

УДК 615.84:615.032

**Паньков С.Б.**Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**Терещенко М.Ф.**Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**ЗАЛЕЖНІСТЬ ПАРАМЕТРІВ ПРОНИКНЕННЯ  
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У БІОЛОГІЧНУ ТКАНИНУ  
ВІД ДІЇ УЛЬТРАЗВУКОВИХ КОЛИВАНЬ РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ**

*У статті досліджується ефективність впливу інтенсивності ультразвукових коливань на швидкість та глибину трансдермальної (черезшкірної) доставки фармацевтичних препаратів у біологічний об'єкт.*

**Ключові слова:** ультразвук, трансдермальне введення препаратів, ультрафонофорез, проникність шкіри, підсилювачі шкірної проникності.

**Постановка проблеми.** Із початком третього тисячоліття науковці та лікарі в галузі біомедицинської інженерії все більшу увагу почали звертати на інвазійні технології трансдермального введення лікарських препаратів в організм людини.

Поштовою для цього стали застарілі довготривалі методики введення лікарських засобів, які застосовуються в медичних закладах нашої країни, які загрожують суттєвими недоліками та неефективною дією організму пацієнта. Найбільш популярними й застосовуваними сьогодні є такі: при парентеральному шляху введення – ін'єкційний спосіб (внутрішньовенний, внутрішньо-м'язовий, підшкірний), а при енттеральному – оральний спосіб (введення ліків в організм шляхом проковтування).

До суттєвих недоліків ін'єкційного способу належить можливе інфікування і повітряна емболія за умов неправильної техніки, пошкодження судинно-нервових пучків під час виконання ін'єкції, неможливість видалити введений препарат, якщо необхідне припинення лікування. Оральний спосіб введення має такі недоліки: лікарський засіб може викликати виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, повільне надходження діючої лікарської речовини в системний кровотік, коливання значень швидкості всмоктування, яка залежить від наявності їжі в шлунково-кишковому тракті, на прийнятті всередину лікарські засоби впливають ферменти шлунка і кишкового соку, метаболічні ферментні системи печінки руйнують частину речовини ще до того, як воно проникне в системний кровотік [1].

Завдяки науковим дослідженням біофізичних особливостей поверхневих шарів шкіри під час

дії різних фізичних чинників та досконалості сучасних медичних апаратів появилася можливість доставляти активні субстанції через шкіряні покрови рогового шару, епідермісу, дерми, досягаючи значного проникнення в глибинні шари тканини з не меншою ефективністю, ніж у разі ін'єкцій за допомогою шприца [2].

Застосування неінвазійних методів трансдермального введення речовин збільшує ефективність дії деяких фармацевтичних препаратів (далі – ФП) і, як наслідок, дозволяє знизити дозування, що особливо важливо під час лікування пацієнтів з індивідуальними відмінностями або рідкими захворюваннями. Використання цих методів зумовлює відсутність подразнюючої дії на травну систему, тому знижується ризик появи ускладнень, пов'язаних із патологією шлунково-кишкового тракту. До того ж у цьому способі введення лікарської речовини вдається нівелювати детоксикаційну функцію печінки [3].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Процес визначення проникності фармацевтичних препаратів у біологічний об'єкт за умов фізичного підсилення різними полями та сигналами досліджували наукові школи США, Європейського Союзу, України, Росії, Білорусії та такі дослідники, як В.С. Улащик, Е.Г. Амброзевич, А.А. Чиркин, І.А. Кравченко, Nishimura, Rowe, J. Kost, Mc Daniel, S. Mitragotri, Weimann, S. Tokumoto, С. Cochhar та інші [3; 4; 5; 8; 16].

Аналіз об'єктів інтелектуальної власності та літературних джерел показав, що ультразвукова технологія має великий потенціал для неінвазивного введення лікарських препаратів. За умов

впливу ультразвуку (далі – УЗ) підвищується проникність шкіри, посилюється екскреторна активність, збільшується кількість функціонуючих сальних і потових залоз, змінюється значення кислотності рН шкіри. Під час вивчення гістологічних змін шкіри було виявлено, що УЗ високої інтенсивності (1–2 Вт/см<sup>2</sup>) підсилює проникнення речовин, необоротно міняючи структуру шкіри, тоді як УЗ низької інтенсивності (0,1–1 Вт / см<sup>2</sup>) сприяє посиленню екскреції ліпідів [4]. Крім інтенсивності, мають значення такі параметри УЗ, як частота, форма коливань і час впливу.

Ультразвук, який можна характеризувати механічними коливаннями, частота яких становить більше 20 кГц, використовується для зниження бар'єрно-захисних властивостей шкіри та для полегшення трансдермального введення ФП. Методика ультрафонофорезу збільшує об'єм введення ФП за допомогою комбінації теплових, фізико-хімічних та механічних факторів у структурі шкіри. Доведено, що використання ультразвуку з низькою частотою (20 кГц) збільшує крізьшкірне проникнення речовин у декілька порядків (порівняно із застосуванням терапевтичного ультразвуку (1–3 МГц)). Різновидом цієї методики є приклад комбінації ультразвуку з низьким дозованим вакуумним впливом, що забезпечує більш ефективний результат [5].

**Постановка завдання.** Сьогодні використовуються велика кількість методик, для подолання бар'єрних властивостей шкіри та вдосконалення методів неінвазивного введення лікарських препаратів [6]. Перспективним напрямом трансдермального введення лікарських препаратів та подальшого його розвитку є визначення впливу параметрів акустичних сигналів на підвищення трансдермального дозування фармацевтичних препаратів. Технології неінвазивного введення лікарських препаратів у біологічний об'єкт дуже актуальні, зважаючи на відсутність подразнюючої дії на травну систему, зниження ризику появи ускладнень, скорочення термінів лікування.

Ефективність такого підходу була показана попередніми дослідниками, але системи доставки лікарського засобу, що використовують метод ультрафонофорезу та прямого впливу ультразвуку в зоні введення ФП, все ще знаходяться не на належному рівні розвитку, їх розробленню і дослідженню приділено недостатньо уваги, що потребує подальших теоретичних й експериментальних досліджень.

Тому завданням роботи є експериментальне дослідження ефективності дії ультразвукових

коливань різної інтенсивності, частоти та форми сигналу на глибину проникнення фармацевтичних препаратів протягом часу. Це дозволить контролювати та передбачати час введення лікарського засобу, його проникнення в глибокі шари тканини, створення високої концентрації препарату в заданій локальній зоні. При цьому підвищиться ефективність лікування, коли потрібно депонувати препарат для його пролонгованої дії, наприклад, під час болю в суглобах або хребті.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Ключовою проблемою трансдермальної доставки є труднощі під час проникнення ФП через шкіру. На підставі інформації про будову шкірного покриву можна зробити висновок, що трансдермальна доставка буде ефективною за умови, якщо ФП, подолавши епідерміс, надійде в достатній кількості в дерму, де розташовані капіляри кровеносних судин.

Трансдермальні терапевтичні системи (далі – ТТС) – це лікарські форми нового покоління, призначені для безперервного подання ліків у системний кровообіг крізь неушкоджений шкіряний покрив упродовж тривалого часу із заздалегідь заданою швидкістю [5].

Фармацевтичний препарат проникає в організм людини крізь кератиновий (роговий) шар шкіри шляхом абсорбції, частково крізь волосяні фолікули і сальні залози, розчиняючись у воді і жирах. Неушкоджений кератиновий шар виступає депо, з якого лікарські речовини проникають глибоко в шкіру. Таким чином, всі ТТС працюють за принципом пасивної дифузії. Біологічно-активні сполуки проникають крізь шкіру або слизові оболонки завдяки градієнту концентрації з обох боків напівпроникної мембрани, якою у такому разі виступає шкіра.

Доставка лікарських речовин через шкіру для лікування системних захворювань вимагає застосування хімічних речовин або будь-яких зовнішніх (фізичних) факторів, що підсилюють проникнення через шкірні шари ліків в незмінному вигляді за рахунок зниження бар'єрних властивостей шкіри або шляхом хімічної модифікації молекули [4; 9].

Хімічними підсилювачами проникності можна використовувати такі класи речовин на предмет посилення проникності: воду, вуглеводи, спирти, кислоти, ефіри, алкілові аміноєфіри, амідні, аміни, сульфоксиди, терпени, стероїди, діоксани. Крім хімічних речовин, для посилення проникності шкіри можуть використовуватися ліпосоми і етосоми. До фізичних факторів підсилення проникності ФП у

шкіру належить пряма чи опосередкована дія ультразвуку, електричного струму та поля – електрофорез та електропорація, дія магнітного поля, світлового променя, теплова дія та інше [7; 10].

Імовірність переміщення ліків у зоні дії ультразвукових хвиль впливає і з фізичних властивостей самого фактора. Одним із важливих компонентів в механізмі біологічної дії ультразвуку є утворення мікропотоків усередині клітин. Сутність явища полягає в тому, що в мікроскопічному об'ємі клітин з'являються акустичні потоки, що призводять до переміщення внутрішньоклітинних утворень і зміни просторової орієнтації. Ці зміни підвищують функціональну активність клітини і чутливість її до фізичних і хімічних факторів. Тому за умов спільного застосування ліків й ультразвуку можна очікувати посилення лікувального ефекту внаслідок інтегральної дії.

Одним з основних фізико-хімічних явищ, властивих ультразвуку під час ультрафонофорезу, є ультразвуковий капілярний ефект. Сутність його полягає в тому, що ультразвук здатний за певних умов різко збільшувати переміщення рідини в капілярах. Оскільки шкіра за своєю будовою належить до капілярно-пористим тіл, то цей ефект також можна вважати позитивним складником використання ультразвуку для лікарського ультрафонофорезу [15].

Збільшення проникності шкіри і клітинних мембран, посилення дифузійних процесів під впливом ультразвукових коливань поряд з активацією в організмі фізіологічних процесів стали підставою до використання ультразвуку для введення та підвищення проникності лікарських речовин через неушкоджену шкіру і слизові оболонки.

Механізм проникнення хімічних речовин через шкіру залишається маловивченим процесом, що пов'язано зі складною морфологічною будовою шкіри, різноманітними її функціями і фізико-хімічними особливостями проникаючої речовини. Проникнення речовин через шкіру є особливим випадком проникності мембран, оскільки шкіру можна вважати різновидом комплексу мембранної структури, що включає і мономолекулярні шари, і товсті шари різних клітин, і міжклітинні простори, наповнені складним матеріалом.

Проникнення речовин через шкіру здійснюється за рахунок механізмів клітинних мембран (проста дифузія, перенесення речовини з розчинником, дифузія обмежена мембранним зарядом, дифузія обмежена ліпідним бар'єром, обмінна дифузія, активний транспортний процес, піноцитоз, фагоцитоз) .

Речовина, розчинена у воді, проходить через спори кліткової мембрани зовні всередину клітини. При цьому вона не реагує з іншими молекулами, а її рух прямує до концентраційного градієнта. Швидкість простої дифузії залежить від температури, природи розчинених речовин і її ліпідної розчинності. Швидкість дифузії описується рівнянням (1), запропонованим фізіологом А. Фіком [8]:

$$\frac{d_m}{d_t} = -D \cdot s \cdot \lim_{l \rightarrow 0} \frac{C_1 - C_2}{L} \quad (1)$$

де  $D$  – коефіцієнт дифузії;  $s$  – площа мембрани;  $L$  – товщина мембрани;  $C_1$  і  $C_2$  – концентрація речовини по сторонах мембрани.

Р. Трегар, узагальнивши численні дані літератури, дійшов висновку, що проникнення (всмоктування) речовини через шкіру відбувається за законом Фіка і може бути виражено таким рівнянням (2) [8]:

$$J_s = \frac{K_m \cdot D_m}{\delta} \cdot \Delta C_s \quad (2)$$

де  $J_s$  – притік;  $K_m$  – коефіцієнт розподілу речовини між мембраною і розчинником;  $D_m$  – константа дифузії для розчиненої речовини в мембрані;  $\delta$  – товщина мембрани.

При цьому наголошується, що роговий шар є порівняно товстою мембраною. Товщина і коефіцієнт розподілу можуть бути визначені експериментально [9].

Нами досліджувалась математична модель взаємодії ультразвуку з біологічною тканиною [10]. Установлено залежність товщини  $l(\tau)$  мембрани від  $t$  – час дифузії в мембрані (еквівалентна часу випромінювання),  $\tau$  – стала часу для мембрани; дифузійний потенціал  $E$  – еквівалентного енергії випромінювання, сталої Фарадея  $F$ , універсальної газової сталої  $R$ , температури  $T$  ( $\tau$ ), потенціалів концентрації іонів  $u_k$ ,  $u_a$  [11]:

$$l(\tau) = -\frac{\tau}{t} \cdot \ln(1 - \exp(\frac{-E \cdot F}{R \cdot T(\tau)} \cdot \frac{u_k + u_a}{u_k - u_a})) \quad (3)$$

Так, контролюючи значення температури біологічної тканини  $T(\tau)$  можна прогнозувати товщину мембрани  $l(\tau)$ , а по її значенню визначати проникність речовин у клітину [12]. Таким чином, можливо відслідковувати значення часу випромінювання нормованих параметрів ультразвуку (за умов незмінної частоти та інтенсивності УЗ хвилі) потрібні для досягнення максимально допустимого ефекту, приймаючи за реакцію клітини зміну проникності мембрани [13]. Для порівняння з впливом ультразвуку на проникність ФП у шкіру досліджувалась і залежність глибини проникнення препаратів у біологічну тканину від частоти і часу впливу при імпульсному електрофорезі [14].

Перспективним напрямом діагностики та медико-біологічних досліджень проникності біологічної тканини є вимір залежності глибини проникнення фармакологічних препаратів у біотканини від параметрів (частота, інтенсивність, час дії) ультразвукових коливань [15]. В основу досліджень покладено завдання створення вимірювальної системи й алгоритму знаходження найбільш оптимальних параметрів ультразвукових коливань, для забезпечення необхідної глибини і швидкості проникнення фармакологічного препарату в біологічну тканину, забезпечення найбільшої ефективності лікувального ефекту.

Метою експерименту було: 1) визначити залежність від параметрів впливу ультразвукових коливань на проникнення і розповсюдження різних фармакологічних препаратів у біологічне середовище (далі – БО); 2) дослідити вплив дії ультразвуку на зміну електричного опору біологічного об'єкту.

Поставлене завдання експерименту вирішена шляхом установлення закономірності глибини і швидкості проникнення лікувального препарату в біологічну тканину залежно від параметрів та форми ультразвукових коливань. У процесі виконання цього дослідження проведено низку експериментів на біологічній (сало свині) тканині з використанням різних фармакологічних препаратів різного кольору (наприклад, розчини йоду і діамантової зелені  $C_{27}H_{34}N_2O_4S$ , перманганату калію  $KMnO_4$  і ін.), з використанням експериментальної установки, схема якої наведена на рис. 1.

Генератором ультразвукових коливань для цього дослідження було обрано фізіотерапевтичний апарат («УЗТ-1.01-Ф»), який забезпечує генерування сигналу в синусоїдальному, імпульсному та неперервному режимі з регулюванням інтенсивності та часу дії на біологічний об'єкт (далі – БО). Після проведення експерименту здій-

снено заморожування дослідних зразків сала і виконання зрізів. За розмірами і глибиною проникнення плями фармакологічного препарату побудовані відповідні графіки залежності глибини проникнення препаратів у БО від інтенсивності УЗК і часу впливу.

Структурна схема експерименту зображено на рис. 1.



Рис. 1. Структурна схема експерименту

Досліджуваним зразком було обрано жирову тканину свині. Із метою максимального наближення стану цього біологічного зразка до стану живої біотканини протягом 30 хвилин зразки оброблялися в розчині  $NaCl$  0,9% (фізіологічний розчин). Після цього наноситься по 1 краплі препаратів на БО. Далі встановлюються відповідні параметри та форма ультразвукових коливань і час роботи апарату. На БО закріплюється ультразвуковий випромінювач. Після витримки заданого часу і проведення експерименту виконується заморожування дослідних зразків, проводяться відповідні зрізи після чого вимірюються розміри плями препарату і глибина проникнення.

Під час виконання цього експерименту було отримано такі результати (рис. 2).

Під час експерименту з визначенням електричного опору БО було проведено серію з п'яти дослідів по три виміри кожного.

Перша фаза експерименту: БО був у натуральному середовищі (без занурення в розчин  $NaCl$ ) та без впливу на нього ультразвукових коливань (УЗК).

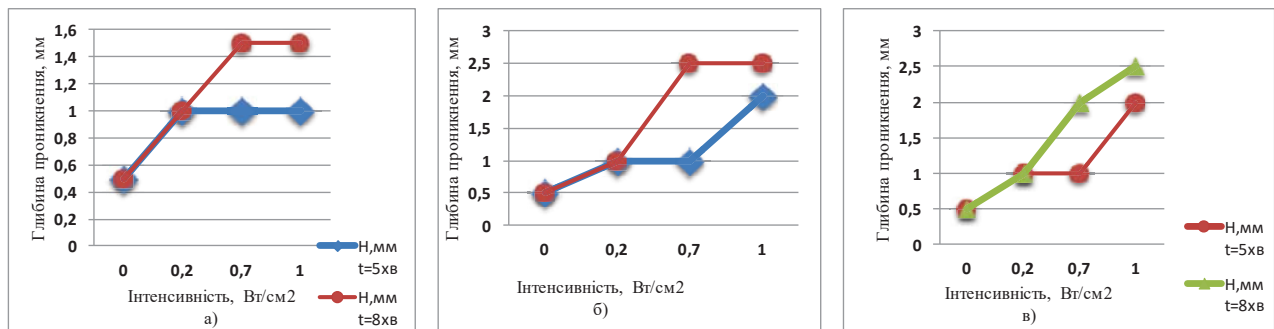


Рис. 2. Залежність глибини проникнення від інтенсивності УЗК: а) йоду; б) перманганат калію; в) брильянтової зелені



Результати експерименту

| Експериментальна складова |                        |                                      | № виміру              |    |    | Середні значення вимірювання, кОм |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----|----|-----------------------------------|
| БО в натуральному вигляді | БО в розчині 0,9% NaCl |                                      | 1                     | 2  | 3  |                                   |
|                           |                        | Інтенсивність УЗ, Вт/см <sup>2</sup> | Результат виміру, кОм |    |    |                                   |
| ТАК                       | без впливу УЗ          | -                                    | 92                    | 89 | 93 | 91,33                             |
| НІ                        | без впливу УЗ          | -                                    | 66                    | 70 | 67 | 67,66                             |
| Ні                        | -                      | 0,2                                  | 55                    | 51 | 56 | 54                                |
| НІ                        | -                      | 0,7                                  | 38                    | 45 | 34 | 39                                |
| НІ                        | -                      | 1                                    | 40                    | 27 | 36 | 34,33                             |

Друга фаза експерименту: БО перед вимірами був занурений на 15 хвилин у розчин NaCl 0,9%, на яких не дією УЗК.

Третя фаза експерименту: БО перед вимірами був занурений на 15 хвилин у розчин NaCl 0,9%, на який діяли УЗК з інтенсивністю 0,2 Вт/см<sup>2</sup>.

Четверта фаза експерименту: БО перед вимірами був занурений на 15 хвилин у розчин NaCl 0,9%, на який діяли УЗК з інтенсивністю 0,7 Вт/см<sup>2</sup>.

П'ята фаза експерименту: БО перед вимірами був занурений на 15 хвилин у розчин NaCl 0,9%, на який діяли УЗК з інтенсивністю 1 Вт/см<sup>2</sup>.

Результати експерименту наведено в таблиці 1.

Аналізуючи результати, будемо криву залежності імпедансу БО рисунок 3.

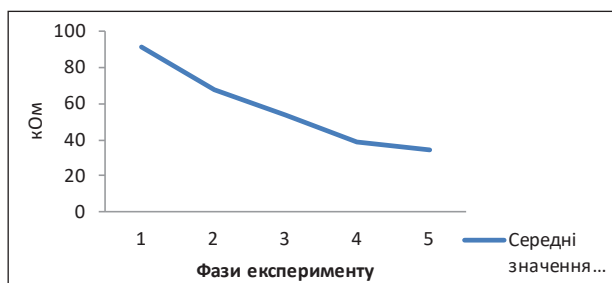


Рис. 3. Графік зміни імпедансу від параметрів УЗК та середовища БО

Порівнюючи отримані дані залежності глибини проникності від інтенсивності УЗК з даними авторів [14], які досліджували залежність глибини проникнення лікарських препаратів (йод та брильянтової зелені) від частоти електричного

струму, можемо спостерігати закономірність, зростання глибини проникнення зі зростанням часу дій фізичного підсилювача.

**Висновки.** Проаналізувавши результати експерименту щодо впливу зміни імпедансу біологічного об'єкта від дії на нього ультразвукових коливань, доходимо висновку, що розчин NaCl, у який занурювали БО задля утворення середовища ближчого до натурального, суттєво впливає на зміну показника рН, який впливає на зміну імпедансу та проникності в цілому. Вплив УЗК показав динаміку і закономірність: чим із більшою інтенсивністю впливаємо на БО, тим імпеданс зменшується.

Під час оцінювання впливу параметрів ультразвукових коливань на проникність фармацевтичних параметрів у біологічну тканину встановлено, що глибина проникності фармацевтичних препаратів залежить від параметрів ультразвуку: підвищення інтенсивності ультразвуку в терапевтичному діапазоні (до 1,0 Вт / см<sup>2</sup>) веде до збільшення глибини проникності; зменшення частоти ультразвуку супроводжується підвищенням його форетичної активності (здатність речовини проникати в шкірні шари) і введенням в організм великої кількості ФП; зі збільшенням тривалості процедури зростає надходження ФП в організм та глибина проникності проходить по експоненціальній залежності; під час використання безперервного синусоїдального режиму озвучування забезпечується введення в організм більшої кількості ФП та супроводжується більшою проникністю, ніж в імпульсному режимі.

#### Список літератури:

1. Конорев М.Р., Крапивко И.И., Рождественский Д.А. Курс лекций по фармакологии. Витебск: ВГМУ, 2013. Т.1. 244 с.
2. Беленькая И.М., Маргулис А.С. Правда и мифы о безыгольной мезотерапии: научный подход. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 3. С. 8–13.
3. Бучинський С.Н. Трансдермальні методи протизапальної терапії у практиці сімейного лікаря. Здоров'я України XXI сторіччя. 2017. № 17. С. 34.

4. Metod and apparatus for in vivo transdermal and/or intradermal delivery of drugs by sonoporation: Patent USA no. 6487447. 2002.
5. Кравченко И.А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. Одесса: Астропринт, 2001. 166 с.
6. Паньков С.Б. Изменение проницаемости биологических тканей при воздействии акустических сигналов. Новые направления развития приборостроения. Междунар. научно-техн. конф молодых учёных и студентов. (Минск, 18–20 апреля 2018 г.), Минск: БНТУ, 2018. С. 76.
7. Терещенко М.Ф., Кравченко А.Ю., Чухраєв М.В., Курлянцева А.Ю. Вплив ультразвуку терапевтичних інтенсивностей на кластерну структуру дистильованої води. Вісник НТУУ «КПІ». Сер. Приладобудування. 2016. № 51 (1). С. 126–131.
8. Улащик В.С. Трансдермальное введение лекарственных веществ и физические факторы: традиции и инновации. Минск: Белар. наука, 2017. 266 с.
9. Терещенко М.Ф., Кирилова А.В. Оцінка впливу ультразвукового сигналу на біологічні тканини. Вісник НТУУ «КПІ». 2010. № 39. С. 130–136.
10. Терещенко М.Ф., Тимчик Г.С., Чухраєв М.В., Кравченко А.Ю. Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: монографія. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2018. 184 с.
11. Терещенко М.Ф., Кирилова А.В. Принципи побудови сучасних ультразвукових терапевтичних апаратів. Вісник НТУУ «КПІ». Сер. Приладобудування. 2010. Вип. 40. С. 137–145
12. Кирилова А.В., Терещенко М.Ф., Тимчик Г.С., Рудик В.Ю. Алгоритм автоматизованого оцінювання впливу ультразвуку на біологічну тканину. Наукові вісті НТУУ «КПІ». 2013. № 5. С. 98–102.
13. Терещенко М.Ф., Кирилова А.В.. Дослідження параметрів впливу ультразвукового сигналу на біологічні структури. Вісник НТУУ «КПІ». Серія «Приладобудування». 2011. № 41. С. 136–143.
14. Терещенко М.Ф., Цапенко В.В., Чухраєв М.В. Дослідження залежності глибини проникнення препаратів у біологічну тканину від частоти і часу впливу при імпульсному електрофорезу. Міжнародний науковий журнал «Інтернаука». 2017. № 4. С. 60–67.,
15. Паньков С.Б., Терещенко Н.Ф.. Эффективность применения ультразвука при транскутанном методе введения лекарственных препаратов. Новые направления развития приборостроения. Междунар. научнотехнич. конф. молодых учёных и студентов. (Минск, 18–20 апреля 2018 г.), Минск: БНТУ, 2018. С.77.
16. Chukhraiev N.V., Vladimirov A.A., L.Vilcahuaman, W. Zukow, Samosyuk N.I., Chukhraieva E., Butskaya L.V. Application of ultrasonic waves, magnetic fields and optical flow in rehabilitation. Kiev, 2017. 3 24 p.

#### **ЗАВИСИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ ОТ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ КОЛЕБАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ**

*В статье исследуется эффективность влияния интенсивности ультразвуковых колебаний на скорость и глубину трансдермальной (черезкожной) доставки лекарственных препаратов в биологический объект.*

**Ключевые слова:** ультразвук, трансдермальное введение препаратов, ультрафонофорез, проницаемость кожи, усилители кожной проницаемости.

#### **DEPENDENCE OF PARAMETERS PENETRATION OF PHARMACOLOGICAL PREPARATIONS IN THE BIOLOGICAL TISSUE FROM ACTION OF ULTRASOUND OSCILLATIONS OF VARIOUS INTENSITY**

*The article investigates the effectiveness of the influence of the intensity of ultrasonic vibrations on the velocity and depth of transdermal (through the skin) delivery of pharmaceutical preparations into a biological object.*

**Key words:** ultrasound, transdermal drug delivery, ultraphonophoresis, skin permeability, skin permeability enhancers.