

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ МЕРКАЗОЛІЛУ МЕТОДОМ *IN VITRO* З ІННОВАЦІЙНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС»

Ключові слова: мерказоліл, трансдермальна терапевтична система, таблетки "Мерказоліл-Здоров'я", біофармацевтичне дослідження

Розроблення та дослідження інноваційних лікарських препаратів для лікування захворювань ендокриної системи з кожним роком стає все актуальнішим завданням фармацевтичної науки та практики. На сьогодні серед ендокринних патологій основною загрозою, нарівні з цукровим діабетом, є стрімке зростання захворювань щитоподібної залози, причому саме різновиди цієї патології в сукупності займають у структурі хворих з ендокринопатіями в Україні перше місце [2]. Одним із шляхів розроблення високоефективних лікарських засобів для лікування подібних станів є використання інноваційних шляхів введення лікарських речовин та створення відповідних лікарських форм. Оптимальнішим варіантом є введення діючих речовин за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [2–10].

Метою наших досліджень було створення інноваційного лікарського препарату з мерказолілом у вигляді ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» для лікування гіперфункцій щитоподібної залози.

На сьогодні основною лікарською формою мерказолілу є таблетки [2]. Згідно з інструкцією по використанню, залежно від тяжкості захворювання приймають одну чи дві таблетки три-чотири рази на добу.

Авторами розроблені склад і технологія матричної ТТС з мерказолілом та науково обґрунтовані її фізико-хімічні та технологічні показники [2, 3].

У даній статті наведено дослідження *in vitro* кінетики вивільнення мерказолілу з ТТС порівняно з його таблетованою лікарською формою.

Об'єкти та методи дослідження

Для проведення біофармацевтичних досліджень було використано ТТС зі складом: суміш полівінілпірролідону середньо- та низькомолекулярної маси, пластифікаторів і розчинників. Вміст мерказоліну становить 2% [3].

Дослідження кінетики вивільнення діючої речовини з ТТС здійснювали на шести однакових зразках, згідно з методикою [4]. Кількість діючої речовини в кожному зразку ТТС дорівнювала $5,0 \pm 0,02$ мг, що давало змогу максимально наблизити кількість мерказолілу в трансдермальній системі до еквівалентної разовому прийому таблетки з вмістом мерказолілу 5,0 мг. Приймаючим середовищем було обрано фосфатний буферний розчин з рН 5,5 об'ємом 500 мл. Як напівпроникну мембрану використовували целофанову плівку марки В-8079 (виробництво Черкаського заводу хімічного волокна), попередньо витриману в приймаючому середовищі протягом 24 год.

Для проведення порівняльного дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з інноваційної ТТС використовували таблетки "Мерказоліл-Здоров'я" 5,0 мг, виробництва ФФ «Здоров'я» (м. Харків). Біофармацевтичне дослідження таблеток здійснювали з використанням приладу Van Kel 7000 Dissolution Testing Station (США) для шести одиниць препарату, згідно з тестом «Розчинення» для твердих дозованих форм (прилад 1) [1]. Як середовище розчинення було обрано воду очищену об'єм 500 мл.

Відбір проб із резервуарів здійснювали через кожну 1 хв перші 20 хв та через кожні 5 хв наступні 30 хв. Відбір проб у процесі дослідженні ТТС продовжували до повного виходу мерказолілу з ТТС.

Відбір аліквот діалізату за дослідження обох лікарських форм становив 2 мл. Оскільки у разі відбору кожного зразка компенсації відібраного діалізату свіжим середовищем не робили, при розрахунках за формулою 1 вносили поправку на зміну об'єму середовища розчинення.

Кількісне визначення мерказолілу в досліджуваних лікарських формах виконували методом спектрофотометрії на спектрофотометрі UV/VIS HP 8452A (США) з фотодіодною матрицею за довжини хвилі 252 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи фосфатний буферний розчин (рН 5,5) та воду очищену як компенсаційні розчини для ТТС та таблеток відповідно.

Кількість вивільненого мерказолілу з кожної проби у мг (X_{mg}) розраховували за узагальненою формулою (1):

$$X_{mg} = \frac{D_1 \times m_{st} \times 1 \times 500}{D_0 \times 100 \times 50 \times 1}, \quad (1)$$

де D_1 – оптична густина випробуваного розчину;

D_0 – оптична густина розчину ФСЗ мерказолілу;

m_{st} – маса наважки ФСЗ мерказолілу, мг.

Вивільнення мерказолілу в кожній пробі у % ($X_{\%}$) розраховували за наступною формулою:

$$X_{\%} = \frac{X_{mg} \times 100}{X_n}, \quad (2)$$

де X_n – номінальний вміст мерказолілу у досліджуваній лікарській формі, мг.

Результати дослідження та обговорення

Основною з багатьох переваг застосування мерказолілу у вигляді ТТС є рівномірне та поступове вивільнення зі швидкістю, яка створює постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дає змогу уникнути пресистемного метаболізму у печінці [2, 3]. Для створення системи, яка б змогла забезпечувати протягом доби поступове надходження у системний кровообіг необхідної кількості мерказолілу, нами була проаналізована динаміка його вивільнення зі складу ТТС, яка вміщує 2% мерказолілу, порівняно з таблетками "Мерказоліл-Здоров'я" вітчизняного виробництва.

При плануванні експерименту було досліджено методику ДФУ 1.2 п.2.9.4., яка регламентує тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів для біофармацевтичного дослідження ТТС. Однак жоден із запропонованих способів кількісного визначення не підходив для даного складу, оскільки передбачав прямий контакт середовища розчинення та гідрофільної адгезійної композиції системи, що призводило до розчинення останньої в середовищі через декілька хвилин від початку експери-

менту. В результаті, було обрано модифікований метод, який вже використовувався для досліджень ТТС [4].

В табл. 1 наведено результати дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з таблеток Мерказоліл-Здоров'я.

Т а б л и ц я 1

Кінетика вивільнення мерказолілу з таблеток "Мерказоліл-Здоров'я"

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Кількість вивільненого мерказолілу, %
1	0,29103	21
5	0,48532	34,98
8	0,64658	46,54
15	0,85474	61,4
20	0,98940	70,98
30	1,1847	84,78
40	1,3443	95,99
45	1,3574	96,90
60	1,4114	100,05

Як свідчать результати, наведені в табл. 1, 96% мерказолілу вивільняється через 40 хв від початку експерименту. Від 40 до 60 хв з таблеток повністю вивільняється мерказоліл, розчиняючись у середовищі.

Кінетика вивільнення мерказолілу з опрацьованої ТТС має виражений пролонгований характер. В табл. 2 наведено результати дослідження ТТС з мерказолілом (метод *in vitro*).

Т а б л и ц я 2

Кінетика вивільнення мерказолілу з трансдермальної терапевтичної системи

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Кількість вивільненого мерказолілу, %
1	0,30298	24,12
5	0,68993	39,87
8	1,4933	41,83
10	1,6534	52,4
20	2,1687	60,45
60	2,3636	75,02
85	2,3979	77,51
140	2,4024	77,70
170	2,4125	77,94
1200	3,0954	100

Аналіз результатів, наведених у табл. 2, свідчить, що 50% діючої речовини вивільняється з опрацьованої ТТС упродовж перших 10 хв. На практиці це означає, що система дає можливість забезпечити на шкірі первинний запас мерказолілу, який буде поступово всмоктуватись у системний кровообіг протягом тривалого часу та поповнювати його запас за рахунок подальшого уповільненого вивільнення мерказолілу з ТТС. Після першої години динаміка вивільнення значно уповільнюється, а через 20 год від початку експерименту кількість мерказолілу у середовищі розчинення становить 100%. Відповідний результат в таблетках спостерігається вже приблизно через 1 год.

Схематично відмінність у кінетиці вивільнення з обох лікарських форм наведено у вигляді діаграми (рисунок).

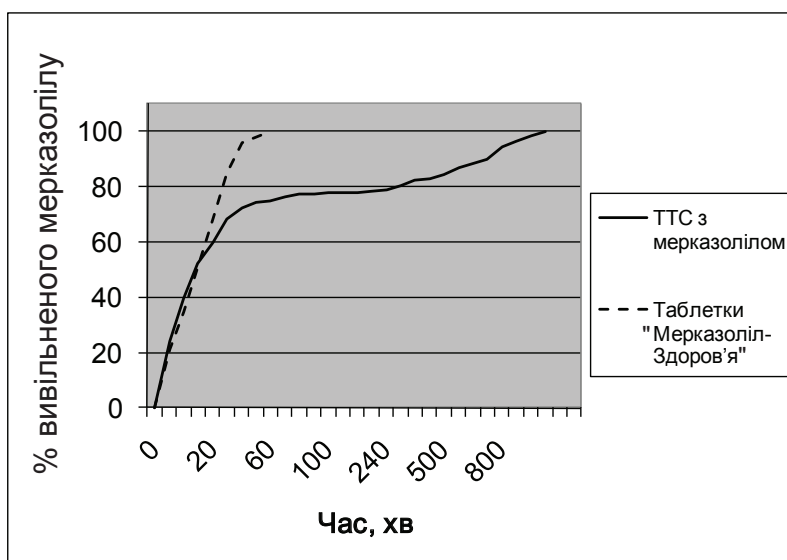


Рис. Кінетика вивільнення мерказолілу з ТТС та таблеток "Мерказоліл-Здоров'я"

Таким чином, проведені нами експериментальні дослідження свідчать, що використання ТТС дає змогу здійснювати більш тривале та рівномірне вивільнення мерказолілу порівняно з його таблетованою формою. Отже, доцільною є подальша робота по розробленню Тиреодерм-ТТС, яка вміщує добову кількість мерказолілу та дає змогу здійснювати його вивільнення на протязі 24 год.

В и с н о в к и

1. Здійснено методом *in vitro* дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з інноваційної ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» та з таблеток "Мерказоліл-Здоров'я".
2. Доведено, що вивільнення мерказолілу з ТТС проходить більш рівномірно та довгостроково порівняно з його таблетованою лікарською формою.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 153–157.
2. Ратушний С. В., Буцька В. Є., Тимченко О. Г. Доцільність розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці // Східноєвропейський журн. громадського здоров'я. – 2012. – № 1 (17) – С. 233.
3. Ратушний С. В., Буцька В. Е. Разработка и исследование инновационного лекарственного препарата с мерказолилом в виде трансдермальной терапевтической системы // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. научных трудов ПГФА. – Пятигорск, 2012. – Вып. 67. – С. 191–192.
4. Шумеева Т. О. Розробка складу і стандартизація виробництва трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії «Диклодерм»: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. – Х., 2004. – С. 52–54.
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. 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 // Europ. J. Pharmac. and Biopharmac. – 2010. – V. 75. – P. 399–404.

7. Longsheng Hu, Sergio M.C. Silva, Bassam B. Damaj *et al.* Transdermal and transbuccal drug delivery systems: Enhancement using iontophoretic and chemical approaches // International J. Pharmac. – 2011. – V. 421. – P. 53–62.

8. Piyush Jain, Ajay K. Banga. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches // Ibid. – 2010. – V. 394. – P. 68–74.

9. Qiuxi Fan, Kamalesh K. Sirkar, Bozena Michniak. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane // J. Membrane Science. – 2008. – V. 321. – P. 240–249.

10. Lvovich V. F., Matthews E., Riga A. T., Kaza L. AC electrokinetic platform for iontophoretic transdermal drug delivery // J. Controlled Release. – 2010. – V. 145. – P. 134–140.

Надійшла до редакції 18. 06. 2012.

V. E. Буцкая, С. В. Ратушный, Т. А. Шитеева, А. И. Голембиовская

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕРКАЗОЛИЛА МЕТОДОМ *IN VITRO* ИЗ ИННОВАЦИОННОЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС»

Ключевые слова: мерказолил, трансдермальная терапевтическая система, таблетки "Мерказолил-Здоровье", биофармацевтическое исследования

РЕЗЮМЕ

Проведены методом *in vitro* исследования кинетики высвобождения мерказолила из инновационной трансдермальной терапевтической системы, содержащей 2% действующего вещества, в сравнении с таблетками "Мерказолил-Здоровье". Доказано, что высвобождение мерказолила из трансдермальной терапевтической системы проходит более равномерно и длительно, чем из его таблетированной лекарственной формы.

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

SCIENTIFIC VALIDITY OF THIAMAZOLE'S *IN VITRO* KINETIC FROM «THYREODERM-TTS» INNOVATIVE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

Key words: transdermal therapeutic system, thiamazole, biopharmaceutical research, Mercazolil-Zdorovyie tablets

SUMMARY

In vitro investigation of thiamazole's kinetic from innovative transdermal therapeutic system, which included 2% of active substance compared with Mercazolil-Zdorovyie tablets, was conducted. Prolonged kinetic of active substance from transdermal therapeutic system were proved.