

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-170-177

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ И ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМ НИКОТИНАМИДА

В.А. Рыжикова¹, Е.Г. Кузнецова¹, О.М. Курылева¹, Л.А. Саломатина¹, С.В. Курсаков²,
А.О. Никольская¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

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

В последние годы окислительный стресс, характеризующийся избыточным содержанием свободных радикалов в организме, называют причиной многих заболеваний. Ведется активный поиск лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами и подходящих для длительной поддерживающей терапии. Антиоксидант никотинамид применяют при лечении самых разных заболеваний, как правило, в пероральной или инъекционной форме. Учитывая особенности режима приема препарата (доза, длительный прием), предложена новая лекарственная форма никотинамида – эмульсионная трансдермальная терапевтическая система (ТТС), содержащая 20 мг/10 см² никотинамида. Целью данной работы является сравнение фармакокинетических параметров внутримышечного и трансдермального введений никотинамида в экспериментах на животных на протяжении 24 ч. **Материалы и методы.** В работе использовали лабораторные образцы ТТС никотинамида на основе эмульсионной системы чрескожной доставки (СЧД) с различным содержанием активатора переноса докузата натрия. Изучение фармакокинетики при трансдермальном и внутримышечном введениях выполняли на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3,5–4,0 кг. Определение концентрации никотинамида в плазме крови экспериментальных животных проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по специально разработанной методике на колонках NUCLEODUR PFP (5 мкм, 250 × 4,6 мм) с использованием подвижной фазы ацетонитрил : вода деионизированная. Предварительно проводили очистку образцов методом твердофазной экстракции с использованием патронов Chromabond C18 Hydra. **Результаты.** При внутримышечном введении максимальная концентрация никотинамида в крови составила 13,3 ± 1 мкг/мл, а при аппликации трансдермальных форм никотинамида в той же дозировке с разным содержанием активатора переноса достоверно не отличалась и составила 3,1 и 3,2 мкг/мл. Показано, что при трансдермальном введении никотинамида концентрация действующего вещества поддерживалась на постоянном уровне на протяжении ~6 часов. Рассчитана биодоступность никотинамида при трансдермальном введении относительно внутримышечного: 1,43 для ТТС с 9,8% докузата натрия и 1,84 с 3,3% докузата натрия. **Заключение.** В ходе фармакокинетических исследований показана более высокая биодоступность исследуемого вещества при использовании трансдермальной терапевтической системы никотинамида 20 мг, чем при его внутримышечном введении в той же дозе. Также при трансдермальном введении выявлена возможность поддержания концентрации никотинамида на постоянном уровне длительное время, без скачков, характерных для внутримышечного введения.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, антиоксидант, никотинамид, фармакокинетика.

Для корреспонденции: Рыжикова Варвара Андреевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 196-26-61. E-mail: gavtjuchenkova@rambler.ru

Corresponding author: Varvara Ryzhikova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-26-61. E-mail: gavtjuchenkova@rambler.ru

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF TRANSDERMAL AND INJECTABLE FORMS OF NICOTINAMIDE

V.A. Ryzhikova¹, E.G. Kuznetsova¹, O.M. Kuryleva¹, L.A. Salomatina¹, S.V. Kursakov², A.O. Nikolskaya¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

In recent years, oxidative stress, characterized by excess free radicals in the body, has been called the cause of many diseases. There is an active search for drugs with antioxidant properties that are suitable for long-term maintenance therapy. Nicotinamide (NAM), an antioxidant, is used to treat a variety of diseases, usually in oral or injectable form. Given the peculiarities of the drug regimen (dose, prolonged administration), a new dosage form of NAM, a microemulsion-based transdermal patch (TP), containing 20 mg/10 cm² of NAM, has been proposed. The objective of this work is to compare the pharmacokinetic parameters of intramuscular and transdermal NAM administration in animal experiments for 24 hours. **Materials and methods.** We used laboratory samples of nicotinamide TP based on a microemulsion-based transdermal delivery emulsion (TDS) with different content of sodium docusate transfer activator. The pharmacokinetics of transdermal and intramuscular injections were studied in male Chinchilla rabbits weighing 3.5–4.0 kg. Plasma NAM levels of the experimental animals were determined by high-performance liquid chromatography using a specially designed method on NUCLEODUR PFP columns (5 μm, 250 × 4.6 mm) using the mobile phase acetonitrile: deionized water. The samples were preliminarily purified by solid-phase extraction using Chromabond C18 Hydra cartridges. **Results.** When administered intramuscularly, the maximum blood NAM level was 13.3±1 μg/mL; when NAM transdermal forms were applied in the same dosage with different contents of the transfer activator, the levels did not differ significantly – 3.1 and 3.2 μg/mL. It was shown that in transdermal administration of NAM, concentration of the active substance remained at a constant level for ~6 hours. The bioavailability of NAM with transdermal administration was calculated relative to intramuscular administration: 1.43 for TP with 9.8% docusate sodium and 1.84 with 3.3% docusate sodium. **Conclusion.** NAM has a higher bioavailability when administered transdermally at 20 mg than when administered intramuscularly in the same dose. With transdermal administration, NAM concentration can be maintained at a constant level for a long time, without the jumps that are typical of intramuscular administration.

Keywords: transdermal therapeutic system, transdermal patch, antioxidant, nicotinamide, pharmacokinetics.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы активно изучается возможность применения антиоксидантов в качестве как основных, так и вспомогательных средств при лечении ряда заболеваний, причиной которых может послужить окислительный стресс [1, 2]. Данное состояние приводит как к повреждениям на клеточном уровне, так и к нарушению работы целых органов и систем, в результате чего могут развиваться такие заболевания, как онкология, атеросклероз, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет (СД) и характерные для него осложнения, аутоиммунные заболевания, геморрагический шок, инфаркты, ишемические состояния и пр. Известно, что окислительный стресс сопровождает и хирургические манипуляции, связанные с обратимой ишемией сосудов [3]. Стоит отметить, что реакцию отторжения трансплантата, как и его дисфункцию, вызванные ишемическим или реперфузионным повреждением, часто связывают с окислительным стрессом [3–5]. На практике

активно используются различные способы предварительной подготовки донора и антиоксидантной обработки донорских органов. В то же время антиоксидантная терапия показана и реципиентам для улучшения работы трансплантата, однако в основном применяются достаточно сложные для реализации инструментальные методы [4, 6]. Рациональным способом представляется комбинация антиоксидантных подходов [4]. Имеются подтвержденные данные о преимуществах использования среди реципиентов органов как антиоксидантных ферментов, так и некоторых витаминных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Природные антиоксиданты также способны снижать повреждения при окислительном стрессе, что было показано в экспериментах на модели ишемии–реперфузии печени, однако их применение ограничено необходимостью длительного непрерывного введения и больших доз [6]. Так, рекомендовано применение витаминов Е и С после трансплантации сердца с целью защиты сосудов,

однако никаких масштабных исследований в этой области не проводилось [7].

В литературе в качестве перспективной альтернативной терапии СД упоминается трансплантация островковых клеток поджелудочной железы [8], которая на всех этапах сопровождается использованием антиоксидантов, способствующих приживлению островковых клеток, улучшению васкуляризации, а также проявляющих иммуносупрессивные свойства [9]. В более ранних исследованиях при трансплантации β -клеток отмечается положительный эффект антиоксидантных препаратов, в том числе витаминов E и C [8].

Нами в качестве антиоксиданта была выбрана водорастворимая амидная форма витамина B₃ – никотинамид (НА) – предшественник никотинамид аденин нуклеотида (НАД), никотинамид аденин динуклеотид фосфата (НАД⁺) и их восстановленных форм. Производные НАД⁺ играют огромную роль в клеточном гомеостазе, генерации и ингибировании активных форм кислорода [10, 11].

Защитное действие НА в отношении инсулин-продуцирующих β -клеток давно представляет особый интерес, помимо этого, отмечается его стимулирующий эффект на секрецию инсулина [12–17]. Помимо защитного действия при лечении СД витамин PP также играет большую роль при восстановлении островковых клеток [18]. При использовании НА в терапии СД можно снизить частоту либо интенсивность проявления наиболее распространенных при данном заболевании осложнений, таких как ангиопатии, ретинопатии, нейропатии, обусловленные окислительным стрессом [11, 19–21]. Регенеративное действие НА было продемонстрировано при восстановлении тканей печени и ее функции в эксперименте после частичной гепатэктомии [22]. Была показана возможность применения НА для снижения уровня фосфатов при гиперфосфатемии среди больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [23].

Важным условием антиоксидантной терапии при трансплантациях является постоянная, контролируемая скорость введения соответствующих препаратов [4]. Решением этой проблемы могло бы стать использование обратных эмульсий в составе трансдермальных терапевтических систем (ТТС), которые обеспечивают контролируемое непрерывное дозирование активного компонента в течение продолжительного периода времени, доставку его к органам-мишеням в неизменном виде через системный кровоток без первого прохождения через печень. К основным преимуществам ТТС относят пролонгированное высвобождение активного вещества без скачков концентраций в крови, способных привести к неблагоприятным последствиям [24].

Учитывая физико-химические свойства никотинамида (небольшая молекулярная масса – 122,1 г/моль, гидрофильность) [25] и особенности режима приема (длительные курсы, пероральное или инъекционное введение от 1 до 4 раз в сутки, высокие дозировки, необходимость разделения суточной дозы на несколько приемов) [26], авторами была разработана ТТС никотинамида (20 мг/10 см²) с эмульсионной системой чрескожной доставки [27]. Целью работы является сравнительный анализ фармакокинетических параметров никотинамида при его трансдермальном и внутримышечном способах введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и оборудование

В качестве активного вещества использовали никотинамид (молекулярная масса 122 г/моль Sigma, США) в виде порошка.

Лабораторные образцы ТТС никотинамида были изготовлены с использованием материалов и вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению и отвечающих требованиям действующей нормативной документации.

В состав эмульсионной системы чрескожной доставки никотинамида входили следующие компоненты: вода деионизированная, додецилсульфат натрия (AppliChem Panreac, Испания), масло ядер косточек абрикоса (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США), α -токоферола ацетат (BASF SE, Германия), натрия диоктил сульфосукцинат (докузат натрия) (Sigma, США), Декаглин ПР (Decaglyn PR-20, Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония).

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

При проведении исследования *in vivo* для стабилизации образцов крови применяли цитрат натрия (НПО «РЕНАМ», Россия).

Для очистки от примесей всех образцов плазмы, включая калибровочные растворы, использовали метод твердофазной экстракции (ТФЭ). Очистку проводили на картриджах Chromabond C18 Hydra (Macherey-Nagel, Германия) объемом 3 мл и массой сорбента 200 мг, подготовку которых осуществляли с помощью растворителей, используемых для создания подвижной фазы при проведении хроматографического анализа: ацетонитрил (PanReac, Испания) и вода деионизированная.

Количественное определение никотинамида в образцах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили на колонке NUCLEODUR PFP (5 мкм, 250 × 4,6 мм Macherey-

Nagel, Германия) с предколонкой NUCLEODUR PFP (4 × 3 мм, 5 мкм) Macherey-Nagel, Германия).

Оборудование, использованное в работе: диспергатор DIAХ 900 (Heidolph, Германия), ультразвуковой гомогенизатор UIS250V (Heilscher, Германия), весы аналитические GH-200 (AND, Япония), центрифуга Rotina 38R (Hettich, Германия), система очистки Simplicity (Millipore, Германия), вакуумная система с манифолдом и насосом LiChrolut (Merck, Германия), хроматограф Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США), оснащенный диодно-матричным детектором, термостатом колонок и программным обеспечением Chem Station (Agilent, США).

Дизайн исследования

Изучение фармакокинетики никотинамида при трансдермальном и внутримышечном введениях выполняли на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3,5–4,0 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 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).

Исследование концентрации никотинамида в плазме крови кроликов при трансдермальном и внутримышечном введениях проводили согласно разработанному дизайну. Животные были разделены на три группы случайным образом. Первой группе животных (n = 5) никотинамид вводили однократно внутримышечно в дозе 20 мг, во второй (n = 7) и третьей группах (n = 5) исследовали фармакокинетические параметры трансдермальной терапевтической системы с лекарственным веществом (ЛВ) в той же дозе, но с разным содержанием чрескожного переносчика натрия диоктил сульфосукцината (3,3 и 9,8% соответственно) в эмульсионной СЧД.

Кроликам 2-й и 3-й групп 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 экспериментальных 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 40, 50, 60 минут, далее каждый час на протяжении 8 часов, 12, 15, 18 и 24 часа аппликации. Для инъекционной формы: 5, 10 минут, далее на протяжении 1 часа каждые 10 минут, после чего каждый час на протяжении 8 часов после в/м введения никотинамида.

Пробирки с образцами крови экспериментальных животных центрифугировали в течение 5 минут при 1500 об/мин при комнатной температуре, затем акурратно отбিরали плазму.

Методика ВЭЖХ для количественного определения никотинамида в плазме крови экспериментальных животных

Пробоподготовка

В пробирки Эппендорфа вносили 500 мкл образца плазмы крови и разбавляли дистиллированной водой в соотношении 1 : 1. После перемешивания перенесли содержимое пробирок в активированный ранее картридж для ТФЭ. Образец пропускали со скоростью 1–1,5 мл/мин, регулируя скорость с помощью крана манифолда. Далее осуществляли трехкратную промывку водой (по 1 мл), после чего элюировали никотинамид подвижной фазой (ацетонитрил : вода деионизированная, 20 : 80, 1 мл). Далее элюат анализировали на жидкостном хроматографе.

При подготовке калибровочных растворов в 480 мкл плазмы вносили 20 мкл стандартного раствора никотинамида с известной концентрацией (6,25; 12,5; 25; 125; 250 мкг/мл), далее добавляли 500 мкл воды деионизированной и проводили ТФЭ калибровочных растворов по описанной выше методике.

Поскольку НА присутствует во всех тканях организма животного, для корректной оценки количества НА в исследуемых образцах учитывали его фоновые значения, проводя исследования плазмы до аппликации ТТС и вычитая полученные значения при обработке полученных данных.

Количественное определение никотинамида

Количественное определение НА в плазме крови после проведения ТФЭ осуществляли методом ВЭЖХ в следующих условиях:

Подвижная фаза: ацетонитрил : вода деионизированная.

Режим элюирования: градиентный (табл. 1).

Скорость потока подвижной фазы: 1 мл/мин.

Температура термостата колонок: 40 °С.

Объем вводимой пробы: 20 мкл.

Длина волны детектирования: 262 нм.
 Время хроматографирования: 30 мин.
 Время удерживания НА: около 11,8 мин.

Таблица 1

Состав подвижной фазы
 Composition of the mobile phase

Время, мин	Соотношение компонентов подвижной фазы, %	
	Ацетонитрил	Вода деионизированная
0	0	100
5	0	100
6	5	95
11	5	95
16	30	70
21	30	70
24	0	100
30	0	100

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 [28]:

- $C_{\text{макс}}$ – 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 (ч²·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);
- β – константа скорости элиминации (ч⁻¹);
- F – биодоступность.

Относительную биодоступность определяли путем сравнения суммарных площадей под кривой концентрации лекарственного препарата от момента его попадания в организм до полного удаления из него при трансдермальном и внутримышечном введениях 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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования проведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей никотинамида при внутримышечном и трансдермальном введениях у кроликов.

Усредненные фармакокинетические кривые никотинамида, полученные при аппликации ТТС с разным содержанием чрескожного переносчика докузата натрия (9,8 и 3,3%) и внутримышечной инъекции (в одинаковой дозе 20 мг) представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, при внутримышечном введении НА максимальная концентрация (ЛВ) в крови была достигнута через 20 минут и составила $13,3 \pm 1,0$ мкг/мл. Далее происходило ее резкое снижение до значения $5,3 \pm 0,7$ мкг/мл к 2 часам с момента введения препарата, к 8 часам эксперимента концентрация определялась на уровне $0,30 \pm 0,35$ мкг/мл.

При аппликации трансдермальных форм никотинамида с той же дозировкой ЛВ с различным содержанием переносчика нарастание концентрации в крови происходило медленнее, чем при внутримышечном введении, что видно из рисунка. К первому часу в крови было обнаружено $2,2 \pm 0,85$ и $1,4 \pm 0,44$ мкг/мл ЛВ при аппликации ТТС с 3,3% и 9,8% переносчика соответственно.

При данном способе введения максимальная концентрация НА в крови для ТТС с разным содержанием активатора переноса достоверно не отличалась ($\sim 3,1$ и $3,2$ мкг/мл) и оставалась постоянной в пределах статистической погрешности в течение примерно 6 часов.

Для ТТС с меньшим содержанием переносчика снижение концентрации НА начиналось через 7 часов аппликации, а через 15 часов НА в крови уже не обнаруживался. В случае аппликации форм с большим количеством переносчика прослеживается более плавное уменьшение концентрации НА: начало снижения отмечалось через 8 часов аппликации, через 15 часов концентрация ЛВ составила

$0,55 \pm 0,35$ мкг/мл, а к 24 часам НА в плазме крови не определялся.

Таким образом, при трансдермальном способе доставки никотинамида мы наблюдали более равномерное и длительное поступление ЛВ в кровь, при этом концентрация поддерживалась на постоянном уровне на протяжении ~6 часов.

Рассчитанные фармакокинетические параметры при однократном трансдермальном и внутримышечном введениях никотинамида экспериментальным животным представлены в табл. 2.

Среднее время присутствия НА в организме (MRT) в группах с аппликацией ТТС в обоих случаях составило более 6 часов, тогда как в случае внутримышечного введения этот показатель равен 1,9 часа. Таким образом, при использовании трансдермальной терапевтической системы никотинамида можно увеличить среднее время удержания ЛВ в организме примерно в 3 раза по сравнению с внутримышечным введением.

Период полувыведения $T_{1/2}$, который характеризует снижение концентрации действующего вещества в крови, составил 3,7 и 2,3 часа для лекарственных форм с большим и меньшим содержанием активатора чрескожного переноса соответственно, в то время как при внутримышечном введении НА данный параметр был ниже почти в 2,5 раза и составил 1,4 часа.

Расчет показал более высокую биодоступность никотинамида при трансдермальном введении от-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры никотинамида при его трансдермальном и внутримышечном введениях кроликам
Pharmacokinetic parameters of nicotinamide with transdermal and intramuscular administration in rabbits

Параметры	Способ введения		
	Внутримышечный, n = 5	Трансдермальный	
		Содержание чрескожного переносчика	
		3,3%, n = 7	9,8%, n = 5
C_{\max} , мкг/мл	13,3	3,2	3,1
T_{\max} , ч	0,33	4	5
β , 1/ч	0,495	0,301	0,187
$T_{1/2}$, ч	1,4	2,3	3,7
AUC, ч·мкг/мл	27,01	49,75	38,58
AUMC, ч ² ·мкг/мл	50,12	320,89	245,5
MRT, ч	1,9	6,5	6,4

носительно внутримышечного (1,43 для ТТС с 9,8% переносчика и 1,84 с 3,3% переносчика).

Таким образом, результаты проведенных исследований *in vivo* и сравнительный анализ фармакокинетических параметров никотинамида при трансдермальном и внутримышечном введениях показали перспективность чрескожного способа введения исследуемого антиоксиданта.

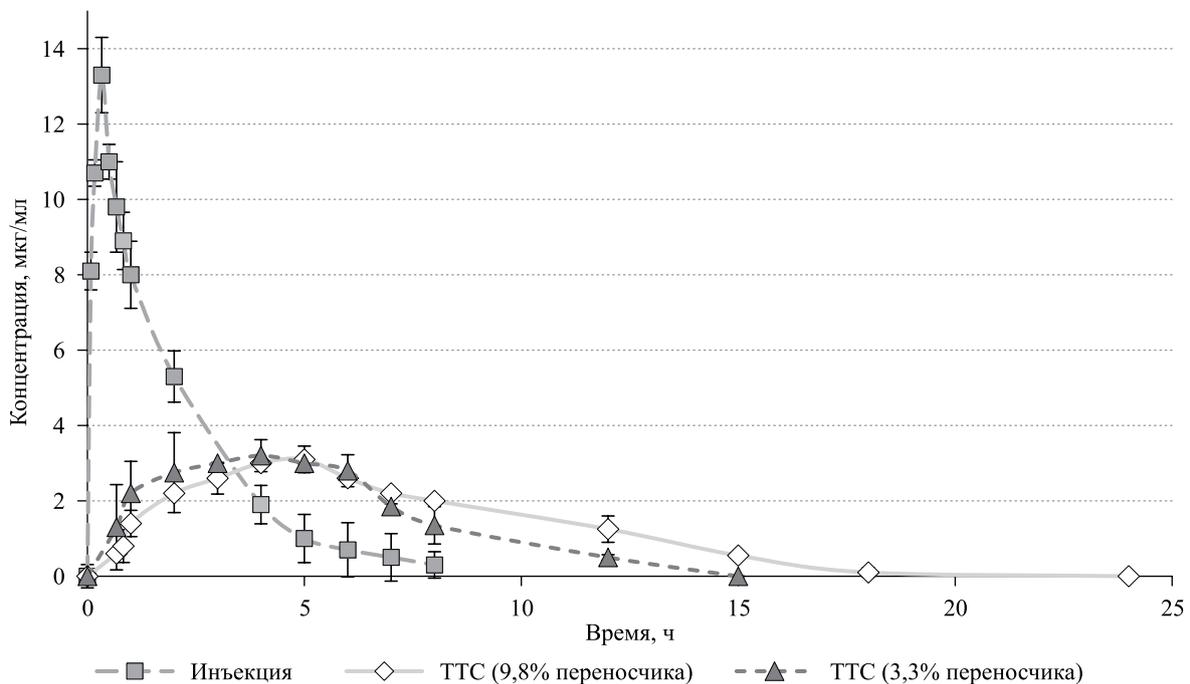


Рис. Усредненная динамика концентрации никотинамида в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях. Различия значений точек (Δ) и (\diamond) статистически не достоверны ($p > 0,05$)

Fig. Averaged dynamics of plasma NAM levels in experimental animals with intramuscular and transdermal administration. Differences in the values of points (Δ) and (\diamond) are not statistically significant ($p > 0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы были проведены исследования фармакокинетики внутримышечного и трансдермального способов введения никотинамида *in vivo* с использованием ТТС с разным содержанием активатора чрескожного переноса натрия диоктилсульфосукцината.

Было показано, что аппликация трансдермальной терапевтической системы никотинамида 20 мг обеспечивает более высокую биодоступность, чем при внутримышечном введении данного ЛВ в той же дозе. При этом в 4 раза снижается максимальная концентрация ЛВ в крови и более чем в 3 раза 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 никотинамида в случае длительного применения для профилактики и поддерживающей терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Олэфир ЮВ, Романов БК, Кукес ВГ, Сычев ДА, Прокофьев АВ, Парфенова ОК и др. Роль окислительного стресса в патогенезе социально значимых заболеваний человека и пути его медикаментозной коррекции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16 (4): 450–455. Olefir YuV, Romanov BK, Kukes VG, Sychev DA, Prokofiev AV, Parfenova OK et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of socially significant human diseases and ways of its drug correction. *Medical News of North Caucasus*. 2021; 16 (4): 450–455. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109>.
2. Ветшьева МС, Свиридов СВ, Подкорытова ЛО. Антиоксидантная терапия при различных заболеваниях. Предупреждающие возможности (литературный обзор). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022; 1: 71–77. Vetsheva MS, Sviridova V, Podkorytova LO. Antioxidant therapy in various diseases. Preventing opportunities (a literature review). *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2022; 1: 71–77. [In Russ, English abstract]. doi: 10.26269/y0z6-xs61.
3. Ma A, Qi S, Chen H. Antioxidant therapy for prevention of inflammation, ischemic reperfusion injuries and allograft rejection. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008; 6 (1): 20–43. doi: 10.2174/187152508783329966. PMID: 18220719.
4. Shi S, Xue F. Current Antioxidant Treatments in Organ Transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 8678510. doi: 10.1155/2016/8678510; PMID: 27403232; PMCID: PMC4926011.
5. Gori F, Fumagalli J, Lonati C, Caccialanza R, Zanella A, Grasselli G. Ascorbic acid in solid organ transplantation: A literature review. *Clin Nutr*. 2022; 41 (6): 1244–1255. doi: 10.1016/j.clnu.2022.04.004; PMID: 35504167.
6. Elias-Miró M, Jiménez-Castro MB, Rodés J, Peralta C. Current knowledge on oxidative stress in hepatic ischemia/reperfusion. *Free Radic Res*. 2013; 47 (8): 555–568. doi: 10.3109/10715762.2013.811721; PMID: 23738581.
7. Patel J. Vitamin therapy after heart transplantation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2015; 13 (10): 1071–1074. doi: 10.1586/14779072.2015.1086268.
8. Mohseni Salehi Monfared SS, Larjani B, Abdollahi M. Islet transplantation and antioxidant management: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (10): 1153–1161. doi: 10.3748/wjg.15.1153; PMID: 19291814; PMCID: PMC2658860.
9. Eguchi N, Damyar K, Alexander M, Dafeo D, Lakey JRT, Ichii H. Anti-Oxidative Therapy in Islet Cell Transplantation. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (6): 1038. doi: 10.3390/antiox11061038; PMID: 35739935; PMCID: PMC9219662.
10. Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B₃ metabolome. *Biochem Soc Trans*. 2019; 47 (1): 131–147. doi: 10.1042/BST20180420; PMID: 30559273; PMCID: PMC6411094.
11. Maiese K. Nicotinamide as a Foundation for Treating Neurodegenerative Disease and Metabolic Disorders. *Curr Neurovasc Res*. 2021; 18 (1): 134–149. doi: 10.2174/1567202617999210104220334; PMID: 33397266; PMCID: PMC8254823.
12. Дедов ИИ, Горельшьева ВА, Смирнова ОМ, Романовская ГА, Филиппов ИК. Влияние антиоксидантов на состояние перекисного окисления липидов и функцию бета-клеток у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 1995; 41 (5): 16–20. Dedov II, Gorelysheva VA, Smirnova OM, Romanovskaya GA, Filippov IK. Effects of antioxidants on lipid peroxidation and beta-cell function in patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 1995; 41 (5): 16–20. [In Russ]. <https://doi.org/10.14341/probl199541516-20>.
13. Горельшьева ВА, Смирнова ОМ, Дедов ИИ. Использование никотинамида при лечении инсулинзависимого сахарного диабета в дебюте заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 1996; 42 (6): 26–30. Gorelysheva VA, Smirnova OM, Dedov II. Nicotinamide in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus at the debut of the disease. *Problems of Endocrinology*. 1996; 42 (6): 26–30. [In Russ]. <https://doi.org/10.14341/probl12057>.
14. Fadeeva NI, Balabolkin MI, Mamaeva GG, Kravchenko TV, Mishchenko BP, Knyazeva AP. Применение никотинамида и других антиоксидантных препаратов в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2001; 4 (1): 21–23. Fadeeva NI, Balabolkin MI, Mamaeva GG, Kravchenko TV, Mishchenko BP, Knyazeva AP. Primenenie nikotinamida i drugih

- antioxidantnykh preparatov v kompleksnoy terapii sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Diabetes mellitus*. 2001; 4 (1): 21–23. [In Russ]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6103>.
15. Бондарь ИА, Климентов ВВ. Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2001; 4 (1): 47–52. Bondar' IA, Klimentov VV. Antioksidanty v lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta. *Diabetes mellitus*. 2001; 4 (1): 47–52. [In Russ]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6108>.
 16. Pandey A, Tripathi P, Pandey R, Srivastava R, Goswami SH. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011; 3 (4): 504–512. doi: 10.4103/0975-7406.90103.
 17. Alenzi FQ. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009; 8 (1): 11–18. PMID: 19279354.
 18. Banerje M, Kanitkar M, Bhonde RR. Approaches towards endogenous pancreatic regeneration. *Rev Diabet Stud*. 2005; 2 (3): 165–176. doi: 10.1900/RDS.2005.2.165; PMCID: PMC1783561; PMID: 17491691.
 19. Ахмад ААРАА, Сакович ВН. Изучение клинической эффективности применения никотинамид содержащих препаратов у больных начальными формами диабетической ретинопатии. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013; 1 (115): 153–161. Ahmad AARAA, Sakovich VN. The study of the clinical efficacy of nicotinamide-containing drugs in patients with initial forms of diabetic retinopathy. *Problems of environmental and medical genetics and Clinical Immunology*. 2013; 1 (115): 153–161. [In Russ, English abstract].
 20. Chandrasekaran K, Najimi N, Sagi AR, Yarlagadda S, Salimian M, Arvas MI et al. NAD⁺ Precursors Repair Mitochondrial Function in Diabetes and Prevent Experimental Diabetic Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (9): 4887. doi: 10.3390/ijms23094887. PMID: 35563288; PMCID: PMC9102948.
 21. Jung KI, Han JS, Park CK. Neuroprotective Effects of Nicotinamide (Vitamin B₃) on Neurodegeneration in Diabetic Rat Retinas. *Nutrients*. 2022; 14 (6): 1162. doi: 10.3390/nu14061162. PMID: 35334819; PMCID: PMC8950738.
 22. Wan HF, Li JX, Liao HT, Liao MH, Luo L, Xu L et al. Nicotinamide induces liver regeneration and improves liver function by activating SIRT1. *Mol Med Rep*. 2019; 19 (1): 555–562. doi: 10.3892/mmr.2018.9688. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30483782.
 23. Lenglet A, Liabeuf S, El Esper N, Brisset S, Mansour J, Lemaire-Hurtel AS et al. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32 (5): 870–879. doi: 10.1093/ndt/gfw042. PMID: 27190329.
 24. Арефьев АС, Жукова ИВ. Трансдермальные терапевтические системы, их типы и преимущества. *Инновационные научные исследования*. 2022; 1–3 (15): 13–20. Arefev AS, Zhukova IV. Transdermal therapeutic systems, their types and advantages. *Innovative scientific research*. 2022; 1–3 (15): 13–20. doi: 10.5281/zenodo.6368638. – EDN CBFERX. [In Russ, English abstract].
 25. Femb.ru [Internet]. Федеральная электронная медицинская библиотека. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание, том 3. Никотинамид. ФС.2.1.0143.18 [дата обращения: 17.04.2023]. Доступно на: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1211>. Federal'naya elektronnyaya meditsinskaya biblioteka. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIV izdanie, tom 3. Nikotinamid. FS.2.1.0143.18 [data obrashcheniya: 17.04.2023]. Dostupno na: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1211>.
 26. Vidal.ru [Internet]. Справочник лекарственных средств Vidal [дата обращения: 17.04.2023]. Доступно на: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/735>. Spravochnik lekarstvennykh sredstv Vidal [data obrashcheniya: 17.04.2023]. Dostupno na: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/735>.
 27. Кузнецова ЕГ, Рыжикова ВА, Саломатина ЛА, Курьяева ОМ, Севастьянов ВИ. Система чрескожной доставки для трансдермальной терапевтической системы никотинамида. *Перспективные материалы*. 2023; 7: 12–24. Kuznetsova EG, Ryzhikova VA, Salomatina LA, Kuryleva OM, Sevastianov VI. Percutaneous Delivery System for Nicotinamide Transdermal Therapeutic System. *Perspektivnye materialy*. 2023; 7: 12–24. [In Russ, English abstract].
 28. Белоусов ЮБ. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: МИА, 2010. 872. Belousov YuB. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. M.: MIA, 2010. 872.

Статья поступила в редакцию 11.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 11.05.2023