

УДК 615.837

УЛЬТРАЗВУК В УСИЛЕНИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кравченко И.А., Михайлова Т.В., Скипа М.И.

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

Отделение гидроакустики МГИ НАН Украины

Ключевые слова: ультразвук, трансдермальное введение, усиление чрезкожной проницаемости

Трансдермальное введение лекарственных препаратов - сравнительно новый и очень перспективный путь введения. Он имеет следующие преимущества [1]:

- снижение риска передозировки лекарственного средства, т.к. основная часть его находится вне организма;
- продление срока действия лекарственного препарата, имеющего малое время полураспада, в результате его длительного непрерывного поступления;
- уменьшение колебаний концентрации лекарственного вещества в крови;
- использование лекарственных веществ, раздражающих слизистую оболочку желудка;
- безболезненность введения.

Однако кожа является надежной преградой на пути введения различных чужеродных соединений, и большинство биологически активных веществ в силу своих физико-химических свойств не могут ее преодолеть.

Для усиления трансдермального введения используются различные методы, как химической, так и физической природы. Они могут затрагивать как химические свойства вводимой молекулы, изменяя ее таким образом, что она становится способной к проникновению – создание пролекарств [2], так и воздействовать непосредственно на кожный барьер, обратимо изменяя его, и тем самым улучшать проникновение ве-

ществ. Для этой цели используются липосомальные формы лекарств, химические усилители проницаемости, а также физические воздействия, такие как ионофорез, лазер, электропорация и ультразвук (фонофорез).

Пассивное проникновение лекарств через роговой слой кожи возможно для молекул, которые имеют молекулярную массу меньше, чем 500 Да. Использование усилителей проницаемости позволяет вводить сквозь роговой слой кожи, имеющий толщину ~10-20 мкм, молекулы со значительно большей массой, в том числе пептиды, белки [3].

Основным моментом при выборе оптимального усилителя проницаемости является обратимое нарушение кожной проницаемости, отсутствие раздражения, неинвазивность и безболезненность использования. Таким критериям отвечает физический усилитель проницаемости – ультразвук или фонофорез [1].

Опыты *in vivo* на животных продемонстрировали возможность применения фонофореза (увеличения движения молекул через живые ткани и интактную кожу под влиянием ультразвуковых колебаний) и для увеличения проникновения лекарственных препаратов в системный кровоток.

Физико-химические основы действия ультразвука

Для получения ультразвука обычно используют преобразователь из пьезоэлектрического материала [1, 2, 4, 5]. Ультразвук может генерироваться либо в виде волн, либо импульсами. Ультразвук

определяется множеством параметров. Частотой называется количество колебаний волны в 1 секунду и определяется отношением периода (время полного цикла) к единице. 1 герц (Гц) равен одному циклу (колебанию в секунду). Длина волны при частоте 800 кГц составляет 2 мм. Амплитуда колебаний частиц при интенсивности 2 Вт/см² и частоте 800 кГц равна 0,03 мк. Значит, клетка диаметром 30 мк периодически будет смещаться на 0,001 часть своего диаметра. На каждую клетку будет воздействовать переменное давление 0,17 атм, клетка будет то растягиваться, то сжиматься с частотой 800000 раз в сек. Интенсивность является физическим фактором, описывающим абсорбцию ультразвуковой энергии и определяется отношением потока энергии на единицу площади (Вт или мВт/см²). Интенсивность ультразвука, применяемого для фонофореза, находится в пределах от 0 до 3 Вт/см² [6].

Ультразвуковые волны терапевтической частоты 800-3000 кГц распространяются коническим пучком. При переходе ультразвука из одной среды в другую при различном акустическом сопротивлении сред наблюдается преломление и отражение волн. На границе таких биологических сред, как эпидермис - дерма, подкожная клетчатка - мышцы будет происходить преломление ультразвуковых лучей. Наименьшей поглощающей способностью обладает подкожная жировая клетчатка, наибольшей – мышцы, и костная ткань. Поглощение энергии растет на границе различных тканей [7].

Механизм физиологического действия ультразвука до конца не выяснен. В основе его лежат три основных фактора: механический, физико-химический и тепловой [8].

Механическое действие обусловлено переменным акустическим давлением. Изменение текучести мембран и образование стабильных или нестабильных полостей являются важными изменениями при взаимодействии ультразвука с клетками [9-11]. Ультразвуковые волны

приводят к образованию областей с повышенной и пониженной плотностью, возникающее при этом давление приводит к образованию микрополостей [12]. Полости проявляются в виде доменов и микропузырьков. Внутри полостей может наблюдаться появление микроциркуляции. Индуцированная ультразвуком текучесть является следствием не зависящей от времени циркуляции жидкости под действием радиальных сил. Под влиянием ультразвука уменьшается вязкость растворов - желатина и других тиксотропных гелей. Происходит сжижение гелей, они переходят в золь. Механическое действие ультразвука обусловлено высокочастотными колебаниями, которые передаются ткани, соприкасающейся с излучателем. Там происходит изменение давления, колебание клеток ткани и смещение в стороны при частоте ультразвуковой волны 800-3000 кГц [13]. Эти механические эффекты трудно оценить и просчитать, но они являются главными факторами в эффекте усиления чрезкожной проницаемости под действием ультразвука, что было показано на искусственных мембранах и коже [14, 15].

Микромассаж является другим механическим эффектом ультразвука, возникающим благодаря положительному и отрицательному изменению давления в ультразвуковом пучке, приводящему к вибрации тканей [16, 17].

Повышение проницаемости клеточных, внутриклеточных и тканевых мембран возникает также вследствие деполяризующего действия на гиалуроновую кислоту [18].

Физико-химическое действие определяется тем, что применение механической энергии вызывает в тканях организма механический резонанс, под влиянием которого ускоряется движение молекул и усиливается их распад на ионы, изменяется изоэлектрическое состояние, образуются новые электрические поля, наступают электрические изменения в клетках. Известно, что в кавитационных пузырьках образуются электри-

ческие заряды, которые вызывают ионизацию среды. Молекулы воды расщепляются на H⁺ и OH⁻, появляется перекись водорода. Возможна фиксация при помощи ультразвука молекулярного азота органическими кислотами с образованием аминокислот, которые идут на построение белка.

Тепловое действие при небольших интенсивностях ультразвука выражено незначительно, оно возникает в результате трансформации механической энергии в тепловую. Тепловой эффект зависит от поглощения ультразвука тканями и не очень велик, так как тепло отводится циркулирующей кровью. Тепло образуется на границе подкожной клетчатки и мышц, хорошо выражено в мышечной ткани.

Под влиянием ультразвука возникают внутриклеточные микропотоки (вращательные движения цитоплазмы), способствующие стимуляции функции клеточных элементов и клетки в целом. Под влиянием ультразвуковой энергии возникают повреждения клеточных структур, в частности липопротеидных мембран [19].

Предполагается, что ультразвук увеличивает введение лекарственных препаратов посредством комбинации тепловых, химических и механических изменений в структуре кожи. Дополнительно к повышению температуры кожи, он стимулирует формирование маленьких газообразных карманов в тканях, образующихся за счет кавитационных явлений. На гистологических срезах тканей после облучения ультразвуком обнаруживаются полости и отверстия, происхождение которых связывается с кавитационными явлениями [20]. Появление этих полостей вносит изменения в липидную структуру рогового слоя [21, 22].

Кавитация – это динамическая активность пузырьков газа в присутствии акустического поля, которая может быть либо в инертной, либо в стабильной форме. Инертная кавитация относится к образованию новых пузырьков газа, кото-

рые характеризуются небольшим ростом и удачными сильными столкновениями перед их распадом. Во время фазы столкновения необычайно большие давления и температуры возникают внутри пузырьков, и большие скорости потоков жидкости вместе с имплозией генерируют волны, механические повреждения, и сильные микропотоки жидкостей. С другой стороны, стабильная кавитация относится к периодическим колебаниям пузырьков газа, которые уже присутствуют в тканях. Пузырьки сжимаются и расширяются меняющимся положительным и отрицательным давлением в ультразвуковой волне и не сталкиваются [23]. Так как у кавитации порог наблюдается ниже на низких частотах (жидкость находится под отрицательным давлением более длительное время), рабочие частоты для усиления лекарственной проводимости, как правило, находятся в нижних пределах (20-100 кГц), в некоторых случаях они достигают уровня 1-2 МГц [20]. Преобразователи могут быть либо сфокусированными, либо не сфокусированными, и в зависимости от того какой тип кавитации желаем, сила с которой они воздействуют, может варьироваться от низкой до высокой [24].

Усиление чрезкожной проницаемости под действием ультразвука

При воздействии ультразвука на кожу повышается ее проницаемость, усиливается экскреторная активность кожи – увеличивается количество функционирующих сальных и потовых желез, возрастает экскреция липидов и хлоридов, изменяются окислительно-восстановительные процессы, изменяется pH кожи, увеличивается интенсивность обменных процессов, повышается содержание нуклеиновых кислот, стимулируются процессы тканевого дыхания и физиологической регенерации.

Изучение гистологических изменений в коже под действие ультразвука показало, что ультразвук с высокой интенсивностью (1-2 Вт/см²) безвозвратно

повреждал структуру кожи и усиливал скорость проникновения веществ. Напротив, ультразвук с низкой интенсивностью (0,1-1 Вт/см²) практически не нарушал целостности кожного покрова, просто способствовал усилению выделения кожного сала из сальных желез для заполнения волосяных фолликул [25]. В результате этого трансфолликулярные пути оказываются заблокированными для прохождения гидрофильных молекул, таких как маннитол и сахароза. В результате проведенных исследований было показано, что трансфолликулярные пути отвечают за проникновение гидрофильных молекул, и практически не влияют на проникновение липофильных соединений [26].

При исследовании фонофореза и для оптимизации достижения желаемого эффекта необходимо учитывать такие параметры как частота, интенсивность, тип контактной среды и время [27, 28].

В медицине используется ультразвук с различной частотой:

- диагностический ультразвук (от 2 до 10 МГц)
- терапевтический ультразвук (от 0,7 до 3 МГц)
- низкочастотный ультразвук (от 5 до 100 кГц)

Частота ультразвука, наиболее часто используемого для фонофореза, находится в пределах от 20 кГц до 10 МГц, при этом не наблюдается четкой корреляции между частотой и эффектом усиления чрезкожной проницаемости, однако считается, что наиболее оптимальным является ультразвук с частотой от 0,5 до 1,5 МГц [6].

Используемые параметры ультразвука должны определяться исходя из соображений наибольшей эффективности и требований безопасности. Например, предпочтительный диапазон для низкочастотного ультразвука должен находиться между 25 кГц и 3 МГц при интенсивности 0,5-2,0 Вт/см². Используемый диапазон может составлять также 1

МГц при интенсивности 2,0 Вт/см² и времени озвучивания 5-10 мин. Возможно также использование импульсного ультразвука в диапазоне 1,0 МГц и интенсивностью 0,2-0,5 Вт/см², длительность импульса составляла 2,0-20,0 мс и время озвучивания 5-10 мин. При использовании высокочастотного ультразвука в диапазоне 3-16 МГц, интенсивность должна находиться в диапазоне 0,2-1,0 Вт/см² и временем озвучивания 1-20 мин. При использовании частоты 10 МГц, интенсивность должна составлять 0,2 Вт/см² и время озвучивания 5-20 мин. [29].

Положительные результаты были получены при использовании излучателя, генерирующего ультразвук с частотой 1 МГц (в опытах на крысах и морских свинках) [13] и 3 МГц (у людей) [30]. С другой стороны, при использовании ультразвука с частотой 2 МГц не наблюдалось увеличения проникновения салициловой кислоты через кожу морских свинок по сравнению с ультразвуком частотой 10 и 16 МГц и с низкой интенсивностью (0,2 Вт/см²), который является более эффективным для усиления проникновения салициловой кислоты, что подтверждает гипотезу о способности высокочастотного ультразвука увеличивать депо препарата в РС и проницаемость мембран. Глубина проникновения ультразвука в кожу прямо пропорциональна его частоте, следовательно, сочетание высокой частоты ультразвука с его низкой интенсивностью будет приводить к локализации усиливающего эффекта преимущественно в верхних слоях кожи [31]. Этими же исследованиями было показано, что интенсивность 0,35 Вт/см² (частота – 16 МГц) значительно увеличивает температуру кожи. Для уменьшения нагревания можно использовать импульсный излучатель, либо передвигать излучатель по всей обрабатываемой поверхности.

Импульсный ультразвук, мощностью 1 МГц использовался для увеличения трансдермального введения индометацина у крыс [32].

Для эффективной передачи ультра-

звуковой энергии от излучателя к коже важен также правильный выбор передающей среды [33]. Недавно установлено [34-35], что успешное введение инсулина и лидокаина обеспечивается применением ультразвука с частотой 48 и 105 кГц. Обычно при фонофорезе интенсивность используемого ультразвука находится в пределах от 0,2 до 0,6 и от 1,0 до 1,5 Вт/см² [13, 30, 36-37]. В качестве контактной среды используются специальные водные гели, растворы пропиленгликоля в воде [13, 36], минеральное масло или глицерин. Такая контактная среда также может служить резервуаром (донорным раствором) препарата [30, 31].

С помощью ультразвуковой энергии можно вводить микрокапсулированные лекарственные препараты различных фармакотерапевтических групп, такие, как противогрибковые препараты, гормоны, витамины, пептиды, ферменты, антигистаминные и др. [38].

Ультразвук в сочетании с гидрокортизоном применяется при лечении артритов [39-41], учитывая, что он сам по себе обладает терапевтическим эффектом. Такое сочетание приводит к значительному уменьшению боли у 68% пациентов [42]. Позднее сообщалось об успешном введении с помощью ультразвука лидокаина [43], карбокаина [44], фенилбутазона, бензидамина и других нестероидных противовоспалительных препаратов [45-47], антибиотиков (тетрациклин, биомицин, пенициллин) [48-50].

Ультразвук применяется в качестве усилителя проницаемости кожи при использовании кортикостероидов, противовоспалительных препаратов, анальгетиков или анестетиков для оказания местного эффекта [285]. McElnay et al. [51] продемонстрировали способность ультразвука (870 кГц, 2 Вт/см², 5 мин) значительно увеличивать чрезкожную абсорбцию фтороцинолона ацетонида (Synalar gel) из гелевой основы у добровольцев. Другие исследователи, изучавшие абсорбцию этого кортикостероида, пришли к выводу, что абсорбция его незначитель-

на и недостаточна для оказания системного эффекта [52]. Они же показали, что лидокаин хорошо абсорбируется из эвтектической смеси лидокаина с пилокарпином *in vivo* [53]. Как было установлено в этом исследовании, наиболее эффективным оказалось применение импульсного ультразвука (1,5 и 3 МГц, 1,0 Вт/см², 5 мин). При использовании ультразвука (48 кГц, 0,17 Вт/см²) лидокаин быстро абсорбируется из раствора и геля [54]. Лидокаин и дексаметазон хорошо проникают также из совместной композиции на основе геля карбоксиметилцеллюлозы. Композиция содержит 0.4% дексаметазона, 0.1% лидокаина [55].

В опытах *in vitro* была показана возможность применения фонофореза для увеличения чрезкожной проницаемости ибупрофена через человеческую кожу [36], а инулина, физостигмина, салициловой кислоты и D-маннитола – через кожу морских свинок и крыс [13, 31]. Количество проникшего через эпидермис ибупрофена (при применении ультразвука – 1 МГц, 1 Вт/см², 30 мин) было в 15 раз выше по сравнению с количеством, проникшим в условиях пассивной диффузии [36], а по прошествии 4 часов после прекращения действия ультразвука общее проникшее количество составило 90 мкг (30 мкг в случае пассивной диффузии). При повторной обработке ультразвуком количество проникшего препарата увеличилось (110 мкг и 40 мкг соответственно).

Лag-время проникновения инулина и D-маннитола было значительно уменьшено при применении ультразвука (1 МГц, 3-5 мин, 1,5 Вт/см² (постоянный ультразвук) и 3 Вт/см² (импульсный ультразвук)) [13]; подобный же эффект отмечался и в случае салициловой кислоты [31]. Общее количество абсорбированного препарата определялось по содержанию в PC и моче. Потенциальная возможность использования ультразвука для введения препаратов была продемонстрирована на примере индометацина [34] (у крыс) и инсулина [35] (у кроли-

ков с индуцированным диабетом). Применение ультразвука в течение 10 минут (0,25, 0,5 и 0,75 Вт/см²) значительно увеличивало концентрацию индометацина в плазме крови через 1 час после аппликации; мощность 0,75 Вт/см² оказалась наиболее эффективной, при этом температура кожи повышалась с 30 до 42 °С. Надо полагать, что ультразвук низкой частоты (~ 20 кГц) вызывает более значительные нарушения барьерных свойств кожи, чем обычный, терапевтический ультразвук (~ 1 МГц) [20-21], и, следовательно, может использоваться для облегчения трансдермального введения лекарственных препаратов [6].

Было показано, что использование ультразвука низкой частоты (20 КГц) позволяет усиливать трансдермальное введение высокомолекулярных белков, таких как инсулин (6000 Д) и *in vitro* проникновение γ -интерферона (17000 Д) и эритропоэтина (48000 Д) [56].

Использование ультразвука с низкой частотой (20 кГц, 125 мВт/см²) увеличивает чрезкожное проникновение веществ в 1000 раз сильнее, по сравнению с применением терапевтического ультразвука (частота: 1-3 МГц и интенсивность: 0-2 Вт/см²). Ими были исследовано проникновение таких веществ как эстрадиол, салициловая кислота, кортикостерон, сахароза, альдостерон и бутанол через трупную человеческую кожу. Низкочастотный ультразвук не вызывал долгосрочную потерю барьерных свойств кожи как *in vitro* так и *in vivo* [57]. Возможно низкочастотный ультразвук усиливает проникновение веществ, благодаря образованию гидрофильных каналов в роговом слое, образовавшихся вследствие кавитационных процессов [58].

Кавитация, по-видимому, является преобладающим механизмом, с помощью которого ультразвук с низкой частотой усиливает проникающую способность кожи и, вероятно, усиливает проникновение полярных макромолекул типа инсулина, интерферона и эритропоэтина через человеческую кожу *in vitro* [59]. На

сегодняшний день создано устройство MicroPod для введения инсулина через неповрежденную кожу человека, предназначенное для лечения диабета у людей [60].

Влияние ультразвука на физиологически активные молекулы

Для успешного введения лекарственных препаратов с помощью ультразвуковой энергии, необходимо убедиться, что при этом не происходит изменение свойств самой молекулы вещества.

В большинстве случаев воздействие ультразвука не вызывает изменений химической структуры молекул лекарств. Не было обнаружено индуцированной ультразвуком дегградации бензойной кислоты, гидрокортизона [61] и инсулина [62]. С другой стороны, было показано, что додецилбензилсульфонат и додецилсульфат натрия под действием ультразвука с частотой 304 кГц подвергались разрушению (бензолное кольцо и алкильные цепи) [63].

Ультразвуковые волны инактивируют ферменты, гормоны, повышают активность инсулина, вызывают расщепление гликогена, осуществляют деполимеризацию гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, а значит, вызывают гидратацию дермы.

Даже широко используемый в клинике терапевтический ультразвук оказывает значительное воздействие на ферментативную активность. Было показано, что озвучивание контактной среды, содержащей различные протеолитические ферменты ультразвуком интенсивностью 0,05-1 Вт/см² в течение 15 минут оказывает различное действие на активность ферментов. Так происходит снижение активности асперазы - на 9%, трипсина - на 14%, химотрипсина на 22%, лекозима - на 90%, протеазы С - на 16%, металлопротеазы - на 9,3%. Что касается щелочной протеазы и террилитина, то ультразвук данной интенсивности не оказывал воздействия на их активность. Можно предположить, что снижение фер-

ментативной активности зависит также и от степени очистки ферментативных препаратов. Хорошо очищенные препараты (лекозим и химотрипсин) подвергались более сильному воздействию, по сравнению с менее очищенными, и, следовательно, более стабильными препаратами [64].

Исследование ферментов плазмы крови животных и человека, таких как креатинкиназа, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа показало, что ультразвуковое воздействие интенсивностью 1 Вт/см² на креатинкиназу крови кроликов показали, что каталитическая активность креатинкиназы увеличивалась при воздействии частот 2 - 3 Гц и 7 - 8 Гц и достигала величины 40 - 80 % для этих частот модуляции. При интенсивности ультразвука 0,7 Вт/см² было отмечено повышение активности щелочной фосфатазы плазмы крови крысы на 35 - 75% в интервалах 310 - 360 Гц. Прямо противоположные эффекты для щелочной фосфатазы в плазме крови крысы наблюдались при дальнейшем уменьшении интенсивности до 0,2 Вт/см². В этом случае происходило угнетение ферментативной активности на 35 - 40%. При воздействии модулированным ультразвуком в диапазоне частот модуляции 300 - 400 Гц (интенсивность 0,7 Вт/см², несущая частота 0,88 МГц) на ЛДГ наблюдается общая активация фермента с максимумами при 310 - 320 Гц (70%), при 350 Гц (36%) и при 400 Гц (120%). [65].

Литература

1. Кравченко И.А., Андронати С.А., Ларионов В.Б. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов. – Одесса: Астропринт, 2002. – 224 с
2. Головенко Н.Я, Кравченко И.А. Биохимическая фармакология пролекарств. – Одесса: Экология, 2007. – 360 с
3. N.B. Smith Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery // International Journal of Nanomedicine. – 2007. – v.2, N4. – P. 585-594
4. Lutz H., Meudt R. Manual of Ultrasound. Springer-Verlag, Berlin, 1984.-P.4.
5. Bartrum K.J., Crow H.C. Gray-Scale Ultrasound: A Manual for Physicians and Technical Personnel. Saunders W.B., Philadelphia. 1977.
6. Camel E. Ultrasound. In: Smith E., Maibach H. (Eds.) // Percutaneous Penetration Enhancement. CRC Press.-1995.-P.369.
7. Kost J., Langer R. International Patent Appl. No. PCT/US87/01546.-1988.
8. Lipkovker. Ultrasonic transdermal drug delivery system // Patent USA N 5421816. – 1995
9. Hughes D.E. The interaction of ultrasound with cells. // In Proc. Workshop Interaction of Ultrasound and Biological Tissues. Reid J.M., Sikov M. R. (Eds.).-1972.-P.61.
10. Hill C.R. The interaction of ultrasound with cells. // In Proc. Workshop Interaction of Ultrasound and Biological Tissues. Reid J.M., Sikov M. R. (Eds.).-1972.-P.57.
11. Haar G.R., Daniels S. Evidence for ultrasonically induced cavitation in vivo. / / Phys. Med. Biol.-1981.-v.26.-P.1145.
12. Williams A.R. Ultrasound: Biological Effects and Potential Hazards. Academic Press, New York.-1983
13. Levy D., Kost J., Meshulam Y, et al. Effect of ultrasound on transdermal drug delivery to rats and guinea pigs. // J. Clin. Invest.-1989.-v.83.-P.2074.
14. Kost J., Machluf M. Langer R. Effect of ultrasound on skin permeability. // Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.-1989.-v.16.-P.294.
15. Kost J. Ultrasound for controlled delivery of therapeutic. // Clin. Mater.-1993.-v.13.-P.155
16. Nishimura et al. Ultrasonic cosmetic treatment device // Patent USA № 6176840. – 2001
17. Rowe et al. Ultrasound enhancement of transdermal transport // Patent USA № 6491657.- 2002.

18. Cameroy B.M. Ultrasound enhanced local anaesthesia. // Am. J. Orthoped.-1966.-v.8.-P.47.
19. McDaniel. Ultrasound enhancement of percutaneous drug absorption // Patent USA № 6030374 . – 2000
20. Mitragotri et al. Method and apparatus for producing homogenous cavitation to enhance transdermal transport // Patent USA № 6620123. – 2003
21. Mitragotri S. et al. A mechanistic study of ultrasonically enhanced transdermal drug delivery. // J. Pharm. Sci.-1995.-v.84.-P.697.
22. Menon G. et al. High-frequency sonophoresis: permeation pathways and structural basis for enhanced permeability. // Skin Pharmacol.-1994.-№7.-P.130
23. L. A. Crum, "Acoustic cavitation," in Proc Ultrasonics Symp. 1 (1982) P. 1–11.
24. F.P. Curra, L.A.Crumm. Therapeutic ultrasound: Surgery and drug delivery // Acoust.Sci& Tech. – 2003. – v.24, N6. – P.343-348
25. Weimann et al. Method and apparatus for in-vivo transdermal and/or intradermal delivery of drugs by sonoporation Patent USA N 6487447. – 2002
26. Meidan V.M., Docker M., Walmsley A.D. Low intensity ultrasound as a probe to elucidate the relative follicular contribution to total transdermal absorption. // Pharm. Res.-1998.-v.15.-P.185
27. Bommannan et al. Ultrasound-enhanced delivery of materials into and through the skin // Patent USA № 5323769. - 1994
28. Rowe et al. Ultrasound enhancement of transdermal transport // Patent USA № 6234990. - 2001
29. McDaniel. Ultrasound enhancement of percutaneous drug absorption. // Patent USA № 7004933. - 2006
30. Benson H.A.E., McElnay J.C., Harland R. et al. Influence of ultrasound on the percutaneous absorption of nicotinate esters. // Pharm. Res.-1991.-v.8.-P.204.
31. Bommannan D., Okuyama H., Stauffer P. et al. Sonophoresis. I. The use of high-frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. // Pharm. Res.-1992.-v. 9.-P.559.
32. Asano J, Suisha F, Takada M, et al. 1997. Effect of pulsed output ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats // Biol Pharm Bull – 1997. – v.20. – P. 288–91.
33. Kost et al. Sonophoretic enhanced transdermal transport // Patent USA N 6190315. – 2001
34. Miyazaki S., Mizuoka H., Oda M. et al. External control of drug release and penetration enhancement of the transdermal absorption of indomethacin by ultrasound irradiation. // J. Pharm. Pharmacol.-1991.-v.43.-P.115.
35. Tachibana K., Transdermal delivery of insulin to alloxan-diabetic rabbits by ultrasound exposure. // Pharm. Res.-1992.-v.9.-P.952.
36. Brucks R., Nanavaty M., Jung D. The effect of ultrasound on the in vivo penetration of ibuprofen through human epidermis. // Pharm. Res.-1989.-v.6.-P.697.
37. McElnay J.C Kennedy T.A., Hariand R. The influence of ultrasound on the percutaneous absorption of fluocinolone acetonide. // Int. J. Pharm.-1987.-v.40.-P.105.
38. Weimann Method and apparatus for intradermal incorporation of microparticles containing encapsulated drugs using low frequency ultrasound United States Patent 6,712,805 March 30, 2004
39. Aldes J.H., Jadeson W.J., Crahinski S. A new approach to the treatment of subdeltoid bursitis. // Am.J.Phys.Med.-1954.-v.33.-P.79.
40. Belts E.A., Bondarenko M.M. The use of ultrasound and phonophoresis with hydrocortisone in chronic psoriasis. // Vestn. Dermatol. Venerol.-1971.-v.45.-P.70.

41. Попов Н.Д., Кудряшов В.В., Приступа Л.Ф. Уровень 17-гидроксикортикостероидов в крови и кожи кроликов в течение фонофореза гидрокортизона. // Вопросы Курортологии, Физиотерапии и Лечебной физкультуры.-1970.-вып.35.-С.295.
42. Newman M.L., Kill M., Frampton G. Effects of ultrasound and combined with hydrocortisone injections by needle or hypospray. // Am. J. Phys. Med.-1958.-v.37.-P.206.
43. Novak E.J., Experimental transmission of lidocaine through intact skin by ultrasound. // Arch. Phys. Med. Rehab.-1964.-v.45.-P.1231.
44. Cameroy B.M. Ultrasound enhanced local anaesthesia. // Am. J. Orthoped.-1966.-v.8.-P.47.
45. Brondolo W. Phenylbutazone with ultrasonics in some cases of arthrosynovitis of the knee. // Arch. Ortop.-1960.-v.73.-P.532.
46. Famaey J.P. Sonophoresis with non-steroidal anti-inflammatory drugs. A survey of the problem. // J. Belg. Rhumatol. Med. Phys.-1975.-v.30.-P.129.
47. Chatterjee D.B. A double blind clinical study with benzydamine 3% cream on soft tissue injuries in on occupational health center. // J. Int. Med. Res.-1977.-v.5.-P.450.
48. Parikov V.A. Injection of tetracycline into the tissues of cow udders by ultrasonics. // Veterinaria.-1966.-v.41.-P.88.
49. Dynnik T.K. Use of antibiotic phonophoresis in purulent inflammatory skin disease. // Vrach. Delo.-1977.-P.115.
50. Indkevich P.A. Experience in the treatment of hidradenitis with biomycin phonophoresis. // Vestn. Dermatol. Venerol.-1971.-v.44.-P.75.
51. McElnay J.C Kennedy T.A., Hariand R. The influence of ultrasound on the percutaneous absorption of fluocinolone acetonide. // Int. J. Pharm.-1987.-v.40.-P.105.
52. Barry B.W., Woodford R.K Comparative bioavailability of proprietary topical corticosteroid preparations: vasoconstrictor essays on thirty creams and gels. // Br. J. Dermatol.-1974.-v.91.-P.323
53. Benson H.A.E., McElnay J.C., Harland R. Phonophoresis of lignocaine and prilocaine from Emla* cream. // Int. J. Pharm.-1988.-v.44.-P.65.
54. Tachibana K., Tachibana S. Use of ultrasound to enhance the local anesthetic effect of topically applied aqueous lidocaine. // Anesthesiology.-1993.-v.78.-P.1091.
55. Ben-Amoz Ultrasonic transdermal application of steroid compositions// Patent USA № 4866050. -1989
56. Mitragotri et al. Transdermal delivery of encapsulated drugs Patent USA N 5814599. – 1998
57. Weimann. Intradermal incorporation of microparticles containing encapsulated drugs using low frequency ultrasound Patent USA № 7232431. – 2007
58. Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. // Pharm. Res.-1996.-v.13.-№3.-P.411.
59. Mitragotri S. et al. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. // Science.-1995.- v.269.- P.850.
60. Eppstein J.A., Delcer H.K., Hatch M.R. Insulin infusion with Micropor? peptide and protein delivery system. // Altea Development Corporation.-2000.
61. Julian T.N., Zenter G.M. Ultrasonically mediated solute permeation through polymer barrier. // J. Pharm. Pharmacol.-1986.-v.38.-P.871.
62. Kost J., Leong K., Langer R. Ultrasound-enhanced polymer degradation and release of incorporated substances. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.-1989.-v.86.-P.7663.
63. Hagiwara S. Decomposition of anionic surface active agents by ultrasonic waves in aqueous solution. // Kyoto Furitsu Daigaku Gakujutsu Hokoku: Rigaku,

Seikatsu Kagaku. - 1972. -v.23. -P.49.

64. Кравченко И.А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. Астропринт. Одесса. -2000.
65. Пашовкин Т.Н., Глазунов А.Л., Пахотин П.И., Шильников Г.В., Жадина С.Д. Влияние амплитудно-модулированного ультразвука на нейрональную активность *in vitro* и *in vivo* // II съезд биофизиков России. Тезисы. М., 1999.

Резюме

**УЛЬТРАЗВУК В ПОСИЛЕННІ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

*Кравченко І.А. Михайлова Т.В.
Скипа М.І.*

Для посилення трансдермального введення лікарських препаратів використовується низка неінвазивних методів, таких як хімічні посилювачі, ліпосоми, електрофорез, електропорація та ультразвук. Трансдермальне введення лікарських препаратів за допомогою ультразвука має певні переваги перед традиційними методами введення, часто інвазивними та болючими. Аналіз літератури показав, що ультразвукова технологія має

великий потенціал для неінвазивного введення лікарських препаратів.

Ключеві слова: ультразвук, трансдермальне введення, посилення крізьшкірної проникності

Summary

**ULTRASOUND IN THE ENHANCER
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY**

*Kravchenko I.A., Mikhailova T.V.,
Skipa M.I.*

Several noninvasive methods use for transdermal drug delivery. These include chemical enhancers, liposomes, iontophoresis, electroporation, and ultrasound. Ultrasound enhanced transdermal drug delivery offers advantages over traditional drug delivery methods which are often invasive and painful. A broad review of the transdermal ultrasound drug delivery literature has shown that this technology offers promising potential for noninvasive drug administration.

Key words: ultrasound, transdermal drug delivery, enhancer transdermal delivery

*Впервые поступила в редакцию 20.09.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

**Гигиена и профилактическая
медицина на транспорте**

**Hygiene and Preventive
Medicine on transport**

УДК 61(091)

**ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ САНЕПІДСЛУЖБИ НА ВОДНОМУ
ТРАНСПОРТІ ДНІПРОВСЬКОГО БАСЕЙНУ**

*Коваль О.О., Пожар А.І., Мироненко У.П., Марушкевич І.І.
Дніпровська басейнова санепідстанція, м. Київ*

Ключові слова: історія, Дніпровський басейн, санепідслужба

Перша частина історії становлення санепідслужби на водному транспорті Дніпровського басейну в період з 1902 по 1980 рік включно описана авторами і опублікована в журналі "Актуальні проблеми транспортної медицини" № 2, 2005 р. м. Одеса.

Продовжуючи історію становлення, слід відмітити, що великими зусиллями головного лікаря Басейнової санепідстанції МОЗ УРСР Дучинського Б.М. в 1980 році було закінчене проектування будинку басейнової СЕС в м. Києві по вул. Оболонська, № 12. Проект буд-