

4. Петренко С.Ф., Омелян А.В., Анто-нюк В.С., Новаковский О.Г «Система керування п'єзоелектричним двигуном» / Вісник НТУУ «КПІ». Серія Приладобудування. – 2018. – Вип. 55. – С. 5–10.

5. Digital International Technology [Электронный ресурс] : [Веб-сайт]. – Электронные дан-ные. – USA: Digital International Technology, 2017. – Режим доступа: www.dtimotors.com.

УДК 615.849.11: 615.032

## ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКА ПРИ ТРАНСКУТАННОМ МЕТОДЕ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ Паньков С.Б., Терещенко Н.Ф.

*Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», Киев, Украина*

На сегодняшний день все большее внимание стали уделять неинвазивным технологиям транскутанного введения фармацевтических препаратов (ФП) в организм человека. Толчком для этого стали устаревшие методики введения лекарственных средств, которые имеют существенные недостатки и вредное действие на организм пациента.

Благодаря научным исследованиям биофизических особенностей поверхностных слоев кожи при воздействии различных физических факторов и совершенства современных медицинских аппаратов появилась возможность доставлять активные субстанции через кожные покровы (рогового слоя, эпидермиса, дермы) достигая значительного проникновения в глубинные слои ткани, с не меньшей эффективностью, чем в случае инъекций с помощью шприца [1].

Транскутанная доставка, по сравнению с доставкой через кровяное русло, позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, снизить эффективную дозу препарата за счет существенного повышения его локальной концентрации. Если для препаратов, попадающих в организм перорально или в результате инъекции, увеличение концентрации во времени описывается характерной кинетической кривой первого порядка (концентрация экспоненциально увеличивается во времени), то в случае использования трансдермальных методов наблюдается идеальная временная зависимость нулевого порядка (равномерное увеличение концентрации препарата во времени). Это позволяет более точно планировать дозировки препарата и пролонгировать его действие [2].

Ключевой проблемой транскутанной доставки является затруднения при проникновении ФП через кожу. На основании информации о строении кожного покрова можно сделать вывод, что транскутанная доставка будет эффективной при условии, если ФП, преодолев эпидермис, поступит в достаточном количестве в дерму, где расположены капилляры кровеносных сосудов. Для того чтобы преодолеть роговой слой кожи, являющийся основной барьерной функцией покровов тела на практике используются методы физического и химического воздействия.

Стрелками на рис.1 показаны возможные пути проникновения веществ через кожу – как с помощью пассивного переноса, так и под действием физических и химических факторов.

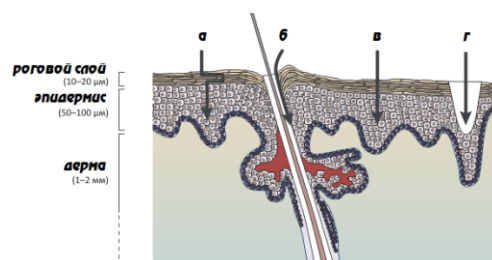


Рисунок 1 – Пути чрескожной диффузии лекарственных веществ при трансдермальной доставке: а – трансэпидермальный; б – трансгранулярный / трансфолликулярный; в – чресклеточный; г – через созданные микроотверстия

Рассмотрим рис.1, на котором *трансэпидермальный* или «извилистый» путь трансдермальной диффузии может быть облегчен с помощью химических энхансеров – веществ, сравнительно легко преодолевающих липидный барьер и «увлекающих» за собой молекулы доставляемого лекарства. Низковольтный ионофорез облегчает проникновение веществ *трансфолликулярным путем* – через волосяные фолликулы и протоки потовых желез. Высоковольтная электропорация временно дестабилизирует липидные бислои, «приоткрывая» дверь доставляемому веществу. Сонофорез (влияние ультразвуком) дополнительно может увеличить эффективность путей переноса а, б и г. *Микроиглы* и *термопорация* создают в коже отверстия микронного размера, через которые может осуществляться транспорт. Из-за малости отверстий, эти процедуры безболезненны, а сами отверстия очень быстро затягиваются [3].

На сегодняшний день частично реализованы возможности доставлять активные субстанции через кожные покровы достигая значительного проникновения в глубокие слои ткани с использованием ультразвука (УЗ). Это позволяет создать высокую концентрацию препарата в локальной зоне и являться наиболее эффективными, когда

нужно депонировать препарат для его пролонгированного действия, например, при боли в суставах или позвоночнике. Прием таблеток и даже уколы такой эффект не дают [4].

Увеличение проницаемости кожи и клеточных мембран, усиление диффузных процессов под влиянием ультразвуковых колебаний рядом с активацией в организме физиологических процессов послужили основанием для использования УЗ для ввода и повышение проницаемости лекарственных веществ через неповрежденную кожу и слизистые оболочки [5].

Перспективным направлением для диагностики и медико-биологических исследований проницаемости биологической ткани является измерение зависимости глубины проникновения фармакологических препаратов в биотканю от параметров (частота, интенсивность, время действия) ультразвуковых колебаний.

В работе [1] авторы определяли зависимость от параметров воздействия ультразвуковых колебаний (генерируемых физиотерапевтическим аппаратом «УЗТ-1.01-Ф» с рабочей частотой 880 кГц) на проникновение и распространение различных фармакологических препаратов в биологическую среду.

При повторном эксперименте генератором ультразвуковых колебаний был взят аппарат для физиотерапии, комбинированный «МИТ-11» с рабочей частотой 44кГц. Влияние ультразвука на процессы внедрения лекарственных веществ в биологические ткани производилось путем измерения глубины проникновения ( $H_{\max}$ ) лекарственного вещества (растворы йода, бриллиантовый зеленый, перманганата калия) в образцы.

Глубина проникновения красящего вещества (бриллиантовый зеленый) вглубь образца составила  $H_{\max} = 1$  мм (рис. 2). При озвучивании, например, лекарственного вещества бриллиантовый зеленый ( $C_{27}H_{34}N_2O_4S$ ) в непрерывном режиме глубина проникновения уже составила  $H_{\max} = 4$  мм (рис. 3). Следовательно, ультразвуковые колебания увеличили проникновение раствора в 4 раза.



Рисунок 2 – Образец с проникновением красящего вещества

Рисунок 3 – Образец с проникновением красящего вещества с использованием УЗ

Нами исследовалась математическая модель взаимодействия ультразвука с биологической тканью. Установлена зависимость толщины  $l(\tau)$  мембраны от  $t$  – время диффузии в мембране

(эквивалентная времени излучения),  $K$  – параметр учитывающий тип биологического вещества,  $B$  – параметр действующего УЗ (частота, интенсивность),  $\tau$  – постоянная времени для мембраны; диффузный потенциал  $E$  эквивалентного энергии излучения, постоянной Фарадея  $F$ , универсальной газовой постоянной  $R$ , температуры  $T(\tau)$ , потенциалов концентрации ионов  $u_k, u_a$ :

$$l(\tau) = -\frac{\tau}{t} \cdot K \cdot B \cdot \ln\left(1 - \exp\left(\frac{-E \cdot F}{R \cdot T(\tau)} \cdot \frac{u_k + u_a}{u_k - u_a}\right)\right)$$

Так, контролируя значение температуры биологической ткани  $T(\tau)$  можно прогнозировать изменения толщину мембраны  $l(\tau)$  клеток. А по ее значению определять величины проницаемости веществ в клетку.

Таким образом, возможно отслеживать значения времени излучения нормированных параметров ультразвука (при неизменной частоте и интенсивности УЗ волны), необходимые для достижения максимально допустимого эффекта, принимая за реакцию клетки изменение проницаемости мембраны [5].

При оценке влияния параметров ультразвуковых колебаний на проницаемость фармацевтических параметров в биологическую ткань установлено, что глубина проницаемости фармацевтических препаратов зависит, прежде всего, от параметров ультразвука: повышение интенсивности ультразвука ведет к увеличению глубины проницаемости; уменьшение частоты ультразвука сопровождается повышением его форетичной активности (способность вещества проникать в кожные слои) и введением в организм большого количества ФП.

### Литература

1. Паньков С.Б., Терещенко М.Ф. Залежність параметрів проникнення фармакологічних препаратів у біологічну тканину від дії ультразвукових коливань різної інтенсивності // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія: Технічні науки. Частина 1 – 2018. – № 4. – Том 29(68). – С. 61–67.
2. Hughes G.A. Nanostructure-mediated drug delivery // Nanomedicine. – 2005. – № 1. – С. 22–30.
3. Чугунов А.О. Доставка лекарств через кожу: обзор современных и будущих подходов // Косметика и медицина – 2008. – № 2. – С. 72–79.
4. Паньков С.Б. Терещенко Н.Ф. Эффективность применения ультразвука при транскутанном методе введения лекарственных препаратов / С.Б. Паньков, Н.Ф. Терещенко // Новые направления развития приборостроения. Материалы 11 МНТК молодых ученых и студ. 18-20 апреля 2018 г. / Минск, БНТУ. – 2018. – 497 с., С. 77.
5. Улащик В.С. Трансдермальное введение лекарственных веществ и физические факторы: традиции и инновации. – Минск: Беларуская навука – 2017. – С. 266.