

# БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ З МЕРКАЗОЛІЛОМ

*В.М.Штогрін, І.А.Єгоров*

Національна фармацевтична академія України

*Ключові слова: трансдермальна терапевтична система; швидкість вивільнення; мерказоліл; дифузія; діаліз*

*Проведені біофармацевтичні дослідження трансдермальної терапевтичної системи з 1,3% вмістом мерказолілу, виготовленої з полімерів природного та синтетичного походження за технологічною схемою полив-сушка. Вивчена кінетика вивільнення мерказолілу з трансдермальної терапевтичної системи методом діалізу крізь напівпроникну мембрану у судині для діалізу з екстракційним осередком. Встановлено, що сполучення полімерів, пластифікаторів і розчинників у дифузійній масі значно впливає на вивільнення мерказолілу. Мерказоліл активно вивільняється з усіх композицій, однак вивільнення мерказолілу з системи на основі ПВП проходить більш повно, рівномірно та тривало (20 годин). Запропоновані склади можна використовувати для трансдермального введення інших лікарських розчинів, які не взаємодіють з компонентами основи та відповідають певним вимогам щодо трансдермального введення.*

Найбільш перспективною лікарською формою з тривалим і контрольованим вивільненням лікарських речовин є трансдермальна терапевтична система (ТТС), яка безперервно поставляє лікарські речовини (ЛР) в системний кровотік через шкіру по запланованій програмі [1, 3, 6, 7, 9-12].

Трансдермальний шлях введення дозволяє: звести до мінімуму варіабельність терапевтичного ефекту, зменшити ефект присистемного метаболізму в печінці, використовувати ЛР з вузьким терапевтичним індексом та коротким періодом напівіснування, зменшити коливання концентрацій ЛР в крові, використовувати ЛР, які подразнюють слизову оболонку шлунка, збільшити час їх дії, що дозволяє зменшувати частоту аплікацій. Метод не викликає болю, дозволяє перервати лікування в будь-який момент, лікувати хворих у непритомному стані, уникати можливості передозування та пов'язаної з цим побічної дії.

У даній статті наведені результати вивчення *in vitro* кінетики

вивільнення мерказолілу з ТТС, виготовлених на основі природних та синтетичних полімерів.

Мерказоліл (1-метил-2-меркаптоїмідазол) є антитиреоїдним (тиреостатичним) засобом: зменшує синтез тироксину в щитовидній залозі на етапі перетворення монойодтирозину в дийодтирозин. Сірка, що входить до складу сполуки, проникає в щитовидну залозу і зменшує кількість ферментів, які зв'язують йодиди з білковою молекулою для утворення тиреоїдних гормонів, у зв'язку з чим синтез гормону в залозі порушується або обмежується на всіх його етапах.

Мерказоліл застосовують орально у формі таблеток по 0,005 г для лікування усіх форм гіпертиреозу і тиреотоксикозу будь-якої тяжкості незалежно від віку, при дифузійному токсичному зобі зі збільшенням щитовидної залози не більше III ступеня, при тиреотоксичній кризі, при дифузійному токсичному зобі у вагітних, підготовці до операції з приводу токсичної аденоми щитовидної залози тощо. Однак мерказоліл має

ряд побічних ефектів: викликає нудоту, блювоту, порушує функцію печінки, медикаментозний гіпотиреоз, шкірні висипи, а в деяких випадках лейкоемію та ін. [4, 5]. Уведення мерказолілу в трансдермальну терапевтичну систему дозволить знизити або максимально виключити деякі з побічних дій, викликаних вживанням таблеток.

## Матеріали та методи

Вивчення кінетики вивільнення мерказолілу з ТТС проводили в судині для діалізу з мішалкою та екстракційним осередком (рис. 1) [8]. Як мембрани використовували целофанову плівку марки В-8079 (Черкаського заводу хімічного волокна). Звільнений від захисного шару зразок ТТС приклеювали до мембрани і прижимали ручним катком масою  $800 \pm 50$  г, роблячи п'ять подвійних ходів. Мембрану з системою встановлювали в екстракційний осередок таким чином, щоб система містилася в резервуарі, а мембрану на резервуарі фіксували кришкою. Екстракційний осередок поміщали в діалізну судину з водою, очищеною таким чином, щоб лопаті мішалки знаходилися на від-

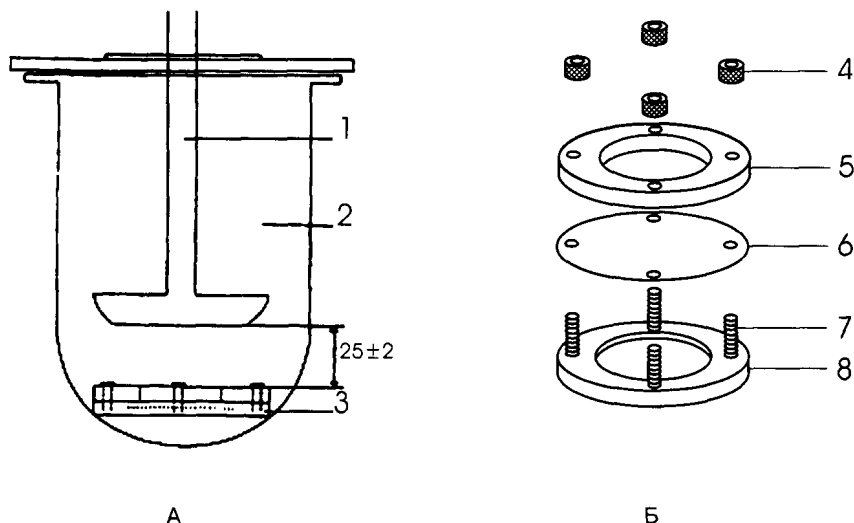


Рис. 1. Діалізна посудина для визначення кінетики вивільнення мерказолілу з ТТС: А — діалізна посудина; Б — будова екстракційного середовища; 1 — мішалка; 2 — посудина зі сферичним дном; 3 — екстракційне середовище; 4 — гайка; 5 — кришка; 6 — напівпроникна мембрана; 7 — болт; 8 — резервуар

стані  $25 \pm 2$  мм від поверхні осередку (рис. 1). Судину поміщали в термостат при температурі  $34 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (температура поверхні шкіри). Включали мішалку зі швидкістю 80-100 об./хв. і через відповідні проміжки часу на протязі 24 год. із судини відбирали 10 мл розчину з області між поверхнею рідини і лопатями мішалки, але не ближче 1 см від стінки судини. У відібраній пробі визначали концентрацію мерказолілу методом спектрофотометрії в УФ-області при довжині хвилі  $251,5 \pm$

$\pm 2$  нм. Після визначення пробу повертали назад у судину.

Результати досліджень обробляли методами математичної статистики з використанням коефіцієнта Ст'юдента на ЕОМ [2].

#### Результати та їх обговорення

Тривалість та рівномірність вивільнення ЛР є одним з головних показників ТТС, тому що терапевтичні системи повинні забезпечувати рівномірне вивільнення ЛР на протязі як мінімум доби.

Таблиця

#### Склади полімерних композицій

№	Найменування інгредієнтів	Вміст, %
1	Мерказоліл	1,3
	Желатин	12,0
	Гліцерин	10,0
	Феракрил	6,0
	Вода очищена	70,7
2	Мерказоліл	1,3
	Полівінілпіролідон (ПВП)	45,0
	ПЕО 400	15,0
	Спирт етиловий 96%	38,7
3	Мерказоліл	1,3
	ПВП	55,0
	Пропіленгліколь	10,0
	Гліцерин	5,0
	Спирт етиловий 96%	28,7

Для досліджень використовували зразки ТТС розміром  $15 \times 25$  мм та товщиною 500 мкм, які містили  $0,01$  г мерказолілу, що складає  $2,7$  мг/см<sup>2</sup> системи. Зразки ТТС одержували з композицій (поливальні розчини), склади яких наведені в таблиці, за схемою полив-сушка (розподіл поливального розчину на непроникній підлощі з утворенням шару певної товщини, сушіння теплим або холодним повітрям до утворення ТТС з визначеною залишковою вологістю).

Кінетика вивільнення мерказолілу з полімерних основ *in vitro* наведена на рис. 2. Як видно з кінетичних кривих, мерказоліл вивільняється з усіх виготовлених композицій ТТС. Однак вивільнення мерказолілу з ТТС на основі ПВП (криві 1, 2) проходить більш повно, рівномірно та тривало, ніж з ТТС на основі желатину з феракрилом (крива 3). Так, система складу №1 забезпечує вивільнення лише близько 1,6 мг мерказолілу, в той час як системи складів №2 та 3 — близько 2,9 мг мерказолілу (на 45% більше). Кінетичні криві 1, 2 для складів на основі ПВП свідчать, що використані пластифікатори практично не впливають на кінетику вивільнення, а забезпечує її природа полімеру.

Аналізуючи час "роботи" систем можна відмітити, що системи на основі ПВП спроможні майже в 1,5 рази довше вивільнювати лікарську речовину. Беручи до уваги кількість вивільненої речовини та час "роботи", склади №2, 3 можна використовувати для одержання ТТС, але з точки зору впливу системи на шкірний покрив найбільш придатним є склад №3, запропонований нами для трансдермального введення мерказолілу та обраний для подальших досліджень.

#### ВИСНОВКИ

Результати визначення вивільнення мерказолілу з ТТС різного складу свідчать про вплив основи-носія на інтенсивність дифузійних процесів через напівпроникну мембрану. Встановлено, що ТТС, виготовлена на основі желатину з феракрилом, спро-

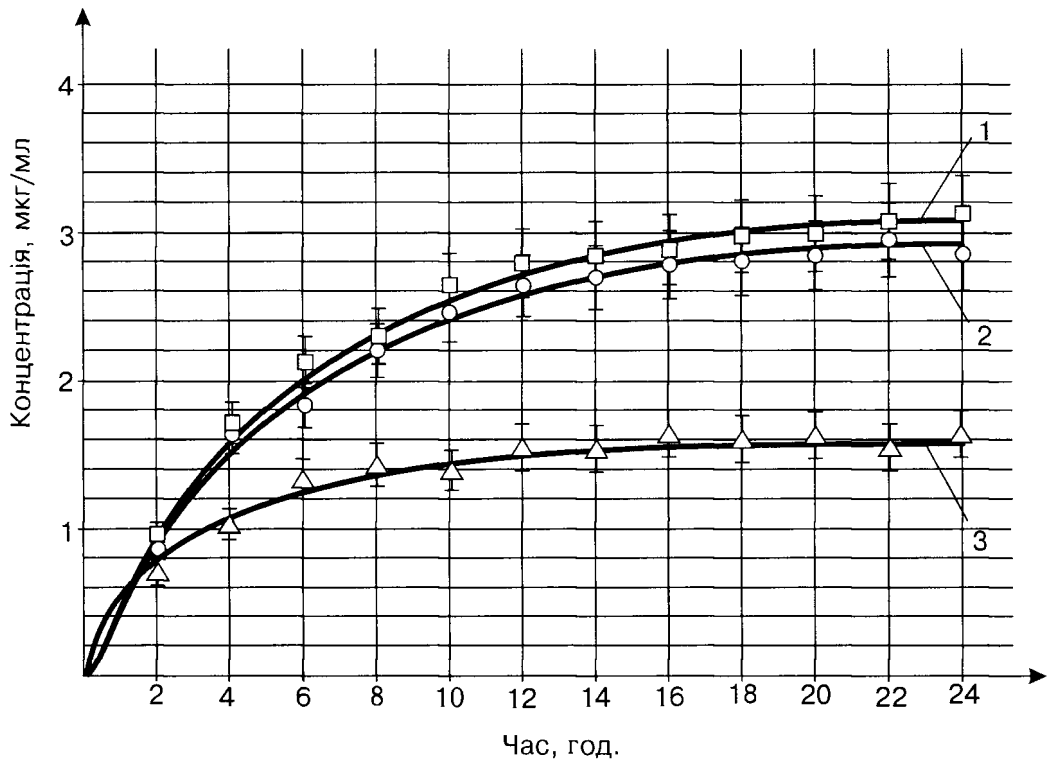


Рис. 2. Кінетика вивільнення мерказолілу з ТПС різного складу: 1 — склад №3; 2 — склад №2; 3 — склад №3

можна вивільняти мерказоліл на протязі 12 годин, а ТПС на основі ПВП — майже 20 годин та забезпечує вдвічі більшу кількість від-

даного мерказолілу при однаковій площі аплікації. Запропонований склад можна використовувати також і для інших ЛР, які не

взаємодіють з компонентами основи та відповідають вимогам, що висуваються до речовин для трансдермального введення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бухникашвили К.О., Даргаева Т.Д., Берашвили Т.Д. и др. //Хим.-фармац. журн. — 1992. — №9-10. — С. 46-51.
2. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
3. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Химия за рубежом. Полимерные системы управляемого выделения веществ: конструкция, материалы, технология, применение. — М.: Знание, 1984. — 64 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. — Х.: Торсинг, 1998. — 540 с.
5. Самура Б.А., Малая Л.Т., Визир А.Д. и др. Фармакотерапия. В 2-х т. / Под ред. Б.А.Самуры. — Т. 2. — Х.: Прапор, НФАУ, 2000. — С. 126.
6. Технология и стандартизация лекарств / Сборник научных трудов ГНЦЛС. — Госкоммедбио-пром. — Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. — С. 749-777.
7. British Pharmacopoeia 1999. Volume 2. Method 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches.
8. Bonner M.C., Barry B.W. //Europ. Pharm. Rev. — 1998. — Vol. 3. — P. 51-57.
9. Ghosh T., Bagherian A. //Pharm. Dev. and Technol. — 1996. — Vol. 1, №3. — P. 285-291.
10. Leong K.W., Langer R. //Adv. Drug Delivery Rev. — 1987. — Vol. 1, №3. — P. 199-203.
11. Saunders H.J. //Chem. Eng. News. — 1985. — Vol. 63, №13. — P. 30-49.
12. Yie W.Chien //Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1987. — Vol. 13, №4-5. — P. 589-651.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-88-52.  
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 14.02.2001 р.