожара, далее – по 60 мг/мл 2–4 раза в сутки [152]. Таким образом, для достижения терапевтического эффекта антидота его доза должна быть достаточно велика, а концентрация в крови постоянная в течение необходимого времени.

Как следует из представленных данных (таблица 18), использование эмульсионной СЧД позволяет увеличить скорость чрескожной диффузии антидота угарного газа из ТТС по сравнению с полимерной СЧД примерно в 15, 20 и 30 раз для ТТС с содержанием ЛВ 50, 100 и 200 мг соответственно [241].

Из рисунка 29 видно, что за время эксперимента сохраняется постоянная скорость диффузии цинка бисвинилимидазола дияцетата из эмульсионной ТТС через кожу, что может обеспечить поддержание постоянной концентрации антидота угарного газа в крови, например, при длительном нахождении в очагах задымления (загазованности) или при тушении самих пожаров и спасении пострадавших [241, 242].

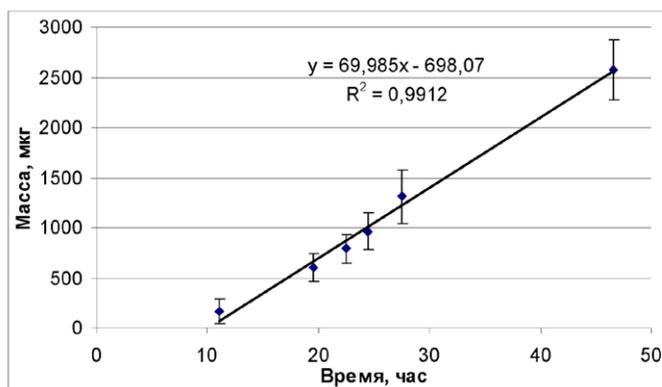


Рис. 29. Диффузия цинка бисвинилимидазола дияцетата из эмульсионной трансдермальной терапевтической системы *in vitro*

4.7.2. Выбор системы чрескожной доставки для кофеина

При разработке лабораторных образцов ТТС кофеина в качестве активного вещества использовали кофеин-натрий бензоат, обладающий химическими свойствами, которые позволяют изготовить как полимерную систему чрескожной доставки, так и эмульсионную, поскольку он растворим в воде и этаноле [156]. Исследование водных растворов кофеина в диффузионных ячейках Франца проводили методом спектрофотометрического анализа на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu, Япония) при длине волны 273 ± 2 нм, соответствующей максимуму его спектра поглощения.

Результаты сравнения диффузии кофеина *in vitro* из ТТС с разными СЧД оказались аналогичными результатам исследования ТТС цинка бисвинилимидазола диацетата: скорость диффузии ЛВ из эмульсионной ТТС больше, чем из полимерной. Однако в отличие от ТТС цинка бисвинилимидазола диацетата, величины скоростей при одинаковом начальном содержании ЛВ (20 мг), отличаются только в 2,5 раза. Средняя скорость диффузии кофеина из эмульсионной ТТС составила $143,1 \pm 17,2$ мкг/см²·ч (n=6), а из полимерной – $57,4 \pm 7,7$ мкг/см²·ч (n=6). На рисунке 30 представлена динамика диффузии кофеина *in vitro* из лабораторных образцов полимерной и эмульсионной ТТС через неконсервированную кожу кролика [243].

При такой скорости чрескожного введения теоретически рассчитанная постоянная концентрация кофеина в крови в течение 24 часов составит 5,7 мкг/мл для ТТС с эмульсионной СЧД и 2,2 мкг/мл – для ТТС с полимерной. По данным литературы, при пероральном приеме 100 мг кофеина максимальная концентрация его в крови равна 1,58–1,76 мкг/мл [244]. Такую концентрацию может обеспечить ТТС кофеина с более простой в изготовлении СЧД на основе полимерной композиции.

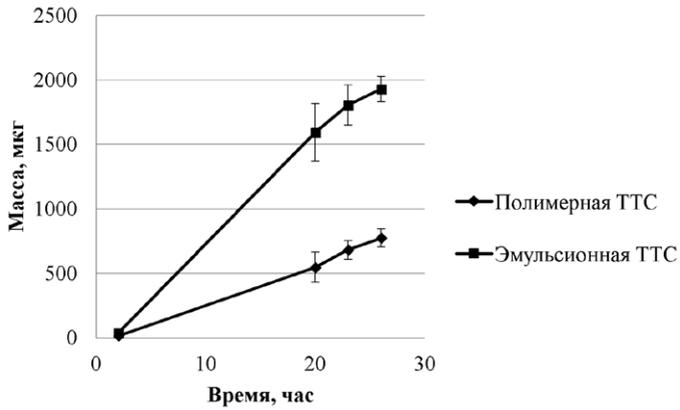


Рис. 30. Диффузия кофеина из эмульсионной и полимерной трансдермальных терапевтических систем in vitro

ГЛАВА 5. ПРИМЕРЫ ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМ ЧЕРЕЗКОЖНОЙ ДОСТАВКИ С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКИХ АКТИВАТОРОВ ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина, В. А. Рыжикова,
О. М. Курылева, В. И. Севастьянов

Оптимизацию состава системы доставки для усиления черезкожного переноса лекарственных веществ следует осуществлять после выбора ее типа (рис. 31).



Рис. 31. Этапы оптимизации состава систем черезкожной доставки лекарственных веществ

Подбор как химических, так и физических способов улучшения проницаемости рогового слоя кожи следует проводить, основываясь на результатах изучения трансдермального переноса ЛВ в экспериментах *in vitro* через мембрану и/или неконсервированную кожу животного. При достижении величины диффузионного потока ЛВ через кожу, теоретически обеспечивающей терапевтически эффективную концентрацию в крови, целесообразно переходить к исследованиям *in vivo*.

5.1. Увеличение чрескожной диффузии лекарственных веществ с помощью химических переносчиков

5.1.1. Растительные масла

Применение различных масел в системах чрескожной доставки может влиять на трансдермальную диффузию лекарственных веществ.

В экспериментах с неконсервированной кожей кролика *in vitro* была показана зависимость диффузии инсулина от вида использованного растительного масла в полимерной и эмульсионной системах чрескожной доставки.

Мечение инсулина флуоресцеинизотиоцианатом

Для отделения спектра поглощения инсулина от спектров поглощения собственных белков кожи была разработана методика мечения инсулина флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ). Согласно данным литературы ФИТЦ связывается с лизиновыми остатками белка в щелочной среде при рН 9,2 [245].

Мечение молекул инсулина ФИТЦ проводилось по следующей методике:

- 1) растворяли инсулин в 2 мл 0,2 М растворе NaHCO_3 (рН 9,2) (25 мг/мл);

2) в раствор инсулина добавляли 5 мг ФИТЦа и перемешивали при помощи магнитной мешалки в течение 1 часа;

3) разделяли конъюгат инсулин-ФИТЦ и непрореагировавшую метку на хроматографической колонке PD-10 (Sephadex G-25 M, Pharmacia, Швеция).

Уровень меченя инсулина (F) флуоресцеинизотиоцианатом определяли по формуле:

$$F = (\varphi \cdot A_{495}) / (C_0 \cdot \xi_{495}^{\text{ФИТЦ}}) \quad (7),$$

где

φ – множитель, учитывающий отношение молекулярных масс инсулина к ФИТЦ,

A_{495} – величина амплитуды поглощения конъюгата инсулин-ФИТЦ при длине волны 495 нм (см^{-1}),

C_0 – концентрация меченного инсулина в растворе (мг/мл),

$\xi_{495}^{\text{ФИТЦ}}$ – коэффициент экстинкции ФИТЦ при 495 нм, равный 196 мл/мг·см.

Во всех экспериментах уровень меченя составлял 0,8–1,2.

Концентрацию инсулина, меченного ФИТЦ, в растворе приемных камер диффузионных ячеек Франца определяли методом спектрофотометрического анализа. Спектр поглощения регистрировался в диапазоне 450–550 нм. Количественное содержание конъюгата инсулин-ФИТЦ в растворе определяли по калибровочной кривой – зависимость значений максимальной амплитуды поглощения при $\lambda=495$ нм от концентрации конъюгата инсулин-ФИТЦ в физиологическом растворе.

Исследование влияния вида растительного масла в составе системы чрескожной доставки на диффузию инсулина *in vitro*

В таблице 19 представлены результаты диффузии инсулина из лабораторных образцов ТТС, содержащих по 100 Ед гормона, через неконсервированную кожу кролика, пересчитанные на общую площадь трансдермальной системы 10 см^2 . Количество

вспомогательных веществ в лабораторных образцах ТТС с одним и тем же типом СЧД одинаковое.

Таблица 19

Количество инсулина, прошедшее через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем в течение 24 часов в зависимости от вида масла в матрице

| Тип системы чрескожной доставки | Наименование масла | Кол-во инсулина, Ед (n=10) |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Полимерная | Подсолнечное масло | 15,4 ± 1,0 |
| | Масло ядер косточек абрикоса | 18,51 ± 1,2 |
| Эмульсионная | Подсолнечное масло | 25,2 ± 2,1 |
| | Масло ядер косточек абрикоса | 36,8 ± 4,6 |

В случае добавления в полимерную СЧД масла ядер косточек абрикоса, количество инсулина, прошедшего через кожу за 24 часа, увеличивается в 1,2 раза по сравнению с СЧД ($p < 0,05$), содержащей подсолнечное масло. В случае с ТТС на основе эмульсионной композиции при использовании косточкового масла количество продифундировавшего гормона увеличивается почти в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, масло ядер косточек абрикоса в составе системы чрескожной доставки инсулина по сравнению с подсолнечным маслом является лучшим активатором переноса гормона через кожу.

5.1.2. Альфа-токоферола ацетат

Для исследования влияния различного содержания α -токоферола ацетата в качестве чрескожного активатора переноса были изготовлены лабораторные образцы полимерных ТТС со следующими лекарственными веществами: цинка бисвинилимидазола

диацетат, лидокаин и феназепам. Масляный раствор с разной концентрацией витамина Е вносили в полиакриловые композиции. Диффузию ЛВ из лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем площадью 10 см^2 исследовали через неконсервированную кожу кролика *in vitro*. Время экспериментов составляло 48 часов. Количество цинка бисвинилимидазола диацетата определяли атомно-абсорбционным методом, лидокаина – ВЭЖХ (приложение В), феназепам – спектрофотометрическим методом (длина волны $270 \pm 2 \text{ нм}$).

Согласно полученным данным, наименьшая скорость диффузии через неконсервированную кожу кролика для всех ЛВ отмечалась для лабораторных образцов ТТС, в которых не содержалось витамина Е. Его добавление приводило к значительному возрастанию средней скорости трансдермального переноса ЛВ *in vitro*.

На рисунках 32–34 представлены результаты исследования диффузии цинка бисвинилимидазола диацетата, лидокаина и феназепам, начальное содержание которых в ТТС составляло 50 мг, 50 мг и 10 мг соответственно.

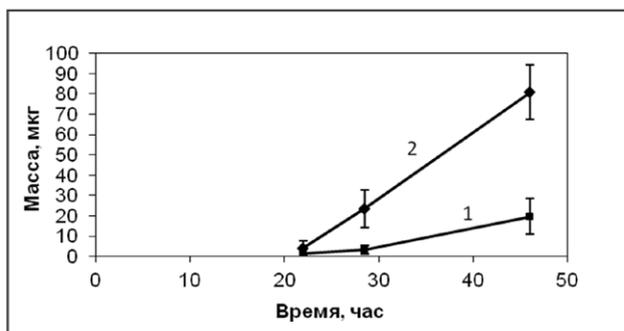


Рис. 32. Зависимость массы цинка бисвинилимидазола диацетата, диффундировавшего через неконсервированную кожу кролика, от времени аппликации трансдермальных терапевтических систем:

1 – без витамина Е;

2 – 1% раствор витамина Е в полимерной системе чрескожной доставки

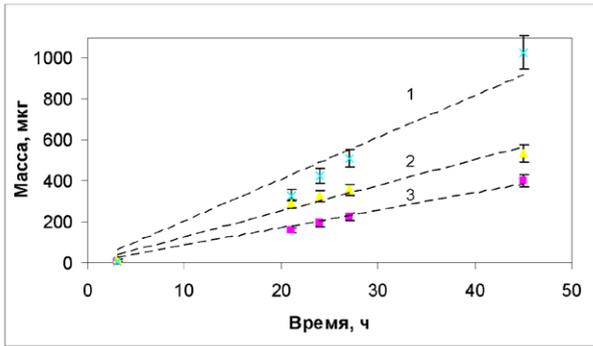


Рис. 33. Зависимость массы лидокаина, диффундировавшего через неконсервированную кожу кролика, от времени аппликации трансдермальных терапевтических систем при разных концентрациях витамина E в полимерной системе чрескожной доставки:
 1–1%; 2–0,5%;
 3 – без витамина E

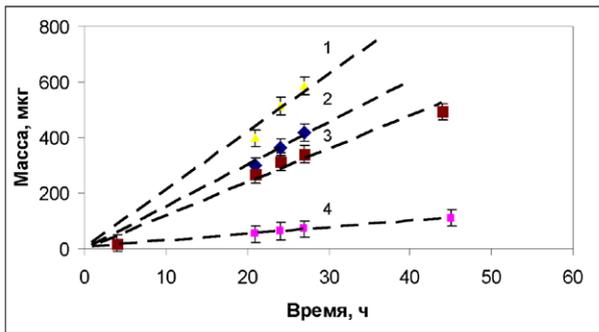


Рис. 34. Зависимость массы феназепама, диффундировавшего через кожу кролика от времени аппликации трансдермальных терапевтических систем, при разных концентрациях витамина E в полимерной системе чрескожной доставки:
 1–1%; 2–0,5%;
 3–0,25%;
 4 – без витамина E

Как видно из рисунков 32–34 для всех трех лекарственных веществ зависимость массы от времени контакта ТТС с кожей имеет линейный характер в течение всего эксперимента *in vitro*, что говорит о постоянной скорости их трансдермального переноса. Наибольшая скорость диффузии лекарственных веществ наблюдалась при концентрации 1% витамина Е.

5.1.3. Водный экстракт коры дуба

Растительные экстракты часто используют в косметических средствах и фармацевтических препаратах накожного применения, что связано, в частности, с содержанием в них различных органических кислот, обладающих способностью улучшать микроциркуляцию лимфы и крови [246]. Кора дуба, например, содержит большое количество галловой кислоты, которая модулирует формирование сети из мелких сосудов и капилляров, усиливает естественную защиту кожи от окислительного стресса [247].

При оптимизации состава эмульсионной композиции для ТТС инсулина было предложено использовать экстракт коры дуба в качестве основы водной фазы эмульсии.

Поскольку растительное сырье разных партий может значительно отличаться по составу, проводили определение влажности исходного сырья коры дуба и содержания в нем дубильных веществ.

Определение влажности коры дуба

Влажность определяли в соответствии с требованиями ОФС 1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» с использованием анализатора влажности MX-50 AND, Япония. Влажность W сырья в процентах вычисляли по формуле:

$$W = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}, \quad (8)$$

где

m – масса до высушивания, г;

m_1 – масса после высушивания, г.

Влажность сырья составляла $(8,2 \pm 0,8)\%$, $n=5$.

Приготовление экстракта коры дуба

Приготовление водного экстракта коры дуба проводили следующим образом. Навеску растительного сырья 5 г помешали в коническую колбу объемом 200 мл и заливали 100 мл воды очищенной, затем нагревали до 90°C на водяной бане в течение 30 минут. Полученный раствор экстракта охлаждали до комнатной температуры в течение 1 часа, переливали в мерную колбу через фильтровальную бумагу и доводили объем до 100 мл водой очищенной. Для приготовления эмульсионной композиции ЛВ экстракт коры дуба разводили водой очищенной в соотношении 1:10.

Определение количества дубильных веществ в экстракте коры дуба

Количество дубильных веществ в растительном сырье определяли методом спектрофотометрии при длине волны 277 нм [248]. Аликвоту отвара коры дуба, равную 1 мл, помещали в мерную колбу объемом 50 мл и доводили водой очищенной до метки. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Суммарное содержание дубильных веществ в коре дуба $X, \%$ в пересчете на галловую кислоту рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot 100\%}{D_2 \cdot V_3 \cdot m \cdot (100\% - W) \cdot 1000}, \quad (9)$$

где

D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора;

D_2 – оптическая плотность раствора галловой кислоты с концентрацией 1 мг/мл (0,508);

m – масса навески сырья, г;

V_1 – общий объем водного экстракта, 100 мл;

V_2 – объем колбы при разведении, 50 мл;

V_3 – объем аликвотной пробы, 1 мл;

W – влажность сырья, %.

Суммарное содержание дубильных веществ в пересчете на галловую кислоту составило $2,60 \pm 0,18\%$, $n=5$.

Было проведено три эксперимента по исследованию диффузии инсулина через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем после 24-часовой аппликации (таблица 20). Для приготовления водной фазы эмульсионной композиции в качестве среды растворения инсулина использовали экстракт коры дуба. В качестве контроля исследовали лабораторные образцы ТТС инсулина с эмульсионной композицией, где водной фазой служил раствор 0,2 М гидрокарбоната натрия. Количество гормона и вспомогательных веществ во всех лабораторных образцах ТТС было одинаковым.

Таблица 20

Масса инсулина, прошедшее через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из трансдермальных терапевтических систем с эмульсионной композицией

| Объект исследования | Масса инсулина, мг (n=10) | | |
|--|---------------------------|-----------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| ТТС с эмульсионной композицией (контроль) | $1,71 \pm 0,46$ | $1,38 \pm 0,34$ | $1,54 \pm 0,36$ |
| ТТС с эмульсионной композицией на основе экстракта коры дуба | $3,51 \pm 0,60$ | $4,84 \pm 0,84$ | $2,17 \pm 0,45$ |

Как видно из таблицы 20, масса инсулина, продиффундировавшего за 24 часа через кожу из трансдермальной системы на основе экстракта коры дубы в среднем в 2,3 раза больше по сравнению с ТТС без добавления экстракта (различие достоверно при $p < 0,05$).

5.1.4. Диоктилсульфосукцинат натрия

Для исследования влияния поверхностно-активного вещества докузата натрия на диффузию ЛВ через кожу были изготовлены лабораторные образцы полимерной и эмульсионной ТТС инсулина с содержанием данного переносчика и без него. Результаты экспериментов *in vitro* по исследованию скорости диффузии гормона через неконсервированную кожу кролика показали, что инсулин обнаруживался в приемных камерах диффузионных ячеек только из тех ТТС, в составе которых содержался докузат натрия [149]. Аналогичные эксперименты были проведены для эмульсионной системы чрескожной доставки бромокаина (анилокаина).

На рисунках 35 и 36 представлена динамика диффузии бромокаина через неконсервированную кожу кролика в приемные камеры ячеек Франца из ТТС при наличии и отсутствии чрескожного переносчика докузата натрия [158]. Количество бромокаина в исследуемых растворах определяли методом ВЭЖХ (приложение В). Начальное содержание бромокаина в трансдермальной системе составляло 50 мг (рис. 35) и 100 мг (рис. 36).

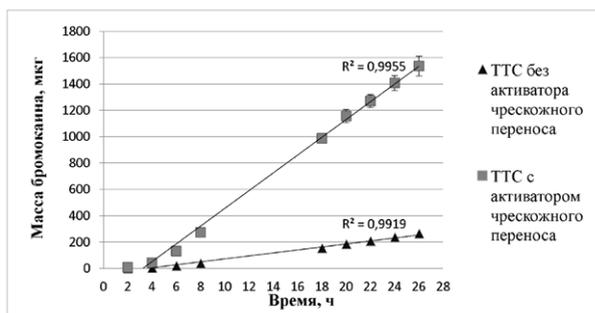


Рис. 35. Динамика диффузии бромокаина из эмульсионных трансдермальных терапевтических систем (50 мг лекарственного вещества)

Как видно из рисунков 35 и 36, зависимость массы бромокаина, прошедшего через кожу кролика, от времени хорошо

аппроксимируется линейными функциями, что свидетельствует о постоянной скорости диффузии ЛВ в течение 26 часов.

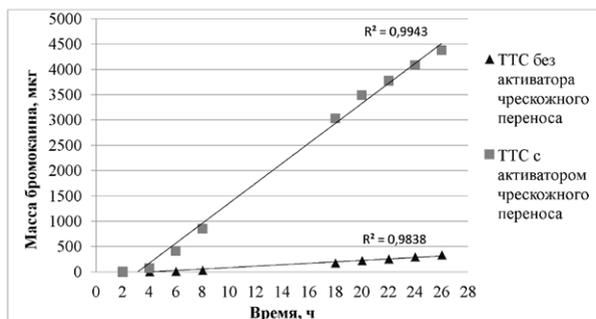


Рис. 36. Динамика диффузии бромокаина из эмульсионных-трансдермальных терапевтических систем (100 мг лекарственного вещества)

В таблице 21 представлены результаты расчета количества бромокаина, прошедшего через неконсервированную кожу кролика, а также его средняя скорость диффузии из ТТС различного состава. Данные пересчитаны с учетом площади активной части ТТС 10 см²:

$$M = \frac{m \cdot 10}{0,55}, \quad (10)$$

где

M – количество бромокаина, прошедшее через кожу в приемную камеру с контактной площадью, мг;

0,55 – площадь контакта ТТС с кожей, см²;

10 – площадь активной части ТТС, см².

Таблица 21

Результаты исследования диффузии бромокаина *in vitro* через неконсервированную кожу кролика из трансдермальных терапевтических систем различного состава

| Содержание лекарственного вещества и переносчика в трансдермальной терапевтической системе | Количество бромокаина, прошедшего через кожу, мг | Скорость диффузии бромокаина, мкг/ч·см ² | Количество бромокаина, % от содержания в трансдермальной терапевтической системе |
|--|--|---|--|
| 50 мг бромокаина | 4,9 ± 0,6 | 23,1 ± 3,8 | 8,7–10,7 |
| 50 мг бромокаина, докузат натрия | 28,0 ± 1,2 | 120,1 ± 21,6* | 53,5–58,3 |
| 100 мг бромокаина | 6,2 ± 0,3 | 31,3 ± 8,1 | 5,9–6,5 |
| 100 мг бромокаина, докузат натрия | 85,0 ± 3,2 | 332,3 ± 70,7* | 81,8–88,2 |

* $p < 0,05$

При добавлении докузата натрия в эмульсионную композицию для трансдермальной системы доставки с содержанием бромокаина 50 мг удалось добиться увеличения скорости диффузии ЛВ через кожу с $23,1 \pm 3,7$ мкг/ч·см² до $120,1 \pm 21,6$ мкг/ч·см². Более существенное увеличение этого параметра наблюдалось при внесении переносчика в ТТС с содержанием бромокаина 100 мг: скорость возрастала с $31,3 \pm 8,1$ мкг/ч·см² до $332,3 \pm 70,7$ мкг/ч·см². При сравнении результатов экспериментов с ТТС бромокаина, не содержащих докузата натрия, видно, что в отсутствие переносчика увеличение количества ЛВ в форме не приводит к достоверному ($p < 0,05$) усилению диффузии ($23,1 \pm 3,7$ и $31,3 \pm 8,1$ мкг/ч·см² для ТТС с содержанием бромокаина 50 мг и 100 мг, соответственно).

Таким образом, данные, полученные при исследовании диффузии как высокомолекулярного (инсулина), так и низкомолекулярного

вещества (бромокаина) через неконсервированную кожу кролика *in vitro*, подтверждают необходимость присутствия переносчика докузат натрия в составе эмульсионных систем чрескожной доставки ГТС.

5.2. Совместное применение нескольких активаторов переноса в эмульсионной системе чрескожной доставки лекарственных веществ

В некоторых случаях для ЛВ удобно одновременно подбирать нескольких активаторов чрескожного переноса, что наглядно иллюстрируют эксперименты по подбору состава эмульсионной композиции с иммуномодулятором глюкозаминилмурамилдипептидом (ГМДП) (торговая марка Ликопид®) [249].

В качестве базового состава системы чрескожной доставки ГМДП (таблица 22) была выбрана эмульсионная композиция, использовавшаяся ранее для систем чрескожной доставки ЛВ разных фармакологических групп и молекулярной массы таких, как инсулин [187], анилокаин [250], циклоспорин [251], аминодигидрофталиндиндион натрия [235].

Таблица 22

Базовый состав эмульсионной композиции с иммуномодулятором глюкозаминилмурамилдипептидом

| Фаза эмульсии | Наименование вещества |
|---------------|---------------------------------|
| Водная | Вода очищенная |
| | Глюкозаминилмурамилдипептид |
| Масляная | Масло ядер абрикосовых косточек |
| | α -токоферола ацетат |
| | Докузат натрия |
| | Декаглин ПР-20 |

Эмульсионная композиция, содержащая ГМДП, имела размер частиц от 1 до 15 мкм и очень высокую стабильность. Она расслаивалась лишь частично при центрифугировании и нагревании до 40 °С в течение 12 часов. Такую стабильность эмульсии можно объяснить тем, что лекарственные вещества белковой природы способны выступать в качестве стабилизатора.

Определение количества ЛВ в растворах проводили методом ВЭЖХ по специально разработанной методике (Приложение В) [252]. Исследуемое лекарственное вещество глюкозаминил-мурамилдипептид обладает не столь большой, с точки зрения чрескожного переноса, молекулярной массой (695,67 г/моль) в сравнении, например, с инсулином (5500 г/моль). Тем не менее, количество ГМДП (ω), протифундировавшее из ТТС с базовым составом через неконсервированную кожу кролика *in vitro* за 24 часа, составило лишь $14,4 \pm 3,0\%$ ($n=10$) от содержавшегося в лабораторном образце ТТС. Для увеличения диффузии ЛВ в состав эмульсионной композиции вносили дополнительные активаторы чрескожного переноса.

Для выяснения роли того или иного компонента эмульсионной композиции в трансдермальной диффузии ЛВ было изготовлено 5 эмульсионных композиций (таблица 23), отличающихся от базовой композиции (№ 1) по следующим показателям: количество масляной фазы; концентрация активатора переноса докузата натрия в масляной фазе; присутствие гидрофильного активатора чрескожного переноса додецил сульфата натрия; использование в качестве водной фазы экстракта коры дуба или 0,9% раствора хлорида натрия. Содержание ГМДП в ТТС составило 46 мг для всех эмульсионных композиций.

Так как скорость диффузии ЛВ через кожу из-за разной толщины и плотности кожного лоскута может сильно отличаться у лабораторных животных даже одного помета, то сравнительный анализ действия различных составов эмульсионной композиции на чрескожный перенос ЛВ можно проводить по отношению к действию базового состава.

Таблица 23

Изменения состава эмульсионной композиции с глюкозаминилмурамилдипептидом по сравнению с базовым составом

| Номер | Скорость диффузии бромокаина, мкг/ч×см ² | Количество бромокаина, % от содержания в трансдермальной терапевтической системе |
|-------|---|--|
| 1 | Базовый состав (см. таблицу 22) | Масляная фаза |
| 2 | Уменьшение объема воды очищенной в 1,9 раз | Увеличение объема масла в 1,7 раз |
| 3 | Раствор 0,5% додецилсульфата натрия | Аналогично базовому составу |
| 4 | Раствор 0,9% натрия хлорида | Аналогично базовому составу |
| 5 | Аналогично базовому составу | Увеличение содержания докузата натрия с 15% до 20% |
| 6 | Водный экстракт коры дуба | Увеличение содержания докузата натрия с 15% до 20% |

Относительное количество $\omega_{\text{отн}}$ ГМДП рассчитывали по следующей формуле:

$$\omega_{\text{отн}}(1, i) = \frac{\omega_i}{\omega_1}, \quad (11)$$

где

i – номер эмульсионных композиций,

ω – количество ЛВ, прошедшего через кожу из системы чрескожного переноса.

В таблице 24 приведено относительное количество ЛВ, прошедшего через неконсервированную кожу кролика за 24 часа *in vitro*.

Таблица 24

Относительное количество глюкозаминилмурамилдипептида, прошедшего через неконсервированную кожу кролика, из трансдермальных терапевтических систем различного состава

| Номер эмульсионной композиции | Относительное количество $\omega_{\text{отн}}(i)$ |
|-------------------------------|---|
| 1 (базовая композиция) | $\omega_{\text{отн}}(1,1) = 1,00$ |
| 2 | $\omega_{\text{отн}}(1,2) = 0,62 \pm 0,24$ |
| 3 | $\omega_{\text{отн}}(1,3) = 0,85 \pm 0,14$ |
| 4 | $\omega_{\text{отн}}(1,4) = 0,68 \pm 0,05$ |
| 5 | $\omega_{\text{отн}}(1,5) = 1,44 \pm 0,30$ |
| 6 | $\omega_{\text{отн}}(5,6) = 1,16 \pm 0,19$ |
| | $\omega_{\text{отн}}(1,6) = 1,67 \pm 0,26$ |

Как видно из таблицы, изменения в составе эмульсионной композиции в случае № 2, 3 и 4 не привели к увеличению выхода ГМДП из ТТС *in vitro*.

Для ТТС с эмульсионной композицией № 5, в которой концентрация переносчика докузата натрия в масляной фазе составила 20%, наблюдали увеличение трансдермального переноса ГМДП на 44% по сравнению с базовым составом № 1, содержащим 15% того же переносчика. Использование в качестве дисперсной фазы эмульсии водного экстракта коры дуба (состав № 6) позволило дополнительно увеличить чрескожную диффузию ГМДП по сравнению с составом № 5 еще на 16%. Одновременное повышение содержания докузата натрия в масляной фазе до 20% и использование водного экстракта коры дуба (состав № 6) привело к увеличению чрескожного переноса ГМДП на 67% по сравнению с базовым составом.

5.3. Обоснование необходимости совместного использования различных тест-систем (синтетическая мембрана, неконсервированная кожа) *in vitro*

При прогнозировании высвобождения ЛВ из ТТС в модельных экспериментах наиболее часто используют биологические тест-системы, представленные лоскутом трупной кожи человека или животных. Сложная подготовка образцов, строгие требования к их хранению и вопросы биологической безопасности делают эти модели при большом количестве скрининговых экспериментов на начальной стадии разработки новой лекарственной формы трудоёмкими и дорогостоящими. К тому же этическая сторона таких исследований ограничивает использование данных тест-систем [253].

Для решения этой проблемы в мировой практике используют различные синтетические тест-системы [254–259]. Большинство синтетических мембран, используемых в диффузионных ячейках Франца, это силиконовые, целлюлозные и полисульфоновые мембраны, имеющие поры определенного размера, образованные путем травления [260].

Два десятилетия назад было проведено сравнительное исследование *in vitro* барьерной функции кожи человека и карбосиловой мембраны с использованием 14 препаратов различных терапевтических классов. Проникновение лекарственных веществ через кожу и данную мембрану были исследованы в зависимости от молекулярной массы вещества, температуры плавления, растворимости и коэффициента распределения октанол-вода. Вследствие гетерофазной и гетерополярной структуры мембраны Carbosil диффузия ЛВ через нее и через эпидермис кожи человека имеет схожий механизм. Мембраны Carbosil можно использовать для количественного прогнозирования скорости трансдермальной доставки ЛВ в качестве имитирующей кожу стандартной мембраны *in vitro* [261]. При изучении диффузии различных веществ через данную мембрану было показано, что вещества, растворенные в воде, диффундируют лучше, чем те, которые растворены в спирте [262].

Все синтетические мембраны, в отличие от кожи, инертны, то есть они не взаимодействуют с лекарственными веществами. Именно поэтому результаты исследований проникновения ЛВ через эти мембраны не всегда имеют хорошую корреляцию с данными по исследованию диффузии через кожу, что немаловажно для прогнозирования поступления активных веществ в организм человека при разработке новых трансдермальных систем доставки.

В нашей работе в качестве синтетической тест-системы мы использовали мембраны Strat-M (MerckMillipore, Германия), которые часто применяют для исследования аппликационных лекарственных форм и косметических продуктов в качестве альтернативы кожи животных или трупной кожи человека для проведения скрининга рецептур на ранних стадиях разработки. Данные мембраны отличаются воспроизводимостью результатов и хорошей корреляцией с диффузией ЛВ через кожу [263–266].

В отличие от кожи, мембраны Strat-M не требуют специальной подготовки при исследовании диффузии ЛВ [263]. Использование мембран Strat-M позволяет унифицировать и стандартизировать условия проведения экспериментов по изучению чрескожной диффузии биологически активных веществ.

На сегодняшний день в российской научной литературе имеются лишь единичные данные о применении мембраны Strat-M для разработки и исследования ТТС аминодигидрофталазиндиона натрия и циклоспорина [235, 251].

На рисунке 37 представлены фотографии кожи и синтетической мембраны в разрезе [265]. Мембрана состоит из двух полимерных слоев: полиэфирсульфона и полиолефина. Несколько слоёв мембраны создают структуру, похожую на человеческую кожу. Верхний очень плотный слой мембраны подобен роговому слою кожи. Так же, как и роговой слой кожи, он очень плотный, что является серьезным препятствием для диффузии биологически активных веществ. Последующие мембранные слои становятся все более пористыми и рыхлыми, увеличиваются по толщине, имитируя тем самым эпидермис, дерму и подкожную клетчатку. Кожа содержит различные фосфолипиды и керамиды, которые придают ей гидрофобные свойства. Аналогично этому, пористая структура мембраны

пропитана смесью синтетических липидов с вкраплениями белков, подобных белкам кожи. Общая толщина мембраны составляет приблизительно 300 мкм, что в среднем соответствует толщине кожного лоскута [266, 267].

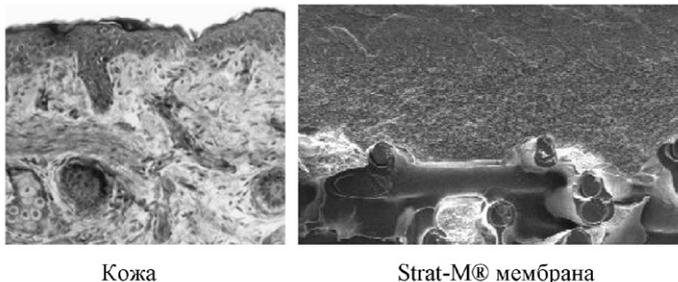


Рис. 37. Микрофотография кожи (слева) и синтетической мембраны Strat-M (справа) в разрезе [265]

В качестве биологической тест-системы в работе использовали лоскуты неконсервированной кожи кролика с предварительно удаленным волосным покровом.

Необходимость совместного последовательного использования синтетической и биологической тест-систем на начальных этапах разработки систем чрескожной доставки для трансдермальных терапевтических систем показана на примере лабораторных образцов ТТС аминодигидрофталазиндиона натрия [66].

Состав эмульсионных композиций для лабораторных образцов ТТС АДФН представлен в таблице 25.

Главным критерием оценки результатов диффузии *in vitro* при использовании синтетической и биологической тест-систем служило количество аминодигидрофталазиндиона натрия, вышедшего из ТТС и прошедшего в приемную камеру диффузионной ячейки через мембрану или кожу.

На первом этапе было проведено исследование выхода АДФН из эмульсионных ТТС шести различных составов через мембрану Strat-M за 24 часа аппликации (таблица 26). Каждая ТТС содержала 4,6 мг лекарственного вещества.

Таблица 25
Составы эмульсионных композиций, содержащих
аминодигидрофтолазиндион натрия

| Компоненты эмульсионной композиции | Номер эмульсионной композиции | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Водная фаза | Галавит® | + | + | + | + | + |
| | Вода | + | | | | |
| | 0,9% раствор натрия хлорида | | + | + | + | + |
| Масляная фаза | Додецилсульфат натрия | + | + | + | + | + |
| | Масло абрикосовых ядер | + | + | + | + | + |
| | α-токоферола ацетат | + | + | + | + | + |
| | Докузат натрия | + | + | + | + | + |
| | Декаглин ПР-20 | + | + | + | + | + |
| | Ланолин | | + | + | + | |
| | Цетиловый спирт | | | + | | + |

Таблица 26
Количественный выход аминодигидрофалазидина натрия из эмульсионных трансдермальных терапевтических систем через мембрану Strat-M (n=15)

| Номер эмульсионной композиции | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|----------|----------|----------|---------|----------|----------|
| Количество лекарственного вещества, прошедшего через мембрану | 1,37 | 1,43 | 0,90 | 0,40 | 0,60 | 0,90 |
| %* | 29,8±7,1 | 31,0±5,6 | 19,0±4,0 | 8,0±2,1 | 14,0±3,7 | 20,0±5,2 |

*Количество лекарственного вещества (%) от начального содержания в ТТС

Как видно из таблицы 26 из ТТС АДФН с составами № 1 и № 2 в приемные камеры диффузионных ячеек через мембрану перешло примерно 30% лекарственного вещества от начального содержания в ТТС. Данный результат является хорошим показателем выхода ЛВ для трансдермальных систем доставки. При исследовании других составов результат диффузии составил от 8% до 20%.

В соответствии с выбранным критерием оценки из шести эмульсионных композиций были отобраны две для дальнейших испытаний на биологической тест-системе.

В каждом эксперименте по изучению диффузии через неконсервированную кожу кролика *in vitro* исследовали по 5 образцов ТТС одного состава. Для каждого состава ТТС было проведено по 3 эксперимента.

В таблице 27 представлены результаты расчета массы лекарственного вещества, прошедшего через кожу за 24 часа аппликации ТТС.

Таблица 27

Количественный выход аминодигидрофалазиндиона натрия из эмульсионных трансдермальных терапевтических систем *in vitro*

| Номер эмульсионной композиции | Масса, мг (n=5) | | | Средняя масса ЛВ, мг (n=15) | Количество ЛВ, прошедшее через кожу, % |
|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------------------------|--|
| | Номер эксперимента | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| №1 | 2,7 ± 0,3 | 3,3 ± 0,5 | 3,2 ± 0,3 | 3,1 ± 0,4 | 58–71 |
| №2 | 2,1 ± 0,1 | 2,3 ± 0,4 | 1,8 ± 0,6 | 2,1 ± 0,4 | 39–50 |
| Уровень значимости | p<0,01 | p<0,05 | p<0,01 | | |

Как видно из таблицы 27, в трех экспериментах с использованием кожных лоскутов трех кроликов масса АДФН, диффундировавшего через кожу из ТТС с эмульсией № 1 достоверно

больше, чем для ТТС с эмульсией № 2. Масса ЛВ, прошедшего через кожу из ТТС за 24 часа аппликации, для эмульсии № 1 составила 58–71% от начального количества ЛВ в ТТС и 39–50% для эмульсии № 2. Учитывая собственный многолетний опыт работы в области создания и исследования трансдермальных систем доставки, можно отметить, что такие показатели диффузии ЛВ из ТТС через неконсервированную кожу кролика *in vitro* являются очень высокими.

На рисунке 38 представлены графики зависимости количества лекарственного вещества, прошедшего через неконсервированную кожу кролика из ТТС с эмульсионными композициями № 1 и № 2, от времени аппликации.

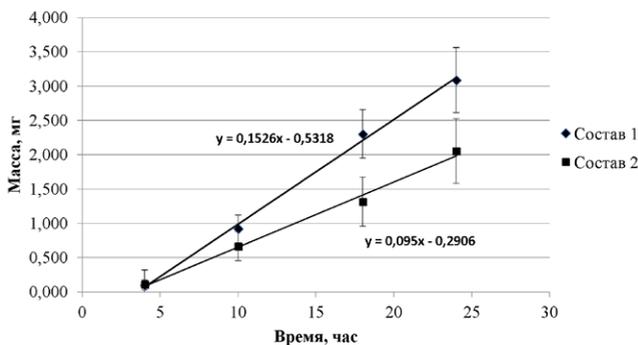


Рис. 38. Динамика диффузии аминодигидрофталазиндиона натрия через неконсервированную кожу кролика *in vitro*

Скорость накопления АДФН в приемной камере диффузионной ячейки (см. рисунок 38) остается постоянной как для первого, так и для второго состава ТТС на протяжении всего эксперимента. Средняя скорость диффузии ЛВ через кожу для состава № 1 равна 0,153 мг/час, а для состава № 2 0,095 мг/час. При такой скорости диффузии АДФН из ТТС площадью 1 см² в приемную камеру ячейки поступает в среднем 3,1 ± 0,4 мг и 2,1 ± 0,4 мг лекарственного вещества для составов № 1 и № 2 соответственно.

Следует отметить, что использование неконсервированной кожи кролика в отличие от синтетической тест-системы позволило выявить различие в скорости диффузии ЛВ из ТТС двух составов.

Таким образом, при скрининговой оценке новых рецептур для трансдермальных систем доставки предлагается использовать синтетическую тест-систему, представленную мембраной Strat-M. В данной работе это позволило нам из шести исследуемых составов эмульсионных композиций для ТТС выбрать лучшие два с практически одинаковыми показателями диффузии аминодигидрофталазиндиона натрия для дальнейшего исследования на биологической тест-системе.

Использование лоскута неконсервированной кожи кролика позволило выявить достоверно значимую разницу в показателях диффузии ЛВ из ТТС аминодигидрофталазиндиона натрия между двумя отобранными составами.

Последовательное использование синтетической и биологической тест-систем на начальных стадиях разработки трансдермальных систем доставки дает возможность значительно сократить трудоемкость и расходы доклинических исследований.

Для высокомолекулярных ЛВ, таких как белки и пептиды, бывает недостаточно применение только химических усилителей переноса через кожу. Для них многие исследователи используют различные физические воздействия на кожу.

Нередко при разработке трансдермальных терапевтических систем применяют комплексные подходы для усиления проницаемости кожи и, как следствие, увеличения скорости диффузии лекарственного вещества. Это может быть, например, совместное использование какого-либо устройства, которое воздействует непосредственно на роговой слой кожи, и различных композиций, содержащих усилители переноса лекарственного вещества.

5.4. Пример физического способа повышения чрескожной диффузии лекарственного вещества

Для демонстрации возможности усиления диффузии ЛВ с помощью физических методов рассмотрим результаты воздействия на кожу микроигл на примере эмульсионной ТТС инсулина.

Разработка конструкции ТТС с полыми микроиглами является сложной и затратной задачей. В связи с этим авторами на первом этапе было предложено использовать модельную систему, состоящую из двух частей: ТТС с лекарственным веществом и аппликатор с микроиглами, который представлен на рисунке 39 слева.

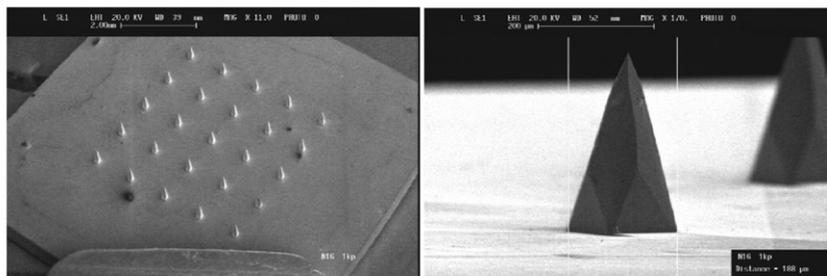


Рис. 39. Микрофотография кремниевых игл для трансдермальных терапевтических систем: слева аппликатор с микроиглами, справа отдельная микроигла

Аппликаторы представляли собой кремниевые пластины размером 10x10 мм² с кремниевыми непольными микроиглами с защитным слоем из нитрида кремния (толщина слоя Si₃N₄–0,11 мкм) (рисунок 39).

Микроиглы были изготовлены в Научно-исследовательском институте физических проблем им. Ф. В. Лукина (г. Зеленоград) с использованием микроэлектромеханических технологий. В качестве исходного материала использовали кремниевую заготовку диаметром 100 мм, на которой фотолитографией формировали топографию, в зависимости от задаваемой высоты микроигл и проводили

анизотропное травление в щелочном растворе. Полученную кремниевую заготовку с микроиглами разрезали на пластины нужного размера [268].

В экспериментах были использованы иглы длиной 40 мкм и 150 мкм. Расстояние между микроиглами на планшете в первом случае составило 250 мкм, а во втором случае – 500 мкм. Схема эксперимента заключалась в следующем: на лоскут выделенной кожи кролика накладывали планшет с микроиглами, затем закрепляли между фланцами донорской и приемной камер диффузионной ячейки. Через определенное время планшет с иглами удаляли и на кожу накладывали эмульсионную ТТС инсулина. Далее в ячейке Франца измеряли количество диффундировавшего ЛВ через неконсервированную кожу кролика.

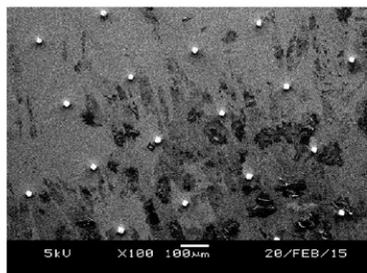
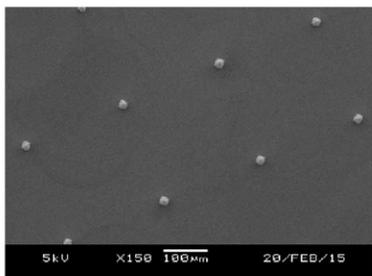
Как известно, кремневые микроиглы достаточно хрупкие, поэтому существовала опасность закрытия микроканалов в коже отломившимися при контакте концами микроигл. Методом электронной сканирующей микроскопии были проведены исследования целостности микроигл после использования.

Исследование поверхности аппликатора с микроиглами проводили на сканирующем электронном микроскопе “JEOL JSM-T330” (JEOL, Япония) при увеличении 1000 и ускоряющем напряжении 5 кВ. Токопроводящее покрытие получали методом ионного напыления на установке JFC-1100 (JEOL, Япония).

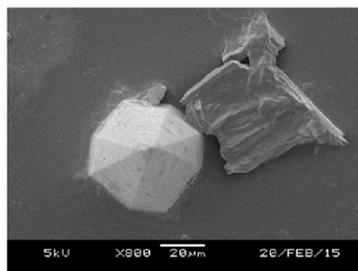
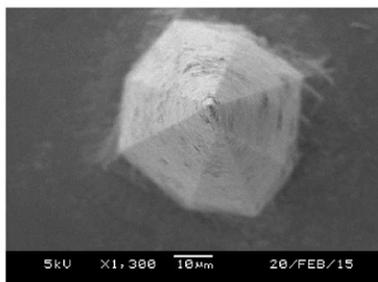
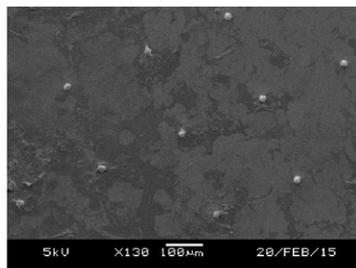
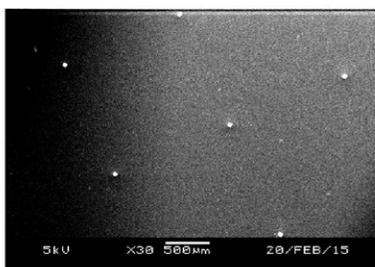
Данные исследования показали, что микроиглы после аппликации в течение 1 часа полностью сохраняют свою форму. На рисунке 40 представлены микрофотографии планшета с микроиглами до и после аппликации на неконсервированную кожу кролика.

Было оценено влияние времени предварительной аппликации микроигл на диффузию инсулина из ТТС через неконсервированную кожу кролика *in vitro* [268]. Каждая ТТС содержала 50 Ед гормона. Результаты данного эксперимента представлены в таблице 28.

Микроиглы размером 150 мкм



Микроиглы размером 40 мкм



а)

б)

Рис. 40. Микрофотографии фрагментов планшетов с микроиголами, а также отдельная игла: а) до эксперимента, б) после эксперимента

Таблица 28

Исследование диффузии инсулина из лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы при различном времени воздействия микроигл на кожу

| Время воздействия микроигл | Масса инсулина, прошедшего через кожу за 24 часа, мкг (n=5) |
|----------------------------|---|
| без микроигл | 160,2 ± 78,0 |
| 15 мин | 158,2 ± 54,0 |
| 30 мин | 225,7 ± 64,8 |
| 1 час | 313,0 ± 66,0 |
| 2 часа | 345,0 ± 74,3 |

Накожная аппликация микроигл в течение 15 мин. не повлияла на количество гормона, прошедшего через неконсервированную кожу кролика *in vitro*. С увеличением времени воздействия микроигл количество протифундировавшего инсулина начинает возрастать с 225,7 ± 64,8 мкг для 30-минутной аппликации до 345,0 ± 74,3 мкг для 2-часовой.

Один и два часа предварительного воздействия микроигл одинаково влияют на диффузию инсулина из ТТС через кожу. Между значениями массы гормона, прошедшего через кожу после одной и двухчасовой аппликации микроигл (соответственно, 313,0 ± 66,0 мкг и 345,0 ± 74,3 мкг) нет статистически достоверного отличия ($p > 0,5$), в то время как увеличение массы протифундировавшего ЛВ по сравнению с контролем достоверно.

При проведении дальнейших экспериментов *in vitro* было выбрано время воздействия микроигл на кожу кролика равное 1 часу.

На рисунке 41 представлена динамика выхода инсулина *in vitro* из ТТС через неконсервированную кожу в течение 20 часов после предварительного воздействия на нее аппликатора с микроиглами длиной 40 мкм и 150 мкм в течение 1 ч. В качестве контроля

использовали образцы растворов из приемных камер ячеек Франца после диффузии инсулина из ТТС через неконсервированную кожу без предварительной аппликации микроигл.

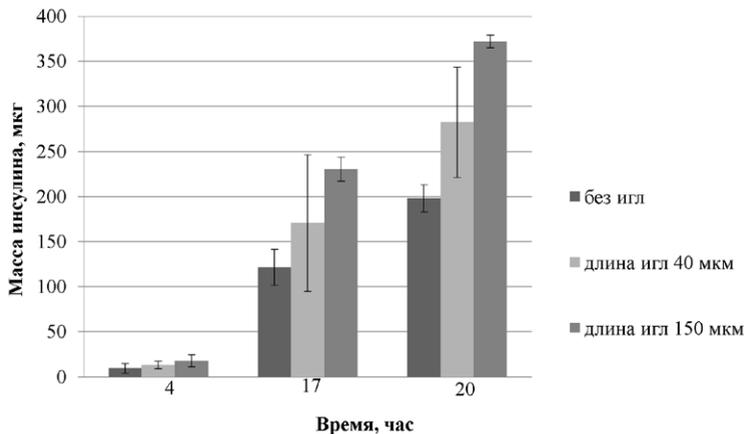


Рис. 41. Динамика выхода инсулина из трансдермальных терапевтических систем через неконсервированную кожу кролика *in vitro*

Из представленных диаграмм следует, что через 4 ч от начала эксперимента масса прошедшего через кожу инсулина после предварительной аппликации микроигл длиной 40 мкм составляет $13,4 \pm 4,3$ мкг, что в 1,5 раза больше, чем в контрольных образцах ($9,6 \pm 5,3$ мкг, $p < 0,5$). Через 17 часов и 20 часов масса инсулина в системе с использованием таких микроигл составляет $170,7 \pm 75,7$ мкг и $282,5 \pm 61,1$ мкг, соответственно, что в 1,4 раза больше, чем в системе без игл ($p < 0,5$).

При этом отметим, что увеличение длины микроигл еще более усиливает диффузию инсулина. При аппликации микроигл длиной 150 мкм количество продиффундировавшего гормона составляет $17,9 \pm 8,6$ мкг, $230,4 \pm 13,2$ мкг и $372,3 \pm 7$ мкг, через 4, 17 и 20 часов соответственно. Это примерно в 1,9 раз больше по сравнению с ТТС без использования микроигл.

Проведенные модельные эксперименты показали, что предварительная аппликация микроигл повышает диффузию инсулина через кожу *in vitro*, при этом сформированные в роговом слое каналы сохраняют свою способность усиливать диффузию инсулина в течение 20 часов.

ГЛАВА 6.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ

Н. В. Перова, Е. Г. Кузнецова, В. И. Севастьянов

Разработка системы чрескожной доставки – сложный и длительный процесс, включающий в себя не только поиски состава, конструкции, технологических решений, но и проведение различных исследований по безопасности применения разрабатываемого лекарственного средства и оценки его функциональных свойств. Такие исследования включают в себя изучение биологического действия, фармакокинетики и функциональной активности разработанной системы чрескожной доставки в составе ТТС.

Объем проводимых исследований должен определяться требованиями соответствующего раздела Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств в зависимости от того, к какой фармакотерапевтической группе относится активный компонент [269]. Гарантировать безопасность и эффективность применения конкретного препарата можно только после тщательного изучения фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственного средства, обусловленных физико-химическими свойствами молекулы действующего вещества [270].

Так как создание ТТС того или иного лекарственного вещества, как правило, связано с разработкой нового способа введения уже имеющегося лекарственного средства, то известны результаты влияния активной субстанции на организм и определены терапевтически эффективные концентрации вещества в крови. Таким образом, функциональные свойства разработанной системы чрескожной доставки в составе ТТС можно подтверждать результатами фармакокинетики лекарственного вещества в крови животного *in vivo* или изучением специфической фармакологической активности на экспериментальных моделях в сравнении с традиционными способами введения.

При проведении доклинических исследований трансдермальных терапевтических систем при разработке схемы применения лекарственной формы необходимо учитывать возможное накопление и остаточное количество лекарственного вещества в слоях кожи в концентрациях, оказывающих терапевтическое действие.

На рисунке 42 представлена блок-схема исследования разработанных систем чрескожной доставки *in vivo*.



Рис. 42. Схема исследований *in vivo* разработанных систем чрескожной доставки

Исследования биологического действия разработанных систем чрескожной доставки в составе трансдермальных лекарственных форм проводят в соответствии с ГОСТ ISO 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий» Часть 10 – Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия и Часть 11 – Исследование общетоксического действия. Исследования включают в себя оценку острой и субхронической токсичности, а также местнораздражающего действия.

Исследования острой токсичности на животных обязательны для всех новых лекарственных препаратов. Острая токсичность – это токсическое действие вещества, введенного в однократной дозе или в многократных дозах в течение не более 24 ч, которое может выражаться в расстройстве физиологических функций или

нарушении морфологии органов экспериментальных животных, а также гибели животного [271]. Исследование острой токсичности лекарственной формы оценивают на двух видах животных обоих полов [269, 272, 273]. Сведения, получаемые по результатам таких исследований, используют для предварительного выяснения органов-мишеней токсичности и иногда для выявления отсроченной токсичности. Исследования острой токсичности также могут содействовать в выборе начальных доз в исследованиях I фазы у человека.

Так как в работе авторы разрабатывали системы чрескожной доставки для лекарственных веществ с уже известными терапевтическими концентрациями, то исследования острой токсичности не проводили.

Биосовместимость системы чрескожной доставки в значительной степени зависит от входящих в ее состав вспомогательных веществ, которые порой могут составлять до 99% и более состава лекарственной формы. В соответствии с современными представлениями состав вспомогательных веществ может обуславливать не только профиль эффективности лекарственного препарата, но и профиль безопасности его медицинского применения. Объем требований токсикологических исследований лекарственного средства включает изучение общетоксических свойств вспомогательных веществ и их специфической токсичности.

Изменение отношения к статусу вспомогательных веществ обусловило изменение уровня требований к их доклиническому изучению. С точки зрения риска медицинского применения оценивается безопасность использования вспомогательных веществ предлагаемым способом введения. Не допускается их влияние на основное терапевтическое действие препарата, а также способность в используемом количестве оказывать токсическое или местно-раздражающее действие [274].

В качестве примера приводятся результаты испытаний биологического действия, полученные авторами для полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки в составе ТТС без лекарственных веществ (полимерная и эмульсионная ТТС плацебо).

6.1. Исследование субхронической токсичности

Субхроническая токсичность – это совокупность токсических эффектов, вызываемых повторным введением того или иного токсического вещества в одинаковой дозе в течение определенного периода времени.

Исследование токсического действия вспомогательных веществ СЧД в составе ТТС на системы организма и внутренние органы животных при их многократном аппликационном применении было проведено в работе на двух видах животных [269]:

- крысы аутбредные (самцы), вес 230–250 г,
- кролики (самцы), порода: Новозеландский белый, вес 2200–2500 г.

Животные были получены из питомника ООО «КролИнфо» Орехово-Зуевский район, деревня Новая. Карантин для крыс составлял 14 дней, для кроликов 21 день. Во время этого периода все животные оставались здоровыми. Микробиологический статус кормов для животных соответствовал «Ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных» и не оказывает негативного влияния на результаты проводимого теста. Животные получали корм без ограничения, лишали корма только на ночь перед взвешиванием и эвтаназией. Микробиологический статус воды соответствовал СанПиН 2.1.4.1074–01 «Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения». Доступ к воде не ограничивался.

Для субхронического эксперимента было изготовлено 182 лабораторных образца ТТС плацебо с полимерной системой чрескожной доставки и столько же образцов ТТС плацебо с эмульсионной. Составы ТТС плацебо представлены в таблицах 29 и 30.

При проведении исследования животные были рандомизированы по группам. В качестве критерия отбора принималась масса тела. При этом индивидуальное значение массы не должно было отклоняться от среднего более чем на 10%. Были сформированы три группы (контрольная и две опытные) крыс по 10 голов в каждой и три аналогичные группы кроликов по 3 головы в каждой. В течение 14 суток ежедневно животным опытных групп на заранее

выбранный участок спины наклеивали ТТС плацебо площадью 10 см². В качестве контрольных групп были использованы интактные животные (крысы и кролики).

Таблица 29
Состав полимерной трансдермальной терапевтической системы плацебо

| Компоненты | Количество, г |
|--|---------------|
| – Активное лекарственное вещество | – |
| – «Композиция акриловая адгезивная для трансдермальных терапевтических систем» | 0,8 0,7 |
| – спирт этиловый | |
| – 9,8% раствор альфа-токоферола ацетата в масле ядер косточек абрикоса | 0,04 |

Таблица 30
Состав эмульсионной трансдермальной терапевтической системы плацебо

| Компоненты | Количество, г |
|--|-------------------------|
| Активное лекарственное вещество | – |
| Композиция эмульсионная, в том числе вспомогательные вещества: | 0,989 |
| – 9,8% раствор альфа-токоферола ацетата в масле ядер косточек абрикоса | 0,325 |
| – диоктилсульфосукцинат натрия | |
| – полиглицерил-6 полирицинолеат (Decaglyn PR-20) | 0,057 |
| – водный экстракт коры дуба | |
| – гидрокарбонат натрия | 0,025 0,572 0,010 |

В течение исследования ежедневно утром и во второй половине дня вели наблюдение за каждым животным. При осмотре оценивали: выживаемость, внешний вид, состояние шерстного покрова, глаз, носа, характер дыхания, поведение (возбудимость, агрессивность), реакцию на внешние раздражители, болевую реакцию, потребление корма и воды, количество и консистенцию фекальных масс, цвет мочи.

До начала применения ТТС плацебо (фон) и в конце исследования регистрировали следующие показатели:

- масса тела;
- потребление корма и воды;
- температура (измеряли ректально с помощью электрического медицинского термометра ТПЭМ-1);
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- биохимическое исследование мочи.

Забор крови производили из хвостовой вены крысы и из краевой вены уха кролика после 18 часов голодания. Исследования крови проводили на гематологическом анализаторе Mindray BC-2800-vet (Mindray, Китай), на биохимических фотометрах Stat Fax 1904+ и Stat Fax 4500+ (Awareness Technology Inc., США) с использованием стандартных наборов реагентов UTS (ООО «Биосенсор АН», Россия и Ольвекс Диагностикум, Россия).

Анализ мочи проводили на анализаторе Урискан Оптима (YD Diagnostics, Южная Корея) с помощью полосок Uriscan.

Животных из эксперимента выводили (наркотизировали ингаляционно диэтиловым эфиром) через сутки после открепления последней ТТС плацебо с дальнейшим макроскопическим, морфометрическим исследованием органов и тканей.

Перечень органов, подлежащих макроскопическому исследованию: кожа, лимфатические узлы, аорта, сердце, гортань, трахея, легкие, тимус, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник, печень, поджелудочная железа, селезенка, почки, надпочечники, мочевой пузырь, семенники, подчелюстная слюнная железа с лимфатическими узлами, щитовидная железа, головной мозг.

Определяли массу сердца, легких, тимуса, печени, селезенки, почек, головного мозга, семенников.

Морфометрическую оценку параметров органов животных осуществляли с помощью весов Shinko AJ-1200CE (Shinko Denshi CO. Ltd, Япония) с вычислением относительной массы органов и их стандартных отклонений.

На протяжении исследования все животные оставались живы. В контрольных группах и в группах, получавших ТТС плацебо, животные выглядели здоровыми, охотно поедали корм, реагировали на внешние раздражители, проявляли интерес к людям. Мышечный тонус не отличался повышенной возбудимостью. Как крысы, так и кролики истощением не страдали. Шерстный покров густой, ровный и блестящий, без изменения естественного цвета, плотно прилегал к поверхности тела, выпадения или ломкости шерсти не выявлено. Область живота в объеме не увеличена. Дыхание ровное, обычного ритма. Слюноотделение без патологии. Ушные раковины розового цвета без корок, не воспалены, подергиваний не замечено. Зубы обычного цвета, поломок не наблюдалось. Цвет мочи, желудочно-кишечные показатели, мышечный тонус, рефлексы соответствовали физиологической норме. Помутнения роговицы, слезотечения или каких-либо патологических признаков со стороны глаз не отмечено. Зоосоциальное поведение не отличалось от контрольных животных.

Результаты взвешивания животных показали, что масса тела крыс и кроликов, получавших ТТС плацебо, на протяжении исследования была сопоставима с массой тела у животных контрольных групп. Ректальная температура у всех животных практически не изменялась после нанесения ТТС плацебо. Количество съедаемого корма и выпиваемой воды также оставалось прежним после применения исследуемых ТТС плацебо.

Результаты проведенных исследований показали, что 14-дневные аппликации ТТС плацебо не повлияли на показатели крови в организме крыс (таблица 31) и кроликов (таблица 32).

Таблица 31
Средние показатели клинического анализа крови крыс

| Срок, сутки | Группы | | |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Контроль | Эмульсионная ТТС плацебо | Полимерная ТТС плацебо |
| Эритроциты, 10¹²/л | | | |
| Фон | 7,96±0,04 | 8,08±0,33 | 8,32±2,94 |
| 14 | 8,18±0,36 | 8,15±0,36 | 8,13±1,28 |
| Тромбоциты, 10⁹/л | | | |
| Фон | 586,2±21,2 | 577,0±17,9 | 586,7±60,90 |
| 14 | 581,7±22,4 | 578,6±20,6 | 598,6±38,82 |
| Гематокрит, % | | | |
| Фон | 40,2±3,5 | 40,1±3,1 | 40,7±3,27 |
| 14 | 39,4±2,3 | 39,7±1,7 | 40,9±0,81 |
| Гемоглобин, г/л | | | |
| Фон | 158,5±7,2 | 158,8±6,1 | 156,8±19,33 |
| 14 | 155,3±7,1 | 155,4±7,0 | 158,5±2,01 |
| Лейкоциты, 10⁹/л | | | |
| Фон | 9,9±1,7 | 10,2±1,6 | 10,8±1,33 |
| 14 | 10,5±1,2 | 10,2±1,4 | 10,7±1,92 |
| Лимфоциты, % | | | |
| Фон | 63,3±3,2 | 63,4±3,4 | 63,2±1,55 |
| 14 | 63,9±2,9 | 64,7±3,4 | 63,6±0,89 |
| Моноциты, % | | | |
| Фон | 8,2±0,6 | 8,5±0,5 | 8,6±0,46 |
| 14 | 8,2±0,5 | 8,3±0,3 | 8,4±0,51 |
| Гранулоциты, % | | | |
| Фон | 18,79±1,80 | 19,26±1,30 | 20,34±1,43 |
| 14 | 19,67±1,50 | 20,48±1,9 | 20,50±2,88 |

Таблица 32

Средние показатели клинического анализа крови кроликов

| Срок, сутки | Группы | | |
|---|-------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Контроль | Эмульсионная ТТС плацебо | Полимерная ТТС плацебо |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | | | |
| Фон | 6,82±0,03 | 6,70±0,08 | 6,62±0,18 |
| 14 | 6,80±0,20 | 6,70±0,06 | 6,81±0,34 |
| Тромбоциты, $10^9/л$ | | | |
| Фон | 269,27±3,78 | 271,00±6,32 | 264,32±29,47 |
| 14 | 271,43±2,39 | 270,58±4,42 | 267,54±16,08 |
| Гематокрит, % | | | |
| Фон | 41,74±1,09 | 41,68±0,86 | 41,58±1,71 |
| 14 | 41,68±0,57 | 41,70±0,51 | 41,74±1,25 |
| Гемоглобин, г/л | | | |
| Фон | 142,89±2,07 | 142,88±1,83 | 143,04±4,42 |
| 14 | 143,14±1,89 | 143,06±0,84 | 142,56±1,56 |
| Лейкоциты, $10^9/л$ | | | |
| Фон | 6,97±0,56 | 6,73±0,74 | 7,00±1,00 |
| 14 | 6,90±0,49 | 6,63±0,58 | 6,77±0,30 |
| Лимфоциты, % | | | |
| Фон | 69,52±1,78 | 70,68±1,64 | 70,44±2,29 |
| 14 | 69,86±1,55 | 70,30±1,82 | 67,55±2,78 |
| Моноциты, % | | | |
| Фон | 9,00±0,21 | 8,97±0,26 | 9,21±0,38 |
| 14 | 9,05±0,28 | 8,97±0,04 | 9,06±0,89 |
| Гранулоциты, % | | | |
| Фон | 21,28±1,16 | 20,98±1,79 | 20,54±1,91 |
| 14 | 21,05±0,89 | 21,25±1,51 | 23,31±2,33 |

Для выявления возможного повреждающего воздействия ТТС плацебо на печень, сердечную мышцу и костную ткань в сыворотке крови животных определяли активность билирубина, аспартат- и аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

Таблица 33
**Средние показатели активности ферментов крови
и содержания билирубина у крыс**

| Срок, сутки | Группы | | |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------|------------------------|
| | Контроль | Эмульсионная ТТС плацебо | Полимерная ТТС плацебо |
| Аланинаминотрансфераза, Е/л | | | |
| Фон | 32,8±1,5 | 32,4±1,8 | 32,6±1,2 |
| 14 | 33,2±1,8 | 32,6±1,8 | 33,2±1,3 |
| Аспаратаминотрансфераза, Е/л | | | |
| Фон | 101,7±3,1 | 103,3±3,1 | 103,4±2,1 |
| 14 | 103,5±3,2 | 102,2±2,5 | 102,9±3,0 |
| Щелочная фосфатаза, Е/л | | | |
| Фон | 260,3±19,5 | 255,3±16,4 | 258,3±16,5 |
| 14 | 259,5±18,1 | 250,3±16,8 | 259,6±17,0 |
| Лактатдегидрогеназа, Е/л | | | |
| Фон | 389,76±12,42 | 390,14±12,49 | 387,76±13,48 |
| 14 | 375,95±16,33 | 372,18±15,74 | 385,84±14,33 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | | | |
| Фон | 0,90±0,01 | 0,90±0,01 | 0,90±0,02 |
| 14 | 0,91±0,01 | 0,92±0,01 | 0,91±0,01 |

Исследование активности ферментов в сыворотке крови крыс и кроликов не выявило изменений, как у опытных, так и у контрольных животных (таблицы 33, 34).

Таблица 34

**Средние показатели активности ферментов крови
и содержание билирубина у кроликов**

| Срок, сутки | Группы | | |
|------------------------------------|-------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Контроль | Эмульсионная ТТС плацебо | Полимерная ТТС плацебо |
| Аланинаминотрансфераза, Е/л | | | |
| Фон | 25,19±0,56 | 25,13±0,38 | 24,91±0,27 |
| 14 | 25,01±0,33 | 25,03±0,68 | 25,15±0,33 |
| Аспартаминотрансфераза, Е/л | | | |
| Фон | 37,40±2,19 | 37,61±0,76 | 33,45±1,10 |
| 14 | 37,34±1,65 | 37,87±0,30 | 34,71±0,56 |
| Щелочная фосфатаза, Е/л | | | |
| Фон | 269,41±5,53 | 273,00±6,29 | 270,14±5,44 |
| 14 | 265,27±4,95 | 270,00±1,65 | 267,50±3,22 |
| Лактатдегидрогеназа, Е/л | | | |
| Фон | 198,07±4,65 | 200,38±10,22 | 206,62±15,33 |
| 14 | 198,78±3,18 | 201,16±8,76 | 209,90±20,70 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | | | |
| Фон | 0,99±0,08 | 1,00±0,10 | 1,12±0,03 |
| 14 | 0,97±0,03 | 0,98±0,06 | 1,13±0,07 |

Следует отметить, что накожные аппликации ТТС плацебо не изменили показателей углеводного, липидного, минерального, водно-солевого и белкового обмена в организме животных при аппликации ТТС плацебо.

Исследования показателей мочи не выявили каких-либо изменений со стороны выделительной функции почек после нанесения ТТС плацебо крысам и кроликам (таблица 35 и 36). Белок, глюкоза, билирубин, уробилиноген, нитриты, кетоновые тела, лейкоциты и аскорбиновая кислота в моче животных отсутствовали.

Таблица 35
Результаты анализа мочи крыс

| Срок, сутки | Группы | | |
|---------------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Контроль | Эмульсионная ТТС плацебо | Полимерная ТТС плацебо |
| pH | | | |
| Фон | 6,92±0,08 | 6,91±0,11 | 6,92±0,01 |
| 14 | 6,92±0,07 | 6,91±0,10 | 6,86±1,00 |
| Удельный вес | | | |
| Фон | 1,019±0,0032 | 1,019±0,0036 | 1,010±0,0089 |
| 14 | 1,019±0,0027 | 1,019±0,0026 | 1,010±0,0010 |

Таблица 36
Результаты анализа мочи кроликов

| Срок, сутки | Группы | | |
|---------------------|-------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Контроль | Эмульсионная ТТС плацебо | Полимерная ТТС плацебо |
| pH | | | |
| Фон | 7,49±0,05 | 7,71±0,25 | 7,45±0,15 |
| 14 | 7,56±0,07 | 7,58±0,08 | 7,54±0,20 |
| Удельный вес | | | |
| Фон | 1,018±0,003 | 1,018±0,002 | 1,018±0,002 |
| 14 | 1,019±0,002 | 1,019±0,002 | 1,020±0,003 |

При макроскопическом исследовании не установлено влияния ТТС плацебо на состояние внутренних органов, различий между контрольной и опытной группами не обнаружено. Проведенный морфометрический анализ органов крыс и кроликов не выявил достоверных изменений массы внутренних органов в опытных группах относительно контроля.

Таким образом, проведенные исследования лабораторных образцов полимерной и эмульсионной ТТС плацебо в сравнении с группами интактных животных показали, что их непрерывная 14-дневная

аппликация не вызывает нарушений функционального состояния основных органов и систем организма как крыс, так и кроликов.

6.2. Оценка раздражающего действия

Накожная длительная (более 24 часов) аппликация трансдермальной терапевтической системы может вызывать местное раздражение кожи.

Место аппликации полимерной и эмульсионной ТТС плацебо на местнораздражающее действие оценивали визуально согласно ГОСТ ISO 1099–10 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий» Часть 10 – Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия.

Кролики являются стандартными объектами по исследованию раздражающего действия. Использовали половозрелых молодых кроликов породы Новозеландские белые весом от 2 до 3,7 кг только со здоровой кожей. Было две группы животных по 3 кролика в каждой для аппликации полимерной и эмульсионной ТТС плацебо. За сутки до проведения исследований выстригали шерсть на участках площадью примерно 10x10 см² по обеим сторонам спины. Аппликацию двух образцов ТТС плацебо размером 2,5x4,0 см² производили на кожу спины кролика с каждой стороны позвоночника и фиксировали повязкой. Через 24 часа снимали повязку и ТТС плацебо, отмечали положения участков аппликации и протирали их теплой водой.

Регистрировали состояние каждого участка кожи, на который производили аппликацию, через 1, 24, 48 и 72 ч после удаления образцов. Оценка степени кожной реакции кроликов представлена в таблице 37.

Таблица 37

**Раздражающее действие полимерной и эмульсионной
трансдермальной терапевтической системы плацебо
на кожу лабораторных животных**

| Ком- по- ненты | Количе- ство, г | Время после открепления трансдермальной терапевтической системы плацебо | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|---|---|------|---|------|---|------|---|
| | | 1 ч | | 24 ч | | 48 ч | | 72 ч | |
| полимерная | 1 | 0* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| эмульсионная | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Примечание:

0 – отсутствие раздражения,

1 – слегка заметная эритема.

Из таблицы 37 видно, что только у одного из трех кроликов через час после открепления эмульсионной ТТС плацебо была обнаружена слегка заметная эритема на обеих областях аппликации. Однако в последующие сутки эти признаки раздражения исчезли. У всех животных после открепления полимерной ТТС плацебо кожа в месте аппликации оставалась неповрежденной на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что аппликация полимерной и эмульсионной ТТС плацебо не вызывает раздражающего действия на кожу кроликов.

ГЛАВА 7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

*Л. А. Саломатина, Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева,
Ю. Б. Басок, В. А. Рыжикова*

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связь с белками, распределение и выведение ЛВ [154].

Результаты исследования фармакокинетики лекарственных веществ при использовании ТТС являются важной частью доклинических испытаний. Они дают представление о чрескожном поступлении ЛВ в организм, подтверждая и дополняя ранее проведенные исследования *in vitro*. Кроме того, по результатам экспериментального изучения фармакокинетики можно рассчитать концентрацию лекарственного вещества в крови (плазме) человека и, таким образом, выбрать ориентировочную схему дозирования, которая должна быть затем уточнена в ходе клинических испытаний [271].

Важнейшим элементом фармакокинетического изучения ЛВ является исследование динамики изменения его концентрации в крови. Уровень лекарственного вещества в крови определяется соотношением двух противоположно направленных процессов – подачи вещества из трансдермальной системы доставки в кровотоки и очищение его от препарата. Поступление ЛВ из ТТС в организм характеризуется тремя этапами, следующими друг за другом. Первый этап заключается в возрастании концентрации лекарственного вещества в крови от нуля до некоторой величины, превышающей минимальную терапевтическую концентрацию, но не достигающей уровня, когда проявляются токсические эффекты. Затем уровень ЛВ в крови становится примерно постоянным, так как его подача и его клиренс уравниваются друг друга. Через определенное время вследствие уменьшения градиента концентрации ЛВ его уровень

в крови начинает снижаться. Клиренс начинает преобладать, и концентрация препарата в крови падает в итоге до нуля [271].

Для получения информации о количестве поступившего в кровь препарата и выведении его из организма, определяют содержание лекарственного средства в плазме в течение определенного промежутка времени. При этом используют различные методы, обеспечивающие возможность уверенного слежения за концентрацией лекарственного вещества при выбранных условиях фармакокинетического эксперимента и отвечающие общим требованиям избирательности, точности и воспроизводимости [154]. Это могут быть такие методы, как высокоэффективная жидкостная или газовая хроматография, радиоиммунный и иммуноферментный анализ, спектрофотометрический метод и т.д. На основании полученных данных строят фармакокинетическую кривую, откладывая на оси абсцисс время исследования, а на оси ординат – концентрацию ЛВ в плазме крови [154, 275–277].

Фармакокинетический метод исследования позволяет дать ряд количественных характеристик процессам всасывания, метаболизма, распределения и выведения ЛВ из организма. Для этого используют следующие фармакокинетические параметры [278]:

- $C_{\text{макс}}$ – максимальная концентрация (мкг/мл);
- $T_{\text{макс}}$ – время наступления максимальной концентрации (ч);
- AUC – суммарная площадь под кривой концентрации лекарственного препарата от момента его попадания в организм до полного удаления из него (ч·мкг/мл). Математически AUC представляет собой интеграл $C(t)$ от нуля до бесконечности по времени:

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt, \quad (12)$$

- AUMC – суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию ЛВ в организме от момента его попадания в организм до полного удаления из него (ч²·мкг/мл). Математически AUMC представляет собой интеграл от произведения времени на концентрацию $t \cdot C(t)$ от нуля до бесконечности по времени:

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot C \cdot dt, \quad (13)$$

▪ $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного препарата из организма, характеризующий скорость снижения концентрации ЛВ в исследуемых жидкостях и тканях (ч);

▪ MRT – среднее время удержания препарата в организме (ч), представляющее собой отношение:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}, \quad (14)$$

▪ β – константа скорости удаления молекул ЛВ из плазмы крови (константа скорости элиминации), представляющая собой суммарный результат элиминации почками и метаболизма в печени (ч⁻¹). Между $T_{1/2}$ и β существует простая связь, которая следует из уравнения:

$$\beta = \frac{1n 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}, \quad (15)$$

▪ Cl (клиренс) – объём плазмы или крови, полностью освобождающийся от ЛВ в единицу времени. Этот показатель количественно характеризует выведение препарата (мл/мин);

▪ V_d – кажущийся объём распределения – это гипотетический объём жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛВ (введённой дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови (л/кг);

▪ F – биодоступность – часть дозы ЛВ (в процентах), достигшая системного кровотока после внесосудистого введения. Существует «абсолютная биодоступность» лекарственной формы, которую определяют путём сравнения с биодоступностью после внутривенного введения, и «относительная биодоступность», которую определяют путём сравнения с биодоступностью другой лекарственной формы, введённой тем же или другим (но не внутривенным) путём. Биодоступность определяют по формулам:

$$\text{абсолютная биодоступность } F = \frac{AUC_{(\text{внесосудистый})} \times D_{(\text{В/В})}}{AUC_{(\text{В/В})} \times D_{(\text{внесосудистый})}}, \quad (16)$$

$$\text{относительная биодоступность } F = \frac{AUC_{(\text{новая форма})} \times D_{(\text{стандартная форма})}}{AUC_{(\text{стандартная форма})} \times D_{(\text{новая форма})}}, \quad (17)$$

где F – биодоступность, AUC – площадь под кинетической кривой, D – доза препарата [271, 278].

В настоящее время при расчете фармакокинетических параметров используют как модельные, так и модельно-независимые способы. В первом случае для описания концентрационных профилей ЛВ используют математические функции, вытекающие из той или иной конкретной модели, формализующей процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции вещества. Во втором случае обработка данных сводится к вычислению параметров по экспериментальным точкам «концентрация – время» с применением простейших математических средств (линейная регрессия, правило трапеций) без привлечения конкретной модели, описывающей фармакокинетические процессы [279]. Использование модельно-независимого способа позволяет упростить аналитическую работу исследователя.

При применении ТТС лекарственное вещество обнаруживается в крови спустя некоторое время после аппликации, которое может составлять от нескольких минут до нескольких часов, поэтому ТТС не могут служить средством скорой помощи [3, 280]. Например, для ТТС фентанила время задержки составило 2,25 часа [281], а для ТТС салбутамола 4,7 часа [282]. Такие лекарственные вещества как теноксикам, флурбипрофен, бупренорфин также определяются в крови спустя незначительное время после начала аппликации ТТС [283–285].

Действие лекарственных веществ при чрескожном введении продолжается в течение более длительного времени по сравнению с традиционными формами, что связано с возрастанием таких важных фармакокинетических параметров как $T_{1/2}$ и MRT . Например, длительность действия ТТС никотина составляет 16–24 часа, ТТС эстрадиола и клонидина – 24–96 часов, ТТС тестостерона и нитроглицерина – 24 часа, ТТС фентанила – 72 часа, ТТС оксibuтинина – 96 часов [286–295].

Применение систем чрескожной доставки обеспечивает постоянную концентрацию ЛВ в крови в течение длительного промежутка

времени благодаря непрерывному поступлению препарата во время аппликации ТТС, при этом, как правило, $C_{\text{макс}}$ ниже, чем при традиционных путях введения, а AUC и биодоступность такая же или выше [3].

Kim et al. проводили сравнительный фармакокинетический анализ ТТС теноксикама с пероральной формой. При пероральном введении данного ЛВ $C_{\text{макс}}$ была выше, $T_{\text{макс}}$ короче, а AUC меньше, чем при трансдермальном введении препарата. При этом ТТС, содержащая 4 мг теноксикама с площадью 20 см², поддерживала относительно постоянную концентрацию (2,1 нг/мл) препарата в крови в течение 84 часов [283]. Ye et al. сравнивали фармакокинетику гиперазина при трансдермальном и традиционном пероральном способе введения у собак. Было показано, что при использовании ТТС $T_{\text{макс}}$ (24 часа) длиннее, а $C_{\text{макс}}$ (3,4 нг/мл) ниже, чем при пероральном введении (3 часа и 9,8 нг/мл соответственно) [295]. Исследования фармакокинетики селегилина с участием 12 пациентов показало, что AUC при трансдермальном введении ЛВ в 50 раз больше, чем при его пероральном приёме [296]. Трансдермальное введение 10 мг селегилина обеспечивало высокую поддерживающую концентрацию препарата в крови в течение суток, тогда как пероральный приём 6 мг ЛВ приводил к появлению острого пика на фармакокинетической кривой в первый час после введения, после которого наблюдалось быстрое снижение концентрации. Биодоступность при использовании ТТС была равна 73%, а таблетированной формы – 4% [297]. Однако даже в случаях равенства AUC при использовании ТТС и традиционной лекарственной формы при аппликации резких флуктуаций концентрации ЛВ в системном кровотоке, в отличие от традиционного введения, не отмечают [298].

Заметим, что одним из фармакокинетических параметров при аппликации ТТС является снижение концентрации метаболитов за счёт обхода первичного метаболизма печени. Так концентрация изосорбита в плазме при использовании ТТС была выше, тогда как концентрация метаболитов была ниже, чем при приёме таблетированной формы [299]. В отличие от перорального приёма селегилина трансдермальное введение позволило обеспечить в крови

добровольцев высокий уровень ЛВ и более низкий уровень метаболитов N-десметилселегилина, L-амфетамина и L-метамфетамина в течение длительного времени [300].

Как правило, чрескожное введение характеризуется большей биодоступностью по сравнению с традиционными способами введения. При проведении сравнительного анализа фармакокинетики оксibuтинина, введённого в виде пролонгированной пероральной формы Ditropan XL с дозой 10 мг и в виде трансдермальной терапевтической системы Oxytrol, было показано, что биодоступность ТТС была выше, а образование метаболита ниже [301].

В некоторых случаях при применении ТТС отмечают снижение терапевтической дозы. Это было показано при исследовании фармакокинетики эстрадиола у пациентов при аппликации ТТС (15 мкг/день) и комбинированного перорального контрацептива (30 мкг/день): в первом случае рассчитанная площадь под кинетической кривой была выше [302]. Еще одним примером может служить исследование терапевтической системы Фенаперкутен®, где было показано, что после аппликации крысам ТТС в плазме крови наблюдались очень низкие концентрации феназепама, несопоставимые (в пересчете на одинаковую дозу) с концентрациями препарата после внутривенного и энтерального введения. В то же время регистрировался выраженный анксиолитический и слабый седативный эффект при отсутствии побочного миорелаксантного эффекта. Постоянный уровень концентраций феназепама в плазме крови после нанесения ТТС Фенаперкутен® наблюдался от 2 до 8 часов в соответствии с продолжительностью его анксиолитического действия [303].

Ниже представлены результаты собственных фармакокинетических исследований различных ТТС.

7.1. Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы хлорпропамида с полимерной системой чрескожной доставки

В качестве примера [304] приведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей крови при трансдермальном и пероральном введениях гипогликемического препарата хлорпропамид (производное сульфонилмочевины) кроликам породы «Шиншилла» массой от 2,75 до 3,25 кг.

Животные были разделены на две группы по 6 особей. Первой группе животных хлорпропамид вводили однократно перорально, второй – трансдермально (однократная аппликация). При трансдермальном и пероральном введениях дозы были одинаковы – 5 мг/кг.

Аппликацию ТТС производили на предварительно выбритый участок спины у основания шеи. Препарат наклеивали на здоровую кожу не ранее чем через сутки после процедуры удаления шерсти. Не допускалась аппликация пластыря на раны, свежесбритые места, на волосистую часть тела, морщины или сгибы.

Забор крови производился до введения препарата, а также в дискретные интервалы времени в течение 24–30 часов. Пробирку центрифугировали 5 минут при 1500 об/мин, затем аккуратно отбирали плазму. Количественно хлорпропамид в пробах плазмы определяли методом ВЭЖХ (Приложение В).

Усредненная фармакокинетическая кривая для хлорпропамида в плазме крови экспериментальных животных для трансдермального введения представлена на рисунке 43.

Как видно из рисунка 43, уровень хлорпропамида при трансдермальном введении через 0,75 часа составляет 0,33 мкг/мл и через 3 часа достигает уровня 0,78 мкг/мл. Далее возрастание концентрации хлорпропамида продолжается до уровня $1,24 \pm 0,04$ мкг/мл. Затем происходит её незначительное понижение. Однако достоверных отличий концентраций хлорпропамида в плазме крови

с 3 часов и до конца аппликации ТТС не наблюдается. Таким образом, постоянная концентрация ЛВ на уровне $0,75 \pm 0,11$ мкг/мл сохраняется в системном кровотоке в течение 27 часов. Следует отметить, что определяемые концентрации хлорпропамида в крови выше минимального терапевтического уровня в период с 0,75 до 30 часов аппликации, этого достаточно для оказания стойкого гипогликемического эффекта.

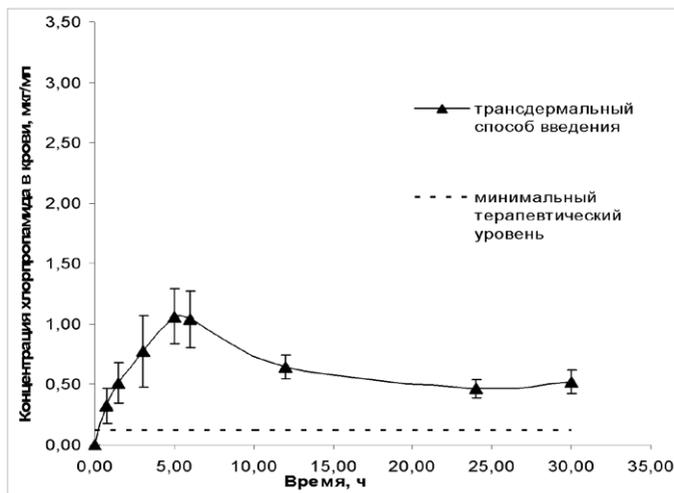


Рис. 43. Динамика концентрации хлорпропамида в плазме крови кроликов при его трансдермальном введении

При пероральном введении (рис. 44) концентрация хлорпропамида в плазме крови экспериментальных животных возрастает в течение первых четырех часов и достигает максимума $3,16 \pm 0,17$ мкг/мл, затем происходит снижение концентрации до уровня $1,61 \pm 0,15$ мкг/мл через 12 часов, и через 24 часа ЛВ не определяется в системном кровотоке.

Фармакокинетические параметры ЛВ при разных способах введения хлорпропамида представлены в таблице 38.

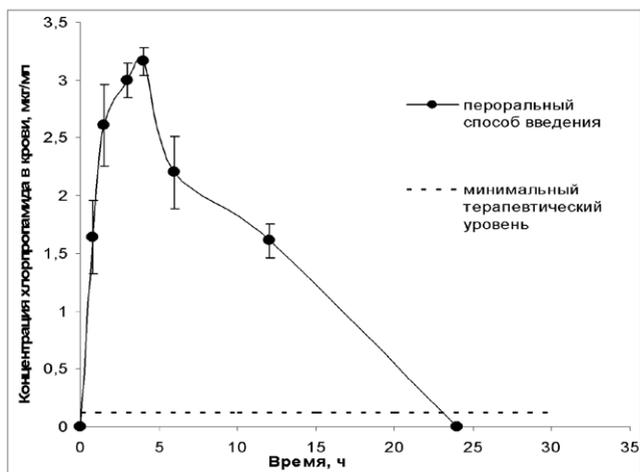


Рис. 44. Динамика концентрации хлорпропамида в плазме крови кроликов при пероральном введении

Таблица 38

Фармакокинетические параметры хлорпропамида у кроликов при трансдермальном и пероральном введении препарата

| Параметры | Способ введения | |
|-------------------------------|-----------------|-------------|
| | трансдермальный | пероральный |
| Смакс, мкг/мл | 1,24 | 3,16 |
| Тмакс, ч | 5 | 4 |
| β , 1/ч | 0,13 | 0,08 |
| $T_{1/2}$, ч | 8,3 | 5,1 |
| AUC, ч·мкг / мл | 19,3 | 39,0 |
| AUMC, ч ² ·мкг /мл | 277,9 | 231,5 |
| MRT, ч | 12,0 | 7,3 |

Трансдермальное введение хлорпропамида характеризуется значением периода полувыведения $T_{1/2}$ равным 8,31 ч. Общее среднее время присутствия препарата в организме MRT составляет 12,0 ч.

При пероральном введении максимальные значения концентрации хлорпропамида 3,16 мкг/мл определяется в системном кровотоке через 4 ч. Такая высокая концентрация хлорпропамида в крови в течение первых часов может быть объяснена быстрым всасыванием лекарственного вещества через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Последующее снижение концентрации хлорпропамида характеризуется временем половинного убывания $T_{1/2}$ порядка 5,08 ч. Среднее время удержания лекарственного вещества в организме составляет для хлорпропамида при пероральном введении 7,3 ч.

Максимальная концентрация хлорпропамида при трансдермальном введении в 3 раза меньше, чем при пероральном приёме, что снижает вероятность возникновения побочных эффектов. При этом величина периода полувыведения хлорпропамида и среднее время удержания препарата в организме при аппликации ТТС в 2 раза больше, чем при пероральном приёме. Такое увеличение важнейших фармакокинетических параметров ($T_{1/2}$ и MRT) при трансдермальном введении может быть обусловлено непрерывным поступлением препарата через кожу в кровотоки на протяжении всего времени аппликации ТТС.

Таким образом, полученные результаты подтверждают пролонгированный эффект применения ТТС по сравнению с пероральным приемом.

7.2. Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы аминодигидрофталазиндиона натрия с эмульсионной системой чрескожной доставки

В качестве примера приведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей крови при трансдермальном и внутримышечном введениях иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия кроликам породы Шиншилла массой 4,5–5 кг [305].

Исследование концентрации АДФН в плазме крови кроликов при чрескожном и внутримышечном введении проводили согласно разработанному дизайну. Животные были разделены на четыре группы по 3 особи. Первой и второй группе животных препараты вводили однократно внутримышечно в дозах 40 и 80 мг, в третьей и четвертой группе исследовали чрескожное введение АДФН из ТТС в тех же дозах.

Аппликацию ТТС производили на предварительно выбритый участок кожи спины у основания шеи. Препарат наклеивали на здоровую кожу не ранее, чем через сутки после процедуры удаления шерсти.

Забор крови животных производился до введения препарата, а также в дискретные интервалы времени из краевой ушной вены в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия. Время забора крови составило: 1, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 20 и 24 часа аппликации трансдермальной терапевтической системы. Для инъекционной формы иммуномодулятора: 3, 6, 10, 20, 30, 40, 50 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 часов после введения ЛВ. Пробирку центрифугировали 5 минут при 1500 об/мин, затем аккуратно отбирали плазму. Определение концентрации АДФН в плазме крови кроликов производили методом ВЭЖХ (Приложение В).

Усредненные фармакокинетические кривые АДФН при аппликации ТТС и внутримышечной инъекции в дозе 40 мг и 80 мг представлены на рисунках 45 и 46 соответственно.

Как видно из рисунка 45, при внутримышечном введении 40 мг АДФН максимум концентрации достигался через 10 минут и составил порядка $11,6 \pm 0,9$ мкг/мл. На 30 минуте происходило резкое уменьшение концентрации препарата в крови в 2 раза. Через 2 часа она снизилась до $0,324 \pm 0,050$ мкг/мл, а через 4 часа была ниже предела количественного определения. При трансдермальном введении той же дозы препарата концентрация иммуномодулятора в крови возрастала медленно. К четвертому часу содержание ЛВ в крови составило $0,123 \pm 0,037$ мкг/мл. Через 6 часов оно достигло максимального уровня $0,172 \pm 0,054$ мкг/мл и оставалось в пределах статистической погрешности постоянным на протяжении последующих 9 часов ($p > 0,05$). Далее наблюдали постепенное снижение уровня ЛВ в крови. К 24 часам аппликации концентрация АДФН в крови животных составила $0,099 \pm 0,034$ мкг/мл.

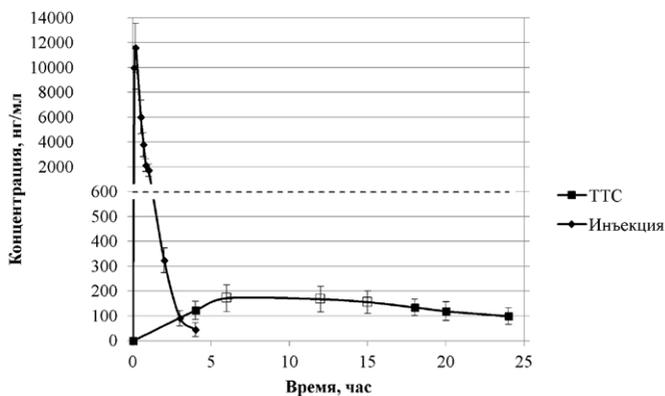


Рис. 45. Усредненная динамика концентрации аминоксидогидрофталазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 40 мг. Различия значений точек (□) статистически не достоверны ($p > 0,05$)

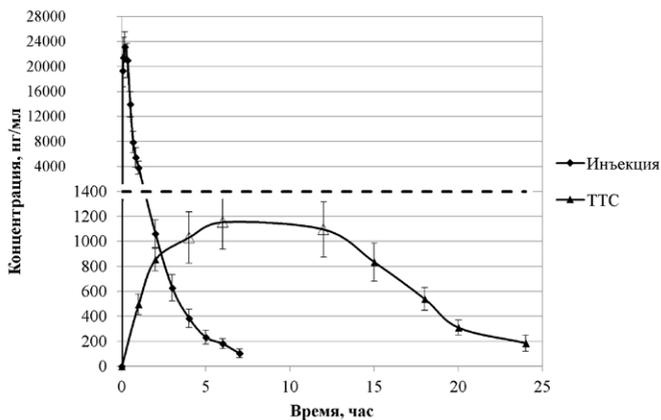


Рис. 46. Усредненная динамика концентрации аминоксидогидрофталазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 80 мг. Различия значений точек (Δ) статистически не достоверны ($p > 0,05$)

При увеличении дозы АДФН до 80 мг максимальный уровень ЛВ в крови при внутримышечном введении возрос в 2 раза и к 10 минуте стал равен $23,2 \pm 1,0$ мкг/мл (рис. 46). Через 1 час после инъекции произошло резкое падение до $3,82 \pm 0,42$ мкг/мл. После 7 часов концентрация иммуномодулятора была ниже уровня определения. При чрескожном поступлении данного ЛВ его максимальная концентрация составила $1,16 \pm 0,22$ мкг/мл через 6 часов от начала аппликации трансдермальной системы. Отметим, что с 4 по 12 час исследования значения концентрации АДФН в крови животных были практически постоянными ($p > 0,05$).

Таким образом, при чрескожном введении АДФН наблюдалось длительное и равномерное поступление лекарственного вещества в кровь.

Отметим, что при внутримышечном введении иммуномодулятора увеличение дозы в 2 раза привело к увеличению максимальной концентрации ЛВ в крови также в 2 раза. В случае чрескожного введения такое же двукратное изменение дозы вызывало возрастание максимального уровня препарата в крови в 6,7 раз. Такое увеличение диффузионного потока препарата через кожу, непропорциональное повышению содержания ЛВ в ТТС, следует учитывать при подборе терапевтической дозы в трансдермальной форме.

Рассчитанные фармакокинетические параметры АДФН при однократном трансдермальном и внутримышечном введениях двух различных доз экспериментальным животным представлены в таблице 39.

Снижение концентрации АДФН в крови после стационарного периода при аппликации ТТС характеризовалось временем половинного убывания $T_{1/2}$, которое составило примерно 9,8 часа для ТТС с содержанием 40 мг и 4,6 часа для дозы 80 мг. Среднее время удержания препарата в организме MRT было примерно равно 8,4 часа и 10,1 часа для меньшего и большего содержания ЛВ в ТТС соответственно.

При внутримышечном введении иммуномодулятора период полувыведения $T_{1/2}$ был равен 0,25 часа и 0,38 часа, а среднее время присутствия препарата в организме – 0,55 часа и 0,84 часа для дозы 40 мг и 80 мг.

Таблица 39

**Фармакокинетические параметры аминодигидрофтолазиндио-
на натрия у кроликов при его трансдермальном
и внутримышечном введениях**

| Параметры | Способ введения, доза | | | |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|-------|
| | трансдермальный | | внутримышечный | |
| | 40 мг (n=3) | 80 мг (n=3) | 40 мг (n=3) | 80 мг |
| $C_{\text{макс}}$, мкг/мл | (n=3) | 1,155 | 11,6 | 23,2 |
| $T_{\text{макс}}$, ч | 6 | 6 | 0,17 | 0,17 |
| β , 1/ч | 0,0702 | 0,1686 | 2,74 | 1,81 |
| $T_{1/2}$, ч | 9,8 | 4,6 | 0,25 | 0,38 |
| AUC, ч·мкг / мл | 4,7 | 18,6 | 7,21 | 17,54 |
| AUMC, ч ² ·мкг /мл | 39,4 | 187,7 | 3,98 | 14,71 |
| MRT, ч | 8,4 | 10,1 | 0,55 | 0,84 |

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что применение ТТС по сравнению с внутримышечным введением увеличивает среднее время удержания препарата в организме более чем в 12 раз. Период полувыведения также увеличивается более чем в 10 раз, что способствует пролонгированию лекарственного эффекта.

Рассчитанная относительная биодоступность трансдермальной системы доставки, содержащей 40 мг АДФН составила 0,65, и для ТТС с 80 мг ЛВ – 1,06. Полученные результаты говорят о том, что при увеличении дозы ЛВ биодоступность трансдермальной системы доставки становится равной биодоступности при внутримышечном введении иммуномодулятора.

7.3. Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы пропранолола с полимерной системой чрескожной доставки

В рамках открытого рандомизированного многоцентрового клинического испытания ТТС АдреноБЛОК® (разрешение № 261 Министерства Здравоохранения РФ от 21 октября 2003 года) совместно с Проблемной лабораторией по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН были проведены фармакокинетические исследования препарата ТТС АдреноБЛОК® [306].

Согласно критериям включения в исследовании приняло участие 12 добровольцев с артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма.

Исследование фармакокинетики препарата проводилось по открытой схеме в условиях стационара. До аппликации ТТС измерялись параметры гемодинамики (ЧСС, САД, ДАД) и отбиралась проба крови (контроль). Затем на обезжиренный участок кожи, лишенный волосяного покрова (внутренняя сторона плеча), проводили аппликацию ТТС АдреноБЛОК®, содержащую 15 мг пропранолола. В таком положении препарат находился на коже испытуемого в течение 48 часов, после чего его удаляли.

Непосредственно перед каждым забором крови измеряли параметры гемодинамики. Пациенты соблюдали стандартный стационарный пищевой и двигательный режим.

На фоне аппликации препарата осуществляли забор крови из кубитального катетера через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 часа, затем через 36, 48 и 60 часов пункцией из вены. С целью предотвращения тромбоза кубитальный катетер промывался раствором гепарина. Кровь в количестве 5 мл отбирали в стеклянные пробирки. Определение концентрации пропранолола проводилось методом ВЭЖХ (Приложение В).

Полученные результаты проведенного исследования фармакокинетики пропранолола при аппликации ТТС АдреноБЛОК® представлены в таблице 40.

Таблица 40
Динамика концентрации пропранолола, АД и ЧСС
до и на фоне аппликации ТТС АдреноБЛОК®

| № пробы | Время, час | концентрация пропранолола в плазме, нг/мл | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | ЧСС, ударов/мин. |
|---------|------------|---|----------------|----------------|------------------|
| 0 | 0 | 0,0 | 145 ± 10 | 94 ± 8 | 76 ± 5 |
| 1 | 1 | 6,5 ± 0,7 | 140 ± 15 | 85 ± 8 | 75 ± 9 |
| 2 | 2 | 7,9 ± 1,9 | 134 ± 18 | 85 ± 10 | 74 ± 9 |
| 3 | 3 | 9,1 ± 3,2 | 133 ± 15 | 81 ± 9 | 74 ± 8 |
| 4 | 4 | 10,3 ± 3,7 | 127 ± 11 | 78 ± 6 | 71 ± 9 |
| 5 | 6 | 10,7 ± 3,1 | 131 ± 8 | 77 ± 8 | 71 ± 9 |
| 6 | 8 | 12,1 ± 2,7 | 125 ± 11 | 72 ± 5 | 69 ± 8 |
| 7 | 24 | 10,9 ± 3,1 | 125 ± 17 | 73 ± 6 | 69 ± 5 |
| 8 | 36 | 8,2 ± 1,4 | 132 ± 17 | 80 ± 11 | 71 ± 7 |
| 9 | 48 | 7,1 ± 1,5 | 133 ± 17 | 83 ± 12 | 71 ± 8 |
| 10 | 60 | 6,9 ± 0,4 | 138 ± 13 | 84 ± 5 | 73 ± 8 |

Как видно из таблицы 40, средняя концентрация пропранолола после 1 часа аппликации ТТС АдреноБЛОК® в плазме крови пациентов составляет $6,5 \pm 0,7$ нг/мл. При этом наметилась тенденция к снижению основных параметров гемодинамики. Через 3–4 часа уровень препарата достиг своего стационарного значения и составил около 10 нг/мл в пределах ошибки. Данные результаты подтверждают теоретически рассчитанное время достижения постоянной концентрации препарата в крови при использовании ТТС в доклинических экспериментах [126]. При этом наблюдалось снижение

САД, ДАД и ЧСС на 8,3%, 14% и 2,7%, соответственно, относительно исходных значений. В дальнейшем эта тенденция сохранилась и к концу аппликации ТТС (48 часов) снижение САД, ДАД и ЧСС составило 9,3%, 11,8%, и 6,6%, соответственно, по отношению к исходным значениям. Последняя, контрольная проба (60 часов) характеризует уровни концентрации пропранолола в крови и показателей гемодинамики после удаления ТТС АдреноБЛОК® с поверхности кожного покрова.

Проведен корреляционный анализ между концентрацией пропранолола в плазме крови и ЧСС, концентрацией пропранолола в плазме крови и САД, концентрацией пропранолола в плазме крови и ДАД. Полученные коэффициенты корреляции для ЧСС ($r=0,72$, $p<0,05$), САД ($r=0,74$, $p<0,05$) и ДАД ($r=0,83$, $p<0,05$) говорят о сильной обратной отрицательной корреляционной связи между повышением концентрации пропранолола в плазме крови и снижением значений ЧСС и АД.

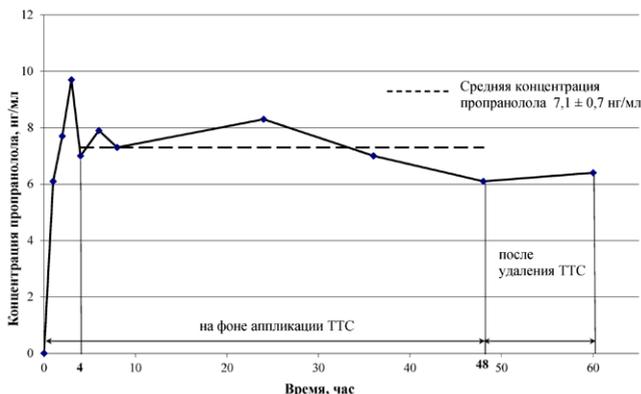


Рис. 47. Динамика концентрации пропранолола у пациентки Н. при аппликации ТТС АдреноБЛОК®

В качестве примера на рисунке 47 представлены результаты, отображающие зависимость концентрации пропранолола в крови от времени в остром тесте при аппликации ТТС АдреноБЛОК® у пациентки Н. Как видно, уже после 1 часа концентрация препарата

в крови достигла 6,1 нг/мл, а начиная с 4 часа, приобретает относительно постоянный характер. Среднее значение уровня пропранолола в период аппликации ТТС АдреноБЛОК® с 4 до 48 часов составило $7,3 \pm 0,8$ нг/мл.

В этот же промежуток времени наблюдается снижение уровня систолического артериального давления (САД), средний уровень которого соответствует $125,0 \pm 7,0$ мм рт.ст. (рис. 48).

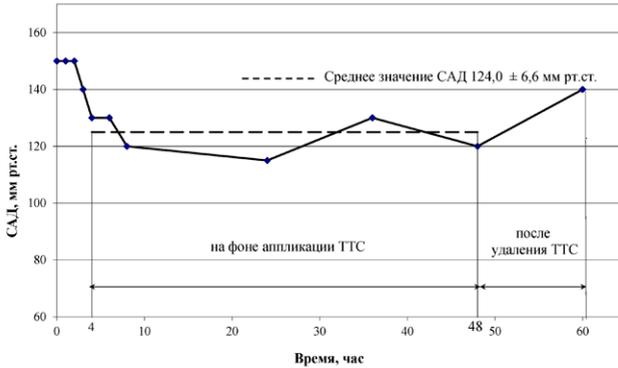


Рис. 48. Динамика систолического артериального давления у пациентки Н. при аппликации ТТС АдреноБЛОК®

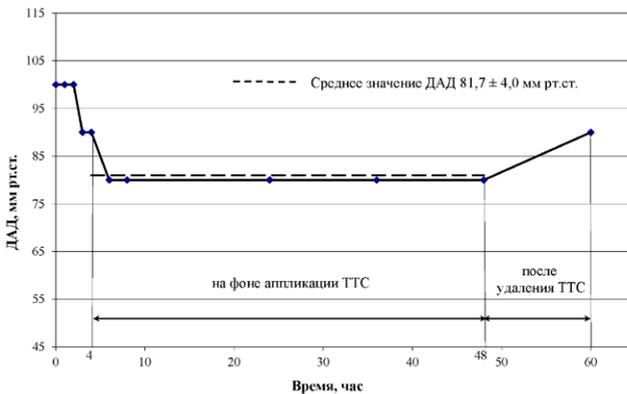


Рис. 49. Динамика диастолического артериального давления у пациентки Н. при аппликации ТТС АдреноБЛОК®

Аналогичная картина характерна и для диастолического артериального давления (ДАД) (рис. 49). Отмечается постепенное снижение данного показателя с последующей стабилизацией его на протяжении всего периода аппликации ТТС. Среднее значение ДАД в этот период составило $81,7 \pm 4,0$ мм рт. ст.

Динамика частоты сердечных сокращений, отображенная на рисунке 50, также находится в прямой зависимости от концентрации пропранолола в крови. По мере повышения уровня препарата происходит урежение ЧСС, которое сохраняется до конца аппликации (48 ч). Средний показатель ЧСС составил $71,0 \pm 2,1$ уд/мин. При этом на 60 часу исследования наблюдается тенденция к увеличению всех трех показателей гемодинамики.

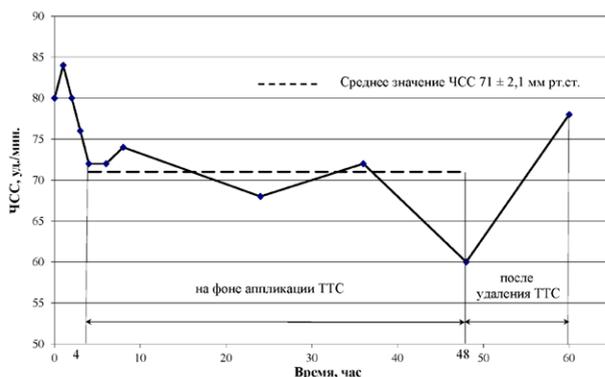


Рис. 50. Динамика частоты сердечных сокращений у пациентки Н. при аппликации ТТС АдrenoБЛОК®

В ходе исследования не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов при использовании ТТС АдrenoБЛОК®. Непосредственно в области аппликации препарата нежелательных побочных реакций не выявлено.

Таким образом, проведенное фармакокинетическое исследование доказало не только наличие пропранолола в крови при аппликации ТТС АдrenoБЛОК®, но и способность трансдермальной системы поддерживать постоянную концентрацию ЛВ на протяжении длительного времени.

7.4. Исследование остаточного количества лекарственного вещества в коже после применения трансдермальной терапевтической системы

Одним из преимуществ трансдермальных терапевтических систем перед традиционными способами введения лекарственных веществ считается немедленное прекращение действия препарата после удаления ТТС с кожи пациента, которое позволяет предотвратить развитие ряда побочных действий лекарственного вещества и избежать передозировки препарата [130, 307].

Однако по мере развития научных знаний об особенностях структуры и функциональных свойствах кожи стало понятно, что при чрескожном введении существует вероятность накопления лекарственных веществ в глубоких слоях дермы с последующей их диффузией в кровоток даже после снятия ТТС. Следует заметить, что данные, полученные при изучении остаточного количества лекарственного вещества в коже после окончания его трансдермального введения, могут внести существенные изменения в схему применения ТТС.

Из литературы известно, что фентанил, как липофильный препарат, хорошо всасывается в подкожно-жировую клетчатку и остается в ней почти сутки после удаления трансдермальной терапевтической системы с кожи пациента [308]. Других исследований последствий ТТС в открытой печати нами не обнаружено.

Для исследования количества ЛВ в коже после прекращения аппликации трансдермальной терапевтической системы авторами были выбраны ТТС АДФН (иммуномодулятор) [235] и ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (антидот угарного газа) [241] на основе эмульсионной системы чрескожной доставки.

Эксперименты проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Аппликацию лабораторных образцов ТТС производили на предварительно выбритые участки кожи спины кролика у основания шеи [309].

Для каждого лекарственного вещества было проведено пять серий экспериментов: исследование содержания ЛВ в коже сразу после открепления ТТС, через 4 часа, одну, две и три недели после

удаления лекарственной формы. После того, как кролики были выведены из эксперимента с использованием препаратов «Золетил 100» (Virbac Sante Animale, Франция) и «Рометар» (Bioveta, Чехия), для анализа забирали кожный лоскут с того места спины, где была наклеена лекарственная форма. Подкожно-жировую клетчатку отделяли от дермы, и все измельчали. Растворение кожи и подкожно-жировой клетчатки проводили раздельно при 600С и постоянном перемешивании в растворе 0,2М фосфатного буфера с добавлением ЭДТА, ацетилцистеина и папаина.

Количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в растворе определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Количество АДФН в растворе определяли по разработанной методике ВЭЖХ [303].

В таблице 41 представлено количество иммуномодулятора, содержащееся в коже и подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) кроликов на разных сроках после удаления лабораторных образцов ТТС.

Таблица 41

Количество аминокислоты гидрофталазиндион натрия в коже кроликов на разных сроках после открепления трансдермальной терапевтической системы

| Объект исследования | Количество лекарственного вещества после открепления трансдермальной терапевтической системы (мг) | | | |
|----------------------------|---|--------------------|----------------------|-------------------------|
| | После открепления (n=3) | Через 4 часа (n=3) | Через 1 неделю (n=3) | Через 2 недели (n=2) |
| Кожа | 0,510±0,020 | 0,100±0,002 | 0,013±0,005 | ниже уровня определения |
| Подкожно-жировая клетчатка | 0,006±0,003 | 0,005±0,002 | 0,005±0,001 | ниже уровня определения |

Как видно из таблицы в каждом лоскуте, контактировавшем с ТТС в течение 24 часов, сразу после её открепления присутствовало 0,516 мг

АДФН. На протяжении последующих двух недель наблюдалось снижение содержания ЛВ в коже, причем существенное уменьшение количества иммуномодулятора происходило уже в первые 4 часа и составило 0,41 мг. По результатам изучения фармакокинетики АДФН в крови кролика при его чрескожном введении было установлено, что время выхода на плато концентрации лекарственного вещества на фармакокинетической кривой составило около 4 часов [296]. Таким образом, то количество ЛВ, которое выходит из кожи в первые 4 часа после открепления ТТС, может быть терапевтически значимым, учитывая небольшую суточную дозу препарата Галавит® (25 мг, перорально) [310].

Результаты, полученные в ходе исследования содержания иммуномодулятора в коже, необходимо принимать во внимание при разработке схемы применения ТТС АДФН.

Аналогичная серия экспериментов была проведена для лабораторных образцов ТТС с антидотом угарного газа. Количество активного вещества в ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка после аппликации у кролика составило $28,1 \pm 4,3$ мг. Таким образом, из лекарственной формы поступило в кожу около 70 мг. При этом в каждом лоскуте, контактировавшем с ТТС в течение 24 часов, сразу после открепления лекарственной формы активное вещество присутствовало в количестве примерно 1 мг (таблица 42).

Таблица 42

Остаточное количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в коже и ПЖК кроликов на разных сроках после открепления трансдермальной терапевтической системы

| Объект исследования | Количество лекарственного вещества после открепления трансдермальной терапевтической системы (мг) | | | |
|----------------------------|---|--------------------|----------------------|----------------------|
| | После открепления (n=3) | Через 4 часа (n=3) | Через 1 неделю (n=3) | Через 2 недели (n=2) |
| Кожа | $0,92 \pm 0,01$ | $0,89 \pm 0,03$ | $0,63 \pm 0,02$ | $0,19 \pm 0,05$ |
| Подкожно-жировая клетчатка | $0,06 \pm 0,03$ | $0,06 \pm 0,02$ | $0,05 \pm 0,08$ | $0,04 \pm 0,03$ |

Через 4 часа после удаления ТТС количество лекарственного вещества в коже и подкожно-жировой клетчатке практически не изменилось, в отличие от результата, полученного в ту же временную точку исследования кожи после аппликации ТТС иммуномодулятора. Через одну и две недели количество антидота незначительно снизилось и составило $\sim 0,7$ мг и $\sim 0,25$ мг соответственно. Таким образом, количество выводимого из кожи активного вещества в неделю, равное $0,3-0,4$ мг, является ничтожно малым в сравнении с необходимой суточной дозой препарата (120 мг перорально) и не может оказывать значимого терапевтического действия [311].

Исследования трансдермального способа введения АДФН показали, что кожа может являться депо ЛВ и пролонгировать его действие даже после снятия ТТС. В случае с диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка подобного эффекта обнаружено не было, что связано, по-видимому, с разной растворимостью исследуемых лекарственных веществ в биоткани.

Таким образом, при проведении доклинических исследований трансдермальных систем доставки при разработке схемы применения лекарственной формы необходимо учитывать возможное накопление лекарственного вещества в слоях кожи в концентрациях, оказывающих терапевтическое действие.

ГЛАВА 8.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

*В. И. Севастьянов, Е. Г. Кузнецова,
Л. А. Саломатина, О. М. Курылева*

Выбор экспериментальной модели исследования фармакологической эффективности зависит от того, к какой фармакотерапевтической группе относится активное вещество в трансдермальной терапевтической системе [269].

Так для подтверждения церебропротекторной эффективности ТТС мексидола матричного типа была использована модель черепно-мозговой травмы у крыс [312].

Доказательство гастропротекторных свойств этилметилгидроксипиридинасукцината при его трансдермальном введении в форме ТТС было проведено с использованием классической модели стресса с 18-часовой иммобилизацией животных. Результаты экспериментов свидетельствовали о том, что на фоне стрессорного повреждения пятидневное лечебно-профилактическое чрескожное введение мексидола в дозах 20–75 мг/кг способствовало достоверному уменьшению не только количества дефектов слизистой относительно контрольных значений ($p < 0,001$), но и общей площади поражения относительно значений группы сравнения ($p < 0,05$) [313].

При разработке трансдермального геля с маслом лимонника китайского, как адаптогена растительного происхождения, оценку выносливости крыс проводили на модели «принудительного плавания», а их психоэмоциональный статус – в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Авторами установлено, что на фоне длительных истощающих нагрузок применение разработанного геля у крыс способствовало сохранению физической,

ориентировочно-исследовательской активности и уровня тревожности практически на неизменном уровне [314].

Эффективность трансдермального пластыря гипополипидемического действия с дипромонием была продемонстрирована на модели гиперхолестеринемии у крыс [315].

ТТС часто разрабатываются как новый способ введения уже используемых в медицинской практике лекарственных препаратов, безопасность и эффективность которых доказана в других лекарственных формах. Основной целью доклинических исследований эффективности ТТС является выявление преимуществ новой лекарственной формы по сравнению с существующими.

Так при проведении исследований аппликации ТТС Фенаперкутена® (феназепам) в плазме крови животных не определялся 3-оксифеназепам, который вызывает нежелательные побочные эффекты. При этом постоянный уровень концентраций феназепама в плазме крови после применения ТТС фенаперкутена наблюдали от 2 до 8 часов, что совпадало с продолжительностью его анксиолитического действия при энтеральном способе введения [303].

На кроликах *in vivo* было проведено сравнение антиагрегационной эффективности ацетилсалициловой кислоты при трансдермальном и пероральном введении. Результаты исследования показали, что препарат интенсивнее метаболизируется в салициловую кислоту при пероральном введении, чем при чрескожном введении. Это говорит о том, что при применении трансдермальных терапевтических систем снижается вероятность возникновения побочных эффектов [316].

При проведении экспериментальных исследований ТТС лидокаина [317] было показано, что специфическая активность ЛВ при данном способе введения в организм сопоставима с активностью этого средства в той же дозе при проводниковой анестезии. При этом отсутствие болевых ощущений и удобство применения ТТС говорит о преимуществах аппликационной формы.

8.1. Аминодигидрофалазиндион натрия с эмульсионной системой чрескожной доставки: испытания *in vivo* на модели обширной резекции печени

Важная роль в регуляции регенераторных процессов в организме принадлежит иммунной системе, все элементы которой активно участвуют в восстановлении структуры и функции клеток поврежденной ткани. В связи с этим встает вопрос о целесообразности применения иммуномодуляторов для воздействия на репаративные процессы в пораженных органах и тканях [318, 319]. Наибольший интерес вызывает проблема ускоренного восстановления печени после обширной резекции у доноров при родственной трансплантации правой доли печени, а также у онкологических больных. В экспериментальных исследованиях обычно используют модель обширной резекции печени (ОРП). Этот вид операции относится к критической травме, так как при этом удаляют 60% и более общей массы органа, и часто возникают клинические проявления острой печеночной недостаточности в постоперационном периоде [320].

В научной литературе описаны исследования положительного влияния однократного введения различных иммуномодуляторов (ИМ) на процесс восстановления тканей печени в эксперименте [318, 321]. Следует отметить, что вопрос о длительности эффекта ИМ при однократном введении остается открытым.

Известно, что митотическая (пролиферативная) активность гепатоцитов снижена в первые сутки после операции, однако уже на вторые сутки отмечается её повышение [322]. Максимальная митотическая и функциональная активность гепатоцитов наблюдается между вторыми и пятыми сутками после резекции [322, 323]. Можно предположить, что использование пролонгированной лекарственной формы ИМ в виде трансдермальной терапевтической системы позволит усилить естественный процесс регенерации ткани печени за счет поддержания постоянной концентрации ИМ в крови в течение необходимого времени.

Ранее нами было показано, что применение ТТС аминодигидрофалазиндиона натрия обеспечивает биодоступность иммуномодулятора, равную биодоступности при внутримышечном введении

данного лекарственного вещества в той же дозе. При этом значительно снижается максимальная концентрация ЛВ в крови животных, но увеличивается время его удержания в организме более чем в 10 раз, что может способствовать пролонгированию лекарственного эффекта [305].

Работа по изучению влияния чрескожного введения иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия на восстановительные процессы в печени после ОРП в экспериментах *in vivo* была выполнена на 47 крысах-самцах породы Вистар весом 350–380 г, у которых воспроизводили модель обширной резекции печени [324]. Моделирование ОРП у крыс проводили под анестезией (Золетил 100 (15 мкг/кг), Virbac, Carros, Франция). Затем с соблюдением правил асептики и антисептики вскрывали брюшную полость, выводили печень в рану и последовательно накладывали лигатуры на основания срединной, левой боковой и правой верхней долей печени, после чего удаляли ~70% общей массы печени (рис. 51).

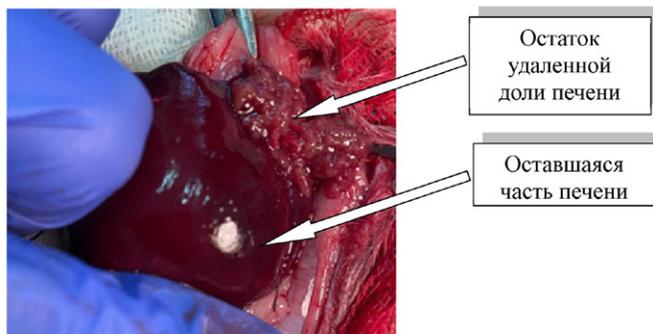


Рис. 51. Остаток печени крысы после обширной резекции

Операцию всегда проводили в утренние часы (в период с 10 до 12 часов), когда суточный ритм митотической активности клеток печени минимален. Все животные были разделены на семь групп: шесть опытных групп крыс ($n = 42$) и одна группа интактных крыс ($n = 5$). Наблюдения за животными проводились в течение 24, 48 и 72 ч после ОРП. Периоды 48 и 72 ч были выбраны потому, что

максимальная митотическая и функциональная активность гепатоцитов наблюдается между вторым и пятым днями после ОРП [322, 323]. Период в 24 часа был выбран для выявления влияния применения ТТС АДФН на более раннюю функциональную активность гепатоцитов. В каждый период наблюдения было две группы животных с ОРП: с применением ТТС, содержащей иммуномодулятор и без него (контрольные группы) (таблица 43).

Таблица 43
Перечень экспериментальных групп лабораторных животных

| Маркировка групп (время аппликации, ч / номер группы) | Группы | Количество животных |
|--|---|----------------------------|
| 24/1 | Лабораторные животные после ОРП с аппликацией ТТС 24 часа | 5 |
| 24/2 | Лабораторные животные после ОРП (после 24 ч) без аппликации ТТС | 5 |
| 48/1 | Лабораторные животные после ОРП с аппликацией ТТС 48 часов | 12 |
| 48/2 | Лабораторные животные после ОРП (после 48 ч) без аппликации ТТС | 10 |
| 72/1 | Лабораторные животные после ОРП с аппликацией ТТС 72 часа | 5 |
| 72/2 | Лабораторные животные после ОРП (после 72 ч) без аппликации ТТС | 5 |
| | Интактные животные | 5 |

Животным проводили аппликацию лабораторных образцов ТТС АДФН (10 см²) в области спины крыс на участки кожи с предварительно удаленным волосяным покровом сразу после резекции печени в группах 24/1, 48/1 и 72/1 (рис. 52). Каждая ТТС содержала 40 мг ЛВ.



Рис. 52. Процесс предварительной подготовки кожи лабораторного животного и аппликация ТТС АДФН.

Для оценки динамики восстановления массы печени у каждого оперированного животного сразу после ОРП взвешивали удаленную часть печени на электронных весах Ohaus Explorer (Switzerland), которую принимали за 70% от общей массы печени. Затем на основании этих данных рассчитывали исходную массу остатка печени для каждого животного. Далее через 24, 48 или 72 ч применения ТТС (в соответствии с маркировкой группы) иссекали оставшуюся часть печени, измеряли ее массу и сравнивали полученные значения с рассчитанной исходной массой остатка печени для данного животного. По результатам исследования не было выявлено достоверной разницы в приросте массы резецированной печени у экспериментальных животных в группе с применением ТТС иммуномодулятора и в контрольной группе ни в один из периодов наблюдения.

Эффективность стимулирующего воздействия чрескожного введения иммуномодулятора на процессы регенерации печени после ОРП оценивали по митотической активности гепатоцитов в остатке резецированной печени. Для этого извлеченный фрагмент средней доли печени разрезали на кусочки размером 3×4×5 мм и помещали в раствор Буэна для фиксации. Через 24 ч раствор Буэна заменяли 70%-ным раствором этилового спирта. Когда фиксация была завершена, кусочки промывали в проточной воде в течение 2–3 часов, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм приклеивали влажным способом на стекла с покрытием из поли-L-лизина (Thermo, США). Затем препараты сушили в течение

48 ч в термостате при 37 °С, депарафинизировали, регидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином.

Для каждого образца на гистологическом срезе ткани печени был проведен подсчет количества фигур митоза и общее количество клеток при увеличении микроскопа х400 (Leica LMLS, Германия). Затем определяли митотический индекс (МИ) – количество митотически делящихся клеток на 1000 проанализированных клеток, используя следующую формулу:

$$\text{МИ} = \frac{M}{N} \cdot 1000, \quad (20)$$

где

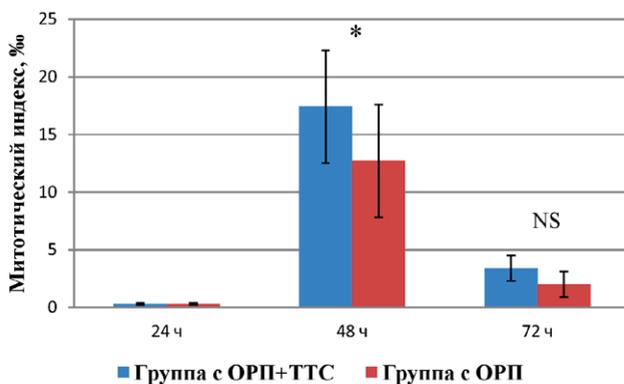
M – количество делящихся клеток,

N – общее число проанализированных клеток.

Митотический индекс выражали в промилле (‰).

Известно, что после обширной резекции печени орган восстанавливается до своей первоначальной массы за счет пролиферации и полиплоидизации гепатоцитов. Отчетливые признаки повышенной пролиферативной активности клеток печени после обширной резекции появляются только через 48 ч [325]. Однако, принимая во внимание возможную стимуляцию этого процесса путем чрескожного введения иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия, оценка пролиферативной активности гепатоцитов в оставшейся части резецированной печени была проведена в периоды 24, 48 и 72 ч от начала применения ТТС (рис. 53).

Митотическая активность гепатоцитов через 24 ч после ОРП в обеих группах не отличалась от исходного значения сразу после резекции и была равна $0,14 \pm 0,07\%$. Через 48 ч после ОРП было установлено значительное увеличение МИ, причем в группе с применением ТТС АДФН он был достоверно выше, чем в группе без аппликации ТТС ($p < 0,05$). Через 72 ч после ОРП митотическая активность гепатоцитов снизилась в четыре раза, при этом ее значения не различались в обеих группах оперированных животных ($p > 0,05$).



*Рис. 53. Изменение значения митотического индекса гепатоцитов после ОРП, * $p < 0,05$, NS $p > 0,05$*

Таким образом, через 48 ч после ОРП чрескожное введение иммуномодулятора аминодигрофталазиндиона натрия оказывало выраженный стимулирующий эффект на митотическую активность клеток печени.

Обнаруженные закономерности подтверждаются результатами сравнительного гистологического анализа срезов ткани печени. На рисунке 54 показаны фотографии гистологических препаратов ткани печени крысы: сразу после ОРП (А) (нормальная ткань), через 48 ч после ОРП без применения ТТС иммуномодулятора (В) (группа 48/2) и через 48 ч после ОРП с аппликацией ТТС (С) (группа 48/1). Изображения хорошо иллюстрируют результаты: по сравнению с нормальной тканью высокая митотическая активность гепатоцитов заметна в группе 48/2. Еще более выраженное проявление митотической активности гепатоцитов отмечено в группе 48/1 с применением ТТС АДФН.

Исходная ткань печени крысы (А). Митотическая активность гепатоцитов через 48 ч после ОРП: стрелки указывают на гепатоциты в стадии митоза (В). Митотическая активность гепатоцитов через 48 ч после ОРП и применения ТТС аминодигрофталазиндиона натрия: многочисленные митотические фигуры в поле зрения, обозначенные стрелками (С)

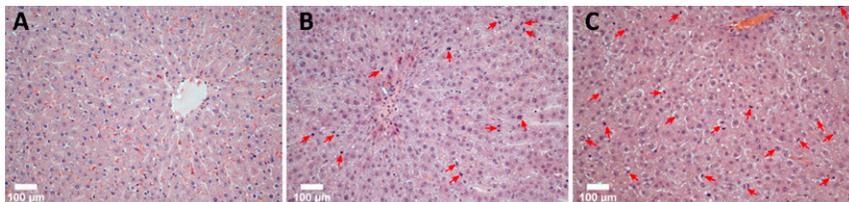


Рис. 54. Гистологическое изображение ткани печени крысы

Установлено, что основными предикторами печеночной дисфункции являются уровни общего билирубина, альбумина, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гаммаглутаминтранспептидазы [326]. В дополнение к вышеуказанным биохимическим показателям крови во время резекции печени следует принимать во внимание изменения таких показателей, как щелочная фосфатаза, мочевины и общий белок [327].

Как видно через 24 ч после ОРП отмечаются изменения биохимических показателей крови лабораторных животных в обеих группах по сравнению с интактной группой, что является предсказуемой реакцией организма после резекции печени [327].

К 72 ч после ОРП у лабораторных животных в группах с применением аминодигидрофталазиндиона натрия наблюдалась увеличенная скорость восстановления печеночного гомеостаза в организме.

На рисунке 55 показана динамика снижения уровня печеночных трансаминаз после ОРП в крови лабораторных животных. Следует отметить, что к 72 ч в группе животных с применением ТТС АДФН значения АЛТ и АСТ составили $126,0 \pm 58,0$ Ед/л и $238,5 \pm 66,0$ Ед/л соответственно, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем аналогичные показатели в группе без применения ТТС (АЛТ $142,0 \pm 26,8$ Ед/л и АСТ $273,1 \pm 119,4$ Ед/л).

Как видно из рисунка 56, в группе лабораторных животных без применения ТТС АДФН уровень мочевины в крови повышается с $7,9 \pm 2,1$ ммоль/л (через 24 ч после ОРП) до $10,20 \pm 2,66$ ммоль/л (через 72 ч после ОРП). Аналогичная картина наблюдается и для показателей щелочной фосфатазы (через 24 ч после ОРП $493,0 \pm 63,9$ Ед/л, через 72 ч после ОРП $860,0 \pm 161,2$ Ед/л).

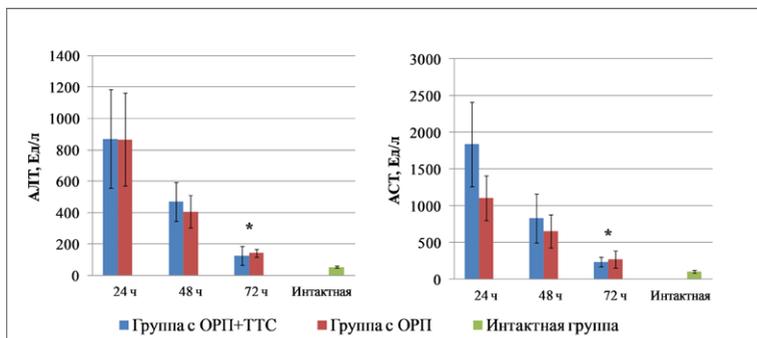


Рис. 55. Динамика снижения уровня печеночных трансаминаз после обширной резекции печени в крови лабораторных животных, * $p < 0,05$

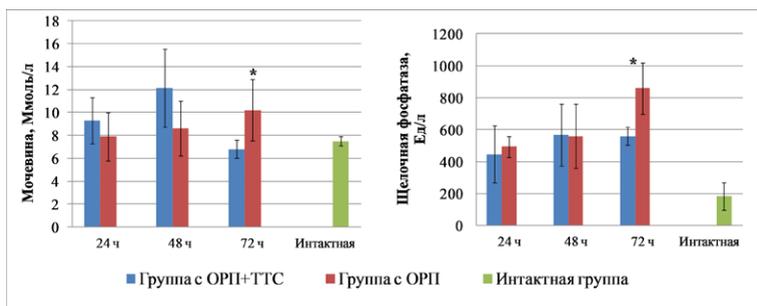
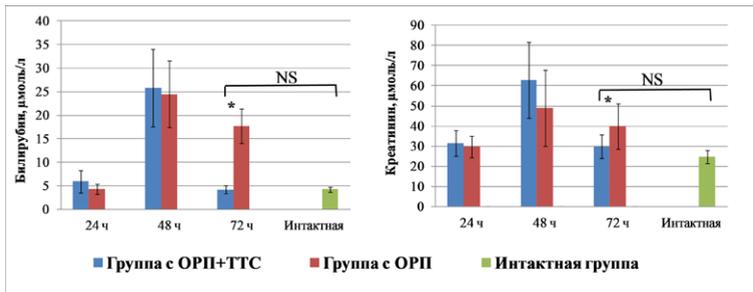


Рис. 56. Динамика содержания мочевины и щелочной фосфатазы после обширной резекции печени в крови лабораторных животных, * $p < 0,05$

В группе лабораторных животных с применением ТТС АДФН с 24 по 48 ч эксперимента наблюдалось повышение уровня мочевины и щелочной фосфатазы. Однако к 72 ч произошло резкое снижение индекса мочевины до $6,8 \pm 0,8$ ммоль/л, что соответствует нормальным значениям, как в группе интактных животных – $7,5 \pm 0,4$ ммоль/л). В период с 48 по 72 ч наблюдения индекс щелочной фосфатазы оставался на прежнем уровне (≈ 560 ммоль/л), что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем этот показатель в контрольной группе животных.

Показатели билирубина и креатинина в крови ($4,2 \pm 0,8$ мкмоль/л и $29,8 \pm 5,9$ мкмоль/л соответственно) в группе лабораторных животных с применением ТТС АДФН к 72 ч после ОРП были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($17,7 \pm 3,6$ мкмоль/л и $39,90 \pm 11,34$ мкмоль/л соответственно) и достоверно не отличались ($p > 0,05$) от значений соответствующих биохимических показателей интактной группы ($4,25 \pm 0,50$ мкмоль/л и $24,7 \pm 3,3$ мкмоль/л соответственно) (рис. 57).



*Рис. 57. Динамика содержания билирубина и креатинина после обширной резекции печени в крови лабораторных животных, * $p < 0,05$, NS $p > 0,05$*

При исследовании общего белка и альбумина в крови лабораторных животных было обнаружено, что через сутки после ОРП в обеих группах наблюдалось постепенное увеличение этих показателей (рис. 58).

В то же время в группе лабораторных животных с применением ТТС АДФН наблюдается замедление роста уровня общего белка и альбумина по сравнению с контрольной группой оперированных животных. Стоит отметить, что внутримышечное введение амидогидрофталазиндиона натрия, напротив, вызывает увеличение протеинемии [328].

Необходимо заметить, что на протяжении всего периода исследования во всех группах животных летальность отсутствовала.

Таким образом, проведенные исследования регенерационной активности трансдермальной терапевтической системы

аминодигидрофталазиндиона натрия на экспериментальной модели обширной резекции печени крыс показали перспективность чрескожного способа введения данного иммуномодулятора [329].

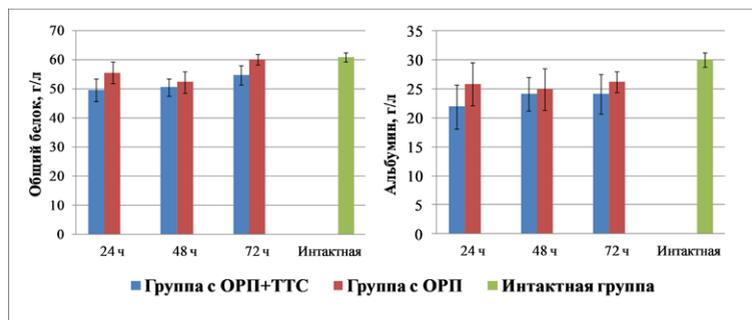


Рис. 58. Динамика общего белка и альбумина после обширной резекции печени в крови лабораторных животных

8.2. Инсулин с эмульсионной системой чрескожной доставки: испытания *in vivo* на модели сахарного диабета 1 типа

Исследование функциональной активности лабораторных образцов разработанной эмульсионной системы доставки была изучена при аппликации лабораторных образцов эмульсионной ТТС инсулина у крыс с экспериментальным сахарным диабетом [330].

Модель экспериментального сахарного диабета выбирали в соответствии с рекомендациями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [269].

Основными агентами, избирательно поражающими бета-клетки поджелудочной железы при создании химически-индуцированного сахарного диабета, являются аллоксан и стрептозотоцин. Стрептозотоцин считается предпочтительным агентом для индукции

экспериментального сахарного диабета. Его преимущества перед аллоксаном: относительно более длинный период полувыведения (15мин), более длительный срок вызываемой гипергликемии с менее выраженным кетозом и смертностью [269].

В исследованиях *in vivo* была использована трансдермальная терапевтическая система с эмульсией инсулина, площадью 4 см², содержащая 100 Ед гормона.

В качестве подопытных животных было использовано 25 крыс-самцов линии Вистарс массой тела 230–250 г.

Экспериментальный сахарный диабет вызывали внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (Sigma, США). Стрептозотоцин, обладающий избирательным токсическим действием в отношении β -клеток поджелудочной железы, вводили каждому животному внутрибрюшинно по 12 мг/кг/сут. в течение 5 дней подряд (суммарная доза – 70 мг/кг). Как показали ранее проведенные исследования [331, 332], дробное введение стрептозотоцина вызывает окончательную гибель β -клеток, обусловленную развитием аутоиммунного процесса, характерного для сахарного диабета 1 типа у людей.

Для исключения случаев спонтанной реверсии у животных с экспериментальным сахарным диабетом в исследованиях использовали только крыс со стабильным диабетическим статусом [324]. У всех животных уровень гипергликемии через 2 недели после последнего введения стрептозотоцина составлял не менее 25 ммоль/л. Подопытные животные со стойким экспериментальным сахарным диабетом были рандомизированы на опытную (n=15) и контрольную (n=10) группы.

Крысам опытной группы предварительно было проведено удаление волосяного покрова на коже спины при помощи крема для депиляции (VeroLine, Россия). Затем на обработанный участок кожи помещали лабораторные образцы ТТС инсулина и дополнительно фиксировали бинтами (Omnifix Elastic, Hertmann) для более плотного контакта и предотвращения ее удаления самими животными. Исследование функциональной эффективности лабораторных образцов ТТС инсулина проводили на протяжении 4

суток с ежедневной заменой исследуемой лекарственной формы. Всем экспериментальным животным опытной группы до начала аппликации ТТС инсулина, во время аппликации и после снятия образца измеряли уровень глюкозы в крови 1 раз в сутки в одно и то же время.

В течение всего эксперимента у крыс контрольной группы также ежедневно определяли уровень гликемии.

Концентрацию глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены крысы, измеряли с помощью глюкометра One Touch Select (Life Scan Johnson & Johnson, США).

Обобщенные результаты определения уровня глюкозы в крови у крыс ($n=15$) с экспериментальным сахарным диабетом до, во время аппликации ТТС инсулина и после ее открепления представлены в таблице 44.

Как видно из таблицы, средняя величина уровня глюкозы в крови у крыс до аппликации ТТС инсулина составила $28,4 \pm 2,3$ ммоль/л. У всех животных опытной группы на фоне аппликации ТТС инсулина наблюдали снижение уровня глюкозы в крови. Средний показатель гликемии составил $21,2 \pm 3,1$ ммоль/л, что достоверно ниже по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$). В процентном соотношении снижение уровня глюкозы крови составило $26 \pm 8\%$. Максимальное снижение зафиксировано на уровне 38% (крыса № 5), минимальное – 13% (крыса № 14).

Через 1 и 3 суток после снятия ТТС инсулина средний уровень глюкозы в группе опытных животных повысился с $21,2 \pm 3,1$ ммоль/л до $24,6 \pm 6,8$ ммоль/л и $24,2 \pm 7,0$ ммоль/л, соответственно, что является статистически достоверным ($p < 0,05$).

Заметим, что у некоторых крыс после открепления образцов ТТС отмечали более медленный рост гликемии. В качестве примера на рисунке 59 приведен график изменения гликемии для двух животных (№ 6 и № 7).

Таблица 44

Уровень глюкозы в крови подопытных животных до, во время и после аппликации лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы

| Номер крысы | Уровень глюкозы до аппликации, ммоль/л | Средний уровень глюкозы на фоне аппликации (n=4), ммоль/л | Уровень глюкозы через сутки после аппликации, ммоль/л | Уровень глюкозы через 3-е суток после аппликации, ммоль/л | Снижение уровня глюкозы во время аппликации по сравнению с исходным значением, % |
|---------------------------|--|---|---|---|--|
| 1 | 31,6 | 22,8 | 29 | 27,2 | 28 |
| 2 | 26,9 | 22,8 | 20,7 | 20,3 | 15 |
| 3 | 30,6 | 22,8 | 23,7 | 25,2 | 26 |
| 4 | 28,4 | 18,2 | 17,3 | 27,5 | 36 |
| 5 | 25,1 | 15,6 | 15,9 | 11,1 | 38 |
| 6 | 25,9 | 18,0 | 19,1 | 20,6 | 31 |
| 7 | 26,7 | 21,9 | 29,8 | 30,5 | 18 |
| 8 | 27,4 | 18,0 | 22,9 | 18,8 | 34 |
| 9 | 27,8 | 19,6 | 19,3 | 21,8 | 30 |
| 10 | 31,7 | 25,9 | 33,3 | 33,3 | 18 |
| 11 | 28,3 | 22,80 | 33,3 | 33,3 | 19 |
| 12 | 27,0 | 19,2 | 14,8 | 13,1 | 29 |
| 13 | 26,5 | 20,90 | 23,7 | 21,2 | 21 |
| 14 | 31,1 | 27,0 | 33,3 | 33,3 | 13 |
| 15 | 31,4 | 22,0 | 33,3 | 26,1 | 30 |
| Среднее значение, ммоль/л | 28,4 ± 2,3 | 21,2 ± 3,1 | 24,6 ± 6,8 | 24,2 ± 7,0 | 26,0 ± 8,0 |

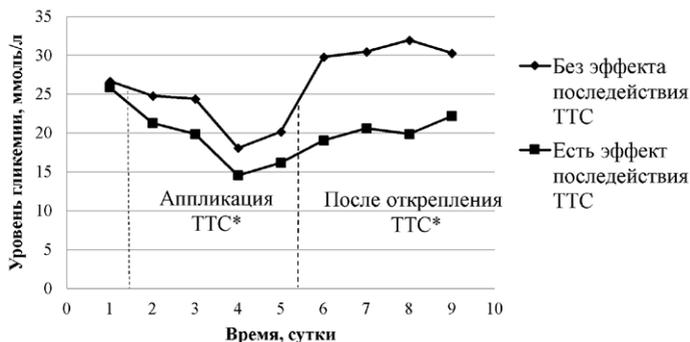


Рис. 59. Динамика гликемии у крыс № 6 и № 7 во время аппликации трансдермальной терапевтической системы и после ее удаления (*ТТС – трансдермальная терапевтическая система)

На графике видно, что уже после первых суток аппликации ТТС инсулина у обоих животных происходило снижение концентрации глюкозы в крови. У крысы № 6 (нижняя кривая) среднее снижение на время аппликации трансдермальной системы по сравнению с уровнем гликемии до аппликации составило 30,5%, а у крысы № 7 (верхняя кривая) – 18%. В следующие 4 суток после открепления образца среднее увеличение уровня глюкозы в крови у крысы № 6 составило 12%, у крысы № 7 – 29% по сравнению с уровнем глюкозы во время аппликации ТТС.

Сравнивая динамику уровня гликемии у крыс № 6 и № 7, можно предположить наличие в ряде случаев эффекта последствия ТТС инсулина. Это, вероятно, обусловлено накоплением гормона в коже или подкожной клетчатке животного и формированием своеобразного депо инсулина, что может быть связано с индивидуальными физиологическими особенностями животного, например, уровнем метаболизма. Такой эффект наблюдали у 8 экспериментальных животных из 15.

Известно, что после клинической манифестации у большинства пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом в сроки от 1 до 6 месяцев отмечается преходящее снижение потребности в инсулине, связанное с улучшением функции оставшихся бета-клеток [332].

Клиническая ремиссия, или «медовый месяц», – это период наиболее благоприятного течения инсулинзависимого сахарного диабета, развивающийся в первые месяцы после установления диагноза, когда потребность в экзогенном инсулине быстро снижается, а у некоторых пациентов возможна даже отмена инсулина. Во время проведения исследования специфической активности ТТС инсулина на крысах мы наблюдали подобный эффект у одного животного (крыса № 5). На рисунке 60 представлена динамика гликемии у крысы № 5 на фоне аппликации ТТС инсулина и после ее удаления.

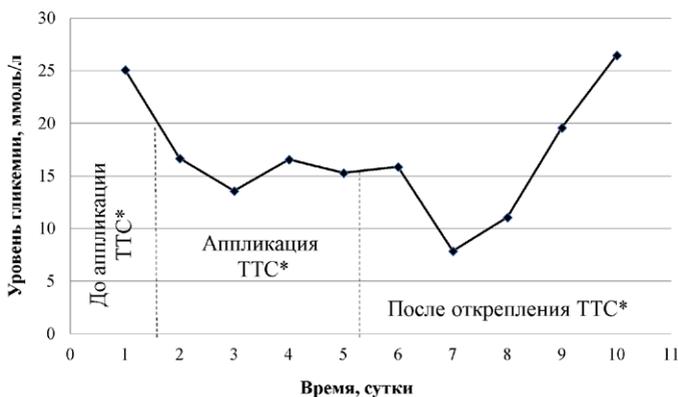


Рис. 60. Эффект «медового месяца» у крысы № 5 после удаления трансдермальной терапевтической системы инсулина

Как видно из рисунка, на фоне аппликации ТТС инсулина у крысы на вторые сутки наблюдается выраженное снижение уровня глюкозы в крови с 25,1 ммоль/л до 16,7 ммоль/л, еще через сутки – до 13,6 ммоль/л. Содержание глюкозы в крови оставалось примерно на том же уровне в течение последующих двух суток. После открепления ТТС на вторые сутки гликемия составила 7,9 ммоль/л, что может свидетельствовать о практической нормализации глюкозного метаболизма. Так как у крыс метаболические и регенераторные процессы происходят намного быстрее, чем у людей, то сроки наступления и длительность ремиссии сахарного

диабета на фоне проведенной инсулинотерапии у этих животных могут исчисляться не неделями (как у человека), а несколькими днями. Этот феномен можно назвать «крысиным» медовым месяцем сахарного диабета. У крысы № 5 он закончился через 5 суток после открепления ТТС, о чем свидетельствовал рецидив гипергликемии до 26,5 ммоль/л.

Таким образом, проведенные исследования показали достоверное снижение уровня глюкозы крови у крыс с экспериментальным сахарным диабетом при использовании разработанной эмульсионной системы чрескожной доставки. Снижение уровня глюкозы крови у подопытных животных составило $26 \pm 8\%$ относительно исходных значений. В контрольной группе крыс ($n=10$) гликемия оставалась стабильно высокой на протяжении всего эксперимента и составляла $28,4 \pm 1,4$ ммоль/л. Полученные результаты экспериментов *in vivo* наглядно демонстрируют функциональную активность разработанной эмульсионной системы чрескожной доставки инсулина.

8.3. Инсулин с эмульсионной системой чрескожной доставки: исследования с участием добровольцев с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Были проведены ограниченные клинические исследования эмульсионной ТТС инсулина с участием двух пациентов-добровольцев с сахарным диабетом [150]. Разрешение на проведение данных исследований было получено от этического комитета ГУ НИИТиО МЗ РФ (протокол заседания № 4 от 14 октября 2004 г.) на Ученом совете ГУ НИИТиО МЗ РФ (протокол заседания № 6 от 5 ноября 2004 г.).

Способ применения заключался в аппликации лабораторных образцов ТТС инсулина на внутреннюю поверхность плеча пациента. Уровень сахара в крови пациенты регистрировали самостоятельно с помощью глюкометров. Во время испытаний трансдермальной системы пациенты соблюдали рекомендуемую

врачом-эндокринологом диету. ТТС, площадью 10 см², содержала 100 Ед гормона.

Пациентка Ш. 34 лет с сахарным диабетом 1 типа. Стаж заболевания составил 28 лет. На момент осмотра отмечала резкие перепады показателей гликемии в течение суток. Уровень сахара крови колебался от 2,7 ммоль/л утром и до 14,5 ммоль/л вечером. Больная находилась на интенсивной инсулинотерапии. Общая доза вводимого препарата составляла 31 Ед/сут. Из них на долю пролонгированного инсулина приходилась 21 Ед (14 Ед утром и 7 Ед вечером). На этом фоне среднесуточный уровень гликемии составлял $7,6 \pm 4,2$ ммоль/л. При использовании 1 ТТС инсулина утренняя доза препарата была снижена в два раза по сравнению с исходной. Доза вечернего пролонгированного инсулина оставалась без изменений. Время аппликации составило 2 суток.

Трансдермальную терапевтическую систему инсулина наклеивали вечером (на ночь) с учетом 10-часовой задержки выхода гормона после начала аппликации. Таким образом, предполагалось, что начало действия ТТС наступит около 9 часов следующего дня. Динамика гликемии в период аппликации ТТС отображена в таблице 45.

Таблица 45
Динамика гликемии (ммоль/л) у больной Ш.

| Условия исследования | Первые сутки, время исследования | | | Вторые сутки, время исследования | | |
|---|----------------------------------|-------|-------|----------------------------------|-------|-------|
| | 9–00 | 14–00 | 21–00 | 9–00 | 14–00 | 21–00 |
| На фоне инъекций | 3,0 | 7,7 | 14,5 | 2,7 | 9,4 | 11,5 |
| На фоне инъекций и аппликации трансдермальной терапевтической системы | 3,1 | 5,4 | 9,5 | 5,9 | 7,1 | 9,9 |

В ходе исследования средний уровень гликемии на фоне совместного применения инъекций и ТТС составил $7,4 \pm 2,8$ ммоль/л (рис. 61). Таким образом, за время аппликации удалось скомпенсировать 14 Ед пролонгированного инсулина, вводимого путем подкожных инъекций. Следовательно, средняя скорость диффузии гормона в кровь из ТТС была равна примерно 0,6 Ед/ч. Следует отметить тенденцию к стабилизации уровня гликемии в течение суток: показатели сахара крови утром увеличились от 2,7 ммоль/л до 3,1 ммоль/л, в то время как вечерний уровень гликемии снизился с 14,5 ммоль/л до 9,9 ммоль/л.

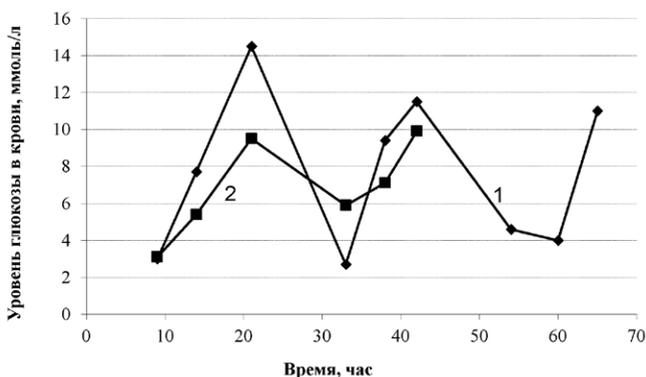


Рис. 61. Уровень гликемии у пациентки III. на фоне инъекций инсулина и при аппликации трансдермальной терапевтической системы инсулина.

1 – на фоне инъекций инсулина

(пролонгированный инсулин: 14 Ед утром + 7 Ед вечером).

Средний уровень гликемии $7,6 \pm 4,2$ ммоль/л

2 – на фоне инъекций инсулина (пролонгированный инсулин: 7 Ед утром + 7 Ед вечером) и аппликации трансдермальной терапевтической системы инсулина (100 Ед).

Средний уровень гликемии $7,4 \pm 2,8$ ммоль/л

Пациентка 3. 59 лет с СД 2 типа на инсулинотерапии. Стаж заболевания 6 лет, из них последние 2 года находилась на интенсивной инсулинотерапии. Суточная доза пролонгированного инсулина

составляла 20 Ед. При этом средний уровень гликемии за время исследования составил $8,6 \pm 1,3$ ммоль/л. Во время аппликации ТТС суточная доза вводимого пролонгированного инсулина была снижена до 10 Ед. Продолжительность исследования – 4 суток. Было использовано по две ТТС каждые 2 суток. Учитывая, что начало гипогликемического эффекта, наступает через 10–12 часов аппликации, замена пластыря производилась путем предварительного наклеивания второго за 10 часов до окончания действия первого.

Динамика гликемии у пациентки 3. в период аппликации ТТС представлена в таблице 46.

На фоне совместного применения инъекций и ТТС средний уровень гликемии за время исследования составил $8,6 \pm 2,0$ ммоль/л (рис. 62). Таким образом, введенная чрескожно доза инсулина компенсировала 10 Ед/сут. препарата, вводимого инъекционно. Средняя скорость чрескожной диффузии инсулина в кровь оказалась равной примерно 0,4 Ед/ч.

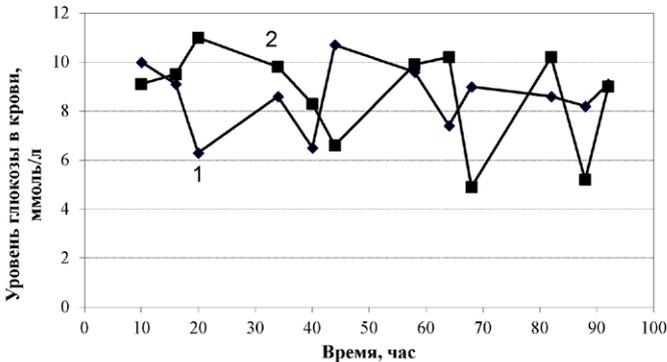


Рис. 62. Уровень гликемии у пациентки 3. на фоне инъекций инсулина и при аппликации ТТС инсулина:
 1 – На фоне инъекций инсулина (пролонгированный инсулин: 20 Ед/сутки). Средний уровень гликемии $8,6 \pm 1,3$ ммоль/л;
 2 – На фоне инъекций инсулина (пролонгированный инсулин 10 Ед/сутки) и аппликации трансдермальной терапевтической системы инсулина (200 Ед). Средний уровень гликемии $8,6 \pm 2,0$ ммоль/л

Таблица 46
Динамика гликемии (ммоль/л) у больной 3.

| Условия исследования На фоне инъекций | Аппликация первой трансдермальной терапевтической системы инсулина | | | | | | Аппликация второй трансдермальной терапевтической системы инсулина | | | | | |
|--|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| | Первые сутки, временные точки | | Вторые сутки, временные точки | | Первые сутки, временные точки | | Вторые сутки, временные точки | | Первые сутки, временные точки | | Вторые сутки, временные точки | |
| | 10 ⁰⁰ | 16 ⁰⁰ | 20 ⁰⁰ | 10 ⁰⁰ | 16 ⁰⁰ | 20 ⁰⁰ | 10 ⁰⁰ | 16 ⁰⁰ | 20 ⁰⁰ | 10 ⁰⁰ | 16 ⁰⁰ | 20 ⁰⁰ |
| На фоне инъекций, ммоль/л | 10,0 | 9,1 | 6,3 | 8,6 | 6,5 | 10,7 | 9,6 | 7,4 | 9,0 | 8,6 | 8,2 | 9,0 |
| На фоне инъекций и аппликаций, ммоль/л | 9,1 | 9,5 | 11,0 | 9,8 | 8,3 | 6,6 | 9,9 | 10,2 | 4,9 | 10,2 | 5,2 | 9,1 |

Побочных эффектов и аллергических реакций со стороны кожных покровов не наблюдалось за все время аппликации лабораторных образцов ТТС у обеих пациенток.

Значения скомпенсированных доз пролонгированного инсулина за определенный период времени при аппликации ТТС позволяют вычислить средние удельные скорости доставки гормона в кровоток для каждой из пациенток. Полученные значения 0,06 Ед/см²час и 0,02 Ед/см²час очень близки к расчетной скорости диффузии гормона в экспериментах *in vitro*. Разница в полученных скоростях может быть обусловлена возрастными особенностями, состоянием кожного покрова, потребностью в инсулине и другими факторами.

Таким образом, полученный эффект снижения дозы пролонгированного инсулина у пациента с сахарным диабетом 1 типа и у пациента с инсулинпотребным диабетом 2 типа при аппликации эмульсионной ТТС инсулина демонстрирует возможность трансдермального переноса биологически активного гормона.

8.4. Кофеин с полимерной системой чрескожной доставки: исследования с участием здоровых добровольцев

Для подтверждения фармакологической эффективности полимерной ТТС кофеина были проведены пилотные клинические исследования [334, 335].

В исследование было включено 14 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 28 до 44 лет. Испытания проводились на базе ФГУ «1-й научно-исследовательский институт Министерства обороны» (г. Купавна) в установленном порядке. Исследование осуществлялось слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым методом. Каждый испытуемый участвовал в двух суточных экспериментах, один из которых проводился с использованием ТТС, содержащего 50 мг кофеин-бензоата, а другой – с использованием ТТС плацебо.

На протяжении суток (с 9 часов утра до 10 часов утра следующего дня) проводили комплексное обследование испытуемых.

1) Анкетным методом проводили оценку субъективного состояния самочувствия, активности и настроения с помощью опросника САН, а также определяли уровень реактивной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина [336].

2) С помощью теста Люшера определяли уровень психического напряжения, психического утомления, эмоционального стресса и уровня тревоги.

3) Методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) изучали биоэлектрическую активность мозга. ЭЭГ-исследование проводилось дважды: до аппликации лекарственной формы и через 3 часа после ее аппликации [337].

4) С помощью треморметра определяли уровень статического тремора кисти ведущей руки большого и малого размаха (10 и 5 мм).

5) Проводили оценку реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку с помощью пробы Руфье [338].

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. Определяли достоверность отличия среднегруппового показателя, соответствующего каждому этапу эксперимента, от исходного значения.

Для наглядности сравнения динамики показателей после аппликации лабораторных образцов ТТС кофеина и ТТС плацебо для каждого этапа определяли среднее по группе значение прироста показателя по отношению к исходному. Указанные приросты вычисляли в процентах по формуле

$$\frac{П - Д}{Д} \times 100, \quad (21)$$

где П – значение показателя во время аппликации ТТС;

Д – его значение до аппликации.

Для определения фармако-ЭЭГ профиля у добровольца обеих групп (с ТТС кофеина и ТТС плацебо проводили статистическое сравнение между значениями узкополосного спектра мощности ЭЭГ при аппликации ТТС и исходными значениями [339]. Строили график зависимости значения Т-критерия от частотного диапазона ЭЭГ.

Исследование динамики психофизиологического состояния операторов при аппликации ТТС плацебо показало, что в ходе

суточного эксперимента у испытуемых возникает комплекс психофизиологических изменений, свидетельствующих о развитии утомления, которое было наиболее выражено в ночные и ранние утренние часы (особенно в 2 часа ночи), когда значительно ухудшалось самочувствие, снижалась активность, возрастал уровень тревожности и психического утомления, замедлялась сенсомоторная реактивность, снижалась выносливость к физическим нагрузкам.

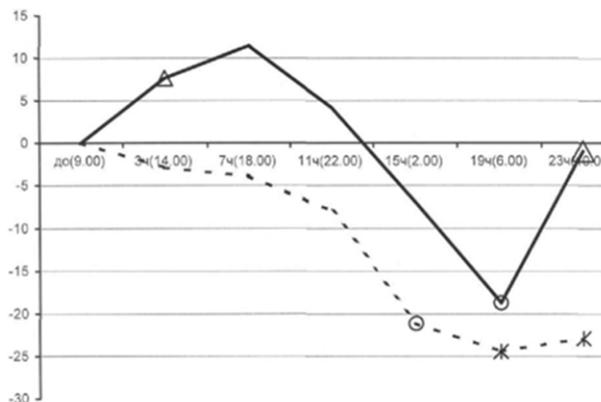


Рис. 63. Изменение уровня самочувствия операторов в ходе суточного эксперимента на фоне аппликации трансдермальной терапевтической системы кофеина (сплошная линия) и трансдермальной терапевтической системы плацебо (пунктир). Здесь и на рисунках 63–66 по оси абсцисс – время исследования в часах от приема препарата, в скобках – астрономическое; по оси ординат – прирост показателя в процентах к исходному значению. Кружком обозначено значимое изменение показателя по сравнению с исходным при $p < 0,05$; звездочкой – при $p < 0,01$; ромбиком – при $0,05 < p < 0,1$. Значимое различие между показателями после аппликации трансдермальной терапевтической системы кофеина и трансдермальной терапевтической системы плацебо при $p < 0,05$ и $0,05 < p < 0,1$ обозначено большим и малым треугольником, соответственно

Изучение суточной динамики психофизиологического состояния операторов после применения трансдермальной терапевтической системы кофеина выявило у исследуемой лекарственной формы ряд признаков психостимулятора.

Наиболее отчетливо психостимулирующее действие ТТС кофеина проявлялось на показателях субъективного состояния операторов по тестам САН и Спилбергера-Ханина. В ночное время препарат задерживал и предупреждал появление субъективных признаков утомления. Так, значимое ухудшение самочувствия и активности наступало позже (в 6.00 утра), чем после приема плацебо (в 2.00 ночи) и было менее длительным (рис. 63 и 64).

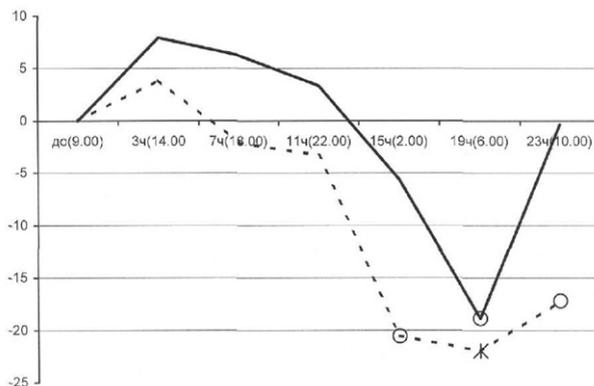


Рис. 64. Изменение уровня активности операторов в ходе суточного эксперимента на фоне аппликации трансдермальной терапевтической системы кофеина (сплошная линия) и плацебо (пунктир)

ТТС кофеина предотвращал также повышение ситуативной тревожности, наблюдаемой на фоне ТТС плацебо с 2.00 ночи до 10.00 утра (рис. 65).

После применения лабораторных образцов ТТС кофеина улучшались показатели распределения внимания, реакции выбора и кратковременной зрительной памяти.

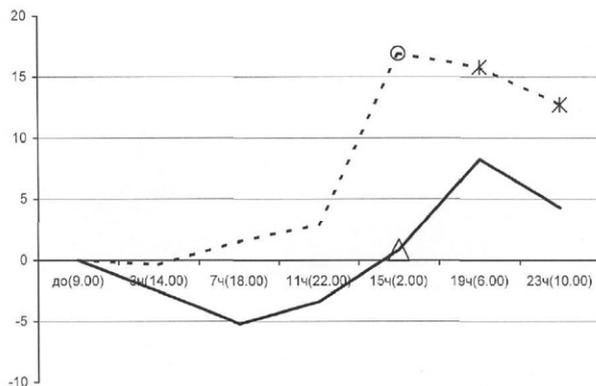


Рис. 65. Динамика уровня ситуативной тревожности операторов в ходе суточного эксперимента на фоне аппликации трансдермальной терапевтической системы кофеина (сплошная линия) и плацебо (пунктир)

Через 7 часов после аппликации ТТС кофеина показатели теста на кратковременную зрительную память имели тенденцию к улучшению по сравнению с исходным уровнем, что не наблюдалось после использования плацебо. Через 19 часов с момента аппликации ТТС кофеина в отличие от ТТС плацебо лекарственная форма способствовала снижению количества ошибочных ответов в реакции выбора ($0,05 < p < 0,1$).

Проведенное исследование обнаружило у трансдермальной терапевтической системы с 50 мг кофеина свойства, характерные для таблетированных форм препарата более высокой дозировки. Как и таблетки кофеина в дозе более 200 мг, она оказывает значимое влияние на системную гемодинамику, которое наблюдается через 11–19 часов после её аппликации.

При аппликации ТТС кофеина отмечается свойственная этому лекарственному веществу способность повышать общее периферическое сопротивление сосудов [340] (рис. 66), причем эффект на тонус сосудов значимо превышает эффект ТТС плацебо через 11 часов после приема (большой треугольник). Применение ТТС кофеина в тенденции предотвращало наблюдаемое на фоне ТТС

плацебо снижение выносливости сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке (проба Руфье) к концу эксперимента (через 23 часа после приема) и повышало ее через 3 часа после приема.

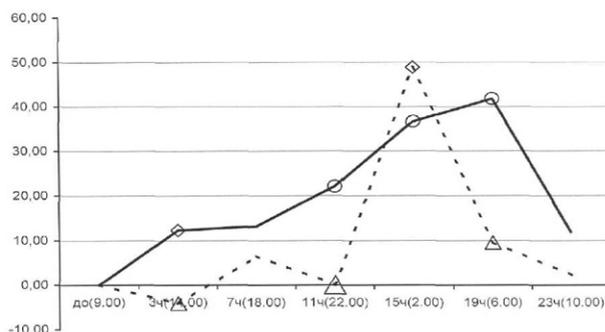


Рис. 66. Изменение общего периферического сопротивления сосудов у операторов в ходе суточного эксперимента на фоне аппликации трансдермальной терапевтической системы кофеина (сплошная линия) и плацебо (пунктир)

Под влиянием пластыря с кофеином отмечалась также тенденция к ослаблению мелкокоразмашистого тремора через 11 часов после приема.

Исследование биоэлектрической активности мозга выявило значимый психостимулирующий эффект трансдермальной формы кофеина на центральную нервную систему. По влиянию на узкие частотные диапазоны ЭЭГ трансдермальная форма кофеина достоверно отличалась от ТТС плацебо. Она имела типичный для психостимулирующих средств фармако-ЭЭГ профиль в виде усиления мощности ритмов бета1- и бета2-диапазонов (рис. 67) [339].

Проведенные пилотные клинические исследования с участием здоровых добровольцев показали, что трансдермальная терапевтическая система, содержащая 50 мг кофеина, вызывает центральные и периферические эффекты, характерные для кофеина.

Обнаружено, что эффекты, полученные при применении ТТС, делятся дольше (до 23 часов), чем после приема таблетированной

формы кофеина (6–12 часов). Однократное применение ТТС кофеина позволяет ослабить и предотвратить снижение активности, ухудшение самочувствия и повышенную тревожность, возникающих через 15 часов непрерывной деятельности.

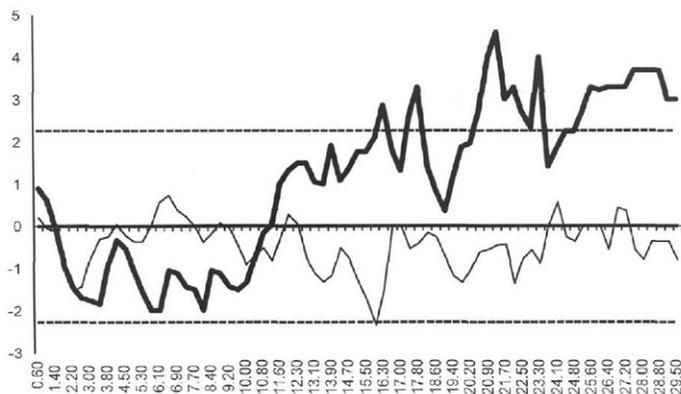


Рис. 67. ЭЭГ профиль аппликации трансдермальной терапевтической системы кофеина (толстая сплошная линия) и трансдермальной терапевтической системы плацебо (тонкая сплошная линия). По оси абсцисс – значения узких частотных диапазонов электроэнцефалографии (0,4 Гц). По оси ординат – значения Т-критерия, полученные при сравнении мощности каждого диапазона через 3 часа после приема препарата с исходной мощностью соответствующего диапазона. Пунктиром обозначены критические значения Т для $p < 0,05$

Результаты применения разработанной полимерной системы чрескожной доставки кофеина в составе ТТС продемонстрировали ее функциональную активность как средство коррекции психоэмоционального состояния операторов при длительной (в течение суток) операторской деятельности.

8.5. Пропранолол с полимерной системой чрескожной доставки: многоцентровое клиническое исследование

Функциональная эффективность разработанной ТТС АдреноБЛОК® была изучена в рамках многоцентрового клинического исследования, проходившего на базе трех исследовательских центров [341].

Согласно разработанной программе и протоколу, в исследование клинической эффективности и безопасности ТТС АдреноБЛОК® было включено 44 пациента в возрасте от 36 до 65 лет с артериальной гипертонией и нарушениями ритма сердца. Все пациенты до момента включения в исследование подписывали общепринятую форму информированного согласия.

В двух медицинских центрах больные были рандомизированы на две группы: основную и контрольную. В третьем центре было выполнено перекрестное исследование.

Пациенты основной группы получали терапию, заключающуюся в наклеивании ТТС АдреноБЛОК®, содержащей 15 мг пропранолола, время действия – 48 часов. Аппликацию производили приблизительно в одно и то же время суток на протяжении всего периода исследования (2 месяца). При отсутствии положительного эффекта от проводимой терапии в течение первых 7 дней доза препарата увеличивалась за счет применения двух пластырей одновременно.

Контрольную группу составили пациенты, получавшие традиционное лечение – пероральный прием Анаприлина® (Акрихин, Россия) в суточной дозе 20–120 мг пропранолола.

Наблюдение за пациентами осуществлялось согласно дизайну исследования и включало 7 контрольных визитов на протяжении 2 месяцев.

Сопутствующая терапия исключала применение препаратов, воздействующих на бета-адренорецепторы.

Все пациенты, принимавшие участие в клиническом исследовании ТТС АдреноБЛОК®, были сопоставимы между собой по возрасту, длительности заболевания и виду патологии.

Согласно протоколу исследования, при оценке эффективности и безопасности ТТС АдреноБЛОК® принимали во внимание

жалобы пациента и данные физикального осмотра, а также использовали лабораторные и инструментальные методы обследования. В качестве лабораторных методов исследования были выбраны общеклинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови (общий белок, холестерин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза).

Артериальное давление (АД) пациентов измеряли по методу Короткова 3-хкратно. После завершения каждого измерения АД регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование проводили на аппаратах «CardioBase 5» (MedIT AS, Норвегия) и «Megacart» (Siemens, Германия). Запись ЭКГ осуществляли в 12-ти отведениях, скорость движения ленты 50 мм/сек. Для суточного мониторинга артериального давления использовали аппарат «Ergoscan 24» (Ergoline, Германия).

Обобщенные данные, полученные в трех исследовательских центрах в ходе клинических испытаний трансдермальной формы пропранолола, представлены в таблицах 47 и 48.

Таблица 47

Сравнение параметров гемодинамики пациентов, принимавших пропранолол в форме трансдермальной терапевтической системы и перорально

| № визита | Основная группа ТТС АдреноБЛОК®, 7,5 мг/сутки | | | Контрольная группа per os, 20–120 мг/сутки | | |
|----------|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|
| | ЧСС, ударов/ мин | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | ЧСС, ударов/ мин | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. |
| 1 | 78,3 ± 5,4 | 147,3 ± 13,0 | 88,3 ± 8,7 | 74,1 ± 5,5 | 144,1 ± 9,0 | 87,0 ± 6,0 |
| 2 | 76,0 ± 6,8 | 141,6 ± 12,4 | 84,7 ± 9,7 | 71,6 ± 5,5 | 138,0 ± 10,6 | 82,0 ± 7,5 |
| 3 | 71,6 ± 7,4 | 133,3 ± 12,1 | 80,8 ± 8,6 | 68,2 ± 4,9 | 131,3 ± 9,2 | 77,0 ± 7,0 |
| 4 | 70,3 ± 6,9 | 130,8 ± 7,8 | 79,3 ± 8,0 | 66,0 ± 3,5 | 127,3 ± 7,9 | 75,9 ± 5,2 |
| 5 | 69,9 ± 6,7 | 132,0 ± 9,8 | 78,3 ± 7,5 | 65,9 ± 3,7 | 124,6 ± 7,1 | 74,3 ± 5,4 |
| 6 | 67,3 ± 4,5 | 127,8 ± 9,5 | 75,8 ± 6,9 | 66,5 ± 4,3 | 125,0 ± 6,9 | 75,4 ± 5,4 |
| 7 | 66,0 ± 4,3 | 127,5 ± 9,2 | 76,7 ± 6,3 | 65,0 ± 4,4 | 123,5 ± 6,5 | 72,3 ± 4,0 |

На протяжении всего периода исследования (таблица 47) происходило постепенное снижение показателей гемодинамики как в основной, так и в контрольной группе. К концу срока наблюдения снижение уровней ЧСС, САД и ДАД достигло своего максимума. Так в группе, получающей препарат ТТС АдrenoБЛОК® уровень ЧСС снизился с $78,3 \pm 5,4$ до $66,0 \pm 4,3$ ударов/мин. При этом отмечалось снижение ЧСС и в контрольной группе с $74,1 \pm 5,5$ до $65,0 \pm 4,4$ ударов/мин. Показатель САД в основной группе снизился с $147,3 \pm 13$ до $127,5 \pm 9,2$ мм рт.ст. и с $144,1 \pm 9,0$ до $123,5 \pm 6,5$ мм рт.ст. в контрольной. ДАД снизилось с $88,3 \pm 8,7$ до $76,7 \pm 6,3$ мм рт.ст. при аппликации ТТС и с $87,0 \pm 6,0$ до $72,3 \pm 4,0$ мм рт.ст. при пероральном приеме пропранолола.

Таблица 48

Динамика ЧСС, САД и ДАД на фоне лечения ТТС АдrenoБЛОК® и пероральным Анаприлином®

| Показатели | ТТС (от 7,5 до 15 мг/сутки) | per os (20–120 мг/сутки) |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Суточная доза, мг | 7,5 – 15 | 20 – 120 |
| Возраст, лет | $54,4 \pm 1,8$ | $54,2 \pm 1,2$ |
| Срок заболевания, лет | $9,6 \pm 3,5$ | $8,6 \pm 4,2$ |
| Снижение ЧСС относительно исхода, % | $16,3 \pm 0,4$ | $12,0 \pm 3,3$ |
| Снижение САД относительно исхода, % | $13,3 \pm 1,5$ | $14,0 \pm 1,3$ |
| Снижение ДАД относительно исхода, % | $13,3 \pm 2,4$ | $16,7 \pm 1,7$ |
| Побочные явления | Нет | нет |

Следовательно, урежение ЧСС относительно исхода в среднем по трем центрам составило у пациентов, применявших ТТС АдrenoБЛОК®, $16,3 \pm 0,4\%$, а при пероральном приеме Анаприлина® – $12 \pm 3,3\%$. Снижение систолического артериального давления в основной группе составило $13,3 \pm 1,5\%$, а при лечении per os – $14 \pm 1,3\%$.

Снижение диастолического артериального давления при использовании ТТС АдреноБЛОК® составило $13,3 \pm 2,4\%$, в то время как, при пероральном приеме пропранолола оно достигло $16,7 \pm 1,7\%$ (таблица 48).

Таким образом, можно сказать, что в двух группах, сопоставимых по возрасту и срокам заболевания, ТТС АдреноБЛОК® в исследованных дозах оказывала такое же по эффективности действие, что и препарат Анаприлин®, применяемый per os.

Следует отметить, что одинаковый эффект улучшения основных показателей гемодинамики в случае трансдермального введения достигался при использовании значительно меньших доз (от 7,5 мг/сутки до 15 мг/сутки), чем при пероральном приеме (20–120 мг/сутки). Причем, число пациентов по всем трем центрам, применяющих ТТС, и у которых суточная доза препарата была 15 мг, составило всего 3 человека.

В ходе исследования не было отмечено никаких побочных явлений при применении ТТС АдреноБЛОК®.

В результате проведенного многоцентрового клинического исследования все участвовавшие в испытаниях медицинские центры рекомендовали ТТС АдреноБЛОК® как средство для комплексного лечения пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Трансдермальные терапевтические системы, являясь аналогом капельного введения препаратов, удобны в применении, не требуют участия медицинского персонала и благодаря уменьшению суточной терапевтической дозы снижают вероятность побочных отрицательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако, несмотря на внешнюю конструкционную простоту, они относятся к высокотехнологической продукции, требующей проведение как комплекса научных, технологических доклинических и клинических исследований, так и просветительской работы с врачами и пациентами, отдающими предпочтение традиционным формам лекарственных веществ.

Предложенная в книге методология создания трансдермальных терапевтических систем показала свою эффективность при разработке биосовместимых и функционально эффективных систем чрескожной доставки лекарственных веществ различных фармакологических групп. Экспериментальные образцы ТТС пропранолола (гипотензивное средство), хлорпропамида (гипогликемическое средство), ацетилсалициловой кислоты (противовоспалительное и антитромботическое средство), кофеина (психостимулирующее средство), лидокаина (местный анестетик) и феназепама (транквилизатор), полученные на основе полимерной системы доставки, показали свою эффективность при проведении доклинических, а некоторые из них и клинических исследований. Использование эмульсионной системы чрескожной доставки позволило создать терапевтически эффективные ТТС гормонов инсулина и тестостерона, обезболивающего средства анилокаина, антидота угарного газа диацетат бис (1-винилимидазол-N) цинка, иммуномодулятора аминодигидрофталазиндионом натрия и иммуносупрессора циклоспорина.

Наблюдаемое в настоящее время интенсивное развитие фармакологической промышленности дает основание надеяться на организацию в недалеком будущем промышленного производства отечественных трансдермальных терапевтически систем.

АППАРАТУРНАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ОБРАЗЦОВ ПОЛИМЕРНЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

На рисунке А1 представлена аппаратурная схема основных стадий изготовления лабораторных образцов полимерных ТТС.

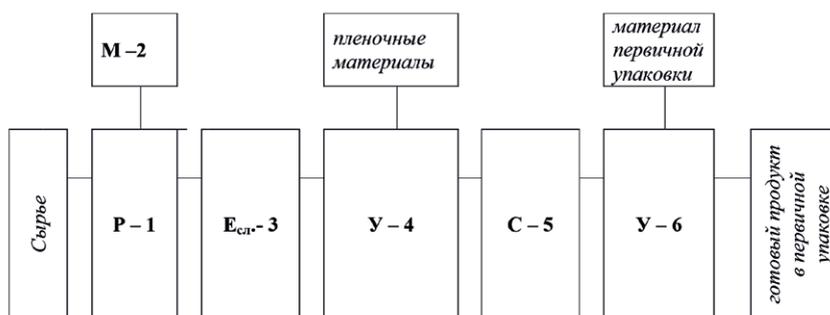


Рис. А1. Аппаратурная схема основных стадий изготовления лабораторных образцов полимерных трансдермальных терапевтических систем

Изготовление лабораторных партий полимерных трансдермальных терапевтических систем различных лекарственных веществ осуществлялась следующим образом.

Для приготовления полимерной матрицы с ЛВ в реактор (Р-1) (при необходимости он может быть из темного стекла), снабженный мешалкой (М-2), помещали необходимое количество адгезива, затем через воронку вливали часть необходимого количества растворителя, вносили субстанцию ЛВ (точная навеска), предварительно смешенного с оставшейся частью растворителя. Также, в зависимости от лекарственного вещества, в емкость реактора добавляли различные активаторы переноса. Затем все перемешивали мешалкой (М-2) в течение установленного времени с определенной скоростью

до получения однородной массы. Через сливной патрубок реактора полимерную матрицу переливали в емкость (Есл-3), плотно закрывали. На выбранную подложку размером 10 см² (2,5x4 см²) наносили полимерную матрицу, контролируя массу на весах (У-4). При необходимости распределяли полимерную смесь с ЛВ по всей поверхности подложки стеклянным шпателем. В зависимости от термостойчивости лекарственного вещества полимерные ТТС сушили в термошкафу (С-5) при определенной температуре или на воздухе при комнатной температуре. Лабораторные образцы ТТС сверху закрывали антиадгезионной пленкой, которая удалялась перед применением. Затем готовые трансдермальные терапевтические системы помещали в саше и герметично запаковывали (У-6).

В таблице А1 приведено оборудование, которое было использовано на каждом этапе изготовления лабораторных образцов полимерных трансдермальных терапевтических систем.

Таблица А1

Оборудование для изготовления лабораторных образцов полимерных трансдермальных терапевтических систем

| Стадии изготовления | Оборудование |
|--|---|
| Взвешивание компонентов | Весы аналитические GH-200 (AND, Япония) |
| Перемешивание полимера, лекарственного и вспомогательных веществ | Стеклянный реактор; Мешалка с приводом EURO-ST P CV (ИКА, Германия); Ультратермостат СС3-105А (Huber, Германия) |
| Нанесение полимерной матрицы на подложку | Вручную |
| Сушка | Термошкаф ES-20/60 (Biosan, Латвия) |
| Упаковка | Прибор для упаковки саше RS 120 (Wipak Medical, Финляндия) |

АППАРАТУРНАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ОБРАЗЦОВ ЭМУЛЬСИОННЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

На рисунке Б1 представлена аппаратная схема основных стадий изготовления лабораторных образцов ТТС с эмульсионной матрицей типа «вода в масле», где лекарственное вещество вводят в водную фазу.

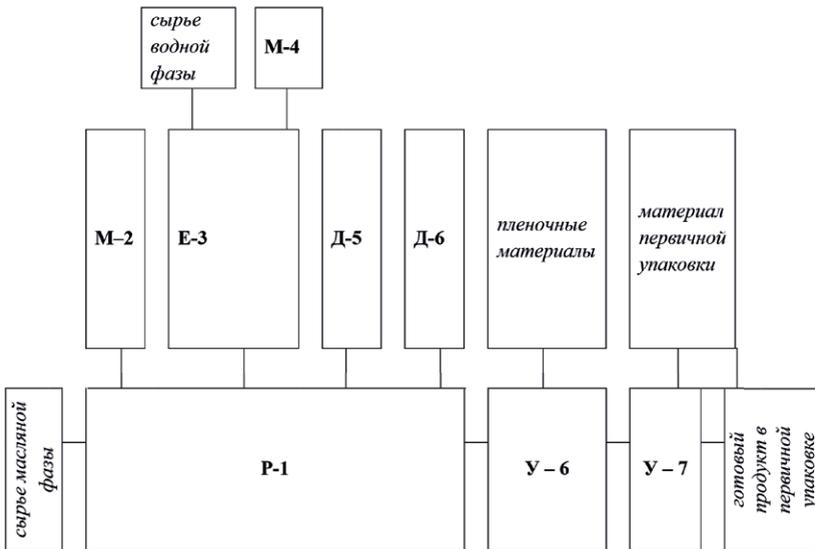


Рис. Б1. Аппаратурная схема основных стадий изготовления лабораторных образцов эмульсионных трансдермальных терапевтических систем

Для создания масляной фазы эмульсионной композиции с лекарственным веществом в реактор (P-1) (при необходимости он

может быть из темного стекла), снабженный мешалкой (М-2), помещали необходимое количество 10%-ого раствора α -токоферола ацетата в масле ядер косточек абрикоса. Нагревали его до 60 $^{\circ}$ C, а затем при постоянном перемешивании (150 об/мин) через воронку вводили липофильный эмульгатор NikkolDecaglynPR-20 и активатор чрескожного переноса докузат натрия. После перемешивания и нагрева масляного раствора до нужной температуры, перемешивающий элемент заменяли на диспергатор.

В отдельной емкости (Е-3) субстанцию лекарственного вещества (точная навеска) растворяли в определенном объеме водного растворителя (для каждого ЛВ состав подбирался отдельно), перемешивая на магнитной мешалке (М-4).

В нагретую масляную фазу эмульсионной композиции через воронку капельно вносили водный раствор с лекарственным веществом, непрерывно перемешивая с помощью диспергатора (Д-5) при скорости вращающегося элемента ~10000 об/мин. Смешение фазоценивали визуально по отсутствию масляных и водных капель. Затем эмульсионную композицию подвергали воздействию ультразвукового гомогенизатора в течение определенного времени при следующих условиях: частота колебаний 24 кГц, механическая амплитуда 33 мкм, мощность 11,0 Вт, режим работы: действие 0,5 сек., пауза 0,5 сек. Время воздействия для конкретного лекарственного вещества подбирается индивидуально.

На нетканый материал размером 10 см² наносили эмульсионную матрицу, контролируя массу на весах (У-6). Лабораторные образцы ТТС сверху закрывали антиадгезионной пленкой, а затем готовые эмульсионные трансдермальные системы доставки помещали в саше и герметично запаковывали (У-7).

В таблице Б1 представлены стадии изготовления эмульсионных ТТС и оборудование, которое было использовано для их выполнения.

Таблица Б1

Стадии изготовления эмульсионных трансдермальных терапевтических систем и необходимое оборудование

| Стадии изготовления | Оборудование |
|---|---|
| <p>Водная фаза эмульсии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - взвешивание компонентов; - приготовление водного извлечения коры дуба (если необходимо); - растворение вспомогательных и биологически активных веществ | <ul style="list-style-type: none"> - весы аналитические GH-200 (AND, Япония); - водяная баня AL12 (Lauda, Германия); - автоматические пипетки Biohit (Финляндия); - мешалка магнитная без нагрева (ИКА, Германия); - рН-метр 310 (Orion, Италия) |
| <p>Масляная фаза эмульсии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - взвешивание компонентов; - растворение вспомогательных веществ | <ul style="list-style-type: none"> - стеклянный реактор для приготовления эмульсионной композиции; - ультратермостат СС3–105А (Huber, Германия); - мешалка с приводом EURO-ST P CV (ИКА, Германия) |
| <p>Смешивание фаз эмульсии</p> | <ul style="list-style-type: none"> - диспергатор T18 basic Ultra-Turrax (ИКА-WERKE Gmbh&Co.Kg, Германия) - ультразвуковой гомогенизатор UIS250L с сонотродом LS24d5 (Hielscher Ultrasound Technology, Германия) |
| <p>Нанесение эмульсионной композиции на основу ТТС и упаковка</p> | <p>прибор для упаковки саше RS 120 (Wipak Medical, Финляндия)</p> |

Приложение В

ПАРАМЕТРЫ МЕТОДОВ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ

Регистрация и обработка хроматографических данных выполнены с помощью программного обеспечения UniPoint™ и Chem Station, версия В.01.03 (Agilent Technologies, США). Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel [342]. Эффективность хроматографических систем проверяли согласно ОФС.1.2.1.2.0001.15. «Хроматография» [343].

Растворители, использованные при работе на хроматографе, имели квалификацию «для ВЭЖХ», реактивы – квалификацию не ниже «х. ч.».

В таблице В1 представлены основные параметры хроматографических методов для определения лекарственных веществ в водных средах и плазме крови.

Таблица В1
Основные параметры методов хроматографического анализа (ВЭЖХ)

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Лекарственное вещество, среда растворения | Пропранолол (сыворотка крови) | Хлорпропамид (водный раствор) | Хлорпропамид (сыворотка крови) | Глюкозаминилмура-мил дигептид (водный раствор) |
| Хроматограф | Shimadzu, флуориметрический детектор | Agilent 1100 диодно-матричный детектор | Gilson, детектор ультрафиолетовый | Agilent 1200, диодно-матричный детектор |
| Режим | изократический | изократический | градиентный | изократический |
| Колонка | Диасорб 130-С16, длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм зернение 7 мкм | Текнокрома С-18; длина 250 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм | Диабонд С16Т длина 150 мм, внутренний диаметр 3 мм | MediterraneaSea18 длина 150 мм, внутренний диаметр 0,4 см, зернение 5 мкм |
| Предколонка | – | – | – | 8×4 мм |

Продолжение таблицы В1

| | | | | |
|--------------------------------|---|--|--|--|
| Температура термостата колонки | 25°C | 25°C | 25°C | 25°C |
| Объем пробы | 10 мкл | 5 мкл | 5 мкл | 10 мкл |
| Подвижная фаза | ацетонитрил : вода : о-фосфорная кислота: триэтиламин (83: 214 : 2 : 1) | ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота 250:750:1 | ацетонитрил : 0,03% водный раствор фосфорной кислоты, рН 2,5 | ацетонитрил: 25 мМ фосфатный буферный раствор рН 7,3 3:97 |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин | 0,8 мл/мин | 1 мл/мин | 0,7 мл/мин |
| Длина волны | Диасорб 130-С16, длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм зернение 7 мкм | Текнокрома С-18; длина 250 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм | Диабонд С16Т длина 150 мм, внутренний диаметр 3 мм | MediterraneanSea18 длина 150 мм, внутренний диаметр 0,4 см, зернение 5 мкм |
| Время удержания | 4 мин | 2,3 мин | 4,7 мин | 3,3 и 4,9 мин |

Продолжение таблицы В1

| | | | |
|--|--|---|---|
| Лекарственное вещество, среда растворения | Аминодигидрофталазиндион натрия (сыворотка крови) | Бромокаин (водный раствор) | Лидокаина гидрохлорид (водный раствор) |
| Хроматограф | Agilent 1200 диодно-матричный детектор | Gilson, детектор ультрафиолетовый | Gilson, детектор ультрафиолетовый |
| Режим | изократический | изократический | изократический |
| Колонка | MediterraneanSea18 длина 150 мм, внутренний диаметр 0,4 см, зернение 5 мкм | Hypersil BDS-C18, длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм | Hypersil BDS-C18, длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм |
| Предколонка | 8×4 мм | 8×4 мм | – |
| Температура термостага колонки | 25°C | Без термостагирования | Без термостагирования |

Продолжение таблицы В1

| | | | |
|------------------------|---|---|---|
| Объем пробы | 10 мкл | 20 мкл | 5 мкл |
| Подвижная фаза | ацетонитрил: 0,015% раствор трифторук- сусной кислоты (15:85) рН=2,5 | 0,05М КН ₂ РО ₄ +триф- торуксусная кислота ацетонитрил (до рН 3,5) ; ацетонитрил (70:30) | ацетонитрил: во- да+0.05М КН ₂ РО ₄ + трифторуксусная кисло- та (рН 3,5) 30: 70 |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин | 1 мл/мин | 1 мл/мин |
| Длина волны | 221 нм | 254 нм | 254 нм |
| Время удержания | 11,7 мин | 5,7 мин | 3,8 мин |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ОФС.1.4.1.0001.15 Лекарственные формы. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т. 2. – 3262 с.
2. ОФС.1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т. 2. – 3262 с.
3. Биосовместимые материалы: Учебное пособие / под ред. В. И. Севастьянова, М. П. Кирпичникова – М.: МИА, 2011. – 544 с.
4. Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Давитавян Н. А. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств // Новые технологии. – 2012. – № 2. – С. 247–254.
5. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия: руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова – 3-е изд. – М.: МИА, 2010. – 872 с.
6. Кирилюк А. А., Петрище Т. Л. Особенности влияния пищевых продуктов и их компонентов на фармакологическую активность лекарственных средств // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2017. – № 1. – С. 51–63.
7. Леонова М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1 // Лечебное дело. – 2009. – № 2. – С. 21–31.
8. Шевченко А. М., Ковалевская Е. Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 26–30.
9. Parkash V., Maan S., Deepika, Yadav S. K., Hemlata and V. Jogpa. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2011. – Vol. 4. – № 2. – P. 223–235. doi: 10.4103/2231–4040.90877.

10. Wen H., Park K. Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. – USA: Wiley, 2011. – 363 p.
11. Леонова М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2 // Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 18–26.
12. Oramed начали разрабатывать пероральный инсулин // Портал «Мой Диабет» [Электронный ресурс]. 06.04.2017. – URL: <https://moidiabet.ru/news/oramed-nachali-razrabivat-peroralnii-insulin> (дата обращения: 28.02.2023).
13. Бородина Д. И., Жданова Т. А. Совершенствование технологии ректальных суппозиторий местного и общего действия. Роль и место информационных технологий в современной науке // Сборник статей Международной научно-практической конференции (Казань, 3 марта 2017 г.). – Казань: МЦИИ «ОМЕГА САЙНС», 2017. – С. 115–117.
14. Демина Н. Б., Анурова М. Н. Суппозитории: аспекты модернизации лекарственной формы // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – Т. 17. – № 4. – С. 92–97.
15. Коноров М. Р., Крапивко И. И., Рождественский Д. А. Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: пособие, том 1. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 180 с.
16. Терехова Е. П., Терехов Д. В. Ингаляционные системы доставки препаратов, применяемых в терапии обструктивных заболеваний легких // Фарматека. – 2015. – № 1. – С. 40–44.
17. Терехова Е. П. Ингаляционные системы доставки препаратов, применяемых в терапии бронхиальной астмы: учебное пособие. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. – 59 с.
18. Строк А. Б., Галеева Ж. А. Основные аспекты использования ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов в лечении заболеваний дыхательных путей // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 10–15.
19. Маркс Д., Биркхофф М., Вильямс Г. Интраназальное введение лекарств – интересное прошлое и замечательное будущее // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2015. – № 5. – С. 70–77.

20. Кинеев М. Ю., Петров А. Ю. Сравнительный анализ отечественного и зарубежного фармацевтических рынков спреев для носа с целью поиска перспектив дальнейшей их разработки // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 216–224.
21. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А. С. Гаврилов. 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 864 с.
22. Чуешов В. И., Гладух Е. В., Ляпунова О. А., Сайко И. В., Сичкарь А. А., Рубан Е. А., Крутских Т. В. Промышленная технология лекарств. Глава 5 // Лекарственные средства для парентерального применения. Электронный учебник. Харьков, 2010 [Электронный ресурс]. – URL: <https://ztl.nuph.edu.ua/medication/chapter19.html> (дата обращения: 24.05.2023).
23. Системы доставки для инъекционных препаратов: производители сосредотачивают свое внимание на технологии XXI века, продолжая при этом решать традиционные проблемы // Фармацевтическая отрасль. – 2016. – Т. 55. – № 2. – С. 32–45.
24. Копать Т. Т., Змачинская И. М., Крыжановский В. Л., Сушкевич А. В. Применение лекарственных средств. Наружный, энтеральный и ингаляционный пути введения лекарственных средств: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2021. – 28 с.
25. Парахневич О. Г. Технология получения и стандартизация глазных капель на основе полимеров: автореф. дис. канд. фарм. наук: 14.04.01 / О. Г. Парахневич: Витеб. Гос. мед. ун-т. – Витебск, 2014. – 24 с.
26. Кедик С. А., Жаворонок Е. С., Нилова И. П. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Перспективные синтетические и природные полимеры // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 3 (4). – С. 22–31.
27. Новиков О. О., Жилиякова Е. Т., Попов Н. Н. Разработка состава и технологии пролонгированных комбинированных

- глазных капель антимикробного действия // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 1015.
28. Офтальмологические препараты: классификация. 2023 АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС». Сеть специализированных аптек «Омнифарм» [Электронный ресурс]. – URL: <https://omnipharm.ru/article/oftalmologicheskie-preparaty-klassifikaciya/> (дата обращения: 09.06.2023).
29. Тарасова Г. Д. Наружный отит: обоснование лечения и профилактики // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 346–349.
30. Люцко В. В., Стоякова И. И. Применение лекарственных средств в дерматологии // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – № 4. – 2015. – С. 19–32.
31. Аюпова Г. В., Федотова А. А., Латыпова Г. М., Батырова Е. Д. Средства вагинального применения: уч. пособие. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, 2015. – 113 с.
32. Васильев А. Е., Краснюк И. И., Равикумар С., Тохмахчи В. Н. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – С. 29–42.
33. Береговых В. В., Пятигорская Н. В., Прудкевич Ю. А., Кедик С. А. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств // Вестник МИТХТ. – 2012. – Т. 5. – № 7. – С. 17–22.
34. Шишкина А. В., Багирова В. Л. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм // Фармация. – 2013. – Т. 28. – № 1. – С. 28–30.
35. Zhou X., Hao Y., Yuan L. Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review // Chinese Chemical Letters. – 2018. – № 29. – P. 1713–1724. doi:10.1016/j.ccllet.2018.10.037.
36. El Maghraby G. M., Barry B. W., Williams A. C. Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes // European journal of pharmaceutical sciences. – 2008. – № 34. – P. 203–222. doi: 10.1016/j.ejps.2008.05.002.
37. Балтабаев М. К., Садыкова Д. А., Боровинская К. Е. Строение и функции кожи, придатки кожи, характеристика

- морфологических элементов, патогистологические изменения в коже: учебное пособие / под ред. Балтабаев М. К. и др. – Бишкек. – 2018. – 59 с.
38. Fuchs E. Epidermal differentiation: the bare essentials // *Journal of Cell Biology*. – 1990. – № 111. – P. 2807–2814. doi: 10.1083/jcb.111.6.2807.
39. Кузнецов С. Л., Мушкамбаров Н. Н., Горячкина В. Л. Кожа и ее производные // Руководство-атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии [Электронный ресурс]. 2022. – URL: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/t27.html> (дата обращения: 09.06.2023).
40. Wong R., Geyer S., Weninger W., Guimberteau J. C., Wong J. K. The dynamic anatomy and patterning of skin // *Experimental Dermatology*. – 2016. – № 25. P. 92–98. doi: 10.1111/exd.12832.
41. Huber B. M. Development of culture media for the construction of vascularized adipose tissue and vascularized 3D full-skin equivalents *in vitro* // OPUS – Publication Server of the University of Stuttgart [Электронный ресурс]. 2016. – URL: <http://elib.uni-stuttgart.de/handle/11682/8913> (дата обращения 09.06.2023).
42. Huber B., Czaja A. M., Kluger P. J. Influence of epidermal growth factor (EGF) and hydrocortisone on the co-culture of mature adipocytes and endothelial cells for vascularized adipose tissue engineering // *Cell Biology International*. – 2016. – № 40. – P. 569–578. doi: 10.1002/cbin.10595.
43. Mancini F., Bauleo A., Cole J., Lui F., Porro C. A., Haggard P., Iannetti G. D. Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch // *Annals Neurology*. – 2014 – № 75. – P. 917–924. doi: 10.1002/ana.24179.
44. Лукушкина Е. Ф., Баскакова Е. Ю. Кожа – барометр здоровья. Профилактическая и лечебная роль эмоленгов // *Российский медицинский журнал*. – 2016. – № 18. – С. 1246–1252.
45. Fu X, Sun X. Can hematopoietic stem cells be an alternative source for skin regeneration? // *Ageing Research Review*. – 2009. – Vol.8. – № 3. – P. 244–249. doi: 10.1016/j.arr.2009.02.002.
46. Кожа. Что о ней надо знать? // ООО «Б. Браун Медикал» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bb Braun.ru/ru/>

- patients/wound-healing/knowledge-series.html, (дата обращения: 05.05.2023).
47. Scheuplein R. J. Mechanism of percutaneous absorption II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration // *The journal of investigative dermatology*. – 1867. – Vol. 48. – № 1. – P. 79–88.
 48. Otberg N., Richter H., Schaefer H., Blume-Peytavi U., Sterry W., Lademann J. Variations of Hair Follicle Size and Distribution in Different Body Sites // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – № 1. – P. 14–19. doi: 10.1046/j.0022-202X.2003.22110.x.
 49. N'Da D. D. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – № 12. – P. 20780–20807. doi: 10.3390/molecules191220780.
 50. Singh I., Morris A. P. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2011. – Vol. 1. – № 1. – P. 4–9. doi: 10.4103/2230-973X.76721.
 51. Sirisha V., Sailaja A. K. Review on Recent Approaches in Transdermal Drug Delivery System // *Journal of Nursing and Patient Health Care*. – 2019. – Vol. 1 – № 1. – P. 1–12. doi: 10.15744/2767-9292.1.103.
 52. Wohlrab J., Kreft B., Tamke B. Skin tolerability of transdermal patches / J. Wohlrab, B. Kreft, B. Tamke // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2011. – Vol. 8. – № 7. – P. 939–948. doi: 10.1517/17425247.2011.574689.
 53. Тарасов В. В., Сологова С. С., Мусина Н. З., Чубарев В. Н., Шахмарданова С. А., Григоревских Е. М. и др. Влияние биологических факторов на трансдермальную терапевтическую систему доставки лекарственных веществ в кровь // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2018. – Т. 1. – № 31. – С. 95–101.
 54. Улащик В. С. Физико-химические свойства кожи и действие лечебных физических факторов // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2018. – Т. 95. – № 1. – С. 4–13. doi: 10.17116/kurort20189514-13.

55. Asbill C. S., El-Kattan A. F., Michniak B. Enhancement of transdermal drug delivery: chemical and physical approaches // *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. – 2000. – Vol.17 – № 6. – PP. 612–658.
56. Marwah H., Garg T., Goyal A. K., Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery // *Drug Delivery*. – 2016. – Vol. 3. – № 2. – P. 564–578. doi: 10.3109/10717544.2014.935532.
57. Torin Huzil J., Sivaloganathan S., Kohandel M., Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics // *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2011. – Vol. 3. – № 5. – P. 449–462. doi: 10.1002/wnan.147.
58. Karande P., Mitragotri S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2009. – Vol.1788 – № 11. – P. 2362–2373. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.08.015.
59. Subedi R. K., Oh S. Y., Chun M. K., Choi H. K. Recent advances in transdermal drug delivery // *Archives of Pharmacal Research*. – 2010. – Vol. 33. – № 3. – P. 339–351. doi: 10.1007/s12272-010-0301-7.
60. Sugino M., Todo H., Sugibayashi K. Skin permeation and transdermal delivery systems of drugs: history to overcome barrier function in the stratum corneum // *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. – 2009. – Vol. 129. – № 12. – P. 1453–1458. doi: 10.1248/yakushi.129.1453.
61. Parhi R., Suresh P., Patnaik S. Physical Means Of Stratum Corneum Barrier Manipulation To Enhance Transdermal Drug Delivery // *Current Drug Delivery*. – 2015. – Vol. 12. – № 2. – P. 122–138. doi: 10.2174/1567201811666140515145329.
62. Paudel K. S., Milewski M., Swadley C. L., Brogden N. K., Ghosh P., Stinchcomb A. L. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery // *Therapeutic Delivery*. – 2010. – Vol. 1. – № 1. – P. 109–131. doi: 10.4155/tde.10.16.

63. Benson H. A. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. // *Current Drug Delivery*. – 2005. – Vol. 2. – № 1. – P. 23–33. doi: 10.2174/1567201052772915.
64. Ahad A., Aqil M., Kohli K., Chaudhary H., Sultana Y., Mujeeb M., Talegaonkar S. Chemical penetration enhancers: a patent review // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2009. – Vol. 19. – № 7. – P. 969–988. doi: 10.1517/13543770902989983.
65. Aggarwal G., Dhawan S., HariKumar S. L. Natural oils as skin permeation enhancers for transdermal delivery of olanzapine: *in vitro* and *in vivo* evaluation // *Current Drug Delivery*. – 2012. – Vol. 9. – № 2 – P. 172–181. doi: 10.2174/156720112800234567.
66. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Применение синтетической и биологической тест-систем при разработке трансдермальных терапевтических систем // *Перспективные материалы*. – 2020. – № 8. – С. 49–58. doi 10.30791/1028–978X-2020–8–49–58.
67. Wohlrab J., Kreft B., Tamke B. Skin tolerability of transdermal patches // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2011. – Vol. 8. – № 7. – P. 939–948. doi: 10.1517/17425247.2011.574689.
68. Kogan A., Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2006. – № 123–126. – P. 369–385. doi: 10.1016/j.cis.2006.05.014.
69. Эвтектические смеси в фармации. Растворы высокомолекулярных веществ в аптеке // *MedicalPlanet* [Электронный ресурс]. – URL: <https://medicalplanet.su/farmacia/48.html> (дата обращения 09.06.2023).
70. Herwadkar A., Banga A. K. Peptide and Protein Delivery // *Academic Press*. – 2011. – Chapter 4 – P. 69–86. doi: 10.1016/B978-0-12-384935-9.10004-5.
71. Patel D., Chaudhary S. A., Parmar B., Bhura N. Transdermal Drug Delivery System: A Review // *The pharma innovation*. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – P. 66–75.
72. Seah B. C., Teo B. M. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery // *International Journal of Nanomedicine*. – 2018. – № 13. – P. 7749–7763. doi: 10.2147/IJN.S174759.

73. Кравченко И. А., Андронати С. А., Ларионов В. Б. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов – О.: Астропринт, 2002. – 224 с.
74. Kanikkannan N. Iontophoresis-based transdermal delivery systems // *BioDrugs: clinical immunoterapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. – 2002. – Vol. 16. – № 5. – P. 339–347. doi: 10.2165/00063030-200216050-00003.
75. Batheja P., Thakur R., Michniak B. Transdermal iontophoresis // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2006. – Vol. 3. – № 1. – P. 127–38. doi: 10.1517/17425247.3.1.127.
76. Yan C., Ng J.N.C., Wanitphakdeedecha R. Efficacy of handheld iontophoresis device in enhancing transdermal vitamin C delivery: A split-face clinical trial // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2022. – Vol.21. – № 2. – P. 698–706. doi: 10.1111/jocd.14702.
77. Djabri A., Guy R. H., Delgado-Charro M. B. Transdermal iontophoresis of ranitidine: an opportunity in paediatric drug therapy // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2012. – Vol. 435. – № 1. – P. 27–32. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.03.006.
78. Khatun M. H. A., Fukuta T., Kogure K. Noninvasive transdermal delivery of liposomes by weak electric current // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2020. – № 154–155. – P. 227–235. doi: 10.1016/j.addr.2020.06.016.
79. Vutla N. B., Betageri G. V., Banga A. K. Transdermal iontophoretic delivery of enkephalin formulated in liposomes // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1996. – Vol. 85. – № 1. – P. 5–8. doi: 10.1021/js950349y.
80. Banga A. K., Bose S., Ghosh T. K. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1999. – № 179. – P. 1–19. doi: 10.1021/js950349y.
81. Fang J. Y., Sung K. C., Lin H. H., Fang C. L. Transdermal iontophoretic delivery of enoxacin from various liposome-encapsulated formulations // *Journal of Controlled Release*. – 1999. – № 60 – P. 1–10. doi: 10.1016/s0168-3659(99)00055-3.
82. Han I., Kim M., Kim J. Enhanced transfollicular delivery of adriamycin with a liposome and iontophoresis // *Experimental*

- Dermatology. – 2004. – Vol. 13. – № 2. – P. 86–92. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00123.x.
83. Smith N. B. Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery // International Journal of Nanomedicine. – 2007. – Vol. 2. – № 4. – P. 585–594.
 84. Кравченко И. А., Михайлова Т. В., Скипа М. И. Ультразвук в усилении трансдермального введения лекарственных препаратов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – Том 24. – № 2. – С. 13–22.
 85. Weimann L., Childs R. Method and apparatus for *in vivo* transdermal and/or intradermal delivery of drugs by sonoporation // Patent No. 684264-B2 USA, A61M37/0092., publ. 11.01.2005.
 86. Bommannan D., Okuyama H., Guy R. H. [et al]. Ultrasound-enhanced delivery of materials into and through the skin // Patent No. US-5231975-A USA, A61M37/0092., publ. 03.08.1993.
 87. Rowe S., Kost J., Mitragotri S. [et al]. Ultrasound enhancement of transdermal transport // Patent No. US-6234990-B1, USA. A61M37/0092., publ. 22.05.2001.
 88. McDaniel. Ultrasound enhancement of percutaneous drug absorption // Patent No. US-7004933-B2. USA., publ. 28.02.2006.
 89. Weimann L. J. Method and apparatus for intradermal incorporation of microparticles containing encapsulated drug low frequency ultrasound enhance transdermal delivery // Patent No. US-6712805-B2 USA. A61M 31/00., publ. 26.09.2002.
 90. Mitragotri S. S., Blankschtein D., Langer R. S. Transdermal delivery of encapsulated drugs // Patent No. US-5814599-A USA. A61M 37/00, A61K 38/28., publ. 29.09.1998.
 91. Vishkaei M. N., Sultan S. B. S. H., Ahamed M. B. K. Skin barrier challenges in dermal and transdermal drug delivery systems // Science International (Lahore). – 2017. – Vol. 29. – № 4. – P. 921–925.
 92. Weimann L. J. Intradermal incorporation of microparticles containing encapsulated drugs using low frequency ultrasound // Patent No. US-7232431-B1 USA.; publ. 19.06.2007.
 93. Seah B. C., Teo B. M. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery // International Journal of

- Nanomedicine. – 2018. – Vol. 20. – № 13. – P. 7749–7763. doi: 10.2147/IJN.S174759.
94. Teruel M. N., Blanpied T. A., Shen K., Augustine G. J., Meyer T. A versatile microporation technique for the transfection of cultured CNS neurons // *Neurosci methods*. – 1999. – Vol. 93. – № 1. – P. 37–48. doi: 10.1016/s0165-0270(99)00112-0.
95. Denet A. R., Vanbever R., Pr at V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2004. – Vol. 56. – № 5 – P. 659–674. doi: 10.1016/j.addr.2003.10.027.
96. Badkar A.V., Betagen G.V., Hofmann G. A. Enhancement of transdermal iontophoretic delivery of a liposomal formulation of colchicines by electroporation // *Drug Delivery*. – 1999. – № 6. – P. 111–115.
97. Lan C. Y., Tan P. H., Cheng J. T., Lu H. F., Lin M. W., Hsiao P. N., Lin C. R. Immunoneutralization of c-Fos using intrathecal antibody electroporation attenuates chronic constrictive injury-induced hyperalgesia and regulates preprodynorphin expression in rats // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99. – № 4. – P. 938–946. doi: 10.1097/00000542-200310000-00029.
98. Hyacinthe M., Jaroszeski M. J., Dang V. V., Coppola D., Karl R. C., Gilbert R. A., Heller R. Electrically enhanced drug delivery for the treatment of soft tissue sarcoma // *Cancer*. – 1999. – Vol. 85. – № 2. – P. 409–417. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990115)85:2<409:aid-cnrcr19>3.0.co;2-i.
99. Jaroszeski M.J., Dang V., Pottinger C., Hickey J., Gilbert R., Heller R. Toxicity of anticancer agents mediated by electroporation *in vitro* // *Anticancer Drugs*. – 2000. – Vol. 11. – № 3. – P. 201–208. doi: 10.1097/00001813-200003000-00008.
100. Mir L. M., Glass L. F., Sersa G., Teissi  J., Domenge C., Miklavcic D. et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy // *British Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 77. – № 12. – P. 2336–2342. doi: 10.1038/bjc.1998.388.
101. Gehl J., Geertsen P.F. Efficient palliation of haemorrhaging malignant melanoma skin metastases by electrochemotherapy // *Melanoma*

- Research. – 2000. – Vol. 10. – № 6. – P. 585–589. doi: 10.1097/00008390-200012000-00011.
102. Sersa G., Stabuc B., Cemazar M., Miklavcic D., Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: the systemic antitumour effectiveness of cisplatin can be potentiated locally by the application of electric pulses in the treatment of malignant melanoma skin metastases // *Melanoma Research*. – 2000. – Vol. 10. – № 4. – P. 381–385. doi: 10.1097/00008390-200008000-00010.
103. Vicente-Ortega V., Martinez C., Yanez J. Melanomametastasiso pulmonary: efectos del etanol y flavonoides // *Revista Espanola de patologia*. – 2003. – Vol. 36. – № 4. – P. 425–432.
104. Rubin E. Cell injury / E. Rubin, F. Gorstein, R. Schwarting [et al]; In: Strayer D, ed. *Rubin's Pathology*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wolkins, 2005.
105. Li S., Xia X., Mellieon F. M., Liu J., Steele S. Candidate genes associated with tumor regression mediated by intratumoral IL-12 electroporation gene therapy // *Molecular Therapy*. – 2004. – Vol. 9. – № 3. – P. 347–354. doi: 10.1016/j.ymthe.2003.11.022.
106. Dean D. A. Electroporation of the vasculature and the lung // *DNA and Cell Biology*. – 2003. – Vol. 22. – № 12. – P. 797–806. doi: 10.1089/104454903322625000.
107. Li S, Benninger M. Applications of muscle electroporation gene therapy // *Current Gene Therapy*. – 2002. – Vol. 2. – № 1. – P. 101–105. doi: 10.2174/1566523023348183.
108. Dayball K., Millar J., Miller M., Wan Y. H., Bramson J. Electroporation enables plasmid vaccines to elicit CD8+ T cell responses in the absence of CD4+ T cells // *Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 171. – № 7. – P. 3379–3384. doi: 10.4049/jimmunol.171.7.3379.
109. Davalos R.V., Otten D. M., Mir L. M., Rubinsky B. Electrical impedance tomography for imaging tissue electroporation // *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*. – 2004. – Vol. 51. – № 5. – P. 761–767. doi: 10.1109/TBME.2004.824148.
110. Висенте-Ортега В., Фруктурзо-Мартинез А., Янез-Газкон М. Д., Алкараз-Банос М., Кастильо-Санчес Д., Бенавенте-Гарсия О., Боларин В. Дж. Морфологические

- и биохимические доказательства доставки макромолекул путем электропорации с помощью электромагнитных волн (TDES® – DERCONT DELL®) // Textarchive.ru [Электронный ресурс]. – URL: <https://textarchive.ru/c-1321519.html> (дата обращения 09.06.2023).
111. Манешина О. А., Ерофеева С. Б., Леонова М. В. Новые неинъекционные формы инсулинов // Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 17–24.
 112. Bauerová K., Matusová D., Kassai Z. Chemical enhancers for transdermal drug transport // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. – 2001. – Vol. 26. – № 1–2. – P. 85–94. doi: 10.1007/BF03190381.
 113. Daugimont L., Baron N., Vandermeulen G., Pavselj N., Miklavcic D., Jullien M. C. et al. Hollow Microneedle Arrays for Intradermal Drug Delivery and DNA Electroporation // The Journal of Membrane Biology. – 2010. – № 236. – P. 117–125. doi: 10.1007/s00232-010-9283-0.
 114. Tuan-Mahmood T. M., McCrudden M. T., Torrisi B. M., McAlister E., Garland M. J., Singh T. R. et al. Microneedles for intradermal and transdermal delivery // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 50. – № 5. – P. 623–637. doi: 10.1016/j.ejps.2013.05.005.
 115. O'Mahony C. Structural characterization and *in vivo* reliability evaluation of silicon microneedles // Biomedical Microdevices. – 2014. – Vol. 16. – № 3. – P. 333–343. doi: 10.1007/s10544-014-9836-6.
 116. Silpi C., Manish B., & Kumar T. R. Microneedles in transdermal drug delivery: an unique painless option // International research journal of pharmacy. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 72–78.
 117. Liao Z., Zhou Q., Gao B. Electrochemical Microneedles: Innovative Instruments in Health Care // Biosensors (Basel). – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 801. doi: 10.3390/bios12100801.
 118. Donnelly R. F., Raj Singh T. R., Woolfson A. D. Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety // Drug Delivery. – 2010. – Vol. 17. – № 4. – P. 187–207. doi: 10.3109/10717541003667798.

119. Bora P., Kumar L., Bansal A. Microneedle technology for advanced drug delivery: Evolving Vistas // CRIP. – 2008. – № 9. – P. 7–10.
120. Chen M. C., Ling M. H., Kusuma S. J. Poly- γ -glutamic acid microneedles with a supporting structure design as a potential tool for transdermal delivery of insulin // Acta Biomaterialia. – 2015. – Vol. 24. – P. 106–116. doi: 10.1016/j.actbio.2015.06.021.
121. Kim J. Y., Han M. R., Kim Y. H., Shin S. W., Nam S. Y., Park J. H. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2016. – Vol. 105 – P. 148–155. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.06.006.
122. Kearney M. C., Caffarel-Salvador E., Fallows S. J., McCarthy H. O., Donnelly R. F. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease // The European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics– 2016. – Vol. 103. – P. 43–50. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.03.026.
123. Qiu Y, Li C, Zhang S, Yang G, He M, Gao Y. Systemic delivery of artemether by dissolving microneedles // International Journal of Pharmaceutics. – 2016. – Vol. 508. – № 1–2. – P. 1–9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.006.
124. Turner J. G., White L. R., Estrela P., Leese H. S. Hydrogel-Forming Microneedles: Current Advancements and Future Trends // Macromolecular Bioscience. – 2021. – Vol. 21. – № 2. doi: 10.1002/mabi.202000307.
125. Kearney M. C., Caffarel-Salvador E., Fallows S. J., McCarthy H. O., Donnelly R. F. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2016. – № 103. – P. 43–50. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.03.026.
126. Courtenay A. J., McAlister E., McCrudden M. T. C., Vora L., Steiner L., Levin G. et al. Hydrogel-forming microneedle arrays as a therapeutic option for transdermal esketamine delivery // Journal of Controlled Release. – 2020. – № 322. – P. 177–186. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.03.026.

127. Li X., Huang X., Mo J., Wang H., Huang Q., Yang C. et al. A Fully Integrated Closed-Loop System Based on Mesoporous Microneedles-Iontophoresis for Diabetes Treatment // *Advanced Science*. – 2021. – Vol. 8. – № 16. doi: 10.1002/advs.202100827.
128. Lin L., Wang Y., Cai M., Jiang X., Hu Y., Dong Z. et al. Multimicrochannel Microneedle Microporation Platform for Enhanced Intracellular Drug Delivery // *Advanced Functional Materials*. – 2021. – Vol.32. – № 21. DOI:10.1002/adfm.202109187.
129. Yang Y., Chen B. Z., Zhang X. P., Zheng H., Li Z., Zhang C. Y. et al. Conductive Microneedle Patch with Electricity Triggered Drug Release Performance for Atopic Dermatitis Treatment // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2022. – Vol. 14. – № 28. – P. 31645–31654. doi: 10.1021/acsami.2c05952.
130. Варпаховская И. Новые системы доставки лекарственных средств // *Ремедиум*. – 1999. – № 2. – С. 62–70.
131. Васильев А. Е. Трансдермальные терапевтические системы – «сухие капельницы» // *Новая аптека*. – 2002. – № 11. – С. 5–11.
132. Голяк Н. С. Трансдермальная доставка лекарственных веществ и ее роль в терапии сердечно-сосудистой патологии // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. – 2020. – Том 4. – № 2. – С. 1057–1062.
133. Kanikkannan N., Kandimalla K., Lamba S. S., Singh M. Structure-activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery // *Current Medicinal Chemistry*. – 2000. – Vol.7. – № 6. – P. 593–608. doi: 10.2174/0929867003374840.
134. Pastore M. N., Kalia Y. N., Horstmann M., Roberts M. S. Transdermal patches: history, development and pharmacology // *British Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol.172. – № 9. – P. 2179–2209. doi: 10.1111/bph.13059.
135. Трансдермальная терапевтическая система // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 2022. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=%d1%82%d1%80%d0%b0%d0%bd%d1%81%d0%b4%d0%b5%d1%80%d0%bc%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%b0%d1%8f+%d1%82%d0%b5%d1%80%d0%b0%d0%b>

- f%0%b5%0%b2%d1%82%0%b8%d1%87%0%b5%d1%81%
d0%ba%0%b0%d1%8f+%d1%81%0%b8%d1%81%d1%82%0
%b5%0%bc%0%b0&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=
&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&ord
er=Registered&orderType=desc&pageNum=1 (дата обращения
09.06.2023).
136. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Тихобаева А. А., Собко О. М., Урьяш В. Ф. Полиакрилатная композиция для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Перспективные материалы. – 2004. – № 1. – С. 46–53. doi: 10.15825/1995–1191–2009–3–69–80.
137. Шумаков В. И., Колпаков Е. В., Курылева О. М. и др. Многоцентровые клинические исследования трансдермальной терапевтической системы «Адреноблок»® // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 2. – С. 34–37.
138. Kydonieus A. F. Controlled release technologies: methods, theory, and applications. – USA: CRC Press, 1980. – 280 p. doi: 10.1201/9780429287428.
139. Шумаков В. И., Саломатина Л. А., Яковлева Н. В., Урьяш В. Ф., Севастьянов В. И. Трансдермальная лекарственная форма хлорпропамида как альтернатива пероральному введению глипогликемизирующих препаратов для пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 1999. – № 4. – С. 33–36.
140. Васильев А. Е., Давыдов А. Б. Макромолекулярные терапевтические системы: проблемы и перспективы // Журнал всесоюзного химического общества им. Менделеева. – 1985. – Т. XXX. – № 4. – С. 395–402.
141. Задымова Н. М. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) // Коллоидный журнал. – 2013. – Т. 75. – № 5. – С. 543–556. doi: 10.7868/S0023291213050194.
142. Зырянов С. К. Новые возможности фармакотерапии болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 4. – С. 95–98.

143. Kumbhar V. B., Malpure P. S., More Y. M. A Review on transdermal drug delivery system // *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. – 2018. – Vol. 7. – № 9. – P. 1258–1269.
144. Torin Huzil J., Sivaloganathan S., Kohandel M., Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics // *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2011. – Vol. 3. – № 5. – С. 449–462. doi: 10.1002/wnan.147.
145. Jadhav A., Vidhate Sh., More A., Bhujbal N., Kshirsagar S. Review on Transdermal Drug Delivery System: Novel Approches // *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. – 2018. – Vol. 7. – № 9. – P. 407–413. doi: 10.21276/sajp.2018.7.9.2
146. Лиу Ю., Оуянг Д., Пол Ч. У. и др. Клеи на основе силикон-акрилового гибридного полимера // Патент № 2544702 С2 Российская Федерация, МПК C09J 133/08, C09J 183/10, C09J 183/07, C08F 283/12.: № 2011147589/05: заявл. 27.05.2013: опубл. 20.03.2015.
147. Marwah H., Garg T., Goyal A. K., Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery // *Drug Delivery*. – 2016. – Vol. 23. – № 2. – P. 564–578. doi: 10.3109/10717544.2014.935532.
148. Matteucci E., Giampietro O., Covolan V., Giustarini D., Fanti P., Rossi R. Insulin administration: present strategies and future directions for a noninvasive (possibly more physiological) delivery // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2015. – № 9. – P. 3109–3118. doi: 10.2147/DDDT.S79322.
149. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г., Яковлева Н. В., Шумаков В. И. Трансдермальные системы введения инсулина // *Медицинская техника*. – 2003. – № 2. – С. 21–25.
150. Собко О. М., Кузнецова Е. Г., Саломатина Л. А., Гончарова Т. Н., Севастьянова В. И., Шумаков В. И. Первый опыт клинического применения трансдермальной терапевтической системы инсулина // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2004. – № 2. – С. 45–46.
151. Лужников Е. А., Белова М. В., Ильяшенко К. К., Каштанова И. С., Леженина Н. Ф. Первый опыт применения ацизола

- в комплексном лечении острых отравления оксидом углерода // Токсикология. – 2010. – № 3. – С. 19–23.
152. Ацизол® (Acyzol) инструкция по применению // Справочник лекарственных средств Vidal [Электронный ресурс]. 15.09.2020. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/acyzol__28650 (дата обращения 23.03.2022).
153. Трофимов Б. А., Байкалова Л. В., Баринов В. А., Бабаниязов Х. Х. Антидот монооксида углерода как необходимый элемент аптечки автомобилиста // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 863–866.
154. Кукес В. Г. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с. [Электронный ресурс] // ЭБС «Консультант студента». – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431351.html> (дата обращения: 09.06.2023).
155. Лесиовская Е. Е, Пивоварова А. С. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Стимуляторы мобилизующего типа // ФАРМиндекс-Практик. – 2001. – № 2. – С. 19–41.
156. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16 изд. – М: Новая волна, 2012. – 1216 с.
157. Coste O., Batejat D., Beers P. Cafeine a liberation prolongee: une nouvelle formegalenique de cafeine d'interetmilitaire // Medecine et Armees. – 2002. Vol.30. – № 2. – P. 143–149.
158. Рыжикова В. А., Тихобаева А. А., Саломатина Л. А., Курсаков С. В., Кузнецова Е. Г., Курылева О.М, Севастьянов В. И. Влияние активатора переноса на функциональные свойства матричных трансдермальных терапевтических систем бромакаина // Перспективные материалы. – 2014. – № 2. – С. 26–32.
159. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином – новый подход к лечению периферической нейропатической боли // CONSILIUM MEDICUM. – 2006. – Том 8. – № 8. – С. 61–64.

160. Регистр лекарственных средств России РЛС Аптекарь / под. ред. Г. Вышковского. – М.: РЛС–МЕДИА, 2009. – Выпуск 12. – 1088 с.
161. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность // Иммунология. – 2020. – Том 41. – № 2. – С. 101–106. doi: 10.33029/0206–4952–2020–41–2–101–106.
162. Орел А. А. Обзор российского рынка иммуномодуляторов // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 1. – С. 174–177.
163. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Саранцев А. Н., Морозова К. В., Зыков А. Е., Хасан А. Ш., Панова Н. П., Савина Ю. А., Суворова В. А. Опыт применения аминокислоты диспластического процесса эпителия шейки матки на фоне острого специфического воспаления // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 188–193. doi: 10.21518/2079–701X–2017–20–188–193.
164. Галавит // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 2022. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%b3%d0%b0%d0%bb%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%82&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 24.05.2023).
165. Torin Huzil J., Sivaloganathan S., Kohandel M., Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics // Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology. – 2011. – Vol.3. – № 5. – P. 449–462. doi: 10.1002/wnan.147.
166. Гурьянова С. В., Хаитов Р. М. Глюкозаминилмурамил-дипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – № 2. – С. 174–183. doi: 10.33029/0206–4952–2020–41–2–174–183.

167. Ликопид // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 2022. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9b%d0%b8%d0%ba%d0%be%d0%bf%d0%b8%d0%b4&OwnerName=&MnfOrg=%d0%a0%d0%be%d1%81%d1%81%d0%b8%d1%8f&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c2%2c3%2c4%2c5%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 24.05.2023).
168. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Андропова Т. М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // *Лечащий врач*. – 1998. – № 4. – С. 46–51.
169. Кутбиддинова Р. А. Психология стресса (виды стрессовых состояний, диагностика, методы саморегуляции): учебно-методическое пособие / Р. А. Кутбиддинова. – Южно-Сахалинск: СахГУ, 2019. – 124 с.
170. Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 204 с.
171. Афанасьев Д. Современные производные сульфанилмочевины в диабетологии // *Новая медицина тысячелетия. Эндокринология*. – 2007. – С. 8–16.
172. Недосугова Л. В. Препараты сульфанилмочевины в лечении сахарного диабета второго типа // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Том 13. – № 20. – С. 1346–1354.
173. Sartoretto J. L., Melo G. A., Bersani-Amado C. A., Oliveira M. A., Santos R. A., Passaglia R. T. et al. Chlorpropamide treatment restores the reduced carrageenan-induced paw edema and pleural exudate volume in diabetic rats // *Inflammation Research*. – 2008. – Vol.57. – № 9 – P. 438–443. doi: 10.1007/s00011-008-7211-x.
174. Salhanick A. I., Leighty S. J., Amatruda J. M. Postreceptor regulation of insulin action in primary cultures of rat hepatocytes by oral hypoglycemic agents: effects of linoglidide and chlorpropamide // *Hormone and Metabolic Research*. – 1989. – Vol.21. – № 11. – С. 596–601. doi: 10.1055/s-2007-1009297.

175. Kaminski C. A., Angueira E. Chlorpropamide-induced cholestatic liver failure resulting in death // *Endocrine Practice*. – 1996. – Vol. 2. – № 3. – С. 191–192. doi: 10.4158/EP.2.3.191.
176. Оковитый С. В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 2–34.
177. Кудрявцева А. В., Балаболкина И. И. Циклоспорин в терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей // *Вопросы клинической педиатрии*. – 2009. – Том 4. – № 5. – С. 18–21.
178. Лучихина Е. Л. Циклоспорин А при ревматоидном артрите: современные данные // *Современная ревматология*. – 2009. – Том 3. – № 3. – С. 39–44. doi: 10.14412/1996–7012–2009–556.
179. Мизина П. Г., Быков В. А., Настина Ю. И., Фоменко Е. А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2004. – № 1. – С. 176–183.
180. Шестаков Н. В., Пятигорская Н. В. Нестероидные противовоспалительные средства при скелетномышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем // *РМЖ*. – 2019. – № 4. – С. 28–31.
181. Шестаков Н. В., Пятигорская Н. В. Современные аспекты использования вспомогательных веществ на примере технологии трансдермальных терапевтических систем // *Фармация*. – 2019. – Том 68. – № 8. – С. 10–14. doi: 10.29296/25419218–2019–08–02.
182. Задымова Н. М., Ямпольская Г. П. Практикум по коллоидной химии / под ред. В. Г. Куличихина. – М.: ИНФРА-М, 2012. – 141 с.
183. Абузарова Г. Р., Моисеев С. В. Фентанил в виде трансдермальной терапевтической системы в лечении хронической боли // *Паллиативная медицина и реабилитация*. – 2016. – № 2. – С. 34–39.
184. Gandhi K., Dahiya A., Monika. Transdermal drug delivery – A review // *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*. – 2012. Vol.3. – № 3. – P. 379–388.

185. Гильдеева Г. Н., Юрков В. И. Микроэмульсии как перспективная основа для создания современных терапевтических систем // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Том 52. – № 6. – С. 49–52. doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-6-49-52.
186. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г. и др. Микроэмульсионные композиции для создания трансдермальных и трансмукозальных форм фармацевтических средств и косметических препаратов, и способ их получения // Патент № 2481822 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/113.: № 2012106092/15: заявл. 21.02.2012; опубл. 20.05.2013.
187. Кузнецова Е. Г., Рыжикова В. А., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Исследование характеристических параметров микроэмульсионной композиции для трансдермальной доставки инсулина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т. 2. – № 19. – С. 34–40.
188. Хишова О. М., Рафалович Е. О. Современные подходы в создании лекарственных средств с модифицированным высвобождением // Рецепт. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 338–350.
189. Черкас А. В., Аронова Е. Б. Трансдермальные системы доставки лекарственных средств на основе электроформованных волокон // Материалы научной конференции с международным участием. В 2 частях. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 169–170.
190. Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Давитавян Н. Ф. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств // Новые технологии. – 2012. – № 2. – С. 247–254.
191. Guideline on quality of transdermal patches // European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use, 23 October 2014 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179071.pdf (дата обращения: 13.06.2023).
192. Product selection guid. DURO-TAK and GELVA Transdermal Pressure Sensitive Adhesives // Henkel. Adhesive Technologies

- [Электронный ресурс]. 2023. – URL: <https://www.henkel-adhesives.com/content/dam/uai/AIH/master/images/drug-delivery-polymers/durotak-gelva-production-guide-US-4pager-160920.pdf> (дата обращения: 24.05.2023).
193. Pu T., Li X., Sun Y., Ding X., Pan Y., Wang Q. Development of a Prolonged-Release Pramipexole Transdermal Patch: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation // *AAPS PharmSciTech*. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 738–748. doi: 10.1208/s12249-016-0555-6.
194. Sachdeva V., Bai Y., Kydonieus A., Banga A. K. Formulation and optimization of desogestrel transdermal contraceptive patch using crystallization studies // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2013. – Vol. 441. – № 1–2. – P. 9–18. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.12.014.
195. Nair A. B., Gupta S., Al-Dhubiab B. E., Jacob S., Shinu P., Shah J., Morsy M. A., SreeHarsha N., Attimarad M., Venugopala K. N., Akrawi S. H. Effective Therapeutic Delivery and Bioavailability Enhancement of Pioglitazone Using Drug in Adhesive Transdermal Patch // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11. – № 7. – P. 359. doi: 10.3390/pharmaceutics11070359.
196. Su Y., Lu W., Fu X., Xu Y., Ye L., Yang J., Huang H., Yu C. Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of a Drug-in-Adhesive Patch for Transdermal Delivery of Koumine // *AAPS PharmSciTech*. – 2020. – Vol. 21. – № 8. – P. 297. doi: 10.1208/s12249-020-01793-y.
197. Handbook of Pressure Sensitive Adhesives and Products. Applications of Pressure Sensitive Products. Ed. / by I. Benedek, M. M. Feldstein. – Boca Raton: CRC Press, 2008. – 568 p.
198. Niedner R. Dermatika: therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie / by R. Niedner, J. Ziegenmeyer, A. Baumgartner [et al]. – Schwanfeld: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992. – 679 p.
199. Fiedler H. P., Cantor E. Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete // *Pharmazie in unserer Zeit*. – 1982. – Vol. 11. – № 2. – P. 61–61.
200. Львова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы // *Провизор*. – 2004. – № 4. – С. 26–29.

201. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Тихобаева А. А., Собко О. М., Урьяш В. Ф. Полиакрилатная композиция для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Перспективные материалы. – 2004. – № 1. – С. 46–53.
202. Wolff H. M., Dodou K. Investigations on the Viscoelastic Performance of Pressure Sensitive Adhesives in Drug-in-Adhesive Type Transdermal Films // *Pharmaceutical Research*. – 2014. – № 31. – P. 2186–2202. doi: 10.1007/s11095-014-1318-2.
203. Кузнецова И. Г, Северин С. Е. Использование сополимера молочной и гликолевой кислот для получения наноразмерных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 5. – С. 30–38.
204. Lopes L. B. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions // *Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 6. – № 1. – P. 52–77. doi: 10.3390/pharmaceutics6010052.
205. Otto A., du Plessis J., Wiechers J. W. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2009. – Vol. 31. – № 1. – P. 1–19. doi: 10.1111/j.1468-2494.2008.00467.x.
206. Heuschkel S., Goebel A., Neubert R. H. Microemulsions – modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 97. – № 2. – P. 603–631. doi: 10.1002/jps.20995.
207. Date A. A., Patravale V. B. Microemulsions: applications in transdermal and dermal delivery // *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. – 2007. – Vol. 24. – № 6. – P. 547–596. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v24.i6.20.
208. Azeem A., Khan Z. I., Aqil M., Ahmad F. J., Khar R. K., Talegaonkar S. Microemulsions as a surrogate carrier for dermal drug delivery // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2009. – Vol. 35. – № 5. – P. 525–547. doi: 10.1080/03639040802448646.
209. Kurihara-Bergstrom T., Knutson K., DeNoble L.J., Goates C. Y. Percutaneous Absorption enhancement of an ionic molecule by ethanol-water systems in human skin // *Pharmaceutical Research*. – 1990. – Vol. 7. – № 7. – P. 762–766. doi: 10.1023/a:1015879925147.

210. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебное пособие / под ред. А. С. Гаврилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
211. Багирова В. Л., Демина Н. Б., Девяткина И. А., Тенцова А. И., Денисов В. А. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов // Фарматека. – 1998. – № 6. – С. 34–36.
212. Брайтенбах А. Устройство для трансдермального введения в организм ротиготина в виде основания // Патент № 2340339 С2 Российская Федерация, МПК А61К31/381, А61К9/70, А61Р25/16.: заявл. 24.12.2003; опублик. 10.12.2008.
213. Быкова С. Ф., Давиденко Е. К., Ефименко С. Г. Перспективы развития сырьевой базы производства новых типов пищевых растительных масел // Масла и жиры. – 2014. – № 1. – С. 20–24.
214. ГОСТ Р 52465–2005 Масло подсолнечное. Технические условия. – М.: Стандартинформ, 2011. – 17 с.
215. Vaughn A. R., Clark A. K., Sivamani R. K., Shi V. Y. Natural Oils for Skin-Barrier // American Journal of Clinical. Dermatology. – 2018. – Vol.19. – № 1. – P. 103–117. doi: 10.1007/s40257–017–0301–1.
216. Lin T. K., Zhong L., Santiago J. L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils // International Journal of Molecular Science. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 70. doi: 10.3390/ijms19010070.
217. Шепель В. С. О составлении смесей растительных масел для косметических композиций [Электронный ресурс]. – URL: https://tusheflora.ru/publication/articles/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij/?sphrase_id=4943 (дата обращения: 09.06.2023).
218. Саутина Н. В., Рыбакова А. И., Губайдуллин А. Т., Галяметдинов Ю. Г. Жидкокристаллическая мезофаза системы вода/АОТ/изопропилмиристан в процессах трансдермальной доставки аминокислот // Жидкие кристаллы и их практическое использование. – 2020. – Том 20. – № 2. – С. 91–99. doi: 10.18083/LCAppl.2020.2.91.

219. Саутина Н. В., Рыбакова А. И., Галяметдинов Ю. Г. Кинетика массопереноса L-лизина в обратных микроэмульсиях, стабилизированных АОТ // Жидкие кристаллы и их практическое использование. – 2019. – Том 19. – № 1. – С. 26–32. doi: 10.18083/LCAppl.2019.1.26.
220. Севастьянов В. И. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Том 11. – № 3. – С. 69–80. doi: 10.15825/1995–1191–2009–3–69–80.
221. Pawar K. R., Babu R. J. Lipid materials for topical and transdermal delivery of nanoemulsions // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2014. – Vol. 31. – № 5. – P. 429–458. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014010663.
222. Декаглин ПР-20 (Decaglyn PR-20) [Электронный ресурс]. – URL: https://tusheflora.ru/catalog/poliglitseryl_efeiry_zhirnykh_kislot_1/dekaglin_pr_20_decaglyn_pr_20/?sphrase_id=4944 (дата обращения: 09.06.2023).
223. Паньковский Г. А. Композиции омолаживающего действия // Пищевая и перерабатывающая промышленность. – 2001. – № 4. – С. 1586.
224. Костелев Н. А. Косметическое средство // Патент № 2277410 С2 Российская Федерация, МПК А61К9/97, А61К9/98, А61К9/34, А61К9/44, А61Q19/00.: № 2005115836/15: заявл. 30.05.2003; опубл. 10.06.2006.
225. Хохленкова Н. В. Разработка промышленной технологии салфеток с густым экстрактом коры дуба и натрия альгинатом // Вестник фармации. – 2013. – Т. 2. – № 60. – С. 40–47.
226. Алесковский В. Б. Физико-химические методы анализа / В. Б. Алесковский, В. В. Бардин. – Л.: Химия, 1988. – 376 с.
227. Sinkó B., Garrigues T. M., Balogh G. T., Nagy Z. K., Tsinman O., Avdeef A., Takács-Novák K. Skin-PAMPA: a new method for fast prediction of skin penetration // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 45. – № 5. – P. 698–707. doi: 10.1016/j.ejps.2012.01.011.

228. Sinkó B., Vizserálek G., Takács-Novák K. Skin PAMPA: application in practice. // ADMET&DMPK. – 2014. – Vol. 2. – № 4. – P. 191–219. doi:10.5599/admet.2.4.150.
229. Balázs B., Vizserálek G., Berkó S., Budai-Szűcs M., Kelemen A., Sinkó B., Takács-Novák K., Szabó-Révész P., Csányi E. Investigation of the efficacy of transdermal penetration enhancers through the use of human skin and a skin mimic artificial membrane research article pharmaceuticals, drug delivery and pharmaceutical technology // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 105. – № 3. – P. 1134–1140. doi: 10.1016/S0022–3549(15)00172–0.
230. ГОСТ 33215–2014 Руководство по размещению и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – М.: Стандартинформ, 2019. – 18 с.
231. ГОСТ 33216–2014 Руководство по размещению и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2019. – 15 с.
232. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. / под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. – М.: ИРБИС, 2017. – 336 с.
233. Кузнецова Е. Г., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Трансдермальные коллагенсодержащие системы доставки инсулина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. – № 4. – С. 59–63.
234. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г., Собко О. М., Шумаков В. И. Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов // Перспективные материалы. – 2004. – № 4. – С. 44–48.
235. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. Том 9. – № 1. – С. 92–97. doi: 10.33380/2305–2066–2020–9–1–92–97.

236. Евстратова К. И. Физическая и коллоидная химия / К. И. Евстратова. – М.: Высшая школа, 1990. – 453 с.
237. Lerche D., Sobisch T. Direct and Accelerated Characterization of Formulation Stability // *Journal of Dispersion Science and Technology*. – 2011. – № 32 (12). – P. 1799–1811. doi:10.1080/01932691.2011.616365.
238. Анализаторы стабильности эмульсий и суспензий. [Электронный ресурс] URL: https://studylib.ru/doc/2007779/analizatory-stabil._nosti-e-mul._sij-i-suspenzij (дата обращения 09.06.2023).
239. Домнина Г. Г., Скворцова В. Н., Воропаев О. Ю. и др. Бис (1-винилимидазол) цинк диацетат как антидот окиси углерода // Патент № 2070201 С1 Российская Федерация, МПК С07F1/00.: № 2233525/04: заявл. 01.03.1978: опубл. 10.12.1996.
240. Бейзель Н. Ф. Атомно-абсорбционная спектрометрия: учебное пособие / Н. Ф. Бейзель. – Новосибирск: Новосибирский государственный университет, 2008. – 72 с.
241. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г., Сергина М. В., Басок Ю. Б. Трансдермальная лекарственная форма ацизола – антидота угарного газа // *Перспективные материалы*. – 2008. – № 6. – С. 55–59.
242. Баранов В. А., Чумаков В. В., Нечепоренко С. П., Баранова Е. Л. Экспериментальное обоснование новой лекарственной формы антидота оксида углерода и других продуктов горения // *Экология человека*. – 2006. – № 5 – С. 20–24.
243. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций // *Медицинская техника*. – 2008. – № 3. – С. 33–35.
244. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелещука, О. А. Пятака. – Киев: Здоровье, 1987. – 210 с.
245. Haugland R. P. Covalent fluorescent probes. Excited of Biopolymers / ed. by R. F. Steiner. – N.Y. & London: Plenum Press, 1983. – P. 29–58.

246. Евсева С. Б., Олейникова Т. А. Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 (часть 2) [Электронный ресурс]. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21774> (дата обращения: 25.05.2023).
247. Галловая кислота в косметике. Ameri Все для вашей красоты [Электронный ресурс]. – URL: http://cosmetic.ua/gallovaya_kislota_v_kosmetike (дата обращения: 25.05.2023).
248. Р 4.1.1672–03 Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 240 с.
249. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Курсаков С. В., Гурьянова С. В., Севастьянов В. И. Влияние компонентов микроэмульсионной системы на трансдермальный перенос иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Том 22. – № 3. – С. 149–155. doi:10.15825/1995–1191–2020–3–149–155.
250. Ryzhikova V. A., Tikhobayeva A. A., Salomatina L. A., Kursakov S. V. Effect of the transfer activator on functional properties of the bromocain matrix transdermal therapeutic systems // Inorganic Materials: applied research. – 2014. – Vol. 5. – № 5. – P. 498–503. doi:10.1134/S2075113314050177.
251. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Белов В. Ю., Севастьянов В. И. Исследование возможности трансдермального переноса циклоспорина на модельных средах // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – № 1. – С. 135–141. doi: 10.15825/1995–1191–2019–1–135–141.
252. Курсаков С. В., Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Гурьянова С. В., Борисова О. Ю., Гудима Г. О., Севастьянов В. И. Разработка и валидация методики определения глюкозаминилмурамилдипептида в водных растворах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Иммунология. – 2020. – Том 41. – № 1. – С. 74–82. doi: 10.33029/0206–4952–2020–41–1–74–82.

253. Tsakovska I., Pajeva I., Al Sharif M., Alov P., Fioravanzo E., Kovarich S., Worth A. P., Richarz A. N., Yang C., Mostrag-Szlichtyng A., Cronin M. T. D. Quantitative structure-skin permeability relationships // *Toxicology*. – 2017. – № 387. – P. 27–42. doi: 10.1016/j.tox.2017.06.008.
254. Karadzovska D., Riviere J. E. Assessing vehicle effects on skin absorption using artificial membrane assays // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 50. – № 5. – P. 569–576. doi: 10.1016/j.ejps.2013.02.020.
255. Clément P., Laugel C., Marty J. P. Influence of three synthetic membranes on the release of caffeine from concentrated W/O emulsions // *Journal of Control Release*. – 2000. – № 66. – P. 243–254. doi: 10.1016/s0168-3659(99)00276-x.
256. M., Raghavan S. L., Hadgraft J, Dias M. ATR-FTIR spectroscopic investigation on the effect of solvents on the permeation of benzoic acid and salicylic acid through silicone membranes // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2001. – № 216. – P. 51–59. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00577-4.
257. Proniuk S., Dixon S. E., Blanchard J. Investigation of the utility of an *in vitro* release test for optimizing semisolid dosage forms // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2001. – № 6. – P. 469–476. doi: 10.1081/pdt-100002255.
258. Thakker K. D., Chern H. Development and validation of *in vitro* release tests for semisolid dosage forms – case study // *Dissolution Technologies*. – 2003. – № 10. – P. 10–15.
259. Welin-Berger K., Neelissen J. A. M., Bergenstahl B. The effect of rheological behaviour of atypical anaesthetic formulation on the release and permeation rates of the active compound // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2001. – № 13. – P. 309–318. doi: 10.1016/s0928-0987(01)00118-x.
260. Garg R., Girotra P., Singh S. K., Kumar D., Chakarvarti S. K. Evaluation of track etch membrane as a surrogate for ex-vivo drug permeation studies // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. – 2014. – Vol. 6. – № 3. – P. 189–192.

261. Feldstein M. M., Raigorodskii I. M., Iordanskii A. L., Hadgraft J. Modeling of percutaneous drug transport *in vitro* using skin-imitating Carbosilmembrane // Journal of Control Release. – 1998. – Vol. 52. – № 1–2. – P. 25–40. doi: 10.1016/s0168-3659(97)00208-3.
262. Russeau W., Mitchell J., Tetteh J., Lane M. E., Hadgraft J. Investigation of the permeation of model formulations and a commercial Ibuprofen formulation in Carbosil and human skin using ATR-FTIR and multivariate spectral analysis // International Journal of Pharmaceutics. – 2009. – Vol. 5. – № 374(1–2). – P. 17–25. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.02.018.
263. Joshi V. Substituting Strat-M membrane for human skin in evaluating effect of encapsulation on diffusion of sunscreen formulations // Merck [Электронный ресурс]. 2023. – URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/tissue-engineering/substituting-strat-m-membrane-for-human-skin> (дата обращения: 09.06.2023).
264. Joshi V., Brewster D., Colonero P. *In vitro* diffusion studies in transdermal research: a synthetic membrane model in place of human skin // Drug development and delivery. – 2012. – Vol. 12. – № 12. – P. 40–42.
265. Janani N. S., Kumar G. B., Balakrishna P., Sruthi D., Kumar M. S., Mantry S. A review of Strat-M membrane // International journal of innovative pharmaceutical sciences and research. – 2014. – Vol. 2. – № 4. – P. 962–977.
266. Petrov E., Verkhovskiy A. Xenon as a transdermal enhancer for niacinamide in Strat-MTM membranes // Medical Gas Research. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 24–27. doi: 10.4103/2045-9912.320704.
267. Haq A., Goodyear B., Ameen D., Joshi V., Michniak-Kohn B. Strat-M® synthetic membrane: Permeability comparison to human cadaver skin // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – № 547. – P. 432–437. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.012.
268. Кузнецова Е. Г., Рыжикова В. А., Саломатина Л. А., Тукмачев В. А., Севастьянов В. И. Микроиглы как способ увеличения трансдермальной доставки инсулина // Вестник

- трансплантологии. – 2016. – № 4. – С. 87–92. doi: 10.15825/1995–1191–2016–4–87–92.
269. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
270. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации: научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. С. Н. Быковского и др. – М.: Перо, 2015. – 471 с.
271. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – Москва: Медицина, 2000. – 832 с.
272. ГОСТ 53434–2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. – М.: Стандартиформ, 2010. – 12 с.
273. Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. Решение Совета Евразийской Экономической комиссии от 03. 11. 2016 № 81 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [Электронный ресурс]. 21.11.2016 – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026101> (дата обращения: 24.05.2023).
274. Тенцова А. И., Терешкина О. И., Рудакова И. П., Самылина И. А., Гуськова Т. А. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3–6.
275. Чрезкожное введение лекарственных средств: современные аппликационные лекарственные формы / под ред. П. Г. Мизиной, В. А. Быкова. – Самара: СамГМУ, 2004. – 122 с.
276. Соловьёв В. Н. Фармакокинетика / В. Н. Соловьёв, А. А. Фирсов, В. А. Филов. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.
277. Ших Е. В., Раменская Г. В., Сычев Д. А. Связь фармакокинетики с фармакодинамикой // Справочник поликлинического врача. – 2005. – № 4. – С. 67–70.
278. Каркищенко Н. Н. Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева и др. – Ростов н/Д: Феникс, 2001. – 384 с.

279. Пиотровский В. К. Модельные и модельно-независимые методы описания фармакокинетики: преимущества, недостатки и взаимосвязь // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – Т. 32. – № 7. – С. 492–497.
280. Berner B., John V. A. Pharmacokinetic characterisation of transdermal delivery systems / B. Berner,. – Clinical Pharmacokinetics. – 1994. – Vol. 26. – № 2. – P. 121–134. doi: 10.2165/00003088-199426020-00005.
281. Plezia P. M., Kramer T. H., Linford J., Hameroff S. R. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation // Pharmacotherapy. – 1989. – Vol. 9. – № 1. – P. 2–9. doi: 10.1002/j.1875-9114.1989.tb04096.x.
282. Narasimha Murthy S., Hiremath S. R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of transdermal drug delivery systems of salbutamol sulfate // International Journal of Pharmaceutics. – 2004. – Vol. 287. – № 1–2. – P. 47–53. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.08.018.
283. Kim T., Kang E., Chun I., Gwak H. Pharmacokinetics of formulated tenoxicam transdermal delivery systems // The Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2008. – Vol. 60. – № 1. – P. 135–138. doi: 10.1211/jpp.60.1.0017.
284. Charoo N. A., Anwer A., Kohli K., Pillai K. K., Rahman Z. Transdermal delivery of flurbiprofen: permeation enhancement, design, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies in albino rats // Pharmaceutical Development and Technology. – 2005. – Vol. 10. – № 3. – P. 343–351. doi: 10.1081/pdt-65661.
285. Park I. Buprederm, a new transdermal delivery system of buprenorphine: pharmacokinetic, efficacy and skin irritancy studies / I. Park, D. Kim, J. Song [et al] // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25. – № 5. – P. 1052–1062. doi: 10.1007/s11095-007-9470-6.
286. Fujimura A., Sasaki M., Harada K., Kumagai Y., Ohashi K., Ebihara A. Influences of bathing and hot weather on the pharmacokinetics of a new transdermal clonidine, M-5041T // Journal of Clinical Pharmacology. – 1996. – Vol. 36. – № 10. – P. 892–896. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04755.x.

287. Balfour J. A., Heel R. C. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints // *Drugs*. – 1990. – Vol. 40. – № 4. – P. 561–582. doi: 10.2165/00003495-199040040-00006.
288. Zobrist R. H., Quan D., Thomas H. M., Stanworth S., Sanders S. W. Pharmacokinetics and metabolism of transdermal oxybutynin: *in vitro* and *in vivo* performance of a novel delivery system // *Pharm. Res.* – 2003. – Vol. 20. – № 1. – P. 103–109. doi: 10.1023/a:1022259011052.
289. Fant R. V., Henningfield J. E., Shiffman S., Strahs K. R., Reitberg D. P. A pharmacokinetic crossover study to compare the absorption characteristics of three transdermal nicotine patches // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. – 2000. – Vol. 67. – № 3. – P. 479–482. doi: 10.1016/s0091-3057(00)00399-3.
290. Guichard J. P., Sauron R., Jones A. B. Comparison of the pharmacokinetics of 17 beta-estradiol after a single 4-day application of Oesclim 50, Oesclim 100, and Vivelle 0.05 (Menorest 50) transdermal delivery systems // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 39. – № 8. – P. 811–816. doi: 10.1177/00912709922008470.
291. Dobs A. S., Meikle A. W., Arver S., Sanders S. W., Caramelli K. E., Mazer N. A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 84. – № 10. – P. 3469–3478. doi: 10.1210/jcem.84.10.6078.
292. Santoro A., Rovati L. C., Setnikar I., Caplain H., Gualano V. Bioavailability and pharmacokinetic profile of glyceryl trinitrate and of glyceryl dinitrates during application of a new glyceryl trinitrate transdermal patch // *Arzneimittelforschung*. – 2000. – Vol. 50. – № 9. – P. 779–785. doi: 10.1055/s-0031-1300289.
293. Shaw J. E. Pharmacokinetics of nitroglycerin and clonidine delivered by the transdermal route // *American Heart*

- Journal. – 1984. – Vol. 108. – № 1. – P. 217–223. doi: 10.1016/0002-8703(84)90578-7.
294. Miyazaki T., Hanaoka K., Namiki A., Ogawa S., Kitajima T., Hosokawa T., Ishida T., Nogami S., Mashimo S. Efficacy, safety, and pharmacokinetic study of a novel fentanyl-containing matrix transdermal patch system in Japanese patients with cancer pain // *Clinical Drug Investigation*. – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 313–325. doi: 10.2165/00044011-200828050-00005.
295. Ye J. C., Zeng S., Zheng G. L., Chen G. S. Pharmacokinetics of Huperzine A after transdermal and oral administration in beagle dogs // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 22. – № 356(1–2). – P. 187–192. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.01.007.
296. Barrett J. S., Hochadel T. J., Morales R. J., Rohatagi S., DeWitt K. E., Watson S. K., DiSanto A. R. Pharmacokinetics and Safety of a Selegiline Transdermal System Relative to Single-Dose Oral Administration in the Elderly // *American Journal of Therapeutics*. – 1996. – Vol. 3. – № 10. – P. 688–698. doi: 10.1097/00045391-199610000-00004.
297. Azzaro A. J., Ziemniak J., Kemper E., Campbell B. J., VanDenBerg C. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline following treatment of healthy subjects with the selegiline transdermal system (6 mg/24 h): a comparison with oral selegiline capsules // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2007. – Vol. 47. – № 10. – P. 1256–1267. doi: 10.1177/0091270007304779.
298. Fujimura A., Ebihara A., Ohashi K., Shiga T., Kumagai Y., Nakashima H., Kotegawa T. Comparison of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of oral (Catapres) and transdermal (M-5041T) clonidine in healthy subjects // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 1994. – Vol. 34. – № 3. – P. 260–265. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb03996.x.
299. Kogi K., Tanaka O., Kimura T., Saito T. Hemodynamic effects of a transdermal formulation of isosorbide dinitrate and its pharmacokinetics in conscious dogs // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. – 1982. – Vol. 80. – № 4. – P. 279–288.
300. Rohatagi S., Barrett J. S., DeWitt K. E., Morales R. J. Integrated pharmacokinetic and metabolic modeling of selegiline and

- metabolites after transdermal administration // *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. – 1997. – Vol. 18. – № 7. – P. 567–584. doi: 10.1002/(sici)1099-081x(199710)18:7<567: aid-bdd49>3.0.co;2-7.
301. Appell R. A., Chancellor M. B., Zobrist R. H., Thomas H., Sanders S. W. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2003. – Vol. 78. – № 6. – P. 681–683. doi: 10.4065/78.6.696.
302. van den Heuvel M. W., van Bragt A. J., Alnabawy A. K., Kaptein M. C. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive // *Contraception*. – 2005. – Vol. 72. – № 3. – P. 168–174. doi: 10.1016/j.contraception.2005.03.005.
303. Жердев В.П., Воронина Т. А., Гарибова Т. Л., Кольванов Г. Б., Литвин А. А., Сариев А. К., Тохмахчи В. Н., Васильев А. Е. Оценка фармакокинетики и эффективности феназепам у крыс при трансдермальном и энтеральном способах введения // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Том 66. – № 1. – С. 50–53. doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-50-53.
304. Басок Ю. Б., Полухина О. С., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Сравнительный анализ фармакокинетики хлорпропамида при использовании трансдермальной терапевтической системы и традиционном способе введения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2008. – № 6. – С. 24–26.
305. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Курсаков С. В., Гонникова З. З., Никольская А. О., Севастьянов В. И. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит® // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2021. – Том 23. – № 2. – С. 114–121. doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-114-121.

306. Курылева О. М., Лавренина Е. О., Сычев Д. А., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Исследование фармакокинетики трансдермальной терапевтической системы неселективного бета-блокатора пропранолол // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 80–82.
307. Лосенкова С. О. Трансдермальные терапевтические системы // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Том 71. – № 6. – С. 54–57. doi: 10.30906/0869-2092-2008-71-6-54-57.
308. Савва Н. Фентанил и фентаниловый пластырь в паллиативной практике детского обезбоживания // Про Паллиатив [Электронный ресурс]. – URL: <https://pro-palliativ.ru/blog/fentanil-i-fentanilovuj-plastyr-v-palliativnoj-praktike-detskogo-obezbolivaniya> (дата обращения: 06.04.2022).
309. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Курсаков С. В., Белов В. Ю., Гонникова З. З., Басок Ю. Б., Севастьянов В. И. О возможности терапевтического действия после окончания аппликации трансдермальной системы доставки лекарственных веществ // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 89–95. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-119-124.
310. Галавит® (Galavit) инструкция по применению // Справочник лекарственных средств Vidal [Электронный ресурс]. 15.09.2020. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/galavit__44378 (дата обращения: 23.03.2022).
311. Ацизол® (Acyzol) инструкция по применению // Справочник лекарственных средств Vidal [Электронный ресурс]. 15.09.2020. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/acyzol__28650 (дата обращения: 23.03.2022).
312. Лосенкова С. О., Новиков В. Е., Степанова Э. Ф. Экспериментальное изучение церебропротекторной активности этилметилгидроксипиридина сукцината при трансдермальном способе введения // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т. 10. – № 10. – С. 158–161.
313. Лосенкова С. О., Степанова Э. Ф. Экспериментальное изучение гастропротекторной активности

- этилметилгидроксипиридинасукцината при трансдермальном способе введения // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 2. – № 9. – С. 59–66. doi: 10.19163/2307-9266-2015-3-2(9)-59-66.
314. Макиева М. С., Морозов Ю. А., Воронков А. В., Степанова Э. Ф., Ремезова И. П., Поздняков Д. И. Разработка трансдермального геля с маслом лимонника китайского и оценка степени его влияния на работоспособность и неврологический статус животных в эксперименте // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 4. – № 11. – С. 532–536. doi: 10.14300/mnnc.2016.11126.
315. Морозов Ю. А., Морозов В. А., Морозова Е. В. Биофармацевтические исследования трансдермального пластыря с дипромонием // Научное обозрение. – 2013. – № 12. – С. 253–259.
316. Басок Ю. Б., Полухина О. С., Тихобаева А. А., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Экспериментальное исследование фармакологических свойств трансдермальной терапевтической системы ацетилсалициловой кислоты // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 4. – С. 38–41.
317. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Серегина М. В., Зайцева М. А. Опыт экспериментальных исследований трансдермальной терапевтической системы лидокаина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 6. – С. 19–23.
318. Юшков Б. Г., Данилова И. Г., Храмцова Ю. С. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 1. – С. 53–55. doi: 10.30906/0869-2092-2006-69-1-53-55.
319. Юшков Б. Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации / Б. Г. Юшков // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Том 16. – № 4. – С. 94–105. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-94-105.
320. Гоникова З. З., Никольская А. О., Кирсанова Л. А., Шагидулин М. Ю., Онищенко Н. А., Севастьянов В. И. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов

- регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Том 21. – № 1. – С. 113–121. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-113-121.
321. Красовский В. С., Сентюрова Л. Г., Зурнаджан С. А. Опыт применения «Лайфферона» при травмах печени в эксперименте // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Том 10. – № 2. – С. 240–243.
322. Кротова О. А., Гранов Д. А., Руткин И. О. Синдром «Недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – Том 171. – № 3. – С. 113–116.
323. Андреев А. А., Остроушко А. П., Лаптиёва А. Ю., Глухов А. А. Репаративная регенерация печени после сегментарной резекции (литературный обзор) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – Том 18. – № 5–6. – С. 183–190. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190.
324. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Кирсанова Л. А., Гоникова З. З., Никольская А. О., Шмерко Н. П., Севастьянов В. И. Влияние трансдермальной терапевтической системы иммуномодулятора на регенерационную активность печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Том 24. – № 1. – С. 89–95. doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-89-95.
325. Ельчанинов А. В., Фатхудинов Т. Х., Макаров А. В., Глинкина В. В., Большакова Г. Б. Регенерация печени млекопитающих // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 4. – С. 57–61.
326. Котив Б. Н., Дзидзава И. И., Слободяник А. В., Шанин Ю. Н., Ионцев В. И. Оценка функций печени при ее обширных резекциях // Клиническая патофизиология. – 2013. – № 1. – С. 49–65.
327. Давыдова А. В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: Учебное пособие для студентов / А. В. Давыдова; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: ИГМУ, 2013. – 46 с.

328. Коробкова Л. И., Вельшер Л. З., Германов А. Б., Гришина Т. И., Станулис А. И., Гене Г. П., Шепеляев Д. О., Израйлов Р. Е. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике // Клиническая биотерапия. – 2004. – № 3. – С. 87–92.
329. Kuznetsova E. G., Salomatina L. A., Kuryleva O. M., Kirsanova L. A., Gonikova Z. Z., Nikolskaya A. O., Shagidulin M. Y., Shmerko N. P., Sevastianov V. I. Aminodihydrophthalazinedione Sodium Transdermal Therapeutic System Specific Activity on an Experimental Model of Extensive Liver Resection // Life. – 2023. – № 13. – P. 658. doi: 10.3390/life13030658.
330. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Скалецкая Г. Н., Скалецкий Н. Н., Севастьянов В. И. Специфическая эффективность микроэмульсионной матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина (экспериментальная модель сахарного диабета 1 типа) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – № 3. – С. 40–45. doi: 10.15825/1995–1191–2017–3–40–45.
331. Блюмкин В. Н., Скалецкий Н. Н., Кирсанова Л. А. и др. Культуры островковых клеток поджелудочной железы и их трансплантация // Материалы III Всесоюзного совещания «Культивирование клеток животных и человека». – Пущино, 1992. – С. 16–23.
332. Великий Д. А., Закирьянов А. Р., Клименко Е. Д., Кобозева Л. П., Мичунская А. Б., Поздняков О. М. Коррекция аутоиммунных механизмов развития сахарного диабета 1 типа методами клеточной терапии // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2010. – № 9. – С. 34–42.
333. Скалецкий Н. Н., Фатеева Н. Л., Сухих Г. Т. Трансплантация культур островковых клеток фетальной поджелудочной железы в лечении инсулинзависимого сахарного диабета // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – № 4. – С. 356–363.
334. Курылева О. М., Грачева О. Н., Вятлева О. А., Кузнецова Е. Г., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Исследования специфической эффективности трансдермальной терапевтической

- системы кофеина на здоровых добровольцах // Вестник трансплантологии. – 2008. – № 1. – С. 40–44.
335. Саленко Ю. А., Грачева О. Н., Вятлева О. А., Кузнецова Е. Г., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Трансдермальная терапевтическая система кофеина как средство коррекции психофизиологического состояния человека при длительной операторской деятельности без сна // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 89–90.
336. Сохранение работоспособности плавающего состава Военно-Морского Флота / под ред. В. В. Жеглова, И. А. Сапова, В. С. Щеголева. – М.: Военное изд., 1990. – 192 с.
337. Pincomb G. A., Lovallo W. R., Passey R. B., Wilson M. F. Effect of behavior state on caffeine's ability to alter blood pressure // The American Journal of Cardiology. – 1988. – Vol. 61. – № 10. – P. 798–802. doi: 10.1016/0002-9149(88)91069-7.
338. Новиков В. С. Исследование физиологических функций и работоспособности моряков: руководство для врачей / под ред. В. В. Жеглова. – Североморск: Военное изд., 1986. – 186 с.
339. Бочкарев В. К., Панюшкина С. В. Количественная фармакоэлектроэнцефалография: возможности и достижения (обзор литературы) // Российский психиатрический журнал. – 1998. – № 6. – С. 57–61.
340. Pincomb G. A., Wilson M. F., Sung B. H., Passey R. B., Lovallo W. R. Effects of caffeine on pressor regulation during rest and exercise in men at risk for hypertension // American Heart Journal. – 1991. – Vol. 122. – P. 1107–1115. doi: 10.1016/0002-8703(91)90479-2.
341. Шумаков В. И., Колпаков Е. В., Курылева О. М., Лукава М. Г., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И., Кукес В. Г., Сычев Д. А., Лавренева Е. О., Люсов В. А., Гордеев И. Г., Ромашенко О. В. Многоцентровые клинические исследования трансдермальной терапевтической системы «Адреноблок»® // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 2. – С. 34–37.

342. ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т. 1. – 1375 с.
343. ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т. 1. – 1375 с.

Научное издание

Басок Юлия Борисовна
Кузнецова Евгения Геннадьевна
Курылева Ольга Михайловна
Перова Надежда Викторовна
Рыжикова Варвара Андреевна
Саломатина Лидия Анатольевна
Севастьянов Виктор Иванович
Тихобаева Анна Александровна

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Под редакцией
Виктора Ивановича Севастьянова,
Евгении Геннадьевны Кузнецовой

Корректор *Ю.Г. Кураева*
Дизайн макета и верстка *О. В. Аврах*
Дизайн обложки *О. В. Аврах*

Обложка создана с помощью ресурса с freerik.com

Издательство «Наукоемкие технологии»
ООО «Корпорация «Интел Групп»
<https://publishing.intelgr.com>
e-mail: publishing@intelgr.com
Тел.: +7 (812) 945–50–63

Подписано в печать 25.07.2023.
Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 17,25 печ.л. Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-907618-69-5



9 785907 618695 >