

# ДОСЛІДЖЕННЯ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Шитєєва Т.О., Безчаснюк О.М., Криський О.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Oleg.Kryskiw@gmail.com

Застосування трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) забезпечує: стабільність рівня концентрації лікарської речовини (ЛР) в крові; зниження ризику побічних ефектів ЛР; коректне дозування препарату; усунення ризику передозування, можливість застосування ЛР з коротким періодом напіввиведення, пролонгованість дії ЛР, скорочення частоти прийому препарату, зниження вартості лікування, також безпеку, простоту і зручність застосування.

Сучасний підхід до проблем розробки трансдермальних лікарських форм передбачає детальне і всебічне дослідження різних біофармацевтичних аспектів їх створення. Експериментальні дослідження мають бути направлені на визначення цільового профілю якості препарату. Аналізуючи літературні дані, можна зробити висновок, що для можливості ефективної трансдермальної подачі ЛР повинні володіти певними фізико-хімічними властивостями, які сприяють їх проникненню крізь шкіру і надходженню в системний кровоток в концентрації, що забезпечує необхідний рівень терапевтичної дії при даному виді застосування [1-3].

Для системного трансдермального застосування фармацевтичними компаніями досліджуються багато активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), включаючи в тому числі і антигіпертензійні засоби.

Клас препаратів інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту (іАПФ) використовується в клінічній практиці з 1970-х років для лікування гіпертонії. Через переваги, пов'язані з трансдермальною доставкою, порівняно з пероральною доставкою, багато дослідників розглядають шкіру як портал для введення іАПФ [4-6].

На основі узагальненого огляду наукових публікацій, що описують розробку та оцінку трансдермальних складів іАПФ нами у якості об'єктів дослідження були обрані: еналаприлу малеат; лізиноприлу дигідрат; каптоприл. У наукових публікаціях значну увагу приділяють розробці трансдермальної доставки цих АФІ [7-11].

На першому етапі проведені дослідження *in vitro* проникності еналаприлу малеату крізь напівпроникну мембрану. Комплекс проведених досліджень дозволяє структурувати та вдосконалити методологію підходу до проведення досліджень з розробки ТТС. Оптимізація алгоритму вибору АФІ на основі інноваційних підходів в ході створення ТТС дозволить скоротити терміни фармацевтичної розробки.

Тестування проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з використанням статичної дифузійної камери. Досліджений вплив вихідної концентрації еналаприлу малеату на швидкість потоку  $I_s$ . Були випробувані чотири донорні концентрації еналаприлу малеату 10 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл та 40 мг/мл.

В усіх експериментах отримані кінетичні рівняння мають вид загальної лінійної регресії  $Y = A + B \times X$ . Лінійна залежність проходження еналаприлу малеату крізь мембрану від часу підтверджується параметрами лінійної регресії. Коефіцієнт кореляції

для отриманих кінетичних рівнянь, в межах часу експерименту, складав не менше 0,999.

За отриманими результатами було встановлено, що при збільшені вихідної концентрації еналаприлу малеату від 10 мг/мл до 40 мг/мл швидкість стаціонарного потоку  $I_s$  зростає в 4,6 рази. Враховуючи всі результати проведених експериментів, визначено найоптимальнішою вихідною концентрацією еналаприлу малеату 30 мг/мл, яка забезпечує необхідний рівень потоку при нетривалому нестационарному періоді.

Проведений аналіз характеру, опис математичної моделі та визначення основних кінетичних параметрів процесу проникності досліджуваної ЛР еналаприлу малеату дозволяють оцінити його потенціал для створення ТТС та обґрунтувати подальший алгоритм розробки ТТС антигіпертензивної дії з даним АФІ.

Одержані результати можуть бути використані для створення препаратів із заданою швидкістю вивільнення у вигляді ТТС в залежності від необхідних біофармацевтичних властивостей, що сприяє підвищенню безпеки та ефективності лікарської терапії. Результати досліджень дозволять в подальшому розробити та впровадити у медичну практику нові вітчизняні оригінальні ТТС у формі пластирів для ефективного і безпечного застосування при лікуванні серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань.

#### **Література:**

1. Jeong, W.Y., Kwon, M., Choi, H.E., Ki Su K. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomater Res.* 25, 24, 2021.
2. Vargason A.M., Anselmo A.C., Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nat Biomed Eng.* 5, 951–967, 2021.
3. Peña-Juárez M.C., Guadarrama-Escobar O.R., Escobar-Chávez J.J. Trans-dermal delivery Systems for Biomolecules. *J Pharm Innov.* 6, 1–14, 2021.
4. Klimov A. V., Denisov E. N., Ivanova O. V. Arterial hypertension and its prevalence among the population. *Young scientist.* 50 (236), 86-90, 2018.
5. Molchanov D. Enalapril in the treatment of arterial hypertension 30 years later: a comparison or choice drug? *Health of Ukraine: medical newspaper.* 17, 28-29, 2008.
6. Sirenko Yu. N. Enalapril in cardiology and therapy: the standard of efficacy and safety among ACE inhibitors. *News of medicine and pharmacy.* 13-14, 376-377, 2011.
7. Fouad H., Majella E. L. Transdermal delivery of Angiotensin Converting Enzyme inhibitors. *Eur J Pharm Biopharm.* 88 (1), 1-7, 2014.
8. Rastogi V., Pragma, Upadhyay P. A Brief View on Antihypertensive Drugs Delivery through Transdermal Patches. *Int J Pharm Sci Res.* 3(7), 1955-1970, 2012.
9. Aqil M., Bhavna, Chowdhary I., Sultana Y., Talegaonkar S., Ahmad F.J., Ali M.M. Transdermal therapeutic system of enalapril maleate using piperidine as penetration enhancer. *Curr Drug Deliv.* 5(2), 148-52, 2008.
10. Yie W. Chien. Development of Transdermal Drug Delivery Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 13(485), 589-651, 1987.
11. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, 9th edition, Strasbourg: Council of Europe 2016.