

Фармацевтическая разработка для трансдермальных лекарственных форм нифедипина: обоснование выбора и специфичность действия

В.В. Токаев¹, Э.Ф. Степанова¹, М.С. Макиева², Ю.А. Морозов², Д.И. Поздняков¹, Д.И. Гаглоева²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 357532 Пятигорск, пр-кт Калинина, 11;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»; Россия, 362025 Республика Северная Осетия — Алания, Владикавказ, ул. Ватутина, 44–46

Контакты: Элеонора Федоровна Степанова efstepanova@yandex.ru

Введение. Сегодняшний день в медицине можно охарактеризовать как активный период борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эту группу болезней нельзя считать «устаревшей», и даже с учетом возникшей новой патологии — коронавирусной инфекции — сердечно-сосудистые заболевания упрочили свое доминирующее положение. Среди лекарственных средств, используемых для соответствующей фармакотерапии, выделяется нифедипин (1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты диметилловый эфир) — лекарственный препарат, способный тормозить поступление кальция в кардиомиоциты клеток гладкой мускулатуры сосудов. Препарат довольно давно присутствует на отечественном фармацевтическом рынке, но по-прежнему востребован. Однако нифедипин имеет достаточно выраженные побочные эффекты, в том числе связанные с его пероральным приемом, — тошнота, вызванная раздражением желудочно-кишечного тракта, редко — гиперплазия десен. В то же время основная современная лекарственная форма нифедипина — таблетки. Соответственно, расширение ассортимента лекарственных форм этого препарата — вопрос насущный, тем более что удачно подобранные лекарственные формы снижают вероятность развития побочных эффектов лекарственного средства (что особенно важно в случае пролонгированных вариантов). Таким образом, фармацевтическая разработка оригинальных лекарственных форм нифедипина вполне целесообразна.

Цель исследования — определение возможности всасывания нифедипина из предложенных лекарственных форм — трансдермального пластыря и трансдермального геля.

Материалы и методы. Для определения нифедипина в образцах плазмы крови крыс использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию (хроматограф «Миличром А-02» производства ООО Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия).

Результаты. На хроматограммах образцов плазмы крови всех животных, на кожу которых наносили трансдермальный гель или пластырь, обнаружен пик, совпадающий по времени удерживания с пиком стандартного образца нифедипина.

Заключение. Подтверждена возможность проникновения нифедипина через неповрежденную кожу животных.

Ключевые слова: трансдермальные лекарственные формы, нифедипин, высокоэффективная жидкостная хроматография

Для цитирования: Токаев В.В., Степанова Э.Ф., Макиева М.С. и др. Фармацевтическая разработка для трансдермальных лекарственных форм нифедипина: обоснование выбора и специфичность действия. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(1):76–81. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-76-81

Pharmaceutical development for transdermal dosage forms of nifedipine: justification of the choice and specificity of the action

Vadim V. Tokaev¹, Eleonora F. Stepanova¹, Marina S. Makieva², Yuri A. Morozov², Dmitry I. Pozdnyakov², Diana I. Gagloeva²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 11 Kalinina Ave., 357532 Pyatigorsk, Russia;

²K.L. Khetagurov North Ossetian State University; 44–46 Vatutina St., Vladikavkaz 362025, Republic of North Ossetia — Alania, Russia

Contacts: Eleonora Fedorovna Stepanova efstepanova@yandex.ru

Background. Present day in medicine can be assessed as an active period of the fight against cardiovascular diseases. This group of diseases cannot be considered obsolete in any way, and even taking into account the emerging new pathology – coronavirus infection – cardiovascular diseases have consolidated their dominant position. Among the drugs used for appropriate pharmacotherapy, stands out nifedipine (1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylic acid dimethyl ether) – a drug that can inhibit the flow of calcium into the cardiomyocytes of vascular smooth muscle cells. The drug has been on the domestic pharmaceutical market for quite a long time, but it is still in demand. However, nifedipine has quite pronounced side effects, including those associated with its oral administration – nausea caused by irritation of the gastrointestinal tract, rarely gum hyperplasia. And at the same time, the main modern dosage form of nifedipine is tablets. Therefore, expanding the range of its dosage forms is an urgent issue. Moreover, well-chosen dosage forms reduce the side effect of the drug. This is especially true for extended versions. So pharmaceutical development in relation to the creation of original dosage forms of nifedipine is quite appropriate.

Aim. Determination of the possibility of absorption of nifedipine from the proposed dosage forms – transdermal patch and transdermal gel.

Materials and methods. To determine nifedipine in rat blood plasma samples, high-performance liquid chromatography was used (chromatograph “Millichrome A-02” (Institute of Chromatography “EcoNova”, LLC, Russia).

Results. Chromatograms of blood plasma samples of all animals on whose skin a transdermal gel or patch was applied revealed a peak coinciding in retention time with the peak of the standard sample of nifedipine.

Conclusion. The possibility of penetration of nifedipine from the patch and transdermal gel through intact animal skin has been confirmed.

Keywords: transdermal dosage forms, nifedipine, high-performance liquid chromatography

For citation: Tokaev V.V., Stepanova E.F., Makieva M.S. et al. Pharmaceutical development for transdermal dosage forms of nifedipine: justification of the choice and specificity of the action. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(1):76–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-76-81.

Введение

Одна из центральных задач современной фармацевтической технологии — создание оригинальных лекарственных форм с высокой терапевтической активностью, способных обеспечить контролируемое высвобождение лекарственных средств и их направленную доставку к месту патологического процесса [1]. Это чрезвычайно важно, так как существуют группы серьезных хронических заболеваний, для преодоления которых следует учитывать не только действие самого лекарственного средства, но и способ его доставки в организм. К таким заболеваниям относятся, прежде всего, сердечно-сосудистые патологии, считающиеся одними из самых распространенных в мире [2]. Главная их особенность — многопрофильность: к ним принадлежат и ишемия, и инфаркт миокарда, и артериальная гипертония, и приступы мигрени [3]. Соответственно, и фармакотерапия этих заболеваний также весьма диапозонна: обеспечивающие ее лекарственные препараты находятся в рамках 15 фармакологических групп [4]. Пандемия COVID-19 2019–2022 гг. лишь усилила проявление сердечно-сосудистых патологий и расширила перечень этих болезней. Поэтому интерес к фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний резко возрос, и это касается не только лекарственных субстанций, но и их лекар-

ственных форм, в том числе и ряда вопросов технологического совершенствования [5].

Одним из значимых объектов, используемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, является нифедипин — 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты диметил-эфир (рис. 1).

Нифедипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом, применяется также при бронхообструктивном синдроме, уменьшает периферическое

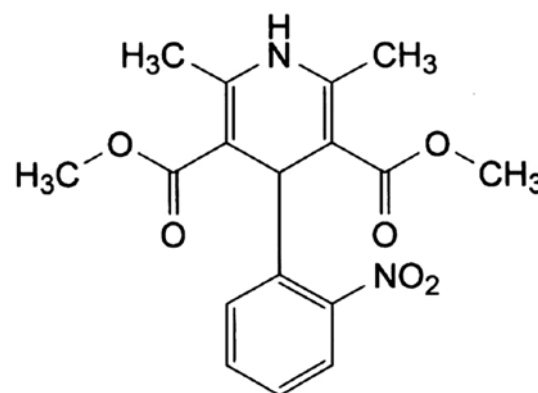


Рис. 1. Структурная формула нифедипина

Fig. 1. Structural formula of nifedipine

сопротивление сосудов, т. е. имеет достаточно широкий фармакологический спектр [6]. Однако при его пероральном приеме наблюдаются некоторые нежелательные побочные эффекты, которые могут быть нивелированы при использовании трансдермального пути введения лекарственного средства [7].

Цель исследования — определение возможности всасывания нифедипина из предложенных лекарственных форм — трансдермального пластыря и трансдермального геля.

Материалы и методы

Для подтверждения всасывания нифедипина из трансдермального пластыря и трансдермального геля образцы исследуемых лекарственных форм наносили на неповрежденную кожу лабораторных крыс. Через 6 ч проводили отбор крови из хвостовой вены, осаждали центрифугированием (при 1000 об/мин в течение 15 мин) форменные элементы, декантировали плазму и регистрировали нифедипин методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [3]. Параллельно исследовали плазму крови интактных животных.

Методика. К 500 мкл исследуемой плазмы прибавляли 700 мкл ацетонитрила сорта «для ВЭЖХ» (ГК «Экрос», Россия), встряхивали в течение 30 с и центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 14 500 об/мин на лабораторной центрифуге ПЭ-6900 (ООО «ТрубоСнаб», Россия).

Надосадочную жидкость переносили в вials, которые помещали в автосамплер хроматографа «Милихром А-02» (ООО Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия) со спектрофотометрическим детектором [8].

В качестве неподвижной фазы использовали октадецилсиликагель (колонка ProntoSIL-120-5-C18 2,0 × 75 мм с размером частиц 5 мкм) (ООО Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия) [5]. Подвижная

Режим элюирования образцов

Sample elution mode

Время анализа, мин Analysis time, min	Объемная доля элюента В, % Volume fraction of the eluent В, %
2,5	30
4,0	45
8,5	50
12,0	90
15,0	30
20,0	30

фаза состояла из элюента А — 0,1 % водного раствора муравьиной кислоты и элюента В — 0,1 % раствора муравьиной кислоты (PanReas, Испания) в метаноле сорта «для ВЭЖХ» (ГК «Экрос», Россия). Хроматографическое разделение проводили в градиентном режиме элюирования (см. таблицу) при температуре колонки 35 °С и скорости подачи элюента 0,2 мл/мин, детектирование проводили при длине волны 235 нм [4, 9]. Объем вводимой пробы — 2 мкл.

Параллельно хроматографировали раствор стандартного образца, приготовленный следующим образом: 10,00 мг нифедипина (стандарт ЕР N0750000 Нифедипин CRS с содержанием нифедипина 99,8 %) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл метанола, встряхивали, доводили объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр марки PRECLEANTM с диаметром пор 0,45 мкм (ООО Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия) [10].

Проверка пригодности хроматографической системы показала ее соответствие установленным

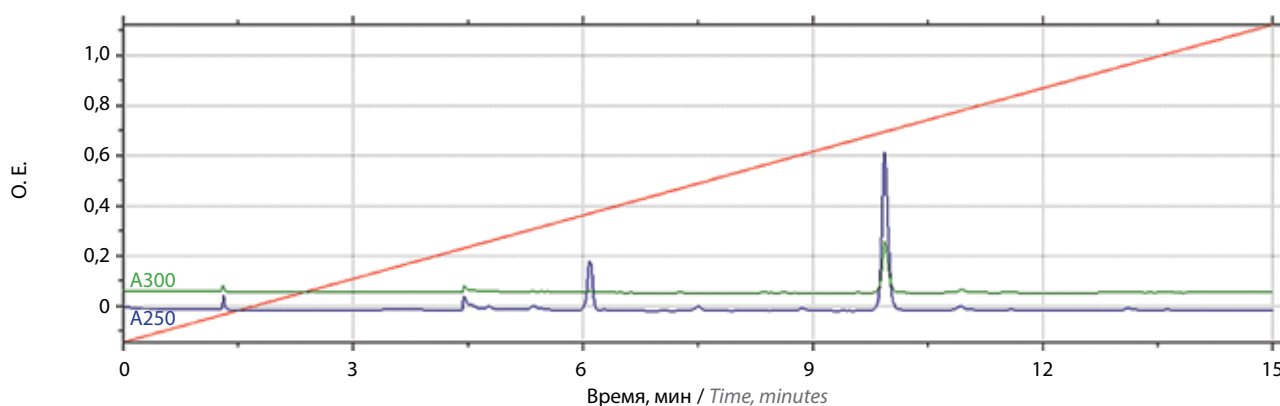


Рис. 2. Хроматограмма рабочего стандартного образца нифедипина

Fig. 2. Chromatogram of a standard sample of nifedipine

требованиям. На хроматограмме раствора стандартного образца:

- эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику нифедипина, составила 15 438 теоретических тарелок (должна быть не менее 1500 теоретических тарелок);
- фактор асимметрии для пика нифедипина — 1,32 (должен быть не менее 1,30) (рис. 2).

Валидацию методики проводили по показателю «специфичность». С этой целью регистрировали хроматограмму раствора образца плацебо (интактной плазмы), на которой не обнаружили пиков, совпадающих по времени удерживания с пиком нифедипина. Это позволяет говорить об отсутствии в плазме веществ, искажающих результат анализа (рис. 3) и специфичности используемой методики.

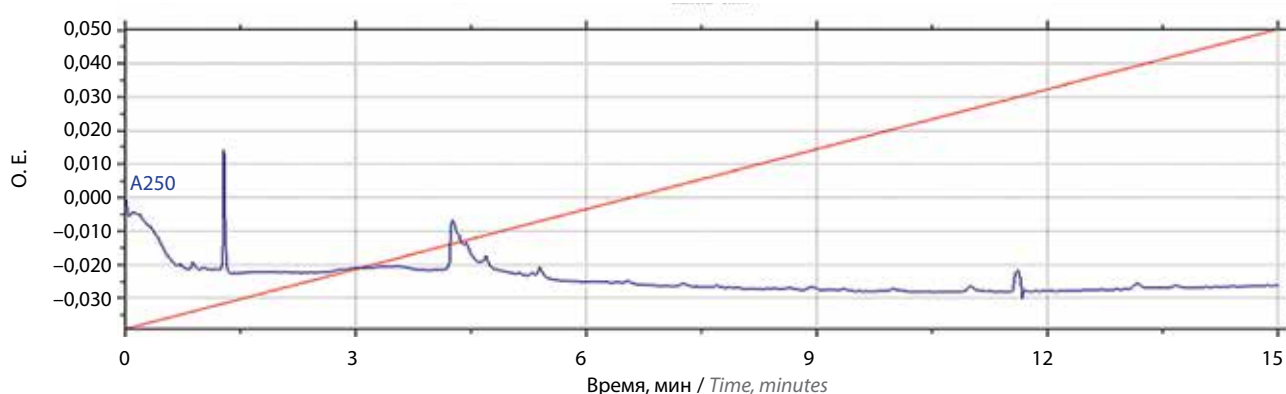


Рис. 3. Хроматограмма плазмы крови интактных животных

Fig. 3. Chromatogram of blood plasma of intact animals

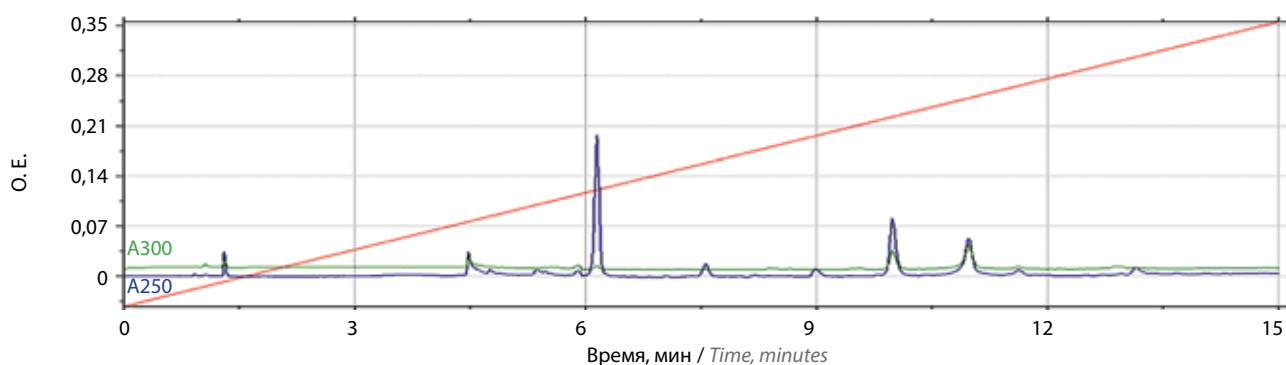


Рис. 4. Хроматограмма плазмы крови животных, на кожу которых наносили образцы геля с нифедипином

Fig. 4. Chromatogram of blood plasma of animals on whose skin samples of gel with nifedipine were applied

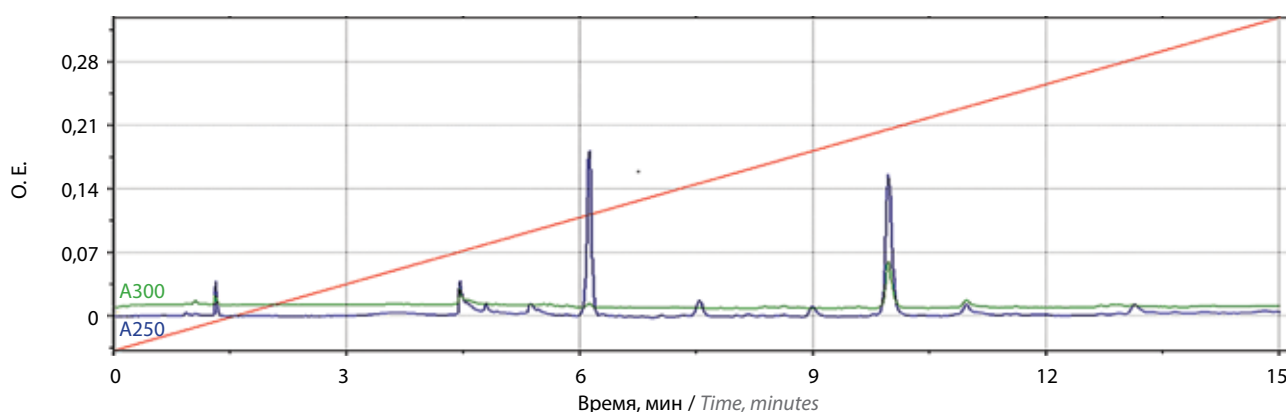


Рис. 5. Хроматограмма плазмы крови животных, на кожу которых наносили образцы пластыря с нифедипином

Fig. 5. Chromatogram of blood plasma of animals on whose skin samples of a patch with nifedipine were applied

Результаты

На хроматограмме раствора стандартного образца (см. рис. 2) видно, что пик, соответствующий нифедипину, имеет время удерживания 10 мин.

На хроматограммах образцов плазмы крови животных, на кожу которых наносили образцы трансдермального геля, обнаруживали пик, по времени удерживания совпадающий со временем удерживания нифедипина на хроматограмме стандартного образца (рис. 4).

На хроматограммах образцов плазмы крови крыс, на кожу которых наносили трансдермальный пла-

стырь, также регистрировали пик, время удерживания которого соответствовало времени удерживания нифедипина на хроматограмме стандартного образца (рис. 5).

Заключение

В результате проведенного исследования подтверждена возможность трансдермального проникновения нифедипина. Полученные данные позволяют продолжить исследования по разработке трансдермальных лекарственных форм — геля и пластыря — на основе фармацевтической субстанции нифедипина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заславская Р.М., Векленко Г.В., Тейблум М.М. Хроническая чувствительность к кордипину (нифедипину) больных стенокардией. *The scientific heritage* 2022;2(84):22–4. DOI: 10.24412/9215-0365-2022-84-2-22-24. Zaslavskaya R.M., Veklenko G.V., Teiblum M.M. Chronosensitivity to cordipine (nifedipine) in patients with angina. *The scientific heritage* 2022;2(84):22–4. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2022-84-2-22-24
2. Абрицова М.В., Торчуа Н.Р., Богданова Е.М., Маркина М.А. Безоперационное лечение хронической анальной трещины. *Амбулаторная хирургия* 2022;19(1):90–6. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-90-6. Abritsova M.V., Torchua N.R., Bogdanova E.M., Markina M.A. Non-surgical treatment of chronic anal fissure. *Ambulatornaya khirurgiya = Outpatient Surgery* 2022;19(1):90–6. (In Russ.). DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-90-6
3. Родина Т.А., Мельников Е.С., Белков С.А. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг нифедипина методом ВЭЖХ-МС/МС при лечении артериальной гипертензии. *Биомедицина* 2017;(3):53–69. Rodina T.A., Melnikov E.S., Belkov S.A. et al. Therapeutic drug monitoring of nifedipine by HPLC-MS/MS in the treatment of arterial hypertension. *Biomedicina = Biomedicine* 2017;(3):53–69 (In Russ.).
4. Мельников Е.С., Белова М.В., Родина Т.А., Раменская Г.В. Определение некоторых гипотензивных лекарственных веществ в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/танDEMной масс-спектрометрии при анализе острых отравлений. Сорбционные и хроматографические процессы 2015;(15-2):257–68. DOI: 10.17308/sorpchrom.2015.15/274. Melnikov, E.S., Belova M.V., Rodina T.A., Ramenskaya G.V. Determination of certain antihypertensive drugs in blood plasma by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the analysis of acute poisoning. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie processy = Sorption and Chromatographic Processes* 2015;(15-2):257–68. (In Russ.). DOI: 10.17308/sorpchrom.2015.15/274
5. Подорожная М.Г., Гладух Е.В. Разработка состава и технология ранозаживляющего действия. *Norwegian journal of development of the international science* 2018;(8):54–8. Podorozhnaya M.G., Gladukh E.V. Development of the composition and technology of wound healing action. *Norwegian journal of development of the international science* 2018;(8):54–8. (In Russ.).
6. Шаколо Т.В., Хишова О.М. Некоторые аспекты фармацевтической разработки дерматологических гелей. *Вестник фармации* 2018;4(82):99–104. Shakolo T.V., Hishova O.M. Some aspects of pharmaceutical development of dermatological gels. *Vestnik farmacii = Bulletin of Pharmacy* 2018;4(82):99–104. (In Russ.).
7. Затолокин В.В., Вечерский Ю.Ю., Манвелян Д.В., Козлов Б.Н. Роль антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы при операции коронарного шунтирования с использованием лучевой артерии. *Российский кардиологический журнал* 2022;27(8):80–4. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4744. Zatolokin V.V., Vechersky Yu.Yu., Manvelyan D.V. The role of calcium channel antagonists of the dihydropyridine group in coronary bypass surgery using Radial Artery. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2022; 27(8):80–4. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4744
8. Квачахия Л.Л., Шорманов В.К., Дорожжина Н.Е., Ананьева Е.А. Особенности изолирования нифедипина из биологического материала. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация 2019;1:159–65. Kvachakhia L.L., Shormanov V.K., Dorozhkina N.E., Ananyeva E.A. Features of nifedipine isolation from biological material. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, 2019;1:159–65. (In Russ.).
9. Квачахия Л.Л., Шорманов В.К. Идентификация и количественное определение нифедипина в биологической жидкости. В сб. трудов конференции: «Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития». Под ред. В.А. Лазаренко, И.Л. Дроздовой, И.В. Зубковой, О.О. Куриловой. Курск: КГМУ, 2016. С. 400–402. Kvachakhia L.L., Shormanov V.K. Identification and quantitative determination of nifedipine in biological fluid. In: *Proceedings of the conference “Pharmaceutical education, science and practice: development horizons”*. Ed. by V.A. Lazarenko, I.L. Drozdova, I.V. Zubkova, O.O. Kurilova. Kursk: KGMU, 2016. P. 400–402. (In Russ.).
10. Гиляревский С.Р. Изменение представлений о тактике при остром выраженном повышении артериального давления в отсутствии поражения органов мишеней. Южно-российский журнал терапевтической практики 2020;1(1):33–7. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-1-33-7. Gilyarevsky S.R. Changing ideas about tactics in acute marked increase in blood pressure in the absence of damage to target organs. *Yuzhno-rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South-Russian Journal of Therapeutic Practice* 2020;1(1):33–7. (In Russ.). DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-1-33-7

Вклад авторов

В.В. Токаев: помощь в проведении фармакологической части работы;

Э.Ф. Степанова: написание и редактирование текста статьи;

Д.И. Поздняков: проведение фармакологической части работы;

М.С. Макиева, Ю.А. Морозов, Д.И. Гаглоева: проведение химико-аналитической части работы и получение результатов.

Author's contributions

V.V. Tokaev: assistance in conducting the pharmacological part of the work;

E.F. Stepanova: article writing and editing;

D.I. Pozdnyakov: carrying out the pharmacological part of the work;

M.S. Makieva, Yu.A. Morozov, D.I. Gagloeva: carrying out the chemical and analytical part of the work and obtaining the results.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Токаев / V.V. Tokaev: <https://orcid.org/0000-0002-7133-8258>

Э.Ф. Степанова / E.F. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0002-4082-3330>

Д.И. Поздняков / D.I. Pozdnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

М.С. Макиева / M.S. Makieva: <https://orcid.org/0000-0002-2232-5549>

Ю.А. Морозов / Yu.A. Morozov: <https://orcid.org/0000-0002-6260-1341>

Д.И. Гаглоева / D.I. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0002-7106-7582>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with the rules of bioethics. The study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Research and Other Scientific Purposes.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.01.2023. Принята к публикации: 20.02.2023.

Article received: 11.01.2023. Accepted for publication: 20.02.2023.