

ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VITRO* ПРОНИКНОСТІ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ КРІЗЬ НАПІВПРОНИКНУ МЕМБРАНУ В ПРОЦЕСІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

Шитеєва Т.О., Безчаснюк О.М., Криськів О.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Shyteyeva@gmail.com

Створення інноваційних лікарських препаратів у вигляді трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) є одним з найбільш перспективних наукових напрямів сучасної фармацевтичної технології. Фармацевтична розробка таких препаратів передбачає досконале вивчення всіх біофармацевтичних аспектів. Початковим етапом розробки ТТС є вибір лікарської речовини, оцінка прийнятності її введення в даній лікарській формі. З метою визначення більш раціонального підходу створення ТТС фармацевтичній розробці трансдермального препарату повинні передувати преформуляційні дослідження *in vitro* проникності активної фармацевтичної речовини (АФІ) крізь мембрану. Головною перевагою цих досліджень є встановлення на первинному етапі факторів, що впливають на цей процес, можливість управління умовами експерименту і, отже, можливість контролю змін проникності з урахуванням визначених кінетичних параметрів.

Артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, є однією з найчастіших причин інвалідності та смертності населення. На сьогоднішній день спостерігається чисельне збільшення захворюваності на даний тип патології. Фармакотерапія приведених патологічних станів зазвичай довготривала та потребує індивідуального підходу та комплексної корекції, з урахуванням усіх ланок патологічного процесу.

Пошук АФІ перспективних для застосування у трансдермальних лікарських формах інтенсивно продовжується. Серед групи гіпотензивних препаратів одне з основних місць посідають інгібітори ангіотензінперетворюючого ферменту (АПФ). Протягом десятиліть широко використовується в клінічній практиці еналаприлу малеат. Серед усіх ІАПФ він має найширший перелік показань до застосування, що включає АГ, хронічну серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця. За здатністю контролювати АТ еналаприл є золотим стандартом серед інгібіторів АПФ. Еналаприлу малеат має дозозалежний гіпотензивний ефект, який простежується протягом 24-36 год після одноразового перорального прийому. Максимальне зниження артеріального тиску досягається через 6-8 год.

В наукових публікаціях достатньо велика увага приділяється розробкам трансдермальної доставки еналаприлу малеату. Застосування ТТС забезпечує стабільність концентрації та тривалий терапевтичний рівень речовини у кровообігу, що сприяє пролонгації терапевтичного ефекту. ТТС, в порівнянні з пероральними ЛФ, усувають ризики розвитку гастроінтестинальних побічних реакцій, що підвищує профіль їх безпеки. При застосуванні трансдермальних пластирів досягається зниження частоти дозування та забезпечується висока систе-

мна біодоступність ЛР. ТТС є досить зручними у використанні та може істотно підвищити комплаєнс пацієнтами.

Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту при трансдермальном введенні препарату необхідно враховувати як фізико-хімічні властивості діючої речовини, так і зовнішні фактори, зокрема вплив концентрації, складу дифузійного середовища та ін. З метою визначення більш раціонального підходу до створення ТТС фармацевтичній розробці трансдермального препарату повинні передувати преформуляційні дослідження *in vitro* проникності ЛР крізь мембрану. Головною перевагою цих досліджень є можливість управління умовами експерименту і, отже, можливість контролю змін проникності внаслідок впливу різних факторів.

У зв'язку з цим метою нашої роботи було проведення преформуляційних досліджень фармацевтичної розробки трансдермальної лікарської форми ТТС антигіпертензивної дії з еналаприлу малеатом. В ході дослідження було проведено визначення характеру та кінетичних параметрів процесу *in vitro* проникності еналаприлу малеату крізь напівпроникну мембрану, а також визначення впливу вихідної концентрації обраного АФІ на даний процес.

Об'єктом дослідження був обраний АФІ еналаприлу малеат (компанії Zheji and Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., CHINA). Дослідження проникності еналаприлу малеату крізь напівпроникну мембрану проводили *in vitro* методом діалізу з використанням модифікованого дифузійного пристрою конструкції *Valia-Chien*. У якості розчинів-донорів використовували різні концентрації еналаприлу малеату: 10 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл та 40 мг/мл. У якості дифузійного середовища використовували фосфатний буферний розчин (рН 7,4). Експеримент виконували при температурі $(37 \pm 0,5)$ °С. Через визначені проміжки часу, з інтервалом 1 год, які відповідали 1, 2, 3, 4, та 5 год від початку експерименту, весь розчин з акцепторної камери видаляли, замінюючи пробу акцепторного розчину на нову, що було враховано при розрахунках. Визначали вміст еналаприлу малеату в пробі діалізату спектрофотометричним методом.

Одержані результати свідчать, що кількість проходження еналаприлу малеату крізь напівпроникну мембрану знаходиться у пропорційній залежності від його вихідної концентрації в розчині-донорі згідно закону Фіка. За отриманими результатами встановлено, що при збільшенні вихідної концентрації еналаприлу малеату від 10 мг/мл до 40 мг/мл швидкість стаціонарного потоку I_s зростає в 4,6 рази.

Виходячи з аналізу отриманих величин вмісту ЛР X_t її концентрації C_t в пробі діалізату та величини зростання питомого потоку за годину ΔQ_t було відмічено, що, починаючи з другої години, проникність еналаприлу малеату крізь напівпроникну мембрану з розчину в модельних умовах експерименту відбувається з постійною швидкістю, що відповідає кінетиці нульового порядку з урахуванням градієнту концентрацій донорного та акцепторного розчинів.

Дослідженням збіжності експериментальних даних було підтверджено, що всі отримані величини досліджуваних параметрів починаючи з другої години знаходяться в межах довірчого інтервалу \bar{X} і змінюються незначно. Відносна невизначеність для ймовірності 95 % не перевищує максимально допустиму

невизначеність результатів аналізу ($< 8,0\%$). Виходячи з цього можна стверджувати, що проникність еналаприлу малеату крізь напівпроникну мембрану з розчину в модельних умовах починаючи з другої години експерименту відбувається з постійною швидкістю.

Лінійна залежність проходження еналаприлу малеату підтверджується параметрами лінійної регресії. В усіх експериментах отримані кінетичні рівняння мають вид загальної лінійної регресії $Y = A + B \times X$. Коефіцієнт кореляції для отриманих кінетичних рівнянь, в межах часу експерименту, складав не менше 0,999.

Проведені дослідження з визначення характеру та кількісних характеристик проникності еналаприлу малеату показали, перш за все, здатність молекул обраної речовин долати мембранні бар'єри і дозволяють дати позитивну оцінку прийнятності даного АФІ для застосування в трансдермальній формі і створення ТТС. Розробка ТТС з еналаприлу малеатом є перспективною і актуальною. Проведення наступних етапів фармацевтичної розробки ТТС з еналаприлу малеату дозволить в подальшому впровадити в медичну практику нову трансдермальну терапевтичну систему антигіпертензивної дії.