

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ З МЕРКАЗОЛІЛОМ

© В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитєєва

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: у статті представлено результати досліджень із розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з діючою речовиною мерказоліл. Експериментальним шляхом доведено, що найоптимальнішими з технологічної та споживацької точок зору є такі показники системи: товщина шару матриці 300 мкм, геометричні розміри ТТС 5x5 см. За допомогою проведених досліджень обрано оптимальну підкладку системи та розрахунковим методом визначено, що вміст мерказолілу у запропонованій матричній основі повинен складати не менше 2 %.

Ключові слова: трансдермальна терапевтична система, мерказоліл, підкладка, адгезійна композиція, матрична основа.

Вступ. З розвитком фармацевтичної науки вимоги щодо ефективності, якості та безпеки нових лікарських засобів стають все більш жорсткими. На сьогодні одним з напрямків суттєвого покращення фармакотерапевтичних характеристик діючих речовин при максимальному зменшенні побічних ефектів є наукові розробки нових шляхів введення лікарських речовин (ЛР) та створення відповідних лікарських форм. Найактуальнішим напрямком у сучасній світовій науці є дослідження щодо використання кризьшкірного шляху введення ЛР за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [1–9].

У багатьох країнах світу препарати у вигляді ТТС широко використовують у різних галузях медицини, а їх перелік постійно зростає [3, 4, 6]. Окрім того, літературні дані свідчать про те, що завдяки інноваційним дослідженням, розробка сучасних ТТС може вийти на якісно новий рівень вже у найближчому майбутньому [3–9].

Мета наших досліджень – розробка інноваційного лікарського препарату у вигляді ТТС з діючою речовиною мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці.

Мерказоліл (thiamazole; 1-метил-2-меркапто-імідазол) – анти tireoїдний засіб, гальмує утворення гормонів щитоподібної залози – тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3), нормалізує метаболічні процеси в щитоподібній залозі, знижує основний обмін (підвищений при гіперфункції щитоподібної залози), прискорює виведення із щитоподібної залози йодидів, підвищує реципрокно активацію синтезу і виділення гіпофізом тиреотропного гормону [10].

На сьогодні в Україні та у світі мерказоліл представлений тільки у лікарській формі – таб-

летки, кількісний вміст діючої речовини в кожній складає 5 мг. За інструкцією використання в залежно від тяжкості хвороби приймають одну чи дві таблетки три-чотири рази на добу.

Використання трансдермальної системи забезпечить мерказолілу рівномірне та поступове вивільнення, зі швидкістю, яка буде створювати постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дозволить уникнути його пресистемного метаболізму у печінці. Раніше у попередніх роботах ми довели доцільність та актуальність розробки даного препарату у формі ТТС [1], а також вивчили перспективні адгезійні композиції, у результаті чого обрано остаточний склад основної майбутньої системи. У даній статті представлено дослідження щодо визначення товщини та геометричних розмірів системи, вибору придатної підкладки та розрахунку науково обґрунтованої кількості діючої речовини.

Методи дослідження. Як основу (матриці) ТТС запропоновано гідрофільну адгезійну композицію на основі суміші полівінілпіролідону (ПВП) середньо- на низькомолекулярної маси, пластифікаторів та розчинників [2].

З метою обрання підкладки трансдермальної системи ми дослідили властивості таких матеріалів: плівка поліетилентерефталатна завтовшки 20 мкм, віскозне полотно та тканина ацетатна. Як захисний матеріал використали антиадгезійний папір із силіконовим покриттям. Для пакування готового препарату запропоновано цефлен.

Зразки ТТС були приготовані шляхом нанесення матричної основи ракельним способом на кожний вид підкладки. Матрична основа є готовим розчином мерказолілу в адгезійній компо-

зиції на основі суміші ПВП двох молекулярних модифікацій. Товщину шару нанесення матричної основи визначали за величиною зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, встановленою за допомогою метричного щупу (ТУ 2-034-0221197-011-91), яка складала від 200 до 700 мкм. Швидкість руху підкладки становила 0,015 м/с.

Результати й обговорення. Розробка нового лікарського препарату у вигляді матричної ТТС вимагає проведення комплексних досліджень щодо вибору оптимальної адгезійної композиції, відповідної підкладки, науково обґрунтованої кількості діючої речовини та точних геометричних розмірів системи. Для створення ТТС з мерказолілом, нами були підібрані матеріали та допоміжні речовини, які широко застосовують у технології лікарських засобів [1,3,7].

Адгезійна композиція матричної ТТС, окрім наявності липучих властивостей, повинна бути біосумісною зі шкірою, мати хімічну сумісність з діючою речовиною та забезпечувати ефективну доставку ЛР у системний кровообіг [2, 3]. За

нашими розрахунками гідрофільна композиція є найбільш сприятливою для трансдермального введення мерказолілу. Доведено [3], що у гідрофільній основі швидкість дифузії ЛР значно вища, ніж у шкірі, а епідерміс виконує для неї роль мембрани. Таким чином, саме проникність шкіри буде визначати швидкість надходження мерказолілу у кров'яне русло.

Запропонована нами адгезійна композиція не тільки відповідає усім необхідним фізико-хімічним та технологічним вимогам [2], але й завдяки своїй гідрофільності гіпоалергенна та практично повністю позбавлена місцевоподразнювальної дії. Окрім того, використовуваними нами компонентами композиції є хімічними посилювачами проникності шкіри для гідрофільних речовин [3, 4].

Одним з ключових факторів розробки технології ТТС є дослідження щодо вибору оптимальної товщини системи. Для проведення відповідних експериментів нами були створені зразки ТТС з товщиною шару матричної основи 200, 300, 500 та 700 мкм (табл. 1).

Таблиця 1. Залежність технологічних параметрів від товщини шару ТТС

Технологічні параметри одержання ТТС	Товщина нанесеного шару, мкм			
	200	300	500	700
Площа нанесення матричної основи, см ²	270	270	270	270
Маса матричної основи, г	7,69	11,32	18,87	26,22
Кількість нанесеної маси, г/см ²	0,0285	0,0419	0,0699	0,0971
Час, необхідний для сушки та стабілізації системи (при t° = 25–35 °С)	2–3 години, адгезійний шар хороший, стабілізований	10–12 годин, адгезійний шар хороший, стабілізований	3 доби, адгезійний шар стабілізований, але спостерігається його частковий перехід на захисне покриття з країв плівки	5 діб, адгезійний шар не повністю стабілізований; спостерігається його частковий перехід на захисне покриття

Аналізуючи результати досліджень, наведені в таблиці 1, слід зазначити, що зразки з товщиною шару матричної основи 200 та 300 мкм потребують значно менших витрат часу та енергії для висушування та стабілізації. При збільшенні товщини шару матриці до 500 та 700 мкм час її висушування значно збільшується і час стабілізації системи становить більше 120 год, що є дуже витратним фактором при виробництві препарату.

Таким чином, з точки зору якості адгезійного шару, а також часу, необхідного для його сушки та стабілізації, тільки зразки з товщиною 200 та 300 мкм є придатними для подальшого вивчення з метою створення ТТС з мерказолілом. Вони також є найбільш придатними за кількістю на-

несеної маси, що безпосередньо впливає на вибір геометричного розміру системи.

Підкладка є іншим важливим компонентом конструкції ТТС. Основними критеріями її відбору є такі:

- зовнішній вигляд (споживацькі властивості);
- біосумісність (відсутність токсичності при контакті зі шкірою);
- еластичність (відповідність еластичності основи ТТС);
- відсутність взаємодії з ЛР (хімічного або абсорбційного);
- мінімальна дифузійність ЛР;
- відсутність або мінімальна допустима кількість виділення сторонніх речовин у матрицю систе-

ми, що може ускладнити аналіз ТТС та призвести до появи токсичних властивостей (місцевоподразнювальної або алергізувальної дії);

– технологічність матеріалу в процесі виробництва (відсутність витягнення при протягці, достатня міцність на розрив, відсутність електростатичного заряду та ін.);

– світло- та вологонепроникність та ін.

Також особливо необхідно підкреслити важливість досягнення балансу адгезійності основи ТТС до її підкладки та шкіри. Щоб уникнути когезії або сповзання матеріалу, адгезія матриці до підкладки повинна бути вища ніж до шкіри. Це стосується також плівки (паперу), яка захищає липкий шар ТТС та повинна щільно триматися на матриці до аплікації системи та легко зніматися без пошкодження матричної основи [3].

З метою обрання оптимальної підкладки нами були вивчені властивості трьох матеріалів, які

повністю відповідають усім переліченим умовам: плівка поліетилентерефталатної, віскозного полотна та тканини ацетатної. Дослідження властивостей обраних матеріалів підкладки проводили при отриманні зразків ТТС з товщиною нанесеного шару 200 мкм.

Результати досліджень, які наведені в таблиці 2, свідчать, що віскозне полотно та ацетатна тканина не дозволяють одержати ТТС належного зовнішнього вигляду. Найкращою із досліджуваних матеріалів для нанесення маси обраного складу виявилась плівка поліетилентерефталатна, яка дозволяє зберігати систему протягом тривалого часу та за сукупністю характеристик є цілком придатною для використання як підкладки ТТС. Разом із захисним антиадгезійним папером вона дозволяє створити трансдермальну систему, яка відповідає усім вимогам зі зберігання та використання готового лікарського препарату.

Таблиця 2. Дослідження властивостей матеріалів підкладки ТТС

Технологічні параметри одержання ТТС	Матеріал підкладки		
	плівка поліетилентерефталатна	віскозне полотно	тканина ацетатна
Нанесення маси	маса наноситься рівномірно	тканина повністю промокає	тканина повністю промокає
Сушка при $t^{\circ} = 25-35^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год	шар підсихає (застигає), адгезія хороша	просочена адгезивом тканина підсихає; спостерігається липкість із зовнішньої сторони	просочена адгезивом тканина підсихає; спостерігається липкість із зовнішньої сторони
Зберігання при $t^{\circ}\text{кімн.}$ протягом 24 год	адгезійний шар рівномірний, стабілізований	не перевіряли	не перевіряли
Зберігання при $t^{\circ}\text{кімн.}$ протягом 10 діб	адгезійний шар рівномірний, стабілізований	не перевіряли	не перевіряли

Наступним етапом нашої роботи були дослідження щодо вибору геометричних розмірів ТТС. Розрахунковим методом було визначено, що при товщині матриці 300 мкм найоптимальнішою з технологічної та споживацької точок зору є система з розміром 5x5 см. Таким чином, загальна площа майбутньої ТТС складає 25 см². Готовий лікарський препарат пропонується пакувати у цефлен.

Кількість мерказолілу, яка повинна надходити з композиції у системний кровообіг протягом доби, було визначено нами у попередніх роботах [1]. Виходячи із величини площі системи та маси нанесеного шару, нами був розрахований вміст мерказолілу у запропонованій матричній основі, який має бути не менше 2 %.

Висновки. 1. Проведені дослідження із розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з діючою речовиною мерказолілом. Експериментальним шляхом визначено, що найоптимальнішими з технологічної та споживацької точок зору є такі показники системи: товщина шару матриці 300 мкм, геометричні розміри ТТС 5x5 см.

2. Для обрання задовільної підкладки системи були проведені дослідження трьох перспективних матеріалів. Науково доведено, що тільки плівка поліетилентерефталатна може бути використана для створення запропонованої ТТС.

3. Розрахунковим методом визначено, що вміст мерказолілу у запропонованій матричній основі повинен складати не менше 2 %.

Література

1. Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / Ратушний С. В., Буцька В. Є., Загорій В. А. [та ін.] // Зб. наукових праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2010. – Вип. 19. – Кн. 1. – С. 590–595.
2. Заявка на видачу патенту України на корисну модель № u2012 01131 від 03.02.2012 р. Склад адгезійної полімерної композиції матричної трансдермальної терапевтичної системи / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитеєва.
3. Тохмачи В. Н. Трансдермальные терапевтические системы на основе полимерной гидрофильной матрицы: дисс. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. – М., 2008. – 255 с.
4. Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better / Anubhav Arora, Edward Kisak, Pankaj Karande [et al.] / Journal of Controlled Release. – 2010. – Vol. 144. – P. 175–180.
5. Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation / Eva Gutschke, Stefan Bracht, Stefan Nagel, Werner Weitschies / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2010. – Vol. 75. – P. 399–404.
6. Transdermal and transbuccal drug delivery systems: Enhancement using iontophoretic and chemical approaches / Longsheng Hu, Sergio M.C. Silva, Bassam B. Damaj [et al.] / International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 421. – P. 53–62.
7. Piyush Jain. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches / Piyush Jain, Ajay K. Banga / International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 394. – P. 68–74.
8. Qiuxi Fan. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane / Qiuxi Fan, Kamallesh K. Sirkar, Bozena Michniak / Journal of Membrane Science. – 2008. – Vol. 321. – P. 240–249.
9. Vadim F. Lvovich / AC electrokinetic platform for iontophoretic transdermal drug delivery / Vadim F. Lvovich, Ellen Matthews, Alan T. Riga, Lakshmi Kaza / Journal of Controlled Release. – 2010. – Vol. 145. – P. 134–140. <http://www.wikipharm.com.ua/instruction/4720/>

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С МЕРКАЗОЛИЛОМ

В. Е. Буцька, С. В. Ратушний, Т. А. Шитеєва

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: в статье представлены результаты исследований по разработке инновационной трансдермальной терапевтической системы с действующим веществом мерказоліл. Экспериментальным путем доказано, что самыми оптимальными с технологической и потребительской точек зрения являются следующие показатели системы: толщина матрицы 300 мкм, геометрические размеры ТТС 5x5 см. Также проведенными исследованиями выбрана подходящая подкладка системы и расчетным методом определено, что в предложенной матричной основе содержание мерказолила должно составлять не менее 2 %.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, мерказоліл, подложка, адгезионная композиция, матричная основа.

CREATION OF THE COMPOSITION AND THE TECHNOLOGY OF THIAMAZOLE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

V. Ye. Butska, S. V. Ratushnyi, T. O. Shytieyeva

National Medical Academy of Post-Graduate education by P. L. Shupyk

Summary: the article shows the results of investigation of the innovative thiamazole transdermal therapeutic system. As the result of the experiments the following parameters were proved as the most optimal: thickness of the system – 300 μm, geometrical dimension – 5x5 cm. Also, the appropriate base of the system was selected and quantity of the thiamazole into the final composition was identified.

Key words: transdermal therapeutic system, thiamazole, adhesive composition, matrix basis.