

Система чрескожной доставки для трансдермальной терапевтической системы никотинамида

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

Разработана система чрескожной доставки никотинамида и исследованы ее функциональные свойства *in vitro*. Предложено 4 состава эмульсионной системы чрескожной доставки для трансдермальной терапевтической системы (ТТС) никотинамида, в которых варьировали количество чрескожного переносчика натрия диоктил сульфосукцината. Проведенные исследования диффузии никотинамида *in vitro* через неконсервированную кожу кролика показали, что увеличение концентрации докузата натрия в три раза (с 3,3 % до 9,8 %) достоверно повышает количество продиффундировавшего лекарственного вещества на ~ 15 % и уменьшает остаточное его содержание в ТТС. Через 24 ч после начала эксперимента *in vitro* количество антиоксиданта, обнаруженное в кожном лоскуте, было ниже терапевтической дозы (~ 1,46 % от его первоначального количества в ТТС), что свидетельствует об отсутствии возможного последствия ТТС никотинамида при ее клиническом применении после открепления с кожи пациента.

Ключевые слова: никотинамид, трансдермальная терапевтическая система, система чрескожной доставки, эмульсия, диффузия лекарственного вещества.

DOI: 10.30791/1028-978X-2023-7-46-56

Введение

В последнее время одной из причин некоторых хронических заболеваний называют окислительный стресс [1, 2]. Активация процессов свободнорадикального окисления приводит к развитию когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, заболеваний кожи, сахарного диабета, поэтому особый интерес в терапии данных заболеваний представляют антиоксиданты [1 – 5].

Известно, что антиоксидантными свойствами обладает никотинамид (никотиновая кислота, витамин В3). Никотинамид, являясь важным компонентом в молекуле фермента кодегидрогеназы I (НАД) и II (НАДФ), участвует в окислительно-восстановительных биохимических процессах в клетках, метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликогенолизе, что обуславливает его применение при лечении заболеваний различной этиологии [5, 6].

Было экспериментально доказано стимулирующее воздействие никотинамида на ткани печени и ее функции после частичной гепатэктомии [7] и на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [3, 8 – 10]. Также никотинамид принимает участие в поддержании кожного гомеостаза [5]. Иммунопротективные и противовоспалительные свойства никотинамида делают перспективным его использование в качестве химиопрофилактики рака кожи [11 – 13]. Благодаря способности поддерживать митохондриальный гомеостаз никотинамид обеспечивает предотвращение гибели нейронов и нарушения умственной деятельности [14, 15].

Учитывая режим дозирования никотинамида (3 – 4 раза в день в течение не менее двух недель), авторам представляется целесообразным создание его новой лекарственной формы — трансдермальной терапевтической системы, способной поддерживать необходимый уровень концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови на протяжении длительного времени [16, 17].

Несмотря на кажущуюся простоту внешнего вида ТТС, разработка ее рабочей части — системы чрескожной доставки (СЧД) — для конкретного ЛВ каждый раз является новой наукоемкой задачей. Чаще всего для создания ТТС используют полимерные системы доставки из-за простоты технологии их изготовления [18]. Однако они применимы только для ЛВ, растворимых в органических средах. Никотинамид представляет собой небольшую молекулу с молекулярной массой 122,1 г/моль, но его гидрофильность затрудняет диффузию через кожу. В связи с этим, для создания ТТС никотинамида была выбрана эмульсионная СЧД [19].

В состав эмульсионных СЧД входят вспомогательные вещества (эмульгаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, растворители), а также активаторы чрескожного переноса (разрыхлители, увлажнители), разрешенные для использования в лекарственных формах, контактирующих с кожей [20]. Они не должны вызывать токсического, раздражающего и аллергического действия, вступать в реакцию с лекарственным веществом, не должны быть фармакологически активны.

Цель данной работы — разработка и исследование функциональных свойств системы чрескожной доставки никотинамида *in vitro*.

Материалы и методы

Эмульсионные системы чрескожной доставки

В качестве активного вещества использовали никотинамид ($C_6H_6N_2O$, Sigma, США). Для изготовления водной фазы эмульсионной СЧД

применяли деионизованную воду (ФС 42-2620-97, дистиллятор ДЭ-10, электромедеоборудование, Россия, и система очистки воды Simplicity® UV, Millipore, США). Основной масляной фазы эмульсионной композиции являлось масло ядер косточек абрикоса (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США). Чрескожным переносчиком ЛВ был выбран натрия диоктилсульфосукцинат (натрия докузат) (Sigma, США), разрыхлителем кожи с антиоксидантной активностью — α -токоферола ацетат (BASF SE, Германия), эмульгатором — Декаглин ПР-20 (NIKKOL Decaglyn PR-20, Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония).

Изготовление лабораторных образцов ТТС никотинамида

ТТС никотинамида состоит из внешнего покровного слоя, сорбирующей основы с эмульсионной СЧД, содержащей лекарственное вещество и усилители чрескожного переноса, а также антиадгезивной пленки, удаляемой перед применением.

Для создания масляной фазы эмульсионной СЧД необходимое количество 9,8 % раствора α -токоферола ацетата в масле ядер косточек абрикоса нагревали до 60 °С, а затем добавляли липофильный эмульгатор и чрескожный переносчик докузат натрия (весы аналитические GH-200 AND, Япония). Все компоненты перемешивали при помощи магнитной мешалки с нагревом (КА, Германия) в течение 10 мин при 400 об/мин. Затем к теплой масляной фазе эмульсионной СЧД по каплям добавляли водный раствор никотинамида и гомогенизировали до образования эмульсии при



Рис. 1. Схема изготовления ТТС никотинамида.

Fig. 1. The scheme of manufacturing nicotine TTS.

помощи погружного диспергатора (T18 basic Ultra-Turrax IKA-WERKE GmbH&Co.Kg, Германия). Далее эмульсионную композицию подвергали воздействию ультразвукового гомогенизатора (UIS250V Heilscher, Германия) в течение 1 мин (амплитуда 70 %, пульсация 0,5 с).

Эмульсионную композицию в количестве 0,1 г нанесли на сорбирующую основу площадью 1 см² и закрывали антиадгезионной пленкой. Схема изготовления представлена на рис. 1. Каждая ТТС содержала 2 мг никотинамида.

Исследование параметров эмульсионных систем трансдермальной доставки

Стабильность исследуемых эмульсионных СЧД никотинамида оценивали методом седиментации при центрифугировании образца на анализаторе дисперсий LUMiSizer (LUM, Германия) в инфракрасном свете (865 нм). В режиме реального времени проводили наблюдение за кинетикой различных процессов, происходящих в дисперсной системе (седиментация, коалесценция). Профили прохождения света регистрировали каждые 800 с при скорости вращения ротора 4000 об/мин, температуре 40 °С и световом факторе равном 3.

Определение динамического коэффициента вязкости эмульсионных СЧД никотинамида осуществляли на анализаторе вязкости SV-1A (A&D, Япония) согласно инструкции.

Исследование диффузии никотинамида через неконсервированную кожу кролика *in vitro*

Кролики получены из питомника лабораторных животных ООО «КролИнфо». Производитель предоставил ветеринарное свидетельство последнего контроля здоровья животных. Все экспериментальные животные разведены специально и ранее не участвовали в исследованиях. Карантин составил 14 дней. Все манипуляции не причиняли животным боли и проводились согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986) и в соответствии с российским законодательством: ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию лабораторных животных и уходу за ними. Правила оборудования помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по размещению лабораторных животных и уходу

за ними. Правила содержания лабораторных грызунов и кроликов и ухода за ними).

Динамику выхода никотинамида из ТТС изучали в стеклянных диффузионных ячейках Франца. На внешний слой лоскута неконсервированной кожи кролика с предварительно удаленной подкожно-жировой клетчаткой помещали лабораторный образец ТТС никотинамида площадью 1 см², затем все фиксировали между фланцами донорской и приемной камер диффузионной ячейки. Приемную камеру заполняли 0,9 % водным раствором натрия хлорида (ОАО НПК ЭСКОМ). Ячейку помещали в анализатор диффузии препаратов HDT 1000 (Copley Scientific Ltd., Великобритания) на 24 ч при температуре 32 °С и постоянном перемешивании 400 об/мин. Пробы отбирали из стеклянного патрубку приемной камеры с последующим исследованием методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Методика определения остаточного количества никотинамида в трансдермальной терапевтической системе

Для определения остаточного количества никотинамида в ТТС по окончании эксперимента в диффузионных ячейках была разработана следующая методика.

Образцы ТТС плацебо или ТТС никотинамида площадью 1 см² помещали в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл и заливали 20 мл дистиллированной воды. Колбу закрывали пробкой и ставили на мешалку с нагревом, оставляли на 1 ч 15 мин при температуре 60 °С. По истечении этого времени полученный раствор переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторяли еще 2 раза в тех же условиях, перенося полученные растворы в ту же мерную колбу. Объем раствора в колбе доводили дистиллированной водой до метки. Определение количества никотинамида проводили методом ВЭЖХ.

Определение никотинамида в водных растворах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Количественное определение никотинамида в водных растворах проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США), оснащенном диодно-матричным детектором, термостатом колонок и программным обеспечением Chem Station (Agilent, США).

Для изготовления калибровочных растворов точную навеску никотинамида растворяли в подвижной фазе, представленной смесью ацетонитрила (PanReac, Испания) и воды очищенной в соотношении 20:80, с дальнейшим разведением до концентраций 1, 5, 10, 20, 50 мкг/мл.

Перед введением в хроматограф образцы исследуемых растворов фильтровали с использованием шприцевых фильтров Iso-Disk PFT-4-4 (4 мм × 0,45 мкм) (Supelco, Германия).

Хроматографическое разделение проводили на колонке NUCLEODUR PFP (5 мкм, 250 × 4,6 мм, Macherey-Nagel, Германия) с использованием соответствующей предколонки NUCLEODUR PFP (4 × 3 мм, 5 мкм, Macherey-Nagel, Германия). Компоненты подвижной фазы — ацетонитрил (А) и вода деионизированная (Б) — предварительно фильтровали и дегазировали на устройстве для фильтрации в вакууме (до 20 мм рт. ст.). Использовали градиентный режим элюирования: 0 – 5 мин 0 % А, 6 – 11 мин 5 % А, 16 – 21 мин 30 % А; 24 – 30 мин 0 % А. Скорость потока 1 мл/мин. Температура термостатирования колонки — 40 °С. Объем вводимой пробы 20 мкл. Длина волны детектирования — 262 нм. Время удерживания никотинамида при указанных условиях составило 11,8 мин.

Методика определения остаточного количества никотинамида в лоскуте кожи

Для определения остаточного количества никотинамида в лоскуте кожи по окончании эксперимента в диффузионных ячейках готовили раствор буфера (рН 7,4) на основе Trizma base (Sigma, США) и Trizma hydrochloride (Sigma, США) при соотношении 0,97 г и 6,61 г в 1 л воды соответственно. В 25 мл раствора буфера добавляли 37,5 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (Sigma, США), 20,25 мг ацетилцистеина (Sigma, США) и 125 мг папаина (Sigma, США). Растворение предварительно измельченного лоскута кожи проводили в полученном растворе при 60 °С и постоянном перемешивании в течение 20 ч. Затем раствор фильтровали через бумажный фильтр. Количество никотинамида в растворе определяли методом ВЭЖХ после соответствующей пробоподготовки методом твердофазной экстракции.

Методика твердофазной экстракции

Образцы, полученные в результате растворения лоскута кожи в количестве 500 мкл вносили

в пробирки Эппендорфа в соотношении с водой деионизированной 1:1. Очистку образцов проводили на картриджах Chromabond C18 Hydra (Macherey-Nagel, Германия) емкостью 3 мл и массой сорбента 200 мг, которые непосредственно перед работой активировали с использованием ацетонитрила (PanReac, Испания) и воды деионизированной. Скорость экстракции образца, которая составила 1 – 1,5 мл/мин, регулировали с помощью крана манифолда вакуумной системы LiChrolut (Merck, Германия). После трехкратной промывки картриджа водой элюировали никотинамид подвижной фазой ацетонитрил : вода — 20:80 (1 мл). Последующий анализ проводили на жидкостном хроматографе.

Определение никотинамида в коже методом ВЭЖХ

Методика определения никотинамида в коже методом ВЭЖХ соответствует методике определения никотинамида в водных средах. Особенность заключалась в изготовлении калибровочных растворов. Матричный раствор никотинамида с точной концентрацией вещества вносили в необходимом количестве в водный раствор, полученный после растворения контрольного образца кожи (без аппликации ТТС). Перед хроматографическим разделением проводили методом твердофазной экстракции калибровочных растворов.

Статистическая обработка данных

Используя тест Шапиро – Уилкса на небольшом количестве выборок ($n \geq 5$), было доказано нормальное распределение экспериментальных данных. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента (стандартный программный пакет Microsoft Excel 2010). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование эмульсионных систем чрескожной доставки

Для водорастворимых ЛВ часто выбор эмульсионных СЧД для ТТС является оптимальным. Так в работе [21] предложено использовать микроэмульсии на основе моноолеина и сквалана для обеспечения эффективной трансдермальной доставки никотинамида. В [22] показана эффективность водно-масляной микроэмульсии, содержащей

кверцетин в сравнении с воздействием ультрафиолета.

Благодаря использованию эмульсионных СЧД удается добиться усиления диффузии ЛВ через кожу, что обеспечивается маленьким размером капель дисперсной фазы, введением поверхностно-активных веществ для стабилизации, наличием в масляной фазе компонентов, повышающих проницаемость кожи. Помимо прочего, эмульсии обеспечивают увлажнение кожного покрова, что способствует лучшему растворению и транспорту ЛВ. Также при их использовании можно достичь пролонгированного воздействия ЛВ и предотвратить раздражение кожи, возможное при контакте с активным веществом.

Были исследованы 4 состава эмульсионной СЧД никотинамида, в которых варьировали количество чрескожного переносчика докузата натрия (без переносчика — контроль; 3,3 %; 6,6 % и 9,8 %) (табл. 1).

Таблица 1

Состав эмульсионных систем чрескожных доставок для ТТС никотинамида

Table 1

Composition of emulsion systems of percutaneous deliveries for nicotinamide TTS

Состав эмульсионной системы чрескожной доставки	Содержание в эмульсионных системах, масс. %			
	Контроль	1	2	3
Никотинамид	2,1	2,1	2,1	2,1
Деионизованная вода	28,2	28,2	28,2	28,2
Масло ядер косточек абрикоса с α -токоферол ацетатом (9,8 %)	64,7	61,6	58,9	55,7
Натрия диоктилсульфосукцинат	0,0	3,3	6,6	9,8
Декаглин ПР-20	5,0	4,8	4,2	4,2

Использование в составах СЧД масла ядер косточек абрикоса обусловлено содержанием ненасыщенных жирных кислот, в масс. %: пальмитиновой — 3 – 10 %, стеариновой — 0,5 – 4 %, олеиновой — 55 – 70 %, линолевой — 22 – 35 %, линоленовой — максимум 1 %. Содержанию олеиновой кислоты уделяют особое внимание: при ее доминировании масло хорошо впитывается в кожу и усиливает проникновение в роговой слой других активных компонентов [23].

Натрия диоктилсульфосукцинат, который является синтетическим аналогом фосфолипидов липофильно-гидрофильной природы, использован в качестве основного чрескожного переносчика никотинамида. Это вещество склонно к спонтанному мицеллообразованию в водных и органических средах, а также способно менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя [24]. Благодаря наличию двух углеводородных цепей докузат натрия образует стабильные агрегаты с минимальным межфазным натяжением вода/масло [25].

Эмульгатор Декаглин ПР-20 входил в состав всех 4 эмульсионных СЧД. Он представляет собой эфир декаглицерина и полимеров рецинолевой кислоты. Это липофильное поверхностно-активное вещество (гидрофильно-липофильный баланс 3,2) имеет хорошую эмульгирующую способность для эмульсий обратного типа и допускает “холодное приготовление”, что упрощает технологию изготовления [26].

В качестве разрыхлителя кожи и антиоксиданта применяли α -токоферола ацетат. Кроме “эффекта разрыхления” кожи, он улучшает циркуляцию крови, что повышает биодоступность используемых лекарственных средств. Альфа-токоферола ацетат часто применяют в составе различных лекарственных форм и косметических средств в качестве антиоксиданта [27]. Витамин Е входит, например, в состав ТТС Экселон с действующим веществом ривастигмином для лечения болезни Альцгеймера

Таблица 2

Характеристические параметры эмульсионных систем чрескожной доставки

Table 2

Characteristic parameters of emulsion percutaneous delivery systems

Параметры	Номер эмульсионной системы чрескожной доставки			
	контроль	1	2	3
Индекс нестабильности	0,727	0,186	0,087	0,002
Размер частиц, мкм	0,076 – 0,110	0,032 – 0,124	0,029 – 0,142	0,019 – 0,151
Вязкость, мПа·с при 26 °C (n = 5)	243 ± 6	299 ± 2	314 ± 4	388 ± 10

[28], в состав ТТС Ньюпро с ротигопином для лечения идиопатической болезни Паркинсона [29].

Каждую эмульсионную СЧД подвергали обработке ультразвуковыми волнами. Как известно, применение ультразвука эффективно для создания монодисперсных и стабильных эмульсионных композиций без большого количества эмульгаторов вследствие уменьшения размера их частиц [30].

В табл. 2 приведены характеристические параметры изучаемых СЧД никотинамида.

Как видно из табл. 1 и 2, с увеличением содержания в СЧД чрескожного переносчика происходит повышение вязкости эмульсионной композиции, а индекс нестабильности, который характеризует степень расслоения образца, снижается. Таким образом, наиболее стабильным (в условиях проведения измерений) оказался состав 3. Анализ размера частиц эмульсионных композиций, проведенный по результатам исследования их стабильности методом седиментации, не показал значимых отличий между составами.

Исследование диффузии никотинамида *in vitro* через неконсервированную кожу кролика

Было изучено влияние количества чрескожного переносчика в составе эмульсионных СЧД на трансдермальный перенос никотинамида. На

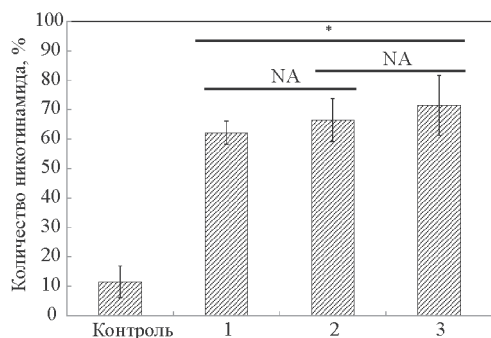


Рис. 2. Количество никотинамида, прошедшее через неконсервированную кожу кролика в приемные камеры диффузионных ячеек *in vitro* из ТТС с разным содержанием натрия диоктил сульфосукцината, в масс. %: 1 — 3,3 %; 2 — 6,6 %; 3 — 9,8 %. NA — нет достоверного различия ($p > 0,05$), * — различие достоверно ($p < 0,05$).

Fig. 2. The amount of nicotineamide that passed through the unconserved rabbit skin into the receiving chambers of diffusion cells *in vitro* from TTS with different amount of sodium dioctyl sulfosuccinate, wt. %: 1 — 3,3 %; 2 — 6,6 %; 3 — 9,8 %. NA — there is no significant difference ($p > 0,05$), * — the difference is significant ($p < 0,05$).

рис. 2 представлена диаграмма, отображающая количество никотинамида, прошедшее через неконсервированную кожу кролика из ТТС *in vitro*.

Как видно из рис. 2 увеличение концентрации докузата натрия в три раза (с 3,3 % до 9,8 %) достоверно повышает количество продиффундированного ЛВ с $62,2 \pm 4,0$ % от его начального содержания в ТТС до $71,4 \pm 10,2$ % ($p < 0,05$, состав 1 и 3 на диаграмме). При отсутствии чрескожного переносчика в составе СЧД количество прошедшего через кожу никотинамида составило $11,5 \pm 5,4$ %.

Таким образом, введение чрескожного переносчика докузата натрия в состав эмульсионной СЧД никотинамида является необходимым фактором для обеспечения его трансдермальной диффузии в количествах, превышающих средний показатель прохождения ЛВ через кожу, который для трансдермальных систем составляет не более 30 – 40 %. Дальнейшее увеличение количества переносчика может привести к снижению чрескожной диффузии никотинамида из-за уменьшения градиента концентрации ЛВ в системе ТТС/кожа.

Изменение содержания чрескожного переносчика докузата натрия в эмульсионной СЧД никотинамида позволяет влиять на его трансдермальную диффузию для регулирования количества поступающего в организм ЛВ.

Исследование остаточного количества никотинамида в трансдермальной терапевтической системе

Для каждого из используемых составов СЧД было определено остаточное количество никотинамида в лабораторных образцах ТТС по окончании экспериментов в диффузионных ячейках Франца (табл. 3).

Таблица 3

Остаточное количество никотинамида в лабораторных образцах ТТС после исследования диффузии *in vitro*

Table 3

Residual amount of nicotineamide in laboratory samples of TTS after the study of diffusion *in vitro*

Состав эмульсионной системы чрескожной доставки	Количество никотинамида, мг	Количество никотинамида, % от содержания в ТТС
контроль	$1,54 \pm 0,14$	$76,8 \pm 7,3$
1	$0,47 \pm 0,12$	$23,3 \pm 5,9$
2	$0,41 \pm 0,08$	$20,5 \pm 4,0$
3	$0,34 \pm 0,06$	$16,1 \pm 13,2$

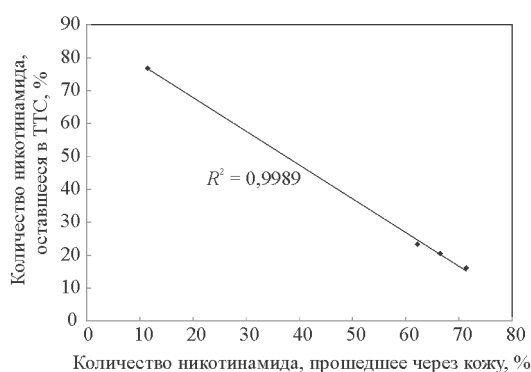


Рис. 3. Зависимость остаточного количества никотинамида в ТТС от его количества, прошедшего через неконсервированную кожу кролика за 24 часа *in vitro*.

Fig. 3. Dependence of the residual amount of nicotinamide in TTS on its amount passed through the unconserved rabbit skin for 24 hours *in vitro*.

Можно заметить, что с увеличением концентрации чрескожного переносчика в составе СЧД, оставшееся в ТТС количество никотинамида уменьшается, причем полученные данные имеют отрицательную корреляцию (коэффициент детерминации 0,9989) с количеством ЛВ, прошедшим через кожу при аппликации соответствующих ТТС (рис. 3).

Исследование остаточного количества никотинамида в неконсервированной коже кролика

Одним из преимуществ ТТС считалось прекращение ее действия после снятия пластыря [31]. Однако то количество лекарственного вещества, которое остается в коже после аппликации ТТС, может продолжать достигать кровотока и оказывать воздействие на организм, что необходимо учитывать при постоянном использовании этой лекарственной формы [32]. Поэтому при разработке ТТС для каждого ЛВ необходимо оценивать его содержание в коже после аппликации.

Сразу после 24-часовой аппликации лабораторных образцов ТТС никотинамида, содержащих натрия диоктил сульфосукцината 9,8 %, образцы лоскута неконсервированной кожи кролика, контактировавшей с ТТС, исследовали согласно методике определения остаточного количества никотинамида в коже.

Количество никотинамида, обнаруженное в кожном лоскуте, оказалось равным $29,2 \pm 13,6$ мкг,

что составляет 1,46 % от первоначального количества ЛВ в ТТС. При аппликации ТТС площадью 10 см^2 с содержанием никотинамида 20 мг, расчетное количество ЛВ, которое может присутствовать в коже, составит 292 мкг, что вероятно не будет оказывать терапевтического действия на организм.

Выводы

Предложена трансдермальная форма лекарственного вещества никотинамида с эмульсионной СЧД.

Показано, что увеличение концентрации чрескожного переносчика в ~ 3 раза (с 3,3 % до 9,8 %) приводит к достоверному повышению на 15 % количества никотинамида, прошедшего через неконсервированную кожу кролика.

Установлено, что остаточное содержание никотинамида в лоскуте кожи лабораторного животного через 24 ч исследования его диффузии из ТТС *in vitro*, существенно ниже терапевтической дозы, что свидетельствует об отсутствии возможного последствия ТТС при ее клиническом применении после открепления с кожи пациента.

Для выбора окончательного состава СЧД планируется проведение исследования фармакокинетики никотинамида *in vivo*.

Соблюдение этических стандартов

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Заявление о благополучии животных

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Литература/References

1. Олефир Ю.В., Романов Б.К., Кукес В.Г. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе социально значимых заболеваний человека и пути его медикаментозной коррекции. Медицинский вестник Северного Кавказа, 2021, т. 16, № 4, с. 450 – 455.
- Olefir Yu.V., Romanov B.K., Kukes V.G. et al. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze social'no znachimyh zabolevanij cheloveka i puti ego medikamentoznoj korrekcii [The role of oxidative stress in the pathogenesis of socially significant human diseases and ways of its drug correction]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2021, v. 16, no. 4, pp. 450 – 455. (In Russ).

2. Ветшева, М.С., Свиридов С.В., Подкорытова О.Л. Антиоксидантная терапия при различных заболеваниях. Предупреждающие возможности (литературный обзор). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2022, № 1, с. 71 – 77.
- Vetsheva, M.S., Sviridov S.V., Podkorytova O.L. Antioksidantnaya terapiya pri razlichnyh zabolevaniyah. Preduprezhdayushchie vozmozhnosti (literaturnyj obzor). [Antioxidant therapy for various diseases. Warning features (review)]. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik [Kremlin medicine. Clinical Bulletin]*, 2022, no. 1, pp. 71 – 77. (In Russ).
3. Фадеева Н.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Применение никотинамида и других антиоксидантных препаратов в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2001, № 1, с. 21 – 23.
- Fadeeva N.I., Balabolkin M.I., Mamaeva G.G., Kravchenko T.V., Mishchenko B.P., Knyazeva A.P. Primenenie nikotinamida i drugikh antioksidantnykh preparatov v kompleksnoy terapii sakharnogo diabeta 2 tipa [The use of nicotinamide and other antioxidant drugs in the complex therapy of type 2 diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]*, 2001, no. 1, pp. 21 – 23. (In Russ).
4. Лудан, В.В., Горбунов А.А., Касаева Г.Р. Роль антиоксидантов в лечении сахарного диабета. *E-Scio*, 2020, № 12(51), с. 665 – 669.
- Ludan, V.V., Gorbunov A.A., Kasaeva G.R. Rol' antioksidantov v lechenii sakharnogo diabeta [The role of antioxidants in the treatment of diabetes mellitus]. *E-Scio*, 2020, no. 12 (51), pp. 665 – 669. (In Russ).
5. Oblong J.E. The evolving role of the NAD⁺/nicotinamide metabolome in skin homeostasis, cellular bioenergetics, and aging. *DNA Repair*, 2014, v. 23, pp. 59 – 63.
6. Mitchell S.J., Bernier M., Aon M.A. etc. Nicotinamide improves aspects of healthspan, but not lifespan, in mice. *Cell Metabolism*, 2018, no. 27(3), pp. 667 – 676.
7. Wan HF., Li JX., Liao HT. et al. Nicotinamide induces liver regeneration and improves liver function by activating SIRT1. *Molecular Medicine Reports*, 2019, no. 19 (1), pp. 555 – 562.
8. Горельшева В.А., Смирнова О.М., Дедов И.И. Использование никотинамида при лечении инсулинзависимого сахарного диабета в дебюте заболевания. *Проблемы эндокринологии*, 1996, т. 42, № 6, с. 26 – 30.
- Gorelysheva V.A., Smirnova O.M., Dedov I.I. Ispol'zovanie nikotinamida pri lechenii insulinzavisimogo sakharnogo diabeta v debyute zabolevaniya [Nicotinamide in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus at the debut of the disease]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*, 1996, v. 42, no. 6, pp. 26 – 30. (In Russ).
9. Pandey A., Tripathi P., Pandey R. et al. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2011, no.3 (4), pp. 504 – 512.
10. Alenzi F.Q. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2009, no. 8(1), pp. 11 – 18.
11. Snaidr V.A., Damian D.L., Halliday G.M. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Experimental Dermatology*, 2019, v. 28, iss. S1, pp. 15 – 22.
12. Minocha R., Martin A.J., Chen A.C. et al. A reduction in inflammatory macrophages may contribute to skin cancer chemoprevention by nicotinamide. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019, v. 139, iss. 2, pp. 467 – 469.
13. Drago A., Ciccarese G., Cogorno L. et al. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *European Journal of Dermatology*, 2017, no. 27(4), pp. 382 – 385.
14. Goyal S., Tiwari S., Seth B. et al. Bisphenol-A mediated impaired DRP1-GFER axis and cognition restored by PGC-1 α upregulation through nicotinamide in the rat brain hippocampus. *Molecular Neurobiology*, 2022, no. 59 (8), pp. 4761 – 4775.
15. Green K.N., Steffan J.S., Martinez-Coria H. et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2008, no. 28 (45), pp. 11500 – 11510.
16. Узденова И.А.А., Мусаева К.И. Применение трансдермальных терапевтических систем при эндокринных заболеваниях. *Врач скорой помощи*, 2020, № 6, с. 24 – 32.
- Uzdenova I.A.A., Musaeva K.I. Primenenie transdermal'nyh terapevticheskikh sistem pri endokrinnyh zabolevaniyah [The use of transdermal therapeutic systems in endocrine diseases]. *Vrach skoroj pomoshchi [Ambulance doctor]*, 2020, no. 6, pp. 24 – 32. (In Russ).
17. Арефьев А.С., Жукова И.В. Трансдермальные терапевтические системы, их типы и преимущества. *Иновационные научные исследования*, 2022, № 1 – 3 (15), с. 13 – 20.
- Aref'ev A.S., Zhukova I.V. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy, ih tipy i preimushchestva [Transdermal therapeutic systems, their types and advantages]. *Innovacionnye nauchnye issledovaniya [Innovative scientific research]*, 2022, no. 1 – 3 (15), pp. 13 – 20. (In Russ).
18. Bird B., Ravindra N.M. Transdermal drug delivery and patches – an overview. *Medical Devices & Sensors*, 2020, no. 3(6), pp. 1 – 15.
19. 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, №2(19), с. 66 – 72.
- Kuznetsova E.G., Ryzhikova V.A., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. Issledovanie harakteristicheskikh

- parametrov mikroemul'sionnoj kompozicii dlya transdermal'noj dostavki insulina [Study of characteristic parameters of the microemulsion composition for transdermal insulin delivery]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh* [Drug development & registration], 2017, no. 2(19), pp. 66 – 72. (In Russ.).
20. Гильдеева Г.Н., Юрков В.И. Микроэмульсии как перспективная основа для создания современных трансдермальных терапевтических систем. *Химико-фармацевтический журнал*, 2018, т. 52, № 6, с. 49 – 52.
 - Gil'deeva G.N., Yurkov V.I. Mikroemul'sii kak perspektivnaya osnova dlya sozdaniya sovremennyh transdermal'nyh terapevticheskikh sistem [Microemulsions as a promising basis for the creation of modern transdermal therapeutic systems.]. *Xhimiko-farmaceuticheskij zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 2018, v. 52, no. 6, pp. 49 – 52. (In Russ.).
 21. Kitaoka M., Nguyen T.C., Goto M. Water-in-oil microemulsions composed of monoolein enhanced the transdermal delivery of nicotinamide. *International journal of cosmetic science*, 2021, no. 43, pp. 302 – 310.
 22. Vicentini F.T., Vaz M.M., Fonseca Y.M., et al. Characterization and stability study of a water-in-oil microemulsion incorporating quercetin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011, no. 37(1), pp. 47 – 55.
 23. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *Int. J. Mol. Sci*, 2018, v. 19, no. 1, p. 70.
 24. Севастьянов В.И. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2009, т. 11, № 3, с. 69 – 80.
 - Sevast'yanov V.I. Biomaterialy, sistemy dostavki lekarstvennyh veshchestv i bioinzheneriya [Biomaterials, drug delivery systems and bioengineering]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* [Bulletin of Transplantation and Artificial Organs], 2009, v. 11, no. 3, pp. 69 – 80. (In Russ.).
 25. Pawar K.R., Babu R.J. Lipid materials for topical and transdermal delivery of nanoemulsions. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2014, v. 31, no. 5, pp. 429 – 458.
 26. Декаглин ПР-20 (Decaglyn PR-20) [Электронный ресурс]. URL: https://tusheflora.ru/catalog/poliglitsirilovye_efiry_zhirnykh_kislot_1/dekaglyn_pr_20_decaglyn_pr_20/?sphrase_id=4410 (дата обращения 29.03.2023).
 27. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010, 624 с.
 - Gavrilov A.S. *Farmaceuticheskaya tekhnologiya. izgotovlenie lekarstvennyh preparatov* [Pharmaceutical technology. Manufacture of medicines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 624 p. (In Russ.).
 28. Зырянов С.К. Новые возможности фармакотерапии болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2009, № 4, с. 95 – 98.
 - Zyryanov S.K. *Novye vozmozhnosti farmakoterapii bolezni Al'cgejmera* [New possibilities of pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2009, no. 4, pp. 95 – 98. (In Russ.).
 29. Брайтенбах А. Устройство для трансдермального введения в организм ротиготина в виде основания. Патент № 2340339 С2 РФ, МПК А61К31/381, А61К9/70, А61Р25/16., заявл. 24.12.2003, опубл. 10.12.2008.
 - Brajtenbah A. *Ustrojstvo dlya transdermal'nogo vvedeniya v organizm rotigotina v vide osnovaniya* [Device for transdermal introduction of rotigotine into the body in the form of a base]. Patent № 2340339 S2 RF, МПК А61К31/381, А61К9/70, А61Р25/16., 24.12.2003, publ. 10.12.2008.
 30. Гурда М.Д., Омелянчук О.Н. Использование ультразвуковой обработки для получения стабильной эмульсии эфирных масел пихты и кедра. *XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс*, 2022, т. 11, № 2(58), с. 75 – 82.
 - Gurda M.D., Omelianchuk O.N. *Ispol'zovanie ul'trazvukovoj obrabotki dlya polucheniya stabil'noj emul'sii efirnyh masel pihty i kedra* [The use of ultrasonic treatment to obtain a stable emulsion of essential oils of fir and cedar]. *XXI vek: itogi proshlogo i problemy nastoyashchego plyus* [XXI century: Results of the Past and Problems of the Present plus], 2022, v. 11, no. 2(58), pp. 75 – 82. (In Russ.).
 31. Sudam K.R., Suresh B.R. A Comprehensive review on: transdermal drug delivery systems. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 2016, no. 7(4), pp. 147 – 159.
 32. Кузнецова Е.Г., Курьлева О.М., Саломатина Л.А. и др. О возможности терапевтического действия после окончания аппликации трансдермальной системы доставки лекарственных веществ. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022, т. 24, № 2, с. 119 – 124.
 - Kuznetsova E.G., Kuryleva O.M., Salomatina L.A., et al. *O vozmozhnosti terapevticheskogo dejstviya posle okonchaniya applikacii transdermal'noj sistemy dostavki lekarstvennyh veshchestv* [About the possibility of therapeutic action after the end of the application of the transdermal drug delivery system]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* [Bulletin of Transplantation and Artificial Organs], 2022, v. 24, no. 2, pp. 119 – 124. (In Russ.).

*Статья поступила в редакцию — 10.03.2023 г.
после доработки — 27.03.2023 г.
принята к публикации — 28.04.2023 г.*

Кузнецова Евгения Геннадьевна — Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова” Министерства Здравоохранения Российской Федерации (123182, Москва, ул. Щукинская, 1), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биомедицинских технологий и систем доставки лекарственных веществ. E-mail: kuzeuzenia@gmail.com.

Рыжикова Варвара Андреевна — Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова” Минздрава России (123182, Москва, ул. Щукинская, 1), кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биотехнологий и систем доставки лекарственных веществ. E-mail: gavrjuchenkova@rambler.ru.

Саломатина Лидия Анатольевна — Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова” Минздрава России (123182, Москва, ул. Щукинская, 1), старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биотехнологий и систем доставки лекарственных веществ. E-mail: liansa@mail.ru.

Курьлева Ольга Михайловна — Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова” Минздрава России (123182, Москва, ул. Щукинская, 1), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биомедицинских технологий и систем доставки лекарственных веществ. E-mail: olga-ms13@yandex.ru.

Севастьянов Виктор Иванович — Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова” Минздрава России (123182, Москва, ул. Щукинская, 1), профессор, доктор биологических наук, главный специалист отдела подготовки научных и медицинских кадров с ассоциативно-симуляционным центром, специалист в области биоматериаловедения, тканевой инженерии и регенеративной медицины, систем доставки лекарственных веществ. E-mail: viksev@yandex.ru.

Percutaneous delivery system for nicotinamide transdermal therapeutic system

E. G. Kuznetsova, V. A. Ryzhikova, L. A. Salomatina, O. M. Kuryleva, V. I. Sevastianov

Recently, antioxidants, one of which is nicotinamide, have often been used in the treatment of a number of chronic cardiovascular, autoimmune, skin diseases, and diabetes mellitus. Taking into account the frequent and long-term use of nicotinamide, it seems appropriate to the authors to create a new dosage form of a transdermal therapeutic system (TTS) capable of maintaining the required level of the drug concentration in the blood for a long time. The aim of the work was to develop and to study the functional properties of a system for percutaneous delivery of nicotinamide *in vitro*. Four compositions of the percutaneous delivery emulsion system for the nicotinamide TTS were suggested, in which the amount of the percutaneous carrier of sodium docusate was varied. Studies of the diffusion of nicotinamide *in vitro* through unconserved rabbit skin have shown that an increase in the concentration of sodium docusate by three times (from 3.3 % to 9.8 %) significantly increases the amount of the diffused drug substance by 15% and decreases the amount of nicotinamide remaining in the TTS. The amount of the antioxidant founded in the skin flap was lower than the therapeutic dose (~ 1.46 % of its initial amount in TTS) 24 hours after the start of the *in vitro* experiment. It indicates the absence of a possible aftereffect of nicotinamide TTS in its clinical use after detaching from the patient's skin.

Keywords: nicotinamide, percutaneous delivery system, emulsion, diffusion of the drug substance.

Kuznetsova Eugenia — Federal State Budgetary Institution “Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs”, Ministry of Health of the Russian Federation (123182, Moscow, Shchukinskaya street, 1), PhD (Biology), leading researcher, department of biomedical technologies and tissue engineering, specialist in biomedical technology, drug delivery systems. E-mail: kuzeugenia@gmail.com.

Ryzhikova Varvara — Federal State Budgetary Institution “Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health of the Russian Federation (123182, Moscow, Shchukinskaya street, 1), PhD (Biology), scientific researcher, department of biomedical technologies and tissue engineering. Specialist in biomedical technology and drug delivery systems. E-mail: gavrjuchenkova@rambler.ru.

Salomatina Lydia — Federal State Budgetary Institution “Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs”, Ministry of Health of the Russian Federation (123182, Moscow, Shchukinskaya street, 1), senior scientific researcher, department of biomedical technologies and tissue engineering, specialist in biotechnology, drug delivery systems. E-mail: liansa@mail.ru.

Kuryleva Olga — Federal State Budgetary Institution “Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs”, Ministry of Health of the Russian Federation (123182, Moscow, Shchukinskaya street, 1), PhD (Medicine), senior scientific researcher, department of biomedical technologies and tissue engineering, specialist in biomedical technology, drug delivery system. E-mail: olga-ms13@yandex.ru.

Sevastianov Victor — Federal State Budgetary Institution “Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs”, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, 123182 Schukinskaya street, 1), professor, PhD (Biology), chief specialist of the scientific and medical personnel training department with an associative simulation center, specialist in biomaterials, tissue engineering and regenerative medicine, drug delivery systems. E-mail: viksev@yandex.ru.