

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-114-121

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЙ ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ®

Е.Г. Кузнецова<sup>1</sup>, О.М. Курылева<sup>1</sup>, Л.А. Саломатина<sup>1</sup>, С.В. Курсаков<sup>2</sup>, З.З. Гоникова<sup>1</sup>,  
А.О. Никольская<sup>1</sup>, В.И. Севастьянов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

**Введение.** Иммуномодулятор Галавит® является перспективным отечественным препаратом для профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний. Ранее авторами была разработана и исследована *in vitro* его новая лекарственная форма – трансдермальная терапевтическая система (ТТС). Положительные результаты экспериментов позволили перейти к изучению фармакокинетических параметров ТТС Галавит® на животных. **Целью** данной работы является сравнение фармакокинетических параметров внутримышечного и трансдермального введений иммуномодулятора Галавит® в экспериментах на животных. **Материалы и методы.** В качестве субстанции использовали аминоксидигидрофалазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг (торговое название Галавит®, производитель ООО «СЭЛВИМ»). Изучение фармакокинетики при трансдермальном и внутримышечном введениях выполняли на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 4,5–5,0 кг. Определение концентрации аминоксидигидрофалазиндиона натрия в плазме крови животных производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по специально разработанной методике. **Результаты.** В отличие от инъекционного способа введения при чрескожном введении аминоксидигидрофалазиндиона натрия наблюдается длительное и равномерное поступление лекарственного вещества (ЛВ) в организм. При этом максимальная концентрация препарата Галавит® в крови для доз 40 мг –  $0,172 \pm 0,054$  мкг/мл и для 80 мг –  $1,16 \pm 0,22$  мкг/мл сохраняется на постоянном уровне в течение 9 и 8 часов соответственно. Относительная биодоступность трансдермальной терапевтической системы Галавит® составила 0,65 и 1,06 для тех же доз. **Заключение.** Показано, что аппликация трансдермальной терапевтической системы Галавит® 80 мг обеспечивает биодоступность, аналогичную внутримышечному введению данного ЛВ в той же дозе. При этом значительно снижается его максимальная концентрация в крови и увеличивается время удержания препарата Галавит® в организме более чем в 10 раз, что может способствовать пролонгированию лекарственного эффекта. В связи с возрастанием в настоящее время интереса к применению иммуномодулятора Галавит® при коронавирусной инфекции COVID-19 разработка и исследование новой лекарственной формы является перспективной задачей.

**Ключевые слова:** трансдермальная терапевтическая система, аминоксидигидрофалазиндион натрия, иммуномодулятор, фармакокинетика.

**Для корреспонденции:** Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

**Corresponding author:** Evgenia Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

# COMPARATIVE ANALYSIS OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF TRANSDERMAL AND INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF GALAVIT®

E.G. Kuznetsova<sup>1</sup>, O.M. Kuryleva<sup>1</sup>, L.A. Salomatina<sup>1</sup>, S.V. Kursakov<sup>2</sup>, Z.Z. Gonikova<sup>1</sup>, A.O. Nikolskaya<sup>1</sup>, V.I. Sevastianov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** Immunomodulator Galavit® is a promising domestic drug for the prevention and treatment of various infectious diseases. Earlier, the authors have developed and investigated in vitro its new dosage form – transdermal therapeutic system (TTS). Positive results from experiments made it possible to proceed to the study of the pharmacokinetic parameters of Galavit® TTS in animals. **Objective:** to compare the pharmacokinetic parameters of intramuscular and transdermal administration of immunomodulator Galavit® in animal experiments. **Materials and methods.** Sodium aminodihydrophthalazinedione was used as a substance in the form of a powder to prepare a solution for intramuscular administration of 100 mg (trade name Galavit®, manufacturer SELVIM LLC). The pharmacokinetics of transdermal and intramuscular injections were studied in male Chinchilla rabbits weighing 4.5–5.0 kg. Serum sodium aminodihydrophthalazinedione concentrations in animals were determined by high-performance liquid chromatography using a specially developed technique. **Results.** In contrast to the injection method, a prolonged and uniform inflow of the drug substance (MP) into the body is observed for percutaneous administration of sodium aminodihydrophthalazinedione. The maximum serum Galavit® concentration for a 40 mg dose ( $0.172 \pm 0.054 \mu\text{g/mL}$ ) and for a 80 mg dose ( $1.16 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$ ) remained at a constant level for 9 and 8 hours, respectively. The relative bioavailability of the Galavit® transdermal therapeutic system was 0.65 and 1.06 for the same doses. **Conclusion.** Application of Galavit® 80 mg transdermal therapeutic system provides bioavailability that is similar to the intramuscular administration of this drug at the same dose. At the same time, its maximum serum concentration significantly decreases and the retention time of Galavit® in the body increases by more than 10 times, which can contribute to prolongation of the drug effect. Due to the current growing interest in the use of immunomodulator Galavit® for coronavirus infection COVID-19, the development and study of a new dosage form is a promising task.

*Keywords:* transdermal therapeutic system, sodium aminodihydrophthalazinedione, immunomodulator, pharmacokinetics.

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий наблюдается интенсивный рост научных исследований в области разработки и внедрения высокоактивных и конкурентоспособных лекарственных форм в лечебную практику. Все большее внимание уделяется новым системам и средствам доставки лекарственных веществ (ЛВ) с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, повышающими терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность лекарственной терапии [1, 2]. Одним из таких направлений является создание трансдермальных терапевтических систем (ТТС) – лекарственных форм контролируемого высвобождения, предназначенных для непрерывной подачи содержащихся в них лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного (ограниченного только медицинскими показаниями) времени с заранее заданной скоростью. Использование трансдермальной терапевтической системы позволяет не только увеличить биодоступность ЛВ,

но и исключить недостатки других способов его введения [3, 4].

В настоящее время в медицинской научной литературе широко обсуждается вопрос о правомерности и эффективности применения иммуотропных лекарственных препаратов, активирующих врожденный и адаптивный иммунитет с целью профилактики и лечения как инфекционных, так и целого ряда других заболеваний [5].

Представителем данной группы лекарственных средств является российский синтетический препарат Галавит® (действующее вещество – аминоксифидрофталазиндион натрия), обладающий иммуномодулирующим и выраженным противовоспалительным свойством.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность этого препарата в комплексном иммунокорректирующем лечении больных с вирусными и бактериальными гнойно-воспалительными заболеваниями [6, 7]. Например, было показано, что аминоксифидрофталазиндион натрия уменьшает

выраженность катарального и интоксикационного синдромов и статистически значимо снижает продолжительность при заболеваниях гриппом [8]. По данным другого исследования, при использовании этого препарата происходит уменьшение частоты и длительности инфекции, появляется возможность снизить потребность в антибиотикотерапии и нормализовать иммунный статус у детей, страдающих частыми ОРВИ [9].

Ранее авторами была разработана и исследована *in vitro* трансдермальная терапевтическая система [10, 11], содержащая аминодигидрофталазиндион натрия. Результаты проведенных экспериментов доказали принципиальную возможность трансдермального переноса ЛВ, что позволило перейти к исследованию ТТС Галавит® на животных *in vivo*.

Процесс создания лекарственных форм включает в себя ряд обязательных этапов, одним из которых является исследование фармакокинетики. По результатам экспериментального изучения фармакокинетических параметров лекарственного средства можно предсказать концентрацию препарата в крови (плазме), выбрать ориентировочную схему дозирования, которая затем корректируется в ходе клинических испытаний [12, 13]. Для определения содержания ЛВ в крови могут быть использованы различные методы, обеспечивающие надежный мониторинг концентрации фармакологического средства при выбранных условиях фармакокинетического эксперимента и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости. Наиболее часто применяется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [14–16].

Целью данной работы является сравнение фармакокинетических параметров внутримышечного и трансдермального введений иммуномодулятора Галавит® в экспериментах на животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

Субстанцией служил аминодигидрофталазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг (торговое название Галавит®, производитель ООО «СЭЛВИМ»). Его молекулярная масса составляет 206 Да.

При изготовлении лабораторных образцов ТТС Галавит® были использованы вспомогательные вещества и материалы, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации.

В состав микроэмульсионной композиции с ЛВ Галавит® входили следующие компоненты: вода очищенная (ФС.2.2.0019.18), 0,9% раствор натрия хлорида (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия), додецилсульфат натрия (AppliChem Panreac, Испания), мас-

ло ядер абрикосовых косточек (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США),  $\alpha$ -токоферола ацетат (BASF SE, Германия), докузат натрия (Sigma, США), эмульгатор Decaglyn PR-20 (Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония).

Для создания ТТС Галавит® были выбраны составляющие: эластичный микрогубчатый материал Foam tape 9773 (3М, США), сорбирующая основа ПАЛВ-01 (ООО «Группа компаний Пальма», Россия), пленка Skotchpak 9730 (3М, США).

Также применяли следующие реактивы: цитрат натрия (НПО «РЕНАМ», Россия), калия фосфат 2-замещенный, 3-водный (Panreac, Испания), калия фосфат 1-замещенный (PCGroup, Россия), калия гидроксид (Panreac, Испания), ацетонитрил для хроматографии (Panreac, Испания), трифторуксусная кислота (Merck, Германия), фильтры шприцевые (celluloseacetate, 0,45  $\mu$ m, 25 mm, Agilent Technologies, Германия).

### Оборудование

Оборудование, использованное в работе: диспергатор Heidolph DIAx 900 (Германия), ультразвуковой гомогенизатор HeilscherUIS250V, весы аналитические (GH-200 AND, Япония), центрифуга Hettich Rotina 38R (Германия), жидкостный хроматограф Agilent 1200 (AgilentTechnologies, США), снабженный УФ-детектором, автосамплером, дегазатором и термостатом колонок.

### Методика проведения фармакокинетических исследований ЛВ Галавит® при внутримышечном введении и при использовании трансдермальной терапевтической системы

Изучение фармакокинетики аминодигидрофталазиндиона натрия при трансдермальном и внутримышечном введениях выполняли на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 4,5–5,0 кг.

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 с животными проводили 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).

Исследование концентрации аминодигидрофталазиндиона натрия в плазме крови кроликов при

трансдермальном и внутримышечном введениях проводили согласно разработанному дизайну. Животные были разделены на четыре группы по 3 особи. Первой и второй группе животных препараты вводили однократно внутримышечно в дозах 40 и 80 мг, в третьей и четвертой группе исследовали чрескожное введение ЛВ Галавит® в тех же дозах.

Аппликацию ТТС производили на предварительно выбритый участок кожи спины у основания шеи. Препарат наклеивали на здоровую кожу не ранее чем через сутки после процедуры удаления шерсти.

Забор крови животных производился до введения препарата, а также в дискретные интервалы времени из краевой ушной вены в пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия. Время забора крови при использовании ТТС составило 1, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 20 и 24 часа аппликации. Для инъекционной формы иммуномодулятора – 3, 6, 10, 20, 30, 40, 50 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 часов после введения ЛВ. Пробирки центрифугировали 5 минут при 1500 об/мин, затем аккуратно отбирали плазму. Определение концентрации аминодигидрофалазиндиона натрия в плазме крови кроликов производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по специально разработанной методике.

## Методика ВЭЖХ

### для количественного определения аминодигидрофалазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных

#### Пробоподготовка

Плазму крови объемом 600 мкл вносили в микроцентрифужную пробирку вместимостью 2,0 мл, прибавляли 200 мкл 50% раствора (по объему) трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали на вортекс-шейкере в течение 2 мин и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 10 мин. 500 мкл надосадочной жидкости переносили в микровиалу для ВЭЖХ объемом 1,5 мл, прибавляли 55 мкл 50% раствора (по массе) гидроксида калия и перемешивали.

#### Хроматографический анализ

Хроматографическое определение проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 в следующих условиях:

*Хроматографическая колонка:* Mediterranean Sea 18 25×0,46 см, 5 мкм (Teknokroma Analitica SA, Испания) с предколонкой размером 8×4 мм, заполненной тем же сорбентом.

*Подвижная фаза:* ацетонитрил: 0,015% раствор (по объему) трифторуксусной кислоты, pH = 2,5 (15:85). Подвижную фазу предварительно фильтро-

вали и дегазировали на устройстве для фильтрования под вакуумом.

*Скорость потока подвижной фазы:* 0,8 мл/мин.

*Режим элюирования:* изократический.

*Температура термостата колонки:* 25 °С.

*Объем вводимой пробы:* 10 мкл.

*Детектирование:* 221 нм.

*Время хроматографирования:* 16 мин

*Время удерживания:* около 11,7 мин.

Регистрация и обработка хроматограмм выполнены с помощью программного обеспечения ChemStation (Agilent, США), статистическая обработка результатов – с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003.

Нижний предел количественного определения Галавит®: 50,0 нг/мл.

Диапазон линейности методики: 50,0–2000 нг/мл.

## Расчет фармакокинетических параметров

Фармакокинетический метод исследования позволяет дать ряд количественных характеристик процессам всасывания, метаболизма (биотрансформации), распределения и выведения ЛВ из организма. Для этого рассчитывали следующие параметры:

- $C_{\text{макс}}$  – максимальная концентрация препарата в плазме крови (мкг/мл);
- $T_{\text{макс}}$  – время достижения максимальной концентрации препарата (ч);
- AUC – суммарная площадь под кривой концентрации лекарственного препарата от момента его попадания в организм до полного удаления из него (ч·мкг/мл);
- AUMC – суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию ЛВ в организме от момента его попадания в организм до полного удаления из него (ч<sup>2</sup>·мкг/мл);
- $T_{1/2}$  – период полувыведения лекарственного препарата из организма – период, характеризующий скорость снижения концентрации ЛВ в исследуемых жидкостях и тканях организма (ч);
- MRT – среднее время удержания препарата в организме (ч);
- $\beta$  – константа скорости элиминации (ч<sup>-1</sup>);
- F – биодоступность; относительную биодоступность определяли путем сравнения с биодоступностью при внутримышечном введении и рассчитывали по формуле:

$$F = \frac{AUC_{(\text{ТТС})} \times D_{(\text{инъекция})}}{AUC_{(\text{инъекция})} \times D_{(\text{ТТС})}}$$

где AUC – площадь под кинетической кривой, D – доза препарата.

Расчет фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом.

## Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. Кроме того, использовали двусторонний t-критерий Стьюдента [17]. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей при трансдермальном и внутримышечном введениях иммуномодулятора Галавит® *in vivo*.

Усредненные фармакокинетические кривые аминоксидигидрофтализиндиона натрия при аппликации ТТС и внутримышечной инъекции в дозе 40 и 80 мг представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

При внутримышечном введении 40 мг аминоксидигидрофтализиндиона натрия максимум концентрации достигался через 10 минут и составил порядка  $11,6 \pm 0,9$  мкг/мл. На 30-й минуте происходило резкое уменьшение концентрации препарата в крови в 2 раза. Через 2 часа она снизилась до  $0,324 \pm 0,050$  мкг/мл, а через 4 часа была ниже предела количественного определения. При трансдермальном введении той же дозы препарата концентрация иммуномодулятора в крови возрастала медленно. К четвертому часу содержание ЛВ в крови составило  $0,123 \pm 0,037$  мкг/мл. Через 6 часов оно достигло

максимального уровня  $0,172 \pm 0,054$  мкг/мл и оставалось в пределах статистической погрешности постоянным на протяжении последующих 9 часов ( $p > 0,05$ ). Далее наблюдали постепенное снижение уровня ЛВ в крови. К 24 часам аппликации концентрация аминоксидигидрофтализиндиона натрия в крови животных составила  $0,099 \pm 0,034$  мкг/мл.

При увеличении дозы аминоксидигидрофтализиндиона натрия до 80 мг максимальный уровень ЛВ в крови при внутримышечном введении возрос в 2 раза и к 10-й минуте стал равен  $23,2 \pm 1,0$  мкг/мл (рис. 2). Через 1 час после инъекции произошло резкое падение до  $3,82 \pm 0,42$  мкг/мл. После 7 часов концентрация иммуномодулятора была ниже уровня определения. При чрескожном поступлении препарата Галавит® максимальная концентрация составила  $1,16 \pm 0,22$  мкг/мл через 6 часов с начала аппликации трансдермальной системы. Отметим, что с 4-го по 12-й час исследования концентрация ЛВ в крови животных была практически постоянной ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, при чрескожном введении аминоксидигидрофтализиндиона натрия наблюдалось длительное и равномерное поступление лекарственного вещества в кровь с сохранением ее концентрации в крови на постоянном уровне в течение 8–9 часов.

Отметим, что при внутримышечном введении иммуномодулятора Галавит® увеличение дозы в 2 раза привело к увеличению максимальной концентрации ЛВ в крови также в 2 раза. В случае чрескожного введения такое же двукратное изменение дозы вызы-

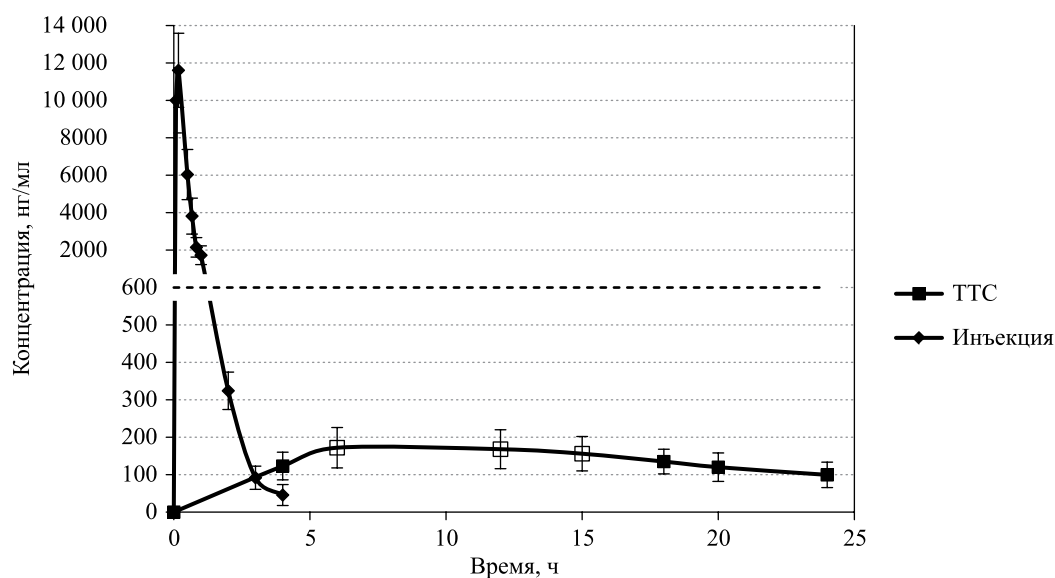


Рис. 1. Усредненная динамика концентрации ( $\pm\sigma$ ) аминоксидигидрофтализиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 40 мг. Различия значений точек ( $\square$ ) статистически не достоверны ( $p > 0,05$ )

Fig. 1. Averaged dynamics of the concentration ( $\pm\sigma$ ) of sodium aminodihydrophthalazinedione in the blood plasma of experimental animals with intramuscular and transdermal administration of a 40 mg dose. Differences in point values ( $\square$ ) are statistically insignificant ( $p > 0.05$ )

вало возрастание максимального уровня препарата в крови в 6,7 раза. Такое увеличение диффузионного потока препарата через кожу, не пропорциональное повышению содержания ЛВ в ТТС Галавит®, следует учитывать при подборе терапевтической дозы в трансдермальной форме.

Рассчитанные фармакокинетические параметры аминодигидрофталазиндиона натрия при однократном трансдермальном и внутримышечном введениях двух различных доз экспериментальным животным представлены в таблице.

Снижение концентрации аминодигидрофталазиндиона натрия в крови после стационарного периода

при аппликации ТТС характеризовалось временем половинного убывания  $T_{1/2}$ , которое составило примерно 9,8 часа для дозы 40 мг и 4,6 часа для 80 мг. Среднее время удержания препарата в организме MRT было примерно равно 8,4 и 10,1 часа для меньшего и большего содержания ЛВ в ТТС соответственно.

При внутримышечном введении иммуномодулятора период полувыведения  $T_{1/2}$  был равен 0,25 и 0,38 часа, а среднее время присутствия препарата в организме – 0,55 и 0,84 часа для дозы 40 и 80 мг.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что применение трансдермальной

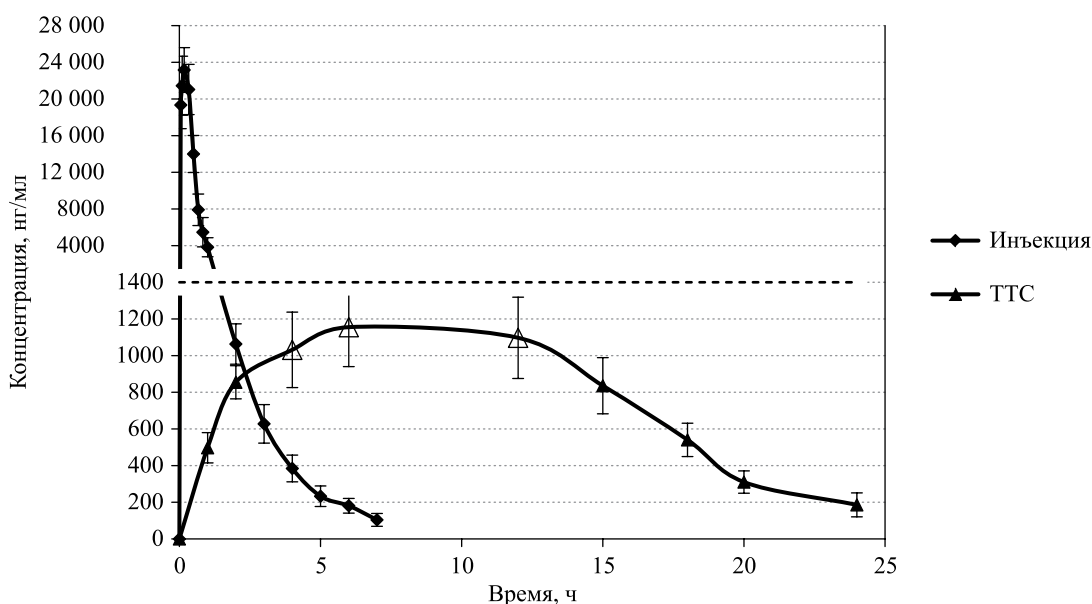


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации ( $\pm\sigma$ ) аминодигидрофталазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 80 мг. Различия значений точек ( $\Delta$ ) статистически не достоверны ( $p > 0,05$ )

Fig. 2. Averaged dynamics of the concentration ( $\pm\sigma$ ) of sodium aminodihydrophthalazinedione in the blood plasma of experimental animals with intramuscular and transdermal administration of a 80 mg dose. Differences in point values ( $\Delta$ ) are statistically insignificant ( $p > 0.05$ )

Таблица

**Фармакокинетические параметры аминодигидрофталазиндиона натрия у кроликов при его трансдермальном и внутримышечном введениях**

**Pharmacokinetic parameters of sodium aminodihydrophthalazinedione in rabbits with transdermal and intramuscular administration**

| Параметры                    | Способ введения, доза |               |                |               |
|------------------------------|-----------------------|---------------|----------------|---------------|
|                              | трансдермальный       |               | внутримышечный |               |
|                              | 40 мг (n = 3)         | 80 мг (n = 3) | 40 мг (n = 3)  | 80 мг (n = 3) |
| $C_{\text{макс}}$ , МКГ/МЛ   | 0,172                 | 1,155         | 11,6           | 23,2          |
| $T_{\text{макс}}$ , ч        | 6                     | 6             | 0,17           | 0,17          |
| $\beta$ , 1/ч                | 0,0702                | 0,1686        | 2,74           | 1,81          |
| $T_{1/2}$ , ч                | 9,8                   | 4,6           | 0,25           | 0,38          |
| AUC, ч·МКГ/мл                | 4,7                   | 18,6          | 7,21           | 17,54         |
| AUMC, ч <sup>2</sup> ·МКГ/мл | 39,4                  | 187,7         | 3,98           | 14,71         |
| MRT, ч                       | 8,4                   | 10,1          | 0,55           | 0,84          |



терапевтической системы по сравнению с внутримышечным введением увеличивает среднее время удержания препарата в организме более чем в 12–15 раз. Период полувыведения также увеличивается более чем в 10 раз.

Рассчитанная относительная биодоступность трансдермальной терапевтической системы Галавит® составила 0,65 для 40 мг и 1,06 для 80 мг. Полученные результаты говорят о том, что при увеличении дозы ЛВ биодоступность трансдермальной терапевтической системы становится равной биодоступности при внутримышечном введении иммуномодулятора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы были проведены исследования фармакокинетики внутримышечного и трансдермального способов введения аминодигидрофалазиндиона натрия в дозах 40 и 80 мг на животных *in vivo*.

Было показано, что аппликация трансдермальной терапевтической системы Галавит® 80 мг обеспечивает биодоступность, равную биодоступности при внутримышечном введении данного ЛВ в той же дозе. При этом значительно снижается максимальная концентрация ЛВ в крови и более чем в 10 раз увеличивается время его удержания в организме, что может способствовать пролонгированию лекарственного эффекта. Изменение концентрации ЛВ в крови при аппликации ТТС происходит постепенно в течение нескольких часов в отличие от ее резкого скачка при внутримышечном введении. Это несомненное преимущество трансдермальной системы Галавит® в случае длительного применения для профилактики и поддерживающей терапии.

Следует заметить, что в настоящее время возрос интерес к применению препарата Галавит® при коронавирусной инфекции COVID-19. Так, недавно появилась публикация о его эффективности при профилактике развития средних и тяжелых форм COVID-19 у медицинских работников в условиях высокого риска заражения SARS-COV-2 [18]. В связи с этим авторам представляется перспективным разработка и исследование отечественной трансдермальной лекарственной формы иммуномодулятора Галавит®.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сампиев АМ, Никифорова ЕБ, Давитавян НА. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств. *Новые технологии*. 2012; 2: 247–254. Sampiev AM, Nikiforova EB, Davitavjan NA. Sovremennyye dostizheniya v razrabotke i primenenii innovacionnykh lekarstvennykh sredstv. *Novye tehnologii*. 2012; 2: 247–254. [In Russ, English abstract].
2. Леонова МВ. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1. *Лечебное дело*. 2009; 2: 21–31. Leonova MV. Novye lekarstvennyye formy i sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv: osobennosti peroral'nykh lekarstvennykh form. Chast' 1. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 21–31. [In Russ].
3. Васильев АЕ, Краснюк ИИ, Равикумар С, Тохмахчи ВН. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2001; 35: 29–42. Vasil'ev AE, Krasnjuk II, Ravikumar S, Tohmahchi VN. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh veshhestv (obzor). *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2001; 35: 29–42. [In Russ].
4. Береговых ВВ, Пятигорская НВ, Прудкевич ЮА, Кедик СА. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств. *Вестник МИТХТ*, 2012; 7 (5): 17–22. Beregovyh VV, Pjatigorskaja NV, Prudkevich JuA, Kedik SA. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv. *Vestnik MITHT*, 2012; 7 (5): 17–22. [In Russ].
5. Хаитов РМ. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 101–106. Haitov RM. Immunomodulatory: mify i real'nost'. *Immunologija*. 2020; 41 (2): 101–106. [In Russ]. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
6. Дядина КС, Земсков АМ, Бережнова ТА, Михайлова МД, Земскова ВА, Добросоцких ГВ. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2020; 2: 81–89. Djadina KS, Zemskov AM, Berezhnova TA, Mihajlova MD, Zemskova VA, Dobrosockih GV. Perspektivy immunoterapii gnojno-vospalitel'nykh zabolevanij. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. Jelektronnoe izdanie. 2020; 2: 81–89. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16625.
7. Лусс ЛВ, Мартынов-Радушинский АА. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? *Медицинский совет*. 2014; 2: 40–45. Luss LV, Martynov-Radushinskij AA. Vtorichnaja immunnaja nedostatochnost'. Vsegda li nuzhny immunomodulatory? *Medicinskij sovet*. 2014; 2: 40–45. [In Russ]. doi: 10.21518/2079-701X-2014-2-40-45.
8. Сологуб ТВ, Осиновец ОЮ. Применение иммуномодулирующего препарата галавит в комплексной терапии гриппа. *Клиницист*. 2012; 2: 76–80. Sologub TV, Osinovec OJu. Primenenie immunomodulirujushhego preparata galavit v kompleksnoj terapii grippa. *Klinicist*. 2012; 2: 76–80. [In Russ, English abstract].
9. Румянцев АГ, Щербина АЮ. Эффективность препарата галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 6: 100–101. Rumjancev AG, Shherbina AJu. Jefferktivnost' preparata galavit u chasto i dlitel'no bolejuushhih detej starshhe 6 let. *Rossijskij vestnik*

- nik perinatologii i pediatrii*. 2008; 6: 100–101. [In Russ, English abstract].
10. Кузнецова ЕГ, Курылева ОМ, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9 (1): 92–97. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevast'janov VI. Jeksperimental'noe issledovanie diffuzii immunomoduljatora Galavit® v model'noj sisteme. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 2020; 9 (1): 92–97. [In Russ, English abstract]. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-92-97.
  11. Кузнецова ЕГ, Курылева ОМ, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Применение синтетической и биологической тест-систем при разработке трансдермальных терапевтических систем. *Перспективные материалы*. 2020; 8: 49–59. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevast'janov VI. Primenenie sinteticheskoy i biologicheskoy test-sistem pri razrabotke transdermal'nyh terapevticheskikh sistem. *Perspektivnye materialy*. 2020; 8: 49–59. [In Russ, English abstract]. doi: 10.30791/1028-978X-2020-8-49-58.
  12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja* / Pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K, 2012. 944 s.
  13. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. Под ред. С.Н. Быковского. М.: Перо, 2015. *Farmaceuticheskaja razrabotka: koncepcija i prakticheskie rekomendacii*. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlja farmacevticheskoy otrasli. Pod red. S.N. Bykovskogo. M.: Pero, 2015.
  14. Жердев ВП, Воронина ТА, Гарибова ТЛ, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК и др. Оценка фармакокинетики и эффективности феназепама у крыс при трансдермальном и энтеральном способах введения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (1): 50–53. Zherdev VP, Voronina TA, Garibova TL, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK i dr. Ocenka farmakokinetiki i jeffektivnosti fenazepama u krys pri transdermal'nom i jenteral'nom sposobah vvedeniya. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2003; 66 (1): 50–53. [In Russ].
  15. Narasimha Murthy S, Hiremath SR. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of transdermal drug delivery systems of salbutamol sulfate. *Int J Pharm*. 2004; 287 (1–2): 47–53.
  16. Basok YB, Salomatina LA, Tikhobaeva AA, Sevastianov VI. A Pharmacokinetic Study of Caffeine Transdermal Therapeutic Systems. *Advanced Metals, Ceramics and Composites* (ed. H. Tu, K. Solntsev, R. Zhou), Yunnan Publ. Group Corp., Kunming, China. 2013: 175–177.
  17. Сергиенко ВИ, Бондарева ИБ. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001: 256. *Sergienko VI, Bondareva IB. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. M.: GEOTAR-MED, 2001: 256.
  18. Колесов СВ, Горбатюк ДС, Пантелеев АА, Бернакевич АИ, Уколов КЮ. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофалазиндиомом натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны». *Иммунология*. 2020; 41 (6): 527–539. Kolesov SV, Gorbatjuk DS, Panteleev AA, Bernakevich AI, Ukolov KJu. Profilaktika srednih i tjazhelyh form COVID-19 aminodigidroftalazindionom natrija (Galavit®) u medicinskogo personala «krasnoj zony». *Immunologija*. 2020; 41 (6): 527–539. [In Russ]. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539.

Статья поступила в редакцию 9.03.2021 г.  
The article was submitted to the journal on 9.03.2021