

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДУ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ МЕРКАЗОЛІЛУ В ТРАНСДЕРМАЛЬНІЙ ТЕРАПЕВТИЧНІЙ СИСТЕМІ

Ключові слова: трансдермальна терапевтична система, мерказоліл, біофармацевтичне дослідження, спектрофотометрія

Розроблення та дослідження нових лікарських препаратів у вигляді трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) є одним з актуальних напрямів фармацевтичної науки в усьому світі [2–5, 7]. Завдяки своїй структурі та принципу дії, ТТС дають змогу здійснювати тривале та контрольоване доставлення лікарської речовини (ЛР) крізь неушкоджену шкіру у системний кровообіг по заздалегідь заданій програмі, що є високоефективним способом досягнення фармакотерапевтичної активності лікарського препарату при максимальному зменшенні побічних ефектів [2, 4].

Створення нових ТТС вимагає проведення комплексу фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень, які направлені як на вибір оптимального складу та технології, так і на досягнення балансу між вивільненням певної кількості ЛР та необхідним для цього проміжком часу. Саме поступове та контрольоване вивільнення дає змогу забезпечити послідовне надходження ЛР у кровообіг у необхідній терапевтичній концентрації та є ключовим показником ефективності при створенні та дослідженні нових трансдермальних систем [2, 3, 4].

Оскільки проникність шкіри мала, а поверхня контакту ТТС зі шкірою обмежена, ЛР у системі використовується у малих дозах. Це обов'язково повинно враховуватись при плануванні вивчення динаміки вивільнення речовини при проведенні біофармацевтичних досліджень нових ТТС [2, 3].

Мерказоліл (thiamazole; 1-метил-2-меркапто-імідазол) – білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом та гірким смаком. Легко розчиняється у воді (1:7,5) та етанолі (1:10) [9].

Мерказоліл знижує синтез гормонів щитовидної залози – тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), нормалізує метаболічні процеси в щитовидній залозі, знижує основний обмін (підвищений при гіперфункції щитовидної залози), прискорює виведення із щитовидної залози йодидів, підвищує реципроторну активацію синтезу і виділення гіпофізом тиреотропного гормону (ТТГ) [10].

На сьогодні лікарською формою мерказолілу в Україні та світі є таблетки [3].

Нами було розроблено склад і технологія інноваційної ТТС з діючою речовиною мерказолілом та науково обґрунтовано її основні фізико-хімічні й технологічні показники [4].

Проведення біофармацевтичного дослідження ТТС передбачає використання найбільш чутливого методу кількісного аналізу ЛР. В першу чергу це пов'язано з достатньо малою концентрацією діючої речовини, яка поступово вивільняється з системи на протязі перших годин від початку експерименту.

Таким чином, головною метою цієї роботи є розроблення оптимального методу кількісного аналізу мерказолілу у створеній нами ТТС в присутності допоміжних речовин, що забезпечить подальше ефективне дослідження вивільнення мерказолілу з ТТС в умовах *in vitro*.

М а т е р і а л и т а м е т о д и д о с л і д ж е н н я

Для кількісного визначення мерказолілу методом УФ-спектрофотометрії було використано спектрофотометр UV/VIS HP 8452 A (США) з фотодіодною матрицею за довжини хвилі 252 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи буферний розчин як компенсаційний. Потенціометричне титрування проводили згідно з методикою Європейської Фармакопеї [6] на іонометрі рН-121. Буферні розчини готували згідно з Державною Фармакопеєю України (ДФУ) [1].

При плануванні вивчення вивільнення мерказолілу з ТТС нами було проаналізовано методику Європейської Фармакопеї 7-го видання (Є.Ф. 7.0), яка регламентує метод потенціометричного титрування як кількісний аналіз мерказолілу. У процесі проведення експерименту було визначено, що цей метод не є оптимальним при біофармацевтичному дослідженні лікарського препарату у вигляді ТТС, оскільки допоміжні речовини заважають визначенню мерказолілу. Таким чином, виникає необхідність розроблення та використання інструментального методу, що дозволить більш точно визначити кількість мерказолілу, який вивільняється з трансдермальної системи, починаючи з перших 15-ти хв.

Р е з у л ь т а т и д о с л і д ж е н н я т а і х о б г о в о р е н н я

За основу методики кількісного аналізу мерказолілу було обрано метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях спектра, що його використовують для ідентифікації мерказолілу згідно з Е.Ф. 7.0. Відповідно до цієї методики [6] стандартний розчин мерказолілу в кислому середовищі має 2 максимуми поглинання – при 211 ± 2 та 251 ± 2 нм. Для вивчення вивільнення мерказолілу в умовах *in vitro*, як приймаюче середовище пропонують використовувати буферний розчин, рН якого знаходиться у діапазоні 4,5–6,0, що відповідає рН шкірного покриву людини [8].

На першому етапі було досліджено характер поведінки розчинів стандартного зразка (РСЗ) мерказолілу з концентрацією 5 мкг/мл залежно від використання різних буферних розчинів (таблиця).

Т а б л и ц я

Вивчення показників оптичного поглинання мерказолілу залежно від значення рН буферного розчину

№ розчину	Буферний розчин	Результат спектрофотометрії розчину з РСЗ мерказолілу
1	0,05 М фосфатний буферний розчин, рН 4,5	Максимум поглинання – 212 нм та 252 нм
2	Буферний (ацетатний) розчин, рН 5,0	Максимум поглинання – 212 нм та 252 нм
3	Фосфатний буферний розчин, рН 5,5	Максимум поглинання – 212 нм та 252 нм
4	Фосфатний буферний розчин, рН 6,0	Некоректне відображення результатів дослідження
5	Буферний розчин, рН 6,5	Некоректне відображення результатів дослідження

Проаналізувавши результати, можна зробити висновок, що кількісне визначення мерказолілу в ТТС з розробленим складом можливе тільки за використання буферних розчинів з кислим або слабокислим середовищем (розчини № 1, 2 та 3). При рН розчину від 6,0 і більше (розчини № 4 та № 5) встановлення результату за цієї концентрації мерказолілу неможливе.

Для подальшого розроблення методу кількісного визначення мерказолілу в ТТС було обрано розчин № 3 (фосфатний буферний розчин, рН 5,5).

Нами також було проведено порівняльне дослідження спектральних характеристик РСЗ мерказолілу, ТТС з мерказолілом та без нього (плацебо). Порівняльні спектри трьох розчинів наведено на рис. 1.

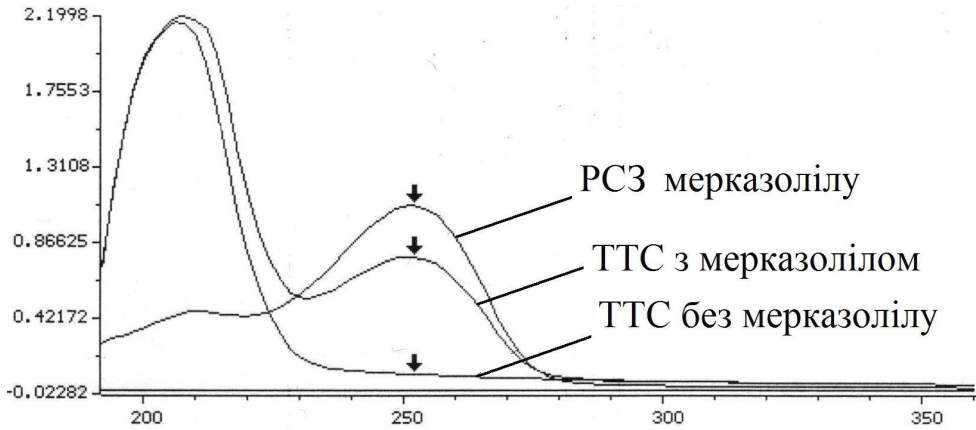


Рис. 1. Порівняльні спектри поглинання розчинів РСЗ мерказолілу, ТТС з мерказолілом та без мерказолілу

Виявлено, що допоміжні речовини, які входять до складу ТТС, заважають кількісному визначенню мерказолілу в даній лікарській формі за довжини хвилі 212 нм. Натомість мерказоліл має яскраво виражений максимум поглинання за 252 нм як у стандартному розчині, так і в складі ТТС.

Наступним етапом досліджень було приготування серії розведень РСЗ мерказолілу у фосфатному буферному розчині (рН 5,5) та отримання калібрувального графіку залежності оптичної густини від концентрації мерказолілу у розчині за 252 нм, що відображено на діаграмі (рис. 2).

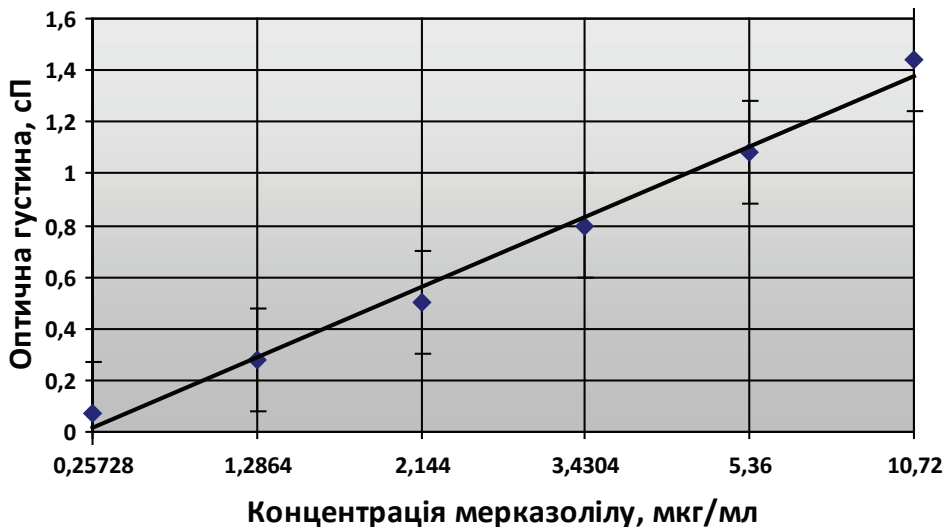


Рис. 2. Калібрувальний графік залежності оптичної густини від концентрації мерказолілу в буферному розчині рН 5,5

Як свідчать результати діаграми, залежність оптичної густини розчинів від концентрації мерказолілу – лінійна.

Згідно з отриманими даними, фосфатний буферний розчин з рН 5,5 можна вико-

ристовувати для вивчення динаміки вивільнення мерказолілу у разі проведення біофармацевтичних досліджень опрацьованої ТТС.

В и с н о в к и

1. Проаналізовано методику кількісного визначення мерказолілу Європейської Фармакопеї 7-го видання та доведено, що кількісний аналіз мерказолілу в інноваційній ТТС потребує використання іншого методу, ніж потенціометричне титрування.

2. Проведено вивчення характеру поведінки мерказолілу залежно від використання буферних розчинів з рівнем рН від 4,5 до 6,5. Доведено, що використання фосфатного буферного розчину з рН 5,5 дає змогу отримувати коректні результати визначення кількісного вмісту мерказолілу у разі проведення біофармацевтичних досліджень.

3. Розроблено метод кількісного визначення мерказолілу в інноваційній ТТС методом УФ-спектрофотометрії.

1. *Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 285–286.

2. *Кравченко И. А.* Трансдермальное введение лекарственных препаратов. – Одесса: Астропринт, 2001. – 166 с.

3. *Ратушний С. В., Буцька В. Є., Загорій В. А., Загорій Г. В.* Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, Кн. 1. – С. 590–595.

4. *Ратушний С. В., Буцька В. Є.* Разработка и исследование инновационного лекарственного препарата с мерказолилом в виде трансдермальной терапевтической системы // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. научных трудов ПГФА. – 2012. – Вып. 67. – С. 191–192.

5. *Arora A., Kisak E., Karande P. et al.* Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better // *J. Controlled Release.* – 2010. – V. 144. – P. 175–180.

6. *European Pharmacopoeia 7.0.* – P. 2258–2259.

7. *Gutschke E., Bracht S., Nagel S., Weitschies W.* Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation // *European J. Pharmac. Biopharmac.* – 2010. – V. 75. – P. 399–404.

8. *Hanson K. M., Behne M. J., Barry N. P. et al.* Two-Photon Fluorescence Lifetime Imaging of the Skin Stratum Corneum pH Gradient // *Biophysical J.* – 2002. – V. 83. – P. 1682–1690.

9. <http://www.xumuk.ru/farmaceut/890.html>

10. <http://www.wikipharm.com.ua/instruction/4720/>

Надійшла до редакції 26.03.2012.

В. Е. Буцька, С. В. Ратушний, Т. А. Шитеева, А. И. Голембиовская

РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МЕРКАЗОЛИЛА В ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, мерказолил, биофармацевтическое исследование, спектрофотометрия

РЕФЕРАТ

Изучен характер поведения мерказолила в зависимости от использования буферных растворов с уровнем рН от 4,5 до 6,5, а также разработан метод количественного определения мерказолила в инновационной трансдермальной терапевтической системе методом УФ-спектрофотометрии по максимуму поглощения при длине волны 252 нм.

V. Ye. Butska, S. V. Ratushnyi, T. O. Shiteeva, O. I. Golembiovska

DEVELOPMENT OF THE THIAMAZOLE QUANTITATIVE ANALYSIS METHOD IN TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

Key words: transdermal therapeutic system, mercazolile, biopharmaceutical research, spectrophotometry

S U M M A R Y

Conducted study of pattern of thiamazole behaviour depending on the use of buffer solutions with the level of pH from 4.5 to 6.5 and the worked out method of quantitative determination of mercazolile in innovative transdermal therapeutic system by the method of UV-spectrophotometry after a maximum of absorption at the wave-length 252 nm.