

**Состав на основе масла какао и пчелиного воска для
трансдермальной доставки лекарственных препаратов белковой природы**
Маслов Д.О. (ИТХТ МИРЭА), Золотарева М.С. (ИТХТ МИРЭА)
Научный руководитель - Золотарева Мария Сергеевна.

Введение. В настоящее время актуальной задачей в фармацевтической отрасли является разработка новых систем доставки лекарств на основе термочувствительных полимеров, которые позволили бы преодолеть проблемы плохого всасывания, а также обеспечивать стабильность лекарственного препарата белковой природы вне условий холодовой цепи [1-3].

Основная часть.

Методы: Для изучения стабильности на основе ранее полученных данных был выбран состав, содержащий масло какао и 8,25% пчелиного воска.

Для оценки количественного содержания модельного белка в основе была разработана методика спектрофотометрического определения и построен градуировочный график. Для разработки методики спектрофотометрического определения количественного содержания модельного белка в составе основы готовили партию составов, содержащих модельный белок, объём добавляемого фосфатного буферного раствора (рН 7,4) и время перемешивания варьировались. Затем измеряли поглощение модельного белка в полученных растворах на спектрофотометре.

Для оценки эффективности доставки модельных объектов при помощи микроигл использовали чашки Петри с 1% агаром и сравнивали проникновение судана III в агар обработанный массивом металлических микроигл, в том числе с использованием слоя парафиляма и без него. Состав с суданом III наносили на агар или лист парафиляма, далее одну часть прокалывали микроиглами сразу, вторую - после наложения составов на поверхность агара. Инкубировали 60 мин при 37°C, а затем экстрагировали судан III из соответствующих участков агара и оценивали количество высвободившегося красителя методом спектрофотометрии в диапазоне длин волн 190 – 600 нм.

Для имитации процесса высвобождения модельного белка из разработанного состава использовали диффузионную ячейку Франца. В качестве мембраны для проведения теста использовали лист парафиляма, обработанный массивом металлических микроигл. В отделение реципиента заливали фосфатный буферный раствор рН 7,4, температура в рубашке составляла 37°C. Количество модельного белка в среде высвобождения оценивали методом спектрофотометрии с использованием градуировочного графика.

Для оценки стабильности модельного белка в составе выбранной основы заложили образцы на хранение при трех разных режимах ($25 \pm 2^\circ\text{C}$; $5 \pm 2^\circ\text{C}$; $40 \pm 2^\circ\text{C}$), которые затем анализировали методом спектрофотометрии каждый определённый промежуток времени на протяжении 6 месяцев и рассчитывали индекс агрегации белка.

Результаты: для определения количественного содержания модельного белка был выбран метод спектрофотометрии с использованием градуировочного графика с максимумом поглощение при 278 нм. По результатам эксперимента коэффициент корреляции составляет - 0,9992.

Была стандартизирована методика определения количественного содержания белка в составе основы методом спектрофотометрии. Результаты эксперимента показали, что оптимальным является приливаемый объём буферного раствора рН 7,4 - 4 мл, для которого дополнительно подобрали оптимальное время перемешивания – 12 мин.

При помощи металлических микроигл с выбранным составом основы оценили возможность высвобождения судана III из состава в слой агара (имитация применения состава *in vitro*). По результатам анализа можно сказать, что обработка микроиглами позволяет значительно увеличить биодоступность препаратов при трансдермальной доставке, при этом наилучшим вариантом является не предварительная обработка поверхности кожи

микроиглами с последующим нанесением препарата, а использование микроигл после нанесения препарата.

Была проведена оценка способности выбранного состава основы высвобождать модельный белок через мембрану, обработанную массивом металлических микроигл, в диффузионной ячейке Франца на модельном белке при 37°C. Кривая высвобождения характеризуется экспоненциальным ростом и высвобождает около 70 мкг белка через 120 мин нахождения в ячейке Франца, что делает данный состав перспективным для трансдермальной доставки препаратов белковой природы в комбинации с металлическими микроиглами.

Была проведена оценка стабильности модельного белка, по величине поглощения при 278 нм и содержанию модельного белка в зависимости от времени, можно сделать вывод, что модельный белок остается стабильным в независимости от условий хранения в выбранном составе основы как минимум 6 месяцев. Индекс агрегации модельного белка не превышает значения 0,3, следовательно, данный состав подходит для хранения препаратов белковой природы вне условий холодовой цепи.

Выводы. Проанализированный состав основы с содержанием масла какао и 8,25% пчелиного воска, обеспечивает стабильность белка вне условий холодовой цепи как минимум 6 месяцев, а также обеспечивает его высвобождение при температуре тела человека.

Список использованных источников:

[1] Transdermal Delivery of Insulin Using Microneedles *in Vivo* / W. Martanto, S. P. Davis, N. R. Holiday, J. Wang, H. S. Gill, M. R. Prausnitz // *Pharmaceutical Research*. 2004. V.21. P. 947–952.

[2] Thermoresponsive polymer nanocarriers for biomedical applications/ Bordat A., Boissenot T., Nicolas J., Tsapis N.// *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019. V 138, №1. P. 167-192.

[3] Constrained thermoresponsive polymers – new insights into fundamentals and applications/ Flemming P., Münch A. S., Fery A., Uhlmann P.// *Beilstein J. Org Chem*. 2021, V. 17, P. 2123–2163.