

О. О. САЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,

Є. В. САЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),

Т. А. ПАЛЬЧЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент,

В. В. СТРАШНИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>), д-р фарм. наук, проф.

Київський національний університет технологій та дизайну

СУЧАСНІ ШЛЯХИ ДОСТАВКИ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: доксицикліну хіклат, доставка лікарських засобів, лікарські форми, пролонгована дія, контрольоване вивільнення

О. О. SALIY (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

Y. V. SACHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),

T. A. PALCHEVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

V. V. STRASHNYI (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>)

Kyiv National University of Technologies and Design

MODERN WAYS OF DOXYCYCLINE DELIVERY AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PHARMACY

Key words: doxycycline hyclate, drug delivery, dosage forms, sustained drug release, controlled release

На сьогодні глобальне зростання резистентності збудників до широко застосованих антибіотиків вимагає повернення до практики використання деяких класичних препаратів зі збереженою активністю, пошук нових шляхів та напрямків доставки антибіотиків до місць розташування мікроорганізмів, що спричинюють захворювання, та застосування антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності [1]. Останнім часом інтенсивно досліджують альтернативні підходи до застосування антибіотиків для лікування інфекційних захворювань [2], а також концепції антибіотичних ад'ювантів, здатних відновлювати антибіотичну активність проти стійких штамів мікроорганізмів [3].

Доксициклін є антибіотиком широкого спектра дії, синтетично отриманий із тетрацикліну та використовується в клінічній практиці більше 40 років [4]. Препарати з доксицикліном добре переносяться організмом, доксициклін діє через пригнічення бактеріальних рибосом. Зазвичай його призначають у дозі 100 мг на добу або двічі на добу. [5]. Доксициклін застосовують для лікування інфекцій сечовивідних, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, він є препаратом першого вибору у разі кліщових захворювань, таких як хвороба Лайма та риккетсійних інфекцій [5, 6]. У період поширення коронавірусної хвороби COVID-19 для початкової терапії пневмонії пероральним антибіотиком першого вибору рекомендують доксициклін, оскільки він є нетрадиційним антибіотиком із встановленим профілем безпеки, потенційною ефективністю щодо вірусних збудників, таких як лихоманка денге та чікунгуя, початкової інфекції, реплікації та системної реакції на тяжкий гострий респіраторний синдром SARS CoV-2 [7, 8].

На українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну хіклату дуже обмежений та представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення [9]. На світовому фармацевтичному ринку зареєстровано лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну, як порошки або ліофілізати для приготування розчину для ін'єкцій, оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані та лікарські форми з відстроченим вивільнен-

ням – таблетки, капсули, гранули, що запобігають поширеним побічним реакціям, таким як розлад шлунково-кишкового тракту або езофагіт [10]. Відмінна абсорбція та розподіл у тканинах роблять його особливо корисним для тяжкохворих порівняно з іншими антибіотиками.

Отже, існує потреба у розробленні нових стратегій доставки антибіотиків, які можуть змінити цілісність зовнішньої мембрани бактерії та/або її проникність, оскільки остання значно обмежує дифузію численних гідрофільних молекул антибіотиків як доксициклін [3]. Завдяки його широкому спектру дії та клінічних застосувань, на теперішній час описано численні дослідження доксицикліну у напрямках як розширення терапевтичної дії, зокрема захворювань, пов'язаних із COVID-19, так і пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних із високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності.

Мета роботи – виконати аналіз сучасних шляхів доставки доксицикліну, визначити перспективи застосування у фармації, узагальнити та систематизувати дані щодо його функціонального призначення у разі розроблення лікарських засобів із заданими фармакотехнологічними параметрами.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту лікарських засобів здійснювали згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [9], класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, далі – ЕМА) станом на квітень 2022 р.

Об'єктами дослідження також слугувала інформація щодо наукових публікацій у мережі інтернет на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу: Web of Science (далі – WoS) Clarivate Analytics, Scopus, PubMed® (платформа посилань на біомедичну літературу). Додатково вивчали наукові публікації і здійснювали пошук із використанням браузеру Медичні предметні рубрики (Medical Subject Headings, далі – MeSH) за ключовими словами: «доксициклін», «доставка лікарських засобів», «новітні лікарські форми». Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Доксициклін (альфа-6-дезокситетрациклін) – напівсинтетичний антибіотик другого покоління тетрациклінів і є похідним окситетрацикліну, був розроблений фахівцями компаній Pfizer і Lederle Laboratories та схвалений FDA в 1967 р. [11]. Структурну формулу доксицикліну наведено на рисунку.

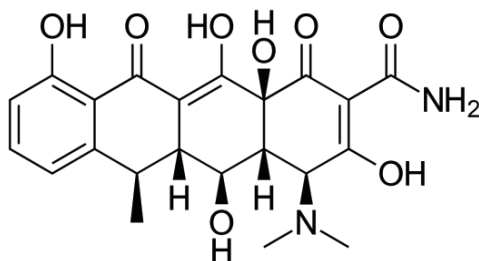


Рис. Структурна формула доксицикліну

Для доксицикліну характерно чотири конденсованих кільця (A, B, C і D) у системі нафтаценкарбоксаміду. Іншими поширеними структурними елементами є диметил-аміногрупа в положенні C₄, амідна група в положенні C₂, система чергування

кето-енолів (позиції C₁₁, C₁₂ і 12 а) і асиметричні вуглеці на з'єднанні кілець А–В. Вищезазначені елементи вважають мінімальним фармакофором (6-дезоксидиметилтетрациклін), необхідним для антимікробної активності молекули [12].

На етапі аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні та за кордоном лікарські засоби, що містять доксициклін, сформовано інформаційний набір даних найменувань лікарських препаратів (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Асортимент зареєстрованих лікарських засобів, що містять доксициклін

Торгова назва	Виробник	Лікарська форма	Дозування
<i>Зареєстровано в Україні</i>			
Доксициклін-Дарниця	ПрАТ «ФФ Дарниця»	Тверді желатинові капсули	100 мг
Доксициклін	ПАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ	Тверді желатинові капсули	100 мг
Доксицикліну гідрохлорид	ТОВ «Харківське ФП "Здоров'я народу"»	Тверді желатинові капсули	100 мг
Доксициклін-Тева	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Таблетки без оболонки	100 мг
Vibramycin D	Pfizer	Таблетки дисперговані	100 мг, 200 мг
<i>Зареєстровано за кордоном</i>			
Vibramycin	Pfizer	Порошок для р-н/ін'єкцій	100 мг
Doxy 100	Fresenius Kabi	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	100 мг, 200 мг
Doxycycline	Mylan Institutional, Zydus	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	100 мг, 200 мг
Доксициклін-Ферейн	ПАТ «Бринцалов-А»	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	100 мг, 200 мг
Юнідокс-Солютаб	Astellas Pharma Europe	Таблетки дисперговані	100 мг
Acticlate	Aqua Pharmaceuticals	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	75, 150 мг
Doryx	Mayne Pharma Group L.	Таблетки з відстроченим вивільненням	50, 75, 100, 150, 200 мг
LymePak	Chartwell Pharmaceuticals	Таблетки з відстроченим вивільненням	100 мг
Doryx	Mayne Pharma Group L.	Гранули з відстроченим вивільненням	75, 100 мг
Vibramycin Cap	Pfizer	Тверді желатинові капсули	100 мг
Monodox	Aqua Pharmaceuticals	Тверді желатинові капсули	50, 75, 100 мг
Doxicip-100	Cipla Limited	Тверді желатинові капсули	100 мг
Oracea	Group Limited	Капсули з відстроченим вивільненням	40 мг
Vibramycin	Pfizer	Порошок для оральної суспензії	25 мг/5мл
Vibramycin Calcium	Pfizer	Сироп	50 мг/5 мл

З наведених даних встановлено, що компанія Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc має у своєму портфелі 5 лікарських форм із доксицикліном та пропонує парентеральний та оральний шляхи доставки антибіотика. Український сегмент препаратів із доксици-

кліном, що забезпечують 5 компаній-виробників, представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлено лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну та оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані, лікарські форми з відстроченим вивільненням – таблетки, капсули та гранули. Отже пошук нових шляхів доставки є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі доксицикліну.

Антибактеріальна дія доксицикліну опосередкована великою кількістю механізмів. Досліджено механізми протизапальної дії доксицикліну такі як пригнічення активації та міграції нейтрофілів; активація та проліферація Т-лімфоцитів; пригнічення фосфоліпази, ангиогенезу, синтезу оксиду азоту та утворення гранульоми, вивільнення запальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8); зменшення активних форм кисню [13]. Проте найвідомішим механізмом протизапальної дії є інгібування матриксних металопротеїназ (ММП), де доксициклін інгібує ММП у субантимікробних дозах, що робить його привабливим як потенційного засобу лікування хронічних ран [14]. Різні форми солей доксицикліну, як хіклат і моногідрат, однаково терапевтично-ефективні. Хіклат має більшу розчинність, ніж моногідрат, але моногідратна форма краще переноситься за перорального прийому. У разі вибору та/або заміни виробників доксицикліну для оральних форм роблять порівняльні дослідження *in vitro* для забезпечення гарантованої ефективності препарату [15].

Доксицикліну хіклат (ДХ) є одним із антибіотиків, які зазвичай використовують для лікування шкірних інфекцій [16]. Проведено дослідження гелю на основі натрій карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), що містить мікрочастинки ДХ. Олейнову кислоту (ОА) додавали до складу гелю для підвищення проникності мікрочастинок ДХ. Спочатку готували мікрочастинки ДХ із використанням матриці полі(молочно-гліколевої) кислоти (ПМГК), потім вводили в гель на основі NaКМЦ із різними концентраціями ОА: 0%, 2,5%, 5%, 7,5% і 10%. Тест на утримування показав, що композиція утримує 1 236,46 мкг ДХ у шкірі. Встановлено, що утримування шкірою ДХ із гелю, наповненого мікрочастинками, було значно вищим порівняно з гелем із вільним ДХ, що вказує на те, що мікрочастинки є надзвичайно ефективними для утримання ДХ в інфікованій області шкіри [17].

Оцінено результати клінічних випробувань пародонтальної терапії, що включали нехірургічне лікування за допомогою ручного і ультразвукового очищення та одноразового місцевого застосування ДХ. Встановлено, що гель із 14%-м вмістом ДХ із повільним вивільненням був здатен вивільняти терапевтично ефективні дози діючої речовини упродовж більш ніж 10 днів навіть після одноразового місцевого введення та показав високу ефективність лікування запалень у глибоких пародонтальних кишнях (≥ 6 мм) навколо немолярних зубів [18].

Описано дослідження інноваційного і легкого підходу лікування хронічних ран шляхом доставки ДХ через мембрану Strat-MTM за допомогою роликів із мікроголками. Кількість і швидкість доксицикліну, що дифундує через мікропори, безпосередньо корелює зі збільшенням довжини мікроголок (250, 500 і 750 мкм). Результати демонструють, що оброблення епідермісу роликками з мікроголками забезпечує достатню проникність при дифузії ДХ та інгібування активності ММП. Ролики з мікроголками є перспективним, клінічно готовим засобом, придатним для внутрішньошкірного введення ДХ для лікування хронічних ран [19].

Вагінальний шлях введення лікарських засобів широко використовують в комплексній терапії змішаних урогенітальних інфекцій. Для уретрального введення представлено рецептурні прописи екстемпорального виготовлення пессаріїв на поліетиленоксидній основі, з метою удосконалення складу розроблено пессарії на основі

суміші масла какао з воском бджолиним у співвідношенні 95,0:5,0. Завдяки використанню лікарських форм місцевої дії досягається підвищення місцевого впливу ДХ на осередок ураження [20].

Останнім часом інгаляційні антибіотики стали цінним інструментом у лікуванні захворювань легенів для підвищення ефективності введення ліків у місці інфекції, що дає можливість зменшити інгаляційну дозу ліків порівняно з тим, що вводиться перорально або парентерально, зберігаючи той самий місцевий ефект. Досліджено здатність поліаміно-ізопренілової сполуки (ПІС716) потенціювати активність доксицикліну для лікування легеневої інфекції. Комбінація ДХ/ПІС716 виглядає як потужний цінний препарат для лікування легневих інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*, що трапляються у пацієнтів із муковісцидозом. Завдяки новій інтерпретації механізму дії нецитотоксичної сполуки ПІС716 та її активної частини доксицикліну, нові стратегії фармацевтичної розробки можуть забезпечити додаткову легеневу терапію для зменшення тривалості лікування та підвищення ефективності поточної схеми лікування. Похідне поліаміноізопренілової солі ПІС716 було визнано придатним для аерозолізації, а морфологія та розмір крапель були в межах, придатних для доставки в легені [3].

Описано доклінічні дослідження введення ДХ мишам методом інгаляції, де спостерігали більш стійкий фенотип слизової метаплазії, ніж у мишей, які отримували ДХ системно. Крім того, були відсутні небажані фенотипи поза легенями, які були очевидні за системного прийому доксицикліну. Після титрування дози ДХ та часу інгаляції набір отриманих трансгенних мишей може бути використаний для вивчення біології дихальних шляхів [21].

Ін'єкційний шлях введення виключає проблеми гіркого смаку та уповільненого вивільнення доксицикліну, які присутні за перорального застосування. Але водні розчини на основі ДХ, приготовані загальноприйнятим способом, мають проблеми зі стабільністю у разі тривалого зберігання, а саме: зміна забарвлення препарату, зсув рН розчину, утворення деяких домішок, які можуть призвести до виникнення токсичних побічних ефектів та становлять приховану небезпеку для клінічної практики. Представлені дослідження з розроблення складу та визначення бактеріостатичної дії ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій із ДХ дають змогу зробити висновок про придатність розробленого складу ліофілізату для подальших клінічних досліджень у терапії інфекційних захворювань [22].

За останнє десятиліття з'явилося достатньо наукових джерел, які припускають, що інфекція, спричинена *Propionibacterium acnes*, може відігравати значну роль у різноманітних патологічних станах, що вражають заморожене плече та адгезивний капсуліт. Представлено проспективне рандомізоване пілотне дослідження, де введення внутрішньосуглобово антибіотика ДХ, ефективного проти *P. acnes*, порівняно з поточним золотим стандартом внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів показало кращі результати лікування адгезивного капсуліту [23].

Однією з потенційних стратегій для підвищення проникнення та антибактеріальної активності антибіотиків є використання нанотехнологій. Повідомляється про інноваційний синтез полімерного комплексу стабільних пегільованих наночастинок золота (PEGylated-gold nanoparticles (PEG-AuNPs)), навантажених ДХ. Стабільність і бактеріостатичну активність лікарського засобу з ДХ у наночастинках визначали на панелі грампозитивних і грамнегативних бактерій порівняно з класичною оральною формою препарату [24].

Одним із сучасних напрямів сьогодення є розроблення та дослідження систем контролюваного вивільнення ДХ для уникнення стійкості окремих штамів до антибіотика протягом тривалого періоду застосування. Так, вперше показано, що церієво-кремнієві мезопористі матеріали (ЦКММ- CeO_2) можуть бути використані як матриці для конт-

рольованої доставки доксицикліну. Композитні матеріали «ядро–оболонка» та ЦКММ- CeO_2 було отримано шляхом покриття наночастинок церію мезопористим кремнеземом. ДХ адсорбували на носіях діоксиду церію та кремнію MCM-41 та характеризували структуру одержаних гібридних зразків на неорганічному носії за допомогою малого і ширококутного рентгенівського випромінювання XRD, ізотерм сорбції-десорбції N_2 , FTIR-спектроскопії та скануючої електронної мікроскопії. Профілі вивільнення доксицикліну *in vitro* визначали у фосфатному буферному розчині, pH 5,5, за допомогою UV-VIS спектроскопії. Склад ЦКММ- CeO_2 , що містить 10% наночастинок церію, показав найповільнішу швидкість вивільнення ДХ та демонструє нове застосування мезопористих матеріалів із діоксиду кремнію як носіїв для доставки ліків [25].

Також було вивчено таку систему для контрольованого вивільнення, як утворення на поверхні титанового сплаву гібридних оксидно-полімерних покриттів, що містять ДХ (Ti–15Mo). Система розкладається в організмі одночасно з вивільненням діючої речовини. Процес гідролітичної деградації гібридного шару, вивільнення доксицикліну з поверхні, що деградує, та біологічні властивості, такі як цитосумісність та антибактеріальна активність, досліджено з використанням найбільш репрезентативних клітин (остеобластоподібних клітин MG-63) та еталонних штамів бактерій *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* [26].

Ліпосомальні системи доставки антибіотиків дають змогу знизити частоту прийому лікарського засобу порівняно з класичними рецептурами. Для контрольованого вивільнення доксицикліну розроблено нову ліпосомальну систему градієнтного завантаження доксицикліну (ДЛ) сірчаною кислотою, що призвело до одержання ліпосом із вмістом доксицикліну вищої концентрації. Для лікування шкірних інфекцій шурам вводили підшкірно доксициклін ДЛ (50 мг/кг) та доксициклін стандартний розчин (ДС) у концентрації 5 мг/кг, але з частішим прийомом. Спостерігали відсутність запалень у разі введення ДЛ порівняно з діагностуванням запальних ділянок на шкірі шурів за введення ЛС [27]. Створення ліпосом, вкритих поліетиленгліколю дистеароїлфосфатидилетаноламін-метокси-поліетиленгліколь 2000 та наповнених доксицикліном у дозі 2,5 мг/кг на добу, дало змогу ефективно знищити паразитів у крові, що призвело до поліпшення виживання мишей під час лікування малярії. Дослідження демонструє, що доксициклін у ліпосомальній системі має величезний хіміотерапевтичний потенціал проти плазмодійних інфекцій у менших дозах [28].

Узагальнені дані щодо досліджень нових систем доставки доксицикліну, репрезентованих у науковій літературі, подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Узагальнені дані щодо сучасних досліджень шляхів доставки доксицикліну хіклату

Модифікація діючої речовини	Лікарська форма	Специфічність дії, шлях введення	Показання до застосування
ДХ у мікрочастинках на матриці полі(молочно-когліколевої) кислоти	Гель	Пролонгована дія, утримування концентрації певної ДХ в інфікованій області	Інфекційні захворювання шкіри
ДХ та певні допоміжні речовини	Гель	Пролонгована дія. Однократне застосування та вивільнення упродовж 10 днів	Пародонтальна терапія
ДХ та певні допоміжні речовини	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	Парентеральна терапія показана у випадках, коли пероральна терапія неможлива	Інфекційні захворювання
ДХ та певні допоміжні речовини	Розчин для ін'єкцій	Внутрішньосуглобова ін'єкція для ліквідації інфекції <i>P. acnes</i>	Адгезивний капсуліт Заморожене плече

Модифікація діючої речовини	Лікарська форма	Специфічність дії, шлях введення	Показання до застосування
Ролики з мікроголками з ДХ	Імплант	Внутрішньошкірне введення, достатня проникність	Лікування запальних хронічних ран
ДХ та суппозиторна основа	Песарії	Вагінальний шлях, місцева дія, екстемпоральне виготовлення	Інфекційно-запальні гінекологічні захворювання
ДХ та поліаміно-ізопренілова сполука	Аерозоль	Інгаляційний шлях введення	Інфекційні захворювання легенів
ДХ та матриця з церівско-кремнієвих мезопористих матеріалів	Оральне введення	Пролонгована дія	Інфекційні захворювання
ДХ та матриця з титанового сплаву гібридних оксидно-полімерних покриттів	Зубний імплантат	Контрольована система вивільнення ДХ. Проліферація остеобластоподібних клітин	Пародонтальна терапія
ДХ, навантажений на пегільовані наночастинки золота (PEG-AuNPs)	Оральне введення	Підвищення проникнення та антибактеріальної активності	Інфекційні захворювання
ДХ у ліпосомах	Оральне введення	Підвищення проникнення та антибактеріальної активності	Малярія
Ніосоми з ДХ	Офтальмологічне застосування	Пролонгована дія, відстрочене вивільнення	Інфекційні захворювання очей

З даних табл. 2 випливає, що наукові дослідження спрямовано у напрямках модифікації молекули доксицикліну, а саме – комплекси з речовинами для підвищення проникності та penetрації, полімерні матриці для пролонгації дії ДХ, ліпосоми, матриці з мезопористих матеріалів, наночастинки для контрольованого вивільнення діючої речовини. Розроблення нових лікарських форм із модифікованим ДХ, таких як імпланти, аерозолі, ліофілізати для розчину для ін'єкцій, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотику шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення та розширення спектра терапевтичної дії.

Перспективу застосування визначає поєднання доксицикліну з молекулами різних фармакологічних груп. Представлено полімерну систему для лікування пародонтозу, що містить доксициклін та лідокаїн. Розроблений пристрій місцевої дії розміщується поблизу абераантного зуба. Завдяки сформованій м'якій каміди відбувається уповільнене вивільнення лікарських речовин, досягається пролонгована місцева дія доксицикліну порівняно з консервативними лікарськими формами [29].

За результатами клінічних досліджень івермектин у поєднанні з доксицикліном зменшує час клінічного одужання у дорослих із легкою та середньою інфекцією COVID-19, оскільки доксициклін за рахунок високої ліпофільності створює хелатний комплекс із цинковим компонентом ММП, від яких залежить виживання, клітинна інфільтрація та реплікація коронавірусу [30].

Оскільки коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) є серйозною проблемою для громадського здоров'я, вживаються великі зусилля для відкриття нових ефективних засобів, тому існує необхідність перепрофілювання відомих препаратів для нових показань. Згідно з недавніми дослідженнями, антибіотик доксициклін є основним антибіотиком, який зараз використовують для лікування COVID-19 за

рахунок його здатності інгібувати ММП. Оскільки у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 спостерігають імунну травму легень, то доксициклін може регенерувати пошкоджену легеневу тканину та прискорити відновлення. Доксициклін має бактеріостатичні властивості разом з активністю щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій. Доксициклін є важливим протизапальним препаратом, окрім того, виявляє противірусну дію проти кількох РНК-вірусів, проти *Mycoplasma pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, які є вторинними бактеріальними причинами пневмонії під час пандемії COVID-19 [31].

Проаналізовані дані свідчать, що сучасні наукові дослідження ефективної системи доставки ліків спрямовані на підвищення ефективності існуючої антибактеріальної, протизапальної та противірусної дії доксицикліну та зниження резистентності до застосування антибіотика.

В и с н о в к и

1. Доксициклін належить до антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Завдяки його широкому спектру дії та клінічних застосувань, сьогодні описано численні дослідження доксицикліну у напрямках розширення терапевтичної дії, зокрема за інфекційних захворювань легень, шкіри, в офтальмологічній та гінекологічній практиці, у разі захворювань, пов'язаних із COVID-19, та пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних із високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності.

2. Встановлено, що на українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну хіклату представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлені лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну та оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані, лікарські форми з відстроченим вивільненням – таблетки, капсули та гранули, що є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі доксицикліну.

3. Визначено, що сучасні наукові дослідження спрямовано у напрямках модифікації молекули доксицикліну, а саме – комплекси з речовинами для підвищення проникності і penetрації, полімерні матриці для пролонгації дії ДХ, ліпосоми, матриці з мезопористих матеріалів, наночастинки для контрольованого вивільнення діючої речовини.

4. Розроблення нових лікарських форм із модифікованим ДХ, таких як імпланти, аерозолі, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотика шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення та розширення спектра терапевтичної дії.

5. Доведено, що доксициклін перспективний у фармацевтичній практиці для лікування COVID-19 як за рахунок його здатності інгібувати матриксні металопротеїнази (ММП), так і противірусної дії, особливо дії проти *Mycoplasma pneumoniae*, яка є вторинною бактеріальною причиною пневмонії під час пандемії COVID-19.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Ventola C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // P T. – 2015. – V. 40, N 4. – P. 277–283. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521

2. Davies J. Where have All the Antibiotics Gone? // The Canadian J. Infectious Diseases Med. Microbial. – 2006. – V. 17, N 5. – P. 287–290. <https://doi.org/10.1155/2006/707296>. PMID: 18382641

3. Douafer H., Andrieu V., Wafo E., Brunel J. M. Characterization of a new aerosol antibiotic/adjuvant combination for the treatment of *P. aeruginosa* lung infections // Int. J. Pharmac., Elsevier. – 2020. – V. 586. – P. 119548. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119548>. hal-03085007f

4. Zhanel G. G., Homenuik K., Nichol K. et al. The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines // *Drugs*. – 2004. – V. 64. – P. 63–88.
5. Holmes N. E., Charles P. G. P. Safety and Efficacy Review of Doxycycline // *Clin. Med. Insights: Therapeutics*. – 2009. <https://doi.org/10.4137/CMT.S2035>
6. Schroeder C., Chowdhury L., Narra H. et al. Human rickettsioses: Host response and molecular pathogenesis // In *Rickettsiales: Biology, Molecular Biology, Epidemiology, and Vaccine Development*. – 2016. – P. 399–446. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46859-4_19
7. Yates P. A., Newman S. A., Oshry L. J. et al. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2020. – V. 14. – P. 1753466620951053. <https://doi.org/10.1177/1753466620951053>. PMID: 32873175; PMCID: PMC7476338
8. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NG165). NICE guideline. Published: 3 April 2020/ www.nice.org.uk/guidance/ng165 [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>
9. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>
10. Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2008. – V. 7. – P. 571–577. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.5.571>
11. Rusu A., Buta E. L. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13. – P. 2085. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085>
12. Heinemann F. W., Leybold C. F., Roman C. R. et al. X-Ray Crystallography of Tetracycline, Doxycycline and Sancycline // *J. Chem. Crystallography*. – 2013. – V. 43. – P. 213–222.
13. Farrah G., Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: A new approach // *Dermatol. Therapy*. – 2016. – V. 29. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1111/dth.12370>
14. Manning M. W., Cassis L. A., Daugherty A. Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – V. 23. – P. 483–488.
15. Салій О. О., Куришко Г. Г., Озеренко З. О., Гетало О. В. Порівняльні дослідження профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при зміні виробників діючої речовини // *Вісн. Київського нац. ун-ту технологій та дизайну. Серія Технічні науки*. – 2020. – № 3 (146). – С. 165–174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>
16. Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N. Antibiotic delivery strategies to treat skin infections when innate antimicrobial defense fails // *Antibiotics*. – 2020. – V. 9 (2), N 56. – P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020056>
17. Aliyah A., Oktaviana W. W., Dwipayanti K. S. et al. Enhanced skin localization of doxycycline using microparticles and hydrogel: Effect of oleic acid as penetration enhancer // *Pharmaciana*. – 2021. – V. 11. – P. 239. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v11i2.21044>
18. Abundo R., Corrente G., Perelli M. et al. Topical doxycycline after nonsurgical instrumentation of deep periodontal pockets: Results from a prospective case series with 12 months' follow-up // *J. Oral Sci. Rehabilitation*. – 2019. – V. 5, Iss. 4. – P. 38–42.
19. Omolu A., Bailly M., Day R. M. Assessment of solid microneedle rollers to enhance transmembrane delivery of doxycycline and inhibition of MMP activity // *Drug Delivery*. – 2017. – V. 24, N. 1. – P. 942–951. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1337826>
20. Чушенко В. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Юр'єва Г. Б. Удосконалення складу і розробка екстемпоральної технології пєсаріїв із доксицикліном хіклатом на основі масла какао // *Фармац. часопис*. – 2020. – № 1. – С. 35–41. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10979>
21. Tata P. R., Pardo-Saganta A., Prabhu M. et al. Airway-specific inducible transgene expression using aerosolized doxycycline // *Amer. J. Respiratory Cell Mol. Biol*. – 2013. – V. 49, N 6. – P. 1048–1056. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0412OC>
22. Салій Е. А., Гончарук А. Ю., Гетало О. В., Тарасенко А. В. Разработка и оценка лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе доксициклина // *Вестн. фармації*. – 2021. – № 3 (93). – С. 53–63. <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.53>
23. Intra-articular Doxycycline: A Novel Treatment of Adhesive Capsulitis (DOXY). – 2018 [Elektronnyi resurs]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03479502>
24. Haddada M. B., Jeannot K., Spadavecchia J. Novel Synthesis and Characterization of Doxycycline-Loaded Gold Nanoparticles: The Golden Doxycycline for Antibacterial Applications // *Particle & Particle Systems Characterization*. – 2019. – V. 36. – P. 1800395. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201800395>
25. Petrescu M., Mitran R.-A., Luchian N A.-M. et al. Mesoporous ceria-silica composites as carriers for doxycycline // *U. P. B. Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*. – 2015. – V. 77, N 3. – P. 13–24.
26. Kazek-Kęsik A., Nosol A., Plonka J. et al. Physico-chemical and biological evaluation of doxycycline loaded into hybrid oxide-polymer layer on Ti-Mo alloy // *Bioactive Materials*. – 2020. – V. 5, Iss. 3. – P. 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.009>
27. Rebekah K. Franklin, Sarah A. Marcus, Adel M. Talaat et al. A Novel Loading Method for Doxycycline Liposomes for Intracellular Drug Delivery: Characterization of *In Vitro* and *In Vivo* Release Kinetics and Efficacy in a J774A.1 Cell Line Model of *Mycobacterium smegmatis* Infection // *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. – 2015. – V. 43, N 8. – P. 1236–1245. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063602>

28. *Rajendran V., Singh C., Ghosh P. C.* Improved efficacy of doxycycline in liposomes against *Plasmodium falciparum* in culture and *Plasmodium berghei* infection in mice // *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – V. 96, N 11. – P. 1145–1152. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0067>
29. *Birtia G., Mahapatra S. K.* Study of the Antibacterial Activity of a New Prolonged-Release Dental Dosage form Containing Doxycycline and Lidocaine // *J. Pharmac. Res. Inter.* – 2020. – V. 32, N 36. – P. 62–72. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i3630993>
30. *Mahmud R., Rahman M. M., Alam I. et al.* Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial // *J. Inter. Med. Res.* 2021. – V. 49, N 5. – P. 3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
31. *Malek A. E., Granwehr B. P., Kontoyiannis D. P.* Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies // *IDCases.* – 2020. – V. 21, N 2020. – P. e00864. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00864>

References

- Ventola C. L.* The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // *P T.* – 2015. – V. 40, N 4. – P. 277–283. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521
- Davies J.* Where have All the Antibiotics Gone? // *The Canadian J. Infectious Diseases Med. Microbial.* – 2006. – V. 17, N 5. – P. 287–290. <https://doi.org/10.1155/2006/707296>. PMID: 18382641
- Douafer H., Andrieu V., Wafo E., Brunel J. M.* Characterization of a new aerosol antibiotic/adjuvant combination for the treatment of *P. aeruginosa* lung infections // *Int. J. Pharmac., Elsevier.* – 2020. – V. 586. – P. 119548. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119548>. hal-03085007f
- Zhanel G. G., Homenuik K., Nichol K. et al.* The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines // *Drugs.* – 2004. – V. 64. – P. 63–88.
- Holmes N. E., Charles P. G. P.* Safety and Efficacy Review of Doxycycline // *Clin. Med. Insights: Therapeutics.* – 2009. <https://doi.org/10.4137/CMT.S2035>
- Schroeder C., Chowdhury L., Narra H. et al.* Human rickettsioses: Host response and molecular pathogenesis // In *Rickettsiales: Biology, Molecular Biology, Epidemiology, and Vaccine Development.* – 2016. – P. 399–446. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46859-4_19
- Yates P. A., Newman S. A., Oshry L. J. et al.* Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* – 2020. – V. 14. – P. 1753466620951053. <https://doi.org/10.1177/1753466620951053>. PMID: 32873175; PMCID: PMC7476338
- COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NG165). NICE guideline. Published: 3 April 2020/ www.nice.org.uk/guidance/ng165 [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>
- Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>
- Sloan B., Scheinfeld N.* The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2008. – V. 7. – P. 571–577. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.5.571>
- Rusu A., Buta E. L.* The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives // *Pharmaceutics.* – 2021. – V. 13. – P. 2085. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085>
- Heinemann F. W., Leybold C. F., Roman C. R. et al.* X-Ray Crystallography of Tetracycline, Doxycycline and Sancycline // *J. Chem. Crystallography.* – 2013. – V. 43. – P. 213–222.
- Farrar G., Tan E.* The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: A new approach // *Dermatol. Therapy.* – 2016. – V. 29. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1111/dth.12370>.
- Manning M. W., Cassis L. A., Daugherty A.* Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2003. – V. 23. – P. 483–488.
- Salii O. O., Kuryshko H. H., Oherenko Z. O., Hetalo O. V.* Porivnialni doslidzhennia profiliv vyvylnennia doksytsyklinu khiklatu z tverdykh zhelatynovykh kapsul pry zmini vyrobnykyv diiuchoi rechovyny // *Visn. Kyivskoho nats. un-tu tekhnolohii ta dyzainu. Seriya Tekhnichni nauky.* – 2020. – № 3 (146). – S. 165–174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>
- Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N.* Antibiotic delivery strategies to treat skin infections when innate antimicrobial defense fails // *Antibiotics.* – 2020. – V. 9 (2), N 56. – P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020056>
- Aliyah A., Oktaviana W. W., Dwipayanti K. S. et al.* Enhanced skin localization of doxycycline using microparticles and hydrogel: Effect of oleic acid as penetration enhancer // *Pharmaciana.* – 2021. – V. 11. – P. 239. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v11i2.21044>
- Abundo R., Corrente G., Perelli M. et al.* Topical doxycycline after nonsurgical instrumentation of deep periodontal pockets: Results from a prospective case series with 12 months' follow-up // *J. Oral Sci. Rehabilitation.* – 2019. – V. 5, Iss. 4. – P. 38–42.
- Omolu A., Bailly M., Day R. M.* Assessment of solid microneedle rollers to enhance transmembrane delivery of doxycycline and inhibition of MMP activity // *Drug Delivery.* – 2017. – V. 24, N. 1. – P. 942–951. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1337826>

20. Chushenko V. M., Yarnykh T. H., Rukhmakova O. A., Yur'ieva H. B. Udoskonalennia skladu i rozrobka ekstemporalnoi tekhnologii pesariiv iz doksytsyklinom khiklatom na osnovi masla kakao // Farmats. chasopys. – 2020. – № 1. – S. 35–41. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10979>
21. Tata P. R., Pardo-Saganta A., Prabhu M. et al. Airway-specific inducible transgene expression using aerosolized doxycycline // Amer. J. Respiratory Cell Mol. Biol. – 2013. – V. 49, N 6. – P. 1048–1056. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0412OC>
22. Saliy E. A., Honcharuk A. Yu., Hetalo O. V., Tarasenko A. V. Razrabotka y otsenka lyofylyzrovannoho poroshka dlia pryhotovleniya rastvora dlia ynektysi na osnovie doksytsyklyna // Vestn. Farmatsyy. – 2021. – № 3 (93). – S. 53–63. <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.53>
23. Intra-articular Doxycycline: A Novel Treatment of Adhesive Capsulitis (DOXY). – 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03479502>
24. Haddada M. B., Jeannot K., Spadavecchia J. Novel Synthesis and Characterization of Doxycycline-Loaded Gold Nanoparticles: The Golden Doxycycline for Antibacterial Applications // Particle & Particle Systems Characterizatio. – 2019. – V. 36. – P. 1800395. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201800395>
25. Petrescu M., Mitran R.-A., Luchian N.A.-M. et al. Mesoporous ceria-silica composites as carriers for doxycycline // U. P. B. Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science. – 2015. – V. 77, N 3. – P. 13–24.
26. Kazek-Kęsik A., Nosol A., Płonka J. et al. Physico-chemical and biological evaluation of doxycycline loaded into hybrid oxide-polymer layer on Ti–Mo alloy // Bioactive Materials. – 2020. – V. 5, Iss. 3. – P. 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.009>
27. Rebekah K. Franklin, Sarah A. Marcus, Adel M. Talaat et al. A Novel Loading Method for Doxycycline Liposomes for Intracellular Drug Delivery: Characterization of *In Vitro* and *In Vivo* Release Kinetics and Efficacy in a J774A.1 Cell Line Model of *Mycobacterium smegmatis* Infection // Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals. – 2015. – V. 43, N 8. – P. 1236–1245. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063602>
28. Rajendran V., Singh C., Ghosh P. C. Improved efficacy of doxycycline in liposomes against Plasmodium falciparum in culture and Plasmodium berghei infection in mice // Canadian J. Physiol. Pharmacol. – 2018. – V. 96, N 11. – P. 1145–1152. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0067>
29. Birtia G., Mahapatra S. K. Study of the Antibacterial Activity of a New Prolonged-Release Dental Dosage form Containing Doxycycline and Lidocaine // J. Pharmac. Res. Inter. – 2020. – V. 32, N 36. – P. 62–72. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i3630993>
30. Mahmud R., Rahman M. M., Alam I. et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial // J. Inter. Med. Res. 2021. – V. 49, N 5. – P. 3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
31. Malek A. E., Granwehr B. P., Kontoyiannis D. P. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies // IDCases. – 2020. – V. 21, N 2020. – P. e00864. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00864>

Надійшла до редакції 23 червня 2022 р.
Прийнято до друку 10 липня 2022 р.

О. О. Салій (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
Є. В. Саченко (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),
Т. А. Пальчевська (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
В. В. Страшний (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>)
Київський національний університет технологій та дизайну

СУЧАСНІ ШЛЯХИ ДОСТАВКИ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: доксицикліну хіклат, доставка лікарських засобів, лікарські форми, пролонгована дія, контрольоване вивільнення
А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні глобальне зростання резистентності збудників до широко застосованих антибіотиків вимагає повернення до практики використання деяких класичних препаратів зі збереженою активністю, пошук нових шляхів та напрямів доставки антибіотиків до місць розташування мікроорганізмів, що спричиняють захворювання, та застосування антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Доксициклін належить до антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Сьогодні описано численні дослідження доксицикліну у напрямках як розширення терапевтичної дії, зокрема за захворювань, пов'язаних із COVID-19, так і пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних з високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності.

Мета роботи – виконати аналіз сучасних шляхів доставки доксицикліну, визначити перспективи застосування у фармації, узагальнити та систематизувати дані щодо його функціонального призначення у разі розроблення лікарських засобів зі заданими фармакотехнологічними параметрами.

Встановлено, що на українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну хіклату представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлені

лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну та оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані, лікарські форми з відстроченим вивільненням – таблетки, капсули та гранули, що є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі доксицикліну.

Розроблення нових лікарських форм із модифікованим доксицикліну хіклатом, таких як імпланти, аерозолі, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотика шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення, та розширення спектра терапевтичної дії.

Доксициклін перспективний у фармацевтичній практиці для лікування COVID-19, як за рахунок його здатності інгібувати матриксні металопротеїнази, так і противірусної дії, особливо дії проти *Mycoplasma pneumoniae*, яка є вторинною бактеріальною причиною пневмонії під час пандемії COVID-19.

O. O. Saliy (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
Y. V. Sachenko (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),
T. A. Palchevska (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
V. V. Strashnyi (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>)

Kyiv National University of Technologies and Design

MODERN WAYS OF DOXYCYCLINE DELIVERY AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PHARMACY

Key words: doxycycline hyclate, drug delivery, dosage forms, sustained drug release, controlled release
A B S T R A C T

Currently, the global increase in resistance of pathogens to widely used antibiotics requires a return to the practice of using some classic drugs with preserved activity, finding new ways and directions of delivery of antibiotics to the locations of pathogenic microorganisms and the use of antimicrobial drugs that are not yet resistant. Doxycycline refers to antimicrobial drugs that do not yet have widespread resistance. Numerous studies of doxycycline have now been described as enhancing therapeutic effects, including COVID-19-related diseases, and finding new delivery routes to limit systemic side effects associated with high doses and avoid antibiotic resistance.

The aim of the work was to analyze modern ways of doxycycline delivery, to determine the prospects for use in pharmacy, to summarize and systematize data on its functional purpose in the development of drugs with specified pharmaco-technological parameters.

It is established that in the Ukrainian pharmaceutical market the range of drugs based on doxycycline hyclate is represented only by solid oral dosage forms – tablets and capsules for immediate release, but in the global pharmaceutical market there are additional dosage forms that provide parenteral delivery of doxycycline and oral forms. suspensions, syrups, dispersed tablets and delayed-release dosage forms – tablets, capsules and granules, which are the basis for the development of domestic drugs based on doxycycline.

Development of new dosage forms with modified DH, such as implants, aerosols, lyophilisate for solution for injection, development of new manufacturing technologies, selection of excipients and delivery systems can improve the pharmacological action of antibiotics by reducing the dose and frequency of administration, prolonged or controlled programming, and expanding the range of therapeutic action.

Doxycycline is promising in pharmaceutical practice for the treatment of COVID-19, both due to its ability to inhibit matrix metalloproteinases (MMPs) and antiviral activity, especially against *Mycoplasma pneumoniae*, which is a secondary bacterial cause of pneumonia during the COVID-19 pandemic.

Електронна адреса для листування з авторами: saliy.oo@knuud.edu.ua

(Салій О. О.)