

УДК 615.454.1:615.014.2

**РОЗЧИННІ МІКРОГОЛКИ ЯК ОДНА З ІННОВАЦІЙНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

Вишневська Л. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Лікарська форма яка, відповідно, визначає і шлях уведення препаратів у організм, з точки зору біофармації, є одними із найважливіших перемінних фармацевтичних чинників, які впливають на біологічну дію лікарських засобів. Шлях уведення лікарських препаратів може значно впливати на їхню ефективність та безпеку, певною мірою визначає силу та тривалість дії лікарських засобів, швидкість настання очікуваного терапевтичного ефекту, спектр та вираженість побічних реакцій.

Вибір методу введення лікарського засобу залежить від типу та стадії захворювання, віку та стану пацієнта, а також інших чинників, таких як наявність алергічних реакцій на деякі компоненти лікарських засобів. Різні шляхи введення мають певні переваги і недоліки.

Основними шляхами введення лікарських препаратів є: оральний - це найбільш поширений шлях введення лікарських препаратів, який зазвичай використовується для системної терапії. Перевагами орального введення є зручність, безболісність та широке застосування. Однак, лікарський засіб проходить через шлунок та кишківник, що може затримати його дію і знизити біодоступність; з іншого боку, при введенні препарату внутрішньом'язово або внутрішньовенно, його ефект може наступати швидше, оскільки він обходить шлунково-кишковий тракт та потрапляє безпосередньо в кровоносну систему та мати більш точне дозування. Цей шлях використовується для системної або локальної терапії. Однак, парентеральні ін'єкції можуть бути болісними та пов'язані з ризиком інфекції; інгаляційний - за допомогою інгалятора, для локальної терапії дихальних шляхів. Інгаляційні препарати мають перевагу в тому, що вони доставляються безпосередньо до дихальних шляхів, де можуть виявити свою дію, тому мають меншу системну токсичність, оскільки лікарські речовини доставляються безпосередньо до місця дії, не потрапляючи в кровоносну систему та органи. Однак, інгаляційні препарати також мають свої обмеження та недоліки - деякі з них можуть бути складними у використанні, особливо для людей з обмеженою рухливістю або дітей; можуть мати обмежену ефективність при важких формах захворювань, таких як гострий бронхіт або астма зі стенозуючим компонентом; можуть мати певні побічні ефекти, такі як кашель, дратівливість горла або головний біль.

Інші фармацевтичні чинники, такі як фізико-хімічні властивості лікарського засобу та його метаболізм в організмі, також можуть впливати на вибір шляху введення.

Наприклад, якщо препарат має низьку розчинність або швидко розкладається в шлунковому соку, то його можуть вводити внутрішньовенно, де він може швидше потрапити до цільових органів. З іншого боку, якщо

лікарський засіб має високу токсичність, можна обирати менш інвазивні шляхи введення, такі як оральний чи трансдермальний.

Отже, враховуючи всі ці фармацевтичні чинники, вибір оптимального шляху введення лікарського засобу може забезпечити максимальну ефективність та безпеку терапії.

Десятиліттями вчені проводили багато експериментальних досліджень, щоб знайти ефективний спосіб тривалого знеболювання та / або лікування, що модифікує захворювання. Мікроголки є простою, ефективною, безболісною трансдермальною доставкою ліків, яка з'явилася в останні роки, і мають велика перспективу для реалізації інтелектуальної доставки ліків.

Розробка розчинних мікроголок є однією з передових технологій трансдермальних систем доставки ліків, які точно доставляють лікарські препарати шляхом швидкого розчинення полімерів після введення в шкіру. Мікроголкові пристрої для трансдермальної доставки ліків нещодавно стали привабливим методом проникнення через епідерміс, що обмежує дифузію, та ефективного транспортування терапевтичних засобів до тіла [1].

Мікроголки з'явилися як новий засіб трансдермальної доставки, який дозволяє доставляти різні продукти, такі як ліки, вакцини або косметичні інгредієнти через шкіру.

Мета дослідження. Метою нашої роботи було проведення аналізу щодо сучасного стану розроблення та використання розчинних мікроголок у різних галузях фармації та медицини, зокрема і аптечному виготовленні ліків та розробці екстемпоральних дерматологічних препаратів.

Методи та об'єкти дослідження. У роботі використовували такі методи: бібліосемантичний, аналітичний, логічний методи – при проведенні аналізу джерел літератури.

Основні результати. Трансдермальна доставка ліків має перевагу в обході ефекту першого проходження та забезпечує тривале вивільнення препарату. Однак, ефект більшості терапевтичних агентів обмежений через роговий шар шкіри, який служить бар'єром для молекул, і тому лише невелика кількість молекул здатні досягти оптимального місця дії, тобто доставка ліків обмежена через основний шкірний бар'єр, створений роговим шаром шкіри, що сильно обмежує трансдермальне проникнення препаратів і знижує біодоступність, а це також обмежує їх застосування.

Найбільш широко використовуваними методами трансдермального введення ліків є підшкірні голки, місцеві креми та трансдермальні пластирі. Нова форма системи доставки, яка називається мікроголками, допомагає покращити доставку ліків цим шляхом і подолати різноманітні проблеми, пов'язані зі звичайними препаратами. Основний принцип полягає в руйнуванні шару шкіри, таким чином створюючи шляхи мікронного розміру, які ведуть препарат безпосередньо до епідермісу або верхньої частини дерми - область, звідки препарат може безпосередньо потрапляти в системний кровотік, не стикаючись з бар'єром [2, 3]. Мікроголки проникають у роговий шар і створюють декілька мікроканалів мінімально інвазивним способом для значного покращення проникнення терапевтичних агентів, і вважаються віхою для ефективно трансдермальної доставки ліків. Отже, мікроголки — це

трансдермальна система доставки ліків, яка є безболісною, менш інвазивною та легкою для самостійного введення, з високою біодоступністю ліків. Мікроголки можна використовувати також для доставки низькомолекулярних ліків, а також пептидів, білків та інших високомолекулярних сполук [2].

Із розвитком матеріалознавства і технологія виготовлення, застосована технологія трансдермальної доставки ліків мікроголками популяризується у все більшій кількості галузей, включаючи хронічні захворювання, такі як артрит або діабет, рак, дерматокосметології, планування сім'ї та профілактики епідемічних захворювань тощо [1].

Останніми роками було отримано значну кількість експериментальних досліджень, які доводили переваги використання розчинних мікроголок для трансдермальної доставки ліків. Пристрої виготовляються з широкого діапазону матеріалів, зокрема цукру і полімерів, в основному методами мікроформування, фотополімеризації, літографії та повітряно-краплинного видування [2].

Дозу, швидкість доставки та ефективність ліків можна контролювати за допомогою конструкції мікроголки та лікарських форм [4].

Класифікація мікроголок:

- тверді,
- розчинні,
- гідрогелеві,
- з покриттям,
- порожнисті.

Розчинні мікроголки мають зручне завантаження активних фармацевтичних інгредієнтів та готових препаратів, а також інші позитивні властивості, які роблять їх ідеальною системою доставки, включаючи прості методи виготовлення та утилізації, а також велику кількість доступних матеріалів. Їх можна виготовити повністю з самого терапевтичного засобу, таким чином усуваючи потребу в додаткових наповнювачах, допоміжних речовинах.

Вибраний спосіб виготовлення залежить від типу та матеріалу мікроголки. Ця система розширила застосування в багатьох галузях, таких як доставка олігонуклеотидів, доставка вакцин, доставка інсуліну, біль і запалення, діабет, захворювання волосся та шкіри голови та запальні захворювання шкіри, у косметиці тощо. Зокрема, дослідження мікроголкового пластира на основі гіалуронової кислоти для зменшення зморшок довели, що поєднання пластиру з мікроголками на основі CLHA та функціональних косметичних інгредієнтів може зменшити зморшки з мінімальним дискомфортом [5, 6].

Значно зростає інтерес і до використання мікроголок для лікування дерматологічних захворювань. Шкіра людини не тільки функціонує як бар'єр для проникнення (в основному завдяки шару рогового шару), але також забезпечує унікальний шлях доставки для терапевтичних та інших активних речовин. Ці сполуки проникають через міжклітинні, внутрішньоклітинні та трансепітеліальні шляхи, що призводить до місцевої доставки (в шари шкіри) і трансдермальної доставки (до підшкірних тканин і в системний кровотік). Пасивні та активні методи посилення проникнення широко застосовуються для підвищення шкірного проникнення. Як найбільший орган людського тіла, шкіра

виконує роль бар'єру між тілом і зовнішнім середовищем, маючи величезний вплив на зовнішній вигляд і впевненість у собі. Наразі існує значна кількість доказів того, як дерматологічні захворювання можуть призвести до психологічних проблем і зниження якості життя. Використання мікроголкових трансдермальних систем доставки ліків для лікування дерматологічних станів має велике терапевтичне та комерційне значення. Відомі дослідження щодо розроблення саморозчинних мікроголок TSA, які сприяють розсмоктуванню гіпертрофічних рубців зі стабільним дермальним ретенційним ефектом після оптимізації процесу [7, 8].

Останні наукові дослідження, описані в літературних джерелах, демонструють, що системи місцевої доставки ліків на основі наночастинок можуть бути успішними в лікуванні низки захворювань шкіри. Дослідження проводяться, починаючи з наночастинок на основі природних полімерів, особливо хітозану, із синтетичних полімерів, що розкладаються (аліфатичні поліефіри) і не розкладаються (поліарилати). Основна увага приділяється наносферам, виготовленим із полімерів, отриманих із природних метаболітів, наносферам, отриманим із тирозину (TyroSpheres™) [9].

Тобто, системи місцевої доставки на основі наночастинок поєднують переваги як нанорозмірних носіїв ліків, так і місцевого підходу, і є перспективними для лікування шкірних захворювань. Перспективними є розробки щодо проникнення ультрамалих наночастинок (розміром менше 40 нм) у шари шкіри, цілеспрямована доставка інкапсульованих препаратів до стовбурових клітин волосяного фолікула та поєднання технологій наночастинок і масиву мікроголок для спеціальних застосувань, таких як вакцини [9].

Отже, мікроголки, що розчиняються, є перспективними для розроблення з метою м'якої інкапсуляції молекул, уведення в шкіру та забезпечення болюсного або тривалого, контрольованого вивільнення, дифузії молекул у шкіру, через утворені ними канали [10].

Висновки. Системи трансдермальної доставки лікарських засобів мають переваги в тому, що вони малоінвазивні, безпечні, ефективні, економічні та зручні у використанні.

Саме тому доцільними та актуальними є дослідження технологій виготовлення препаратів у лікарській формі мікроголок, щодо покращення і удосконалення завантаження до них активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських препаратів. Зокрема, 3D-друк і цифрові технології здатні сприяти вдосконаленню технології виготовлення мікроголок як перспективної лікарської форми.

Література.

1. Katherine A. Moga, Lissett R. Bickford, Robert D. Geil, Stuart S. Dunn. Rapidly-Dissolvable Microneedle Patches Via a Highly Scalable and Reproducible Soft Lithography Approach. *Advanced Materials*. 2013. Vol. 25(36). P. 5060–5066.
2. Kevin Ita. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: Advances and challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. Vol. 93. P. 1116-1127.

3. Wenjing Zhang, Wei Zhang, Cairong Li, Jianhua Zhang, Ling Qin and Yuxiao Lai. Recent Advances of Microneedles and Their Application in Disease Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. P 1-20 (2401).
4. Jae Hwan Jung, Sung Gyu Jin. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2021. Vol. 51. P. 503–517.
5. Tejashree Waghule, Gautam Singhvi, Sunil Kumar Dubey, Murali Monohar Pandey, Gaurav Gupta, Mahaveer Singh, Kamal Dua. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 109, P. 1249-1258.
6. Ji Hae An, Hee Jung Lee, Moon Soo Yoon, Dong Hyun Kim. Anti-Wrinkle Efficacy of Cross-Linked Hyaluronic Acid-Based Microneedle Patch with Acetyl Hexapeptide-8 and Epidermal Growth Factor on Korean Skin. *Annals of Dermatology*. 2019. Vol. 31, No. 3. P. 263- 271.
7. Yi Chen, Yi Duan, Meng-Xu Li, Yong-Rong Li, Jia-Yu Zhang, Ji-Hong Li, Yan Wang. Research progress on the application of microneedle transdermal drug delivery system in dermatology. *Life Research*. 2022. P. 1-9.
8. Yanshan Zhan, Xiaoqi Xu, Xi Luo, Ruiping Liu, Yujian Lin, Ping Zhao, Jun Shi. Preparation of tanshinone IIA self-soluble microneedles and its inhibition on proliferation of human skin fibroblasts. *Chinese Herbal Medicines*. 2023.
9. Zheng Zhang, Pei-Chin Tsai, Bozena B. Michniak-Kohn. Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2013. Vol. 5(3). P. 205–218.
10. Jeong Woo Lee, Jung-Hwan Park, Mark R. Prausnitz. Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Biomaterials*. 2008. Vol. 29(13). P. 2113–2124.