

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

РАТУШНИЙ СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 615.014.2:615.477.66:616.441-002-085.357-032:611.77

**НАУКОВА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО
ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ
СИСТЕМИ З МЕРКАЗОЛІОМ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент
БУЦЬКА ВІКТОРІЯ ЄВГЕНІЇВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доцент кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
СЯТИНЯ МИХАЙЛО ЛУКОВИЧ,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
завідувач кафедри організації та економіки фармації

кандидат фармацевтичних наук, доцент
КРАСНЯНСЬКА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА,
Українська військово-медична академія,
професор кафедри військової фармації

Захист відбудеться «___» _____ 2015 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема поширеності захворювань ендокринної системи з кожним роком стає все більш актуальною як для України, так і для всього світу. Зокрема спостерігається стрімке зростання захворювань щитоподібної залози, причому саме різновиди цієї патології (дифузний зоб I-III стадії, вузловий зоб, дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз та тиреоїдити) у сукупності в структурі хворих з ендокринопатіями в Україні займають перше місце.

У більшості країн світу препаратами вибору для лікування тиреотоксикозу є антитиреоїдні засоби. Основним активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) при виборі схеми лікування як в Україні, так і за її межами є мерказоліл.

На сьогоднішній день в Україні та у світі лікарські препарати (ЛП) з мерказолілом представлені тільки однією лікарською формою (ЛФ) – таблетками. Використання трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) забезпечить рівномірне та поступове вивільнення мерказолілу зі швидкістю, яка дозволить створити постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дозволить уникнути пресистемного метаболізму у печінці та негативного впливу на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту. Безумовно, це має переваги перед препаратами мерказолілу у формі таблеток.

За своїми фізико-хімічними властивостями мерказоліл відповідає усім вимогам для трансдермального застосування.

На основі викладеного вище можна стверджувати про актуальність створення ТТС з АФІ мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України (№ державної реєстрації 0105U002372) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета та завдання дослідження. Метою даного дослідження є науково-обґрунтована розробка складу та технології інноваційного лікарського препарату у формі матричної ТТС з АФІ мерказолілом.

Виконання поставленої мети вимагало вирішення наступних задач:

- провести аналіз літературних даних щодо біофармацевтичних особливостей наскірних ЛФ, способів одержання ТТС, їх конструкції та складових елементів;
- експериментально обґрунтувати можливість трансдермального використання мерказолілу для визначення його фізико-хімічних констант та впливу на них різноманітних факторів;
- розробити перспективні композиції матричних ТТС і провести їх фізико-хімічні та технологічні дослідження;
- провести структурно-механічний аналіз щодо вивчення структурно-механічних характеристик обраних полімерних композицій ТТС;

- теоретично обґрунтувати і експериментально розробити ТТС з мерказолілом, науково обґрунтувати її склад, елементи конструкції та основні технологічні параметри;
- провести дослідження з однорідності дозованих одиниць ТТС та однорідності вмісту, провести біофармацевтичне дослідження ТТС з мерказолілом у порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва;
- визначити раціональний вид упаковки, вивчити термін придатності та умови зберігання ТТС, розробити блок-схему промислового виробництва ТТС з мерказолілом.

Об'єкт дослідження – склад та технологія ЛФ на основі мерказолілу у формі ТТС матричного типу.

Предмет дослідження – науково обґрунтований склад та технологія лікарського препарату з гідрофільними полімерними структурними композиціями у формі ТТС з мерказолілом.

Методи дослідження. З метою вирішення поставлених у роботі задач використані такі методи: органолептичні, фізичні (температурний режим, встановлення вологості повітря, сушка), фізико-хімічні та технологічні (визначення рН, сила адгезії, еластичність), структурно-механічні (намазування, пластичність, пружність), математичні (статистична обробка результатів), біофармацевтичні (вивільнення АФІ з лікарських форм *in vitro*).

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано науково-методичний, комплексний підхід до розробки ТТС матричного типу.

Вперше на підставі комплексу фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію матричної ТТС з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці (патент України на винахід №104924 «Склад трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом»).

Вперше створена полімерна структурна композиція (ПСК) матричної ТТС за результатами вивчення технологічної та структурно-механічної характеристики маси, адгезії, еластичності та рН (патент України на корисну модель № 69543 «Склад адгезійної полімерної композиції матричної трансдермальної терапевтичної системи»).

Вперше запропонована методика кількісного визначення мерказолілу в матричній ТТС в присутності допоміжних речовин, що дозволяє провести дослідження вивільнення мерказолілу з ТТС в умовах *in vitro* (патент України на корисну модель № 74520 «Спосіб кількісного визначення мерказолілу в трансдермальній терапевтичній системі»).

Вперше за допомогою дослідження *in vitro* доведена пролонгація вивільнення мерказолілу з ТТС матричного типу в порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва.

Досліджені фізико-хімічні та технологічні показники якості запропонованої ТТС з мерказолілом, встановлена їх стабільність та обґрунтовані умови зберігання протягом всього терміну придатності (2 роки).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та запропоновано для практичної медицини ЛП у формі матричної ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

Результати досліджень розробленого складу та технології ТТС з мерказолілом запропоновані для використання у промисловому виробництві ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (акт від 03.12.2012 р.), ПрАТ «Фармак» (акт від 12.11.2012 р.), ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (акт від 20.12.2013 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри промислової, клінічної фармації і клінічної фармакології НМАПО імені П. Л. Шупика (акт від 12.12.2012 р.), кафедри аптечної і промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт від 16.11.2012 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт від 19.09.2012 р.), кафедри технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт від 26.10.2012 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно завершеною науковою працею. Особисто автором проведено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літературних джерел з питань щодо сучасного стану створення ТТС у світі.

Автором проведені дослідження фізико-хімічних констант мерказолілу та експериментально обґрунтовано його кризьшкірну проникність; розроблені полімерні матричні композиції ТТС, проведені фізико-хімічні, технологічні дослідження та структурно-механічний аналіз кожної з них, у результаті чого обрана для подальших досліджень найбільш оптимальна основа. Теоретично обґрунтовано склад і експериментально розроблена технологія, елементи конструкції та основні технологічні параметри матричної ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

За участю автора розроблена методика кількісного визначення мерказолілу в лікарській формі ТТС. Проведено *in vitro* дослідження ТТС з мерказолілом у порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я».

Проведено дослідження щодо вивчення стабільності ТТС з мерказолілом упродовж двох років, визначений вид первинної упаковки і термінів зберігання ТТС. Розроблено блок-схему промислового виробництва ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (В. А. Загорій, В. Є. Буцька, Т. О. Шитеєва, Г. В. Загорій, О. І. Голембіовська, О. Г. Тимченко) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті та списку фахових публікацій. Дисертант висловлює глибоку подяку всім співавторам публікацій за плідну спільну працю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука-2010» (Полтава, 2010); 80-ій ювілейній науково-практичній конференції студентів і молодих учених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо», (Івано-Франківськ, 2011); XV

Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2011» (Запоріжжя, 2011); 4-тій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011); III (65) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2011); 67-ій Регіональній конференції по фармації та фармакології (П'ятигорськ, 2012); 11-ій щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті. Проблемні питання» (Харків, 2013).

Апробацію дисертаційної роботи проведено 15.09.2014 р. на міжкафедральному засіданні кафедр фармацевтичного профілю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 робіт, з них 8 статей (6 – у наукових фахових виданнях України, 2 – у закордонних журналах) та 9 тез доповідей. Отримано патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 127 сторінок), складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 42 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел включає 252 найменування, з яких 196 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи наведено актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, відзначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У *першому розділі* «**Трансдермальні терапевтичні системи: від сучасності до майбутнього (огляд літератури)**» представлено та узагальнено інформацію щодо базових принципів функціонування ТТС, сучасного стану розвитку ТТС у світі та їх перспектив у майбутньому фармацевтичної науки.

У наукових статтях та монографіях вітчизняних та зарубіжних авторів наводяться дані щодо основних принципів кризьшкірного введення АФІ, фармакокінетичних параметрів, конструкції та видів ТТС, узагальнена інформація щодо допоміжних речовин, які застосовуються у виробництві трансдермальних систем. Наведений аналіз перспектив розвитку ТТС у сучасній ветеринарії та наномедицині. Науково-обґрунтована доцільність створення нових лікарських препаратів у формі ТТС.

У *другому розділі* «**Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи**» наведено теоретичне обґрунтування створення ТТС, методологію проведених досліджень, описано об'єкти та використані методи.

Створення ТТС з АФІ мерказолілом для лікування захворювань щитоподібної залози дозволить мати в арсеналі ендокринологічної практики пре-

парат, який має суттєві переваги в порівнянні з єдиною лікарською формою мерказолілу – таблетками. Саме використання ТТС 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.

При розробці інноваційного складу ТТС було використано допоміжні речовини, які функціонально задовольняють отримання якісних гідрофільних композицій матричної ТТС: полівінілпірролідон (ПВП) низько- (12500, ПВП_{12,5}) та середньомолекулярний (360000, ПВП₃₆₀); поліетиленоксид-400 (ПЕО-400), гліцерин, пропіленгліколь (ПГ), спирт етиловий, вода очищена.

Для оцінки фізико-хімічної стабільності систем, що пов'язана з біологічною доступністю та терапевтичною ефективністю, застосовували структурно-механічний аналіз показників пружно-пластично-в'язких систем за методами фізико-хімічної механіки дисперсних систем.

Для створення та дослідження основ ТТС було використано прилади, які дозволяють провести необхідні експерименти у рамках фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень (лабораторний пристрій для нанесення мас, прилад Вейлера-Рєбіндера, розривна машина РМ-3-1, прилад Van Kel 7000 Dissolution Testing Station, спектрофотометр UV/VIS HP 8452A, віскозиметр «Реотест-2»).

У третьому розділі «Розробка складу та технології матричної ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» наведено експериментальні результати з розробки складу і технології ТТС з мерказолілом.

Доцільність створення ТТС ґрунтується на можливості АФІ досягати системного кровообігу при кризі шкірного введенні. Для цього досліджено здатність мерказолілу розчинятись у воді та ліпідах. Вивчено коефіцієнт розподілу мерказолілу у системі н-октанол – вода. Досліджено вплив рН на коефіцієнт розподілу мерказолілу за модельованих умов у буферних розчинах зі значеннями рН 5,5-7,0 при температурі ($34 \pm 0,5$) °С.

За результатами доведено, що в залежності від рН середовища, коефіцієнт розподілу змінюється в межах від 32,4 (у слабокислому середовищі) до 7,3 (у нейтральному середовищі). Найбільш оптимальними межами рН середовища при розробці носія для трансдермальної доставки мерказолілу є значення рН від 5,5 до 6,5.

Виходячи зі значення коефіцієнта розподілу, а також встановлених оптимальних значень рН середовища, експериментально підтверджена можливість використання мерказолілу для введення крізь шкіру, що в подальшому враховано в ході визначення складу ПСК.

Проведенні дослідження з метою створення матричної основи, яка відповідає всім необхідним фізико-хімічним вимогам та складається з доступних, біосумісних зі шкірою речовин. Для цього розроблені полімерні композиції з певними структурно-механічними та фізико-хімічними властивостями. Композиції готували, використовуючи допоміжні речовини в різних концентраціях та співвідношеннях. Склад кожної композиції наведений у табл. 1.

Склад полімерних структурних композицій

№ зразка	Склад композиції, у %		№ зразка	Склад композиції, у %	
1.	ПВП ₃₆₀ ПГ Гліцерин Спирт етиловий 96 %	15,00 10,00 5,00 70,00	9.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин ПГ Спирт етиловий 96 %	32,14 10,71 14,29 7,15 35,71
2.	ПВП ₃₆₀ ПГ Гліцерин Спирт етиловий 96 %	25,00 10,00 5,00 60,00	10.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин ПГ Спирт етиловий 96 %	29,22 9,74 12,99 15,58 32,47
3.	ПВП ₃₆₀ ПГ Гліцерин Спирт етиловий 96 %	35,00 10,00 5,00 50,00	11.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин ПГ Вода очищена Спирт етиловий 96 %	22,07 7,35 9,80 11,76 24,51 24,51
4.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	45,00 15,00 40,00	12.	ПВП _{12,5} ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	35,00 15,00 50,00
5.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	43,30 14,40 42,30	13.	ПВП _{12,5} ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	43,30 14,40 42,30
6.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин Спирт етиловий 96 %	39,47 13,16 8,77 38,60	14.	ПВП _{12,5} ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	55,00 15,00 30,00
7.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин Спирт етиловий 96 %	37,50 12,50 8,30 41,70	15.	ПВП _{12,5} ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин ПГ Вода очищена Спирт етиловий 96 %	22,50 11,00 11,25 4,88 5,87 12,25 32,25
8.	ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин Спирт етиловий 96 %	34,60 11,50 15,40 38,50	16.	ПВП _{12,5} ПВП ₃₆₀ ПЕО-400 Гліцерин ПГ Вода очищена Спирт етиловий 96 %	20,00 9,78 10,00 4,33 5,22 10,90 39,77

Усі речовини, які використані для створення кожної ПСК, широко застосовуються у медицині (дерматології) та у фармацевтичній технології. Також варто зазначити, що обрані пластифікатори та розчинники сприяють penetрації АФІ крізь шкіру, що є важливим параметром для трансдермального застосування мерказолілу.

За сукупністю технологічних характеристик кожної ПСК (в'язкості, пластичності та наявності адгезії), було прийнято рішення обрати для подальшої розробки п'ять композицій.

Наступним етапом досліджень було вивчення наступних фізико-хімічних та технологічних показників обраних композицій: сила адгезії, еластичність та рН.

Результати досліджень представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Фізико-хімічні та технологічні показники ПСК, (n = 5, \bar{x})

Номер зразка	Склад композиції, у %	Адгезія, Н/м	Еластичність, мм	рН
1.	ПВП ₃₆₀ 29,22 ПЕО-400 9,74 Спирт етиловий 96 % 32,47 ПГ 15,58 Гліцерин 12,99	330	10	6,10
2.	ПВП ₃₆₀ 22,07 ПЕО-400 7,35 Спирт етиловий 96 % 24,51 ПГ 11,76 Гліцерин 9,80 Вода очищена 24,51	345	10	6,05
3.	ПВП _{12,5} 35,00 ПЕО-400 15,00 Спирт етиловий 96 % 50,00	265	8	6,12
4.	ПВП _{12,5} 55,00 ПЕО-400 15,00 Спирт етиловий 96 % 30,00	280	8	6,12
5.	ПВП _{12,5} 20,00 ПВП ₃₆₀ 9,78 ПЕО-400 10,00 Спирт етиловий 96 % 39,77 ПГ 5,22 Гліцерин 4,33 Вода очищена 10,90	390	10	6,25

Адгезія є однією з основних показників трансдермальної системи. Вона повинна забезпечувати достатній рівень контакту ТТС зі шкірою протягом тривалого часу, що впливає як на час утримання системи, так і на швидкість вивільнення АФІ.

Результати експериментальних досліджень показали, що у всіх розроблених основах полімерних матриць рівень адгезії виявився оптимальним (150-400 Н/м), однак у композиціях на основі ПВП₃₆₀ (№ 1 та № 2) він є вищим, ніж у системах на основі ПВП_{12,5} (№ 3 та № 4). Слід зазначити, що у композиції № 5, де було поєднано обидва полімери, був зафіксований найбільш високий показник адгезії.

Показник еластичності матриці ТТС дозволяє їй моделювати рельєф ділянки шкіри, на яку вона кріпиться. При низьких значеннях показника еластичності (15 мм та вище) матриці система не буде в достатній мірі прилягати до шкіри, що буде впливати на час вивільнення АФІ, та, як наслідок, на ефективність фармакотерапії.

Полімерні матричні ТТС (1-5) забезпечили задовільні показники еластичності (8-10 мм). Експериментальні системи відмінно моделювали рельєф тіла, що дозволяв кріпити їх на обрану ділянку шкіри. Таким чином, можна констатувати, що молекулярна маса полімеру практично не впливає на зміну цього показника.

Одним з найважливіших показників ТТС є величина рН. Система, яка має сильні кислотні чи лужні властивості викликає різноманітні подразнення шкіри. Щоб цього уникнути необхідно, щоб значення рН ТТС знаходилось в інтервалі 5,5-7,0.

Досліджувані матричні системи мають оптимальний показник рН (6,05-6,25), який практично не змінюється при використанні різних пластифікаторів та розчинників.

Слід зазначити, що проведені дослідження довели, що немає суттєвих відмінностей у показниках композицій № 1 та № 2. Для подальшої роботи було обрано останню, оскільки її значення сили адгезії (345 Н/м) є більш оптимальним.

Структурно-механічні характеристики обраних композицій ТТС вивчали на приладі Вейлера-Рєбіндера. Після зняття показників деформації у залежності від часу і навантаження будували графік величин деформації, котрий дає можливість судити про ступінь розвитку швидких, повільних еластичних та пластичних деформацій за 900 с при певному навантаженні.

Математична обробка експериментальних даних структурно-механічних констант дозволила зробити висновок, що полімерні композиції для ТТС мають наступні еластично-пластично-в'язкі характеристики:

- еластичність – $(\lambda) = 0,57 \text{ см}$;
- пластичність – $(P_{k1}/\eta_1 \cdot 10^{-6}) = 1,8 \text{ с}^{-1}$;
- пластична в'язкість – $(\eta_1 \cdot 10^{-5}) = 650 \text{ Па} \cdot \text{с}$;
- період релаксації – $(\theta_1) = 7900 \text{ с}$.

В трьох серіях дослідів, проведених при вивченні констант і характеристик пружно-пластично-в'язких властивостей полімерних композицій для моделі

ТТС при температурі не вище 25 °С, було встановлено, що всі досліджені зразки відносяться до 1-го структурно-механічного типу (СМТ) за класифікацією фізико-хімічної механіки дисперсних систем.

Практична сталість отримуваних експериментальних результатів структурно-механічних констант і характеристик пояснюється стабільністю умов проведення досліджень та незмінністю складу ПСК, що вивчалися.

Встановлені показники структурно-механічного аналізу можуть слугувати за контрольні для визначення якості у процесі виробництва та фізико-хімічної стабільності під час зберігання. Проте, при вивченні полімерної структурної композиції з мерказолілом (ПСКМ) структурно-механічні константи та характеристики, безумовно, змінювалися.

Результати структурно-механічного аналізу ПСК та ПСКМ представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Структурно-механічний аналіз полімерних структурних композицій

Система	Структурно-механічні константи				Структурно-механічні характеристики			
	Умовно-миттєвий модуль пружності	Еластичний модуль	Умовна статична межа	Пластична в'язкість (Шведівська)	Еластичність	Пластичність	Період релаксації	СМТ
	$E_1 \cdot 10^{-3}$, Па	$E_2 \cdot 10^{-3}$, Па	R_{k1} , Па	$\eta_1 \cdot 10^{-5}$, Па · с	λ , см	$\frac{P_{k1}}{\eta_1} \cdot 10^{-6}$, с ⁻¹	θ_1 , с	
ПСК	19,0	17,0	100,0	650	0,57	1,8	7900	I
ПСКМ	4,7	6,6	20,0	77	0,44	2,8	2800	0

Структурно-механічний аналіз дав можливість кількісно визначити основні критеріальні значення структурно-механічних характеристик, що обумовлюють параметри стабільності ПСК, а саме:

- еластичність – (λ) = 0,4-0,6 см;
- пластичність – ($R_{k1}/\eta_1 \cdot 10^{-6}$) = 1-3 с⁻¹;
- період релаксації – (θ_1) = 2000-8000 с,

які служать контрольними показниками якості при виробництві та зберіганні.

Структурно-механічні властивості ПСКМ свідчать про значний розвиток трьох видів еластичних деформацій в досліджуваних полімерних структурах: швидкої еластичної (ϵ'_0) = 0,12 (або 41,8 %) до суми деформацій; повільної еластичної (ϵ'_2) = 0,15 (або 47,4 %) до суми деформацій та пластичної ($\epsilon_1^0 \cdot \tau$) = 0,3 % або 10,8 % до суми деформацій, що є відмінною особливістю першого та нульового структурно-механічних типів (рис. 1).

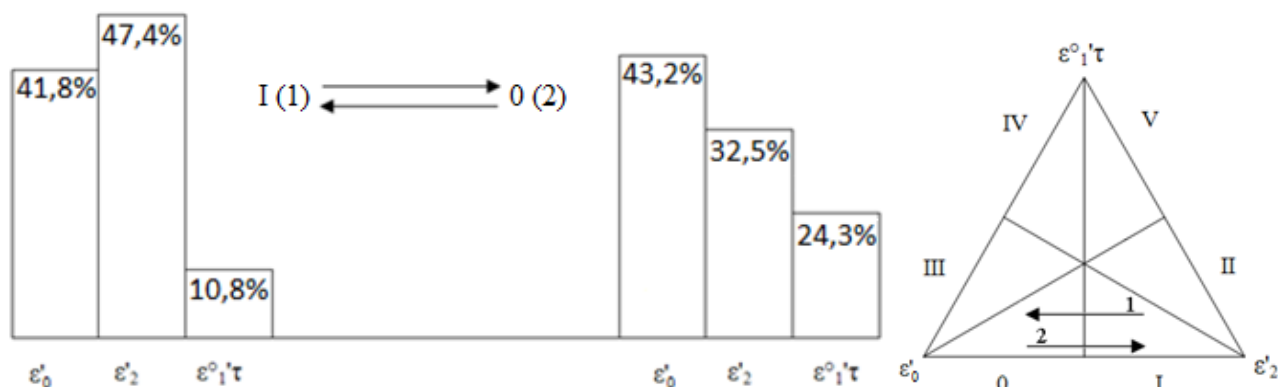


Рис. 1. Деформаційні характеристики полімерних структурних композицій: 1 – ПСК; 2 – ПСКМ

За всіма показниками ці системи задовольняють критеріальні значення стосовно вимог технологічного процесу та умов експлуатації обладнання щодо еластичного розподілу ПСК на матриці ТТС.

Приймаючи до уваги розмір робочого столу (10 × 12 см) лабораторного пристрою для нанесення мас, який був використаний для створення ТТС, запропоновано розмір однієї ТТС 5 × 5 см, із загальною площею 25 см².

При вивченні метричних характеристик нанесення ПСКМ (товщина нанесеного шару, площа нанесення ПСК та кількість нанесеної маси) доведено, що дані розміри є оптимальними (табл. 4).

Таблиця 4

Метричні характеристики нанесення ПСК, (n = 5, \bar{x})

Основні технологічні показники	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
Основний плівкоутворюючий компонент	ПВП ₃₆₀	ПВП _{12,5}	ПВП _{12,5}	ПВП ₃₆₀ , ПВП _{12,5}
Товщина нанесеного шару, мкм	300	300	300	300
Площа нанесення адгезиву, см ²	450	320	370	420
Маса адгезиву, г	28,0	12,6	15,0	10,2
Кількість нанесеної маси, г/см ²	0,0622	0,0394	0,0405	0,0243

Також на основі отриманих результатів, розраховано середнє значення кількості нанесеної маси адгезиву на одиницю площі, що дорівнює 0,0416 г/см² при товщині шару 300 мкм. Розраховано, що для модельної системи розміром 25 см² кількість матричної основи повинна складати 1,04 г.

Приймаючи до уваги добову дозу мерказолілу, що складає 20 мг, врахована мінімальна необхідна концентрація АФІ у 100 г основи, яка повинна складати не менше 2 %.

Таким чином, враховуючи всі аспекти та ґрунтуючись на результатах

комплексу проведених досліджень, для отримання ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС», розроблений і запропонований склад системи, яка складається з наступних компонентів матричної основи (у %):

Мерказолілу	2,00
ПВП _{12,5}	20,00
ПВП ₃₆₀	10,00
ПЕО-400	10,00
Спирту етилового 96 %	40,00
Гліцерину	5,00
ПГ	5,00
Води очищеної	8,00

Саме така композиція має найкращу структуру, фізико-хімічні та технологічні характеристики гідрофільної матричної основи.

Одним з важливих факторів в розробці технології ТТС є дослідження щодо вибору товщини системи. Для проведення відповідних експериментів, було одержано зразки ТТС з товщиною шару 200 мкм, 300 мкм, 500 мкм, 700 мкм (за результатами попередніх досліджень сектору ТТС ДП ДНЦЛЗ, м. Харків). Результати наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Залежність технологічних параметрів матриці ТТС від товщини шару матричної основи, (n = 5, \bar{x})

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 температурі (30 ± 5) °С	2-3 год, адгезійний шар однорідний, стабілізований	10-12 год, адгезійний шар однорідний, стабілізований	3 доби, адгезійний шар стабілізований, спостерігається його частковий перехід на захисне покриття	5 діб, адгезійний шар не повністю стабілізований; спостерігається його частковий перехід на захисне покриття

Результати досліджень доводять, що зразки з товщиною шару матричної основи 200 мкм та 300 мкм потребують значно менших витрат часу та енергії

для висушування та стабілізації. При збільшенні товщини шару матриці до 500 мкм та 700 мкм час її висушування значно збільшується і час стабілізації системи становить більше 120 год, що є дуже витратним фактором при виробництві препарату.

З точки зору якості адгезійного шару, а також часу, який необхідний для його сушки та стабілізації, тільки зразки з товщиною 200 мкм та 300 мкм є придатними для подальшого вивчення з метою створення ТТС з мерказолілом. Вони також є найбільш задовільними за кількістю нанесеної маси, що безпосередньо впливає на вибір геометричного розміру системи. Приймаючи до уваги результати попередніх технологічних досліджень композиції, а також обрану загальну площу ТТС 25 см², найбільш оптимальною товщиною системи залишається 300 мкм.

У якості підкладки було обрано плівку поліетилентерефталатну, яка на відміну від інших досліджених матеріалів (віскозного полотна та тканини ацетатної) дозволяє зберігати систему протягом тривалого часу, та за сукупністю технологічних параметрів (нанесення маси, сушці при температурі (25-35) °С та зберіганні при температурі (18-25) °С) є цілком придатною для використання у якості підкладки ТТС. Разом із захисним антиадгезійним папером, вона дозволяє створити матричну ТТС. У якості пакувального матеріалу обраний целфен.

У четвертому розділі «**Наукове обґрунтування кінетики вивільнення мерказолілу з ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»** представлені результати біофармацевтичного дослідження ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» по зрівнянню з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я».

Основним з багатьох переваг використання мерказолілу у формі ТТС є рівномірне та пролонговане вивільнення, зі швидкістю, яка створює постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня.

Для подальшого створення системи, яка змогла би забезпечувати протягом доби поступове надходження у системний кровообіг необхідної кількості мерказолілу, нам було необхідно провести дослідження щодо динаміки його вивільнення *in vitro* зі складу ТТС в порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва.

Кількість АФІ в кожному зразку ТТС дорівнювала $5,0 \pm 0,02$ мг, що дозволяє максимально наблизити кількість мерказолілу у трансдермальній системі до еквівалентної разовому прийому таблетки вмістом мерказолілу 5,0 мг.

Склад лікарського препарату «Мерказоліл-Здоров'я» у формі таблеток; одна таблетка містить мерказолілу – 5,0 мг; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, кальцію стеарат, цукор-рафінад, тальк.

Проведення даних експериментів передбачає використання найбільш чутливої методики кількісного аналізу АФІ. Методика Європейської Фармакопеї 7-го видання регламентує для кількісного визначення мерказолілу метод потенціометричного титрування. Аналіз відповідної статті довів, що даний метод не є оптимальним при дослідженні лікарського препарату саме у формі ТТС, оскільки допоміжні речовини, що входять до складу ТТС, унемож-

ливають визначення даним методом найменшої кількості мерказолілу яка поступово вивільняється з системи протягом тривалого часу експерименту.

Таким чином, було прийнято рішення розробити інструментальну методику кількісного аналізу мерказолілу в створеній ТТС у присутності допоміжних речовин.

За основу методики обрано метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях світла, що використовується для ідентифікації мерказолілу (Європейська Фармакопея 7-го видання). Згідно з цією методикою стандартний розчин мерказолілу в кислому середовищі має два максимуми поглинання (при 211 та 251 ± 2 нм). Для вивчення вивільнення мерказолілу в умовах *in vitro* запропоновано у якості приймаючого середовища буферний розчин, рН якого знаходиться у відповідному діапазоні 4,5-6,0. За оцінкою спектрів поглинання розчину робочого стандартного зразку (РСЗ) мерказолілу з концентрацією 5 мкг/мл в залежності від використання різних буферних розчинів, було обґрунтовано, що кількісне визначення мерказолілу в ТТС можливе тільки при використанні буферних розчинів з кислим або слабкокислим середовищем (рН 4,5-5,5). Для подальшої розробки способу кількісного визначення мерказолілу в ТТС був обраний фосфатний буферний розчин рН 5,5. На рис. 2 наведені порівняльні спектри поглинання РСЗ мерказолілу, ТТС з та без мерказолілу.

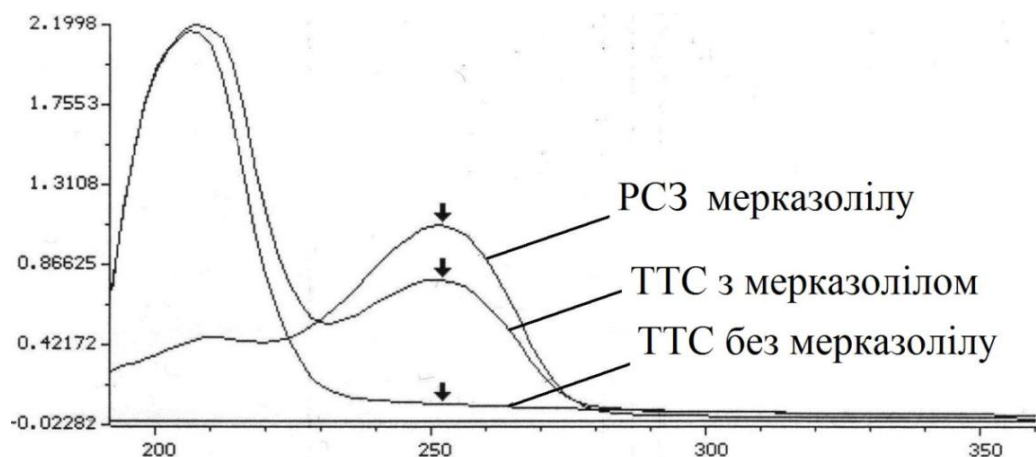


Рис. 2. Порівняльні спектри поглинання РСЗ мерказолілу, ТТС з та без мерказолілу

Виявлено, що допоміжні речовини, які входять до складу ТТС заважають кількісному визначенню мерказолілу в даній лікарській формі при довжині хвилі 212 нм. Однак мерказоліл має виражений максимум поглинання при 252 нм, як у стандартному розчині, так і в складі ТТС. Приготувавши серію розведень РСЗ мерказолілу у фосфатному буферному розчині (рН 5,5), ми обґрунтували, що залежність оптичної густини розчинів від концентрації мерказолілу має лінійний характер.

Таким чином, отримані дані засвідчують, що фосфатний буферний роз-

чин рН 5,5 може бути використаний для вивчення динаміки вивільнення мерказолілу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях світла при проведенні експерименту ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» в умовах *in vitro*.

Для проведення біофармацевтичного дослідження ТТС було досліджено методику ДФУ 1.2 п. 2.9.4., яка регламентує тест «Розчинення» для трансдермальних пластрів. Однак, жодний із запропонованих способів кількісного визначення не підходив для складу ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС». В результаті, був обраний модифікований метод (за результатами попередніх досліджень сектору ТТС ДП ДНЦЛЗ, м. Харків).

Результати дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з трансдермальної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» представлені в табл. 6.

Таблиця 6

Кінетика вивільнення мерказолілу *in vitro* з таблеток «Мерказоліл-Здоров'я», (n = 5, \bar{x})

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Кількість мерказолілу, який вивільнився, %
1	0,29103	21,00
5	0,48532	34,98
8	0,64658	46,54
15	0,85474	61,40
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 дані табл. 6, 96 % мерказолілу вивільняється через 40 хв від початку експерименту. Протягом 40-60 хв таблетки повністю вивільняють мерказоліл.

Кінетика вивільнення мерказолілу з ТТС у фосфатний буферний розчин рН 5.5 має виражений пролонгований характер. В табл. 7 наведені результати *in vitro* дослідження матричної ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС». Аналіз наведених даних засвідчує, що 50 % АФІ вивільняється з ТТС протягом 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 уповіль-

нюється, а через 20 год від початку експерименту кількість мерказолілу у середовищі розчинення складає 100 %. Відповідний результат в таблетках «Мерказоліл-Здоров'я» спостерігається вже приблизно через 1 год.

Таблиця 7

Кінетика вивільнення мерказолілу in vitro з ТТС, (n = 5, \bar{x})

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Кількість мерказолілу, який вивільнився, %
1	0,30298	24,12
5	0,68993	39,87
8	1,4933	41,83
10	1,6534	52,40
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	100,00

Схематично відмінність у кінетиці вивільнення з матричної ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» та таблеток «Мерказоліл-Здоров'я» наведена на рис. 3.

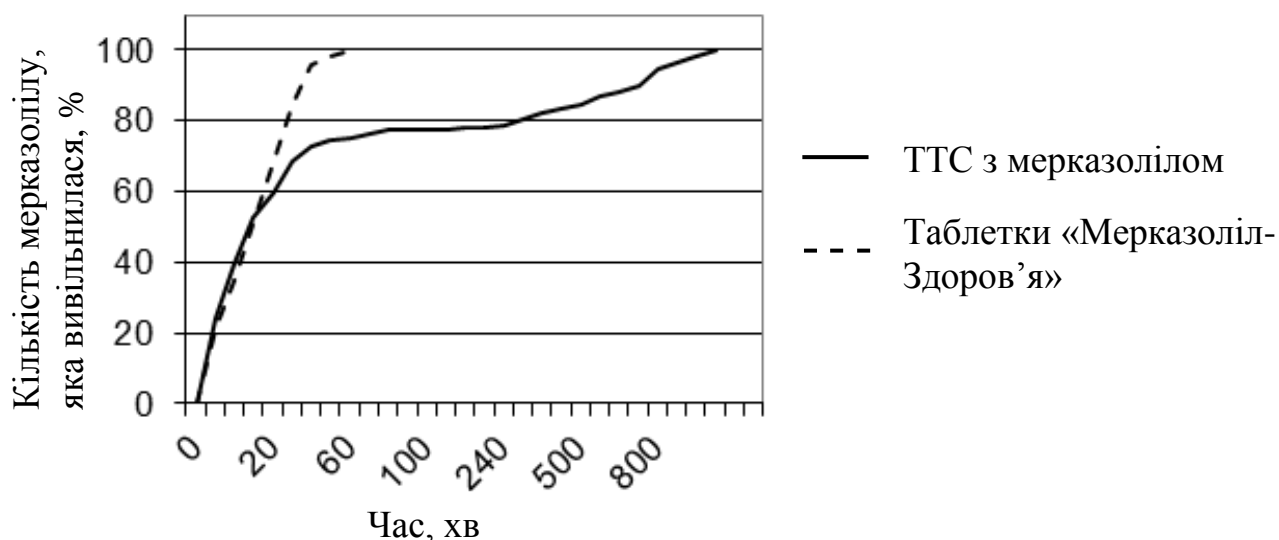


Рис. 3. Кінетика вивільнення мерказолілу з таблеток «Мерказоліл-Здоров'я» та з ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»

Таким чином доведено, що розроблений склад ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» має пролонгований характер вивільнення АФІ, що значно переважає кінетику вивільнення відповідних таблеток.

Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали

Виробництво ТТС з мерказолілом

Контроль у процесі виробництва

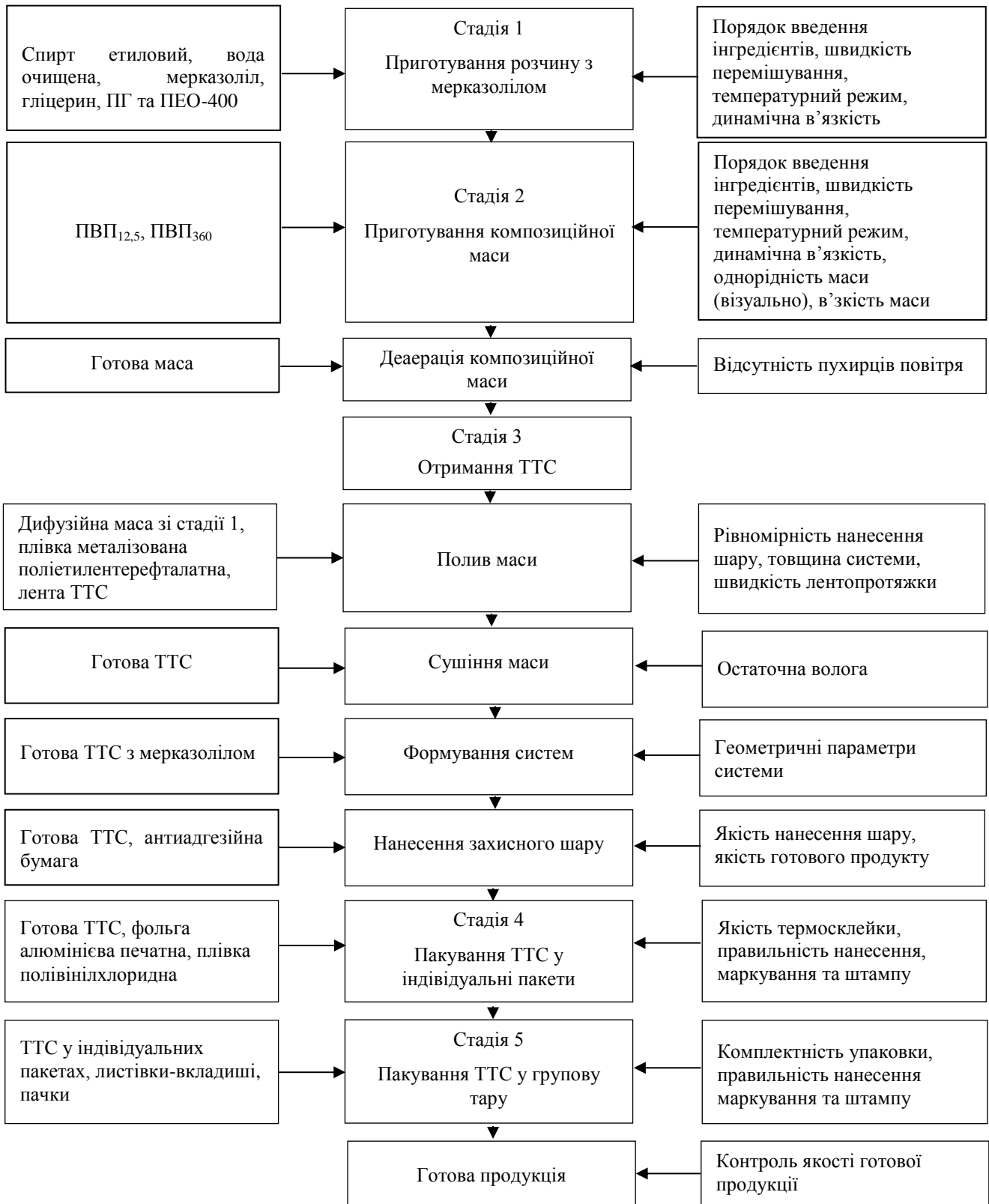


Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виготовлення ТТС матричного типу з мерказолілом

Дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту ТТС проводили при вивченні стабільності «Тиреодерм-ТТС» із часом методом прямого визначення. Результати показали, що трансдермальні системи витримували випробування на однорідність дозованих одиниць, оскільки значення приймального числа не перевищувало 15,0 для перших 10 одиниць протягом 27 місяців. Так, значення приймального числа відповідало 1,63 при виготовленні та 14,03 через 27 місяців зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(60 \pm 5) \%$. Трансдермальні системи задовольняли вимогам щодо однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, оскільки середній вміст у 10 однакових одиницях знаходився у межах 90-110 % від номінального вмісту: 100,40 % при виготовленні та 92,22 % через 27 місяців зберігання. Вміст мерказолілу в жодному із досліджуваних ТТС не перевищував 75-125 % від середнього вмісту.

Стабільність ТТС з мерказолілом вивчали в процесі зберігання в кліматичній камері в індивідуальних пакетах з цефлену при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(60 \pm 5) \%$ упродовж 2 років. Через 3, 6, 9, 12, 18, 24 та 27 місяців проводили дослідження щодо відповідності основних показників якості, а саме: зовнішнього вигляду, адгезії, еластичності, рН, втрати в масі при висушуванні, кількісного визначення. На основі даних зі стабільності встановлено термін придатності розробленого препарату – 2 роки.

ВИСНОВКИ

На основі науково-методичного, комплексного підходу у результаті проведення фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних та біофармацевтичних досліджень вперше теоретично розроблено та експериментально обґрунтовано і підтверджено оптимальний склад і раціональну технологію виробництва ТТС з АФІ мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

1. Проведений аналіз літературних даних щодо створення ТТС. Вперше науково обґрунтована можливість трансдермального використання мерказолілу в ТТС на основі дослідження фізико-хімічних властивостей та коефіцієнта розподілу мерказолілу в системі н-октанол – вода. При розробці носія для трансдермальної доставки мерказолілу, науково обґрунтовані межі рН середовища які становлять 5,5-7,0. Встановлено залежність коефіцієнту розподілу мерказолілу від рН.

2. На основі загальноновживаних допоміжних речовин розроблені та досліджені 16 перспективних ПСК матричної ТТС, з яких обрані п'ять найбільш оптимальних. За оцінкою клейких композицій різних складів показано, що найкращі адгезивні властивості забезпечує введення до складу матриці ТТС суміші низько- та середньомолекулярного ПВП, пластифікаторів – ПЕО-400 та гліцерину, а також розчинників – спирту етилового 96 %, ПГ та води очищеної. Проведені фізико-хімічні та технологічні дослідження обраних композицій за показниками сили адгезії, еластичності та рН.

3. Вперше методом структурно-механічного аналізу проведено

вивчення структурно-механічних характеристик обраних композицій ТТС. Доведено, що за своїми пружно-пластично-в'язкими властивостями ПСК відноситься до першого (1) СМТ, а додавання пластифікаторів та розчинників суттєво впливає на фізико-хімічну механіку ПСК, переводячи її з першого (1) в нульовий (0) СМТ. Обґрунтовано, що за всіма показниками системи задовольняють критеріальні значення стосовно вимог технологічного процесу та умов експлуатації обладнання щодо еластичного розподілу ПСК на матриці ТТС.

4. Запропоновано та обґрунтовано розмір однієї ТТС, що складає 5×5 см із загальною площею 25 см^2 . Вперше завдяки дослідженню метричних характеристик нанесення полімерних структурних композицій визначено середнє значення кількості нанесеної маси, що складає $0,0416 \text{ г/см}^2$. Розраховано, що для модельної системи з обраним розміром кількість матричної основи повинна складати $1,04 \text{ г}$. На підставі розрахунків з урахуванням добової дози мерказолілу (20 мг), вирахована мінімальна необхідна концентрація АФІ у 100 г основи, яка повинна складати не менше 2% .

5. Вперше, ґрунтуючись на результатах комплексу проведених досліджень розроблено ТТС із мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС», яка вміщає в себе у якості структуроутворюючого полімеру суміш ПВП₃₆₀ та ПВП_{12,5} у співвідношенні $1:2$, пластифікатори ПЕО-400, ПГ та гліцерин, розчинники спирт етиловий та воду очищену. Кількість мерказолілу в системі дорівнює 2% . Вперше експериментальним шляхом обґрунтовано товщину системи, яка повинна складати 300 мкм , обрано підкладку системи – плівку поліетилентерефталатну.

6. Вперше для проведення біофармацевтичного дослідження ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» розроблено та запропоновано методику кількісного визначення мерказолілу у ТТС на основі методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях світла при використанні у якості приймаючого середовища буферного розчину, з діапазоном рН $4,5-6,0$. Проведено біофармацевтичне дослідження ТТС у порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва. Доведено, що розроблений склад ТТС має пролонгований характер вивільнення АФІ, оскільки вивільняє АФІ протягом 1200 хв , що значно переважає кінетику вивільнення відповідних таблеток вітчизняного виробництва, які повністю розчиняються у середовищі протягом 60 хв .

7. Проведені дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту ТТС. Результати показали, що ТТС витримують випробування на однорідність дозованих одиниць, оскільки значення приймального числа не перевищує $15,0$ для перших 10 одиниць протягом 27 місяців. ТТС також задовольняють вимогам щодо однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, оскільки вміст мерказолілу в жодному із досліджуваних ТТС не перевищував $75-125 \%$ від середнього вмісту.

8. Обраний у якості раціональної упаковки пакувальний матеріал – цефлен. Вперше розроблена блок-схема одержання ТТС з мерказолілом під

умовною назвою «Тиреодерм-ТТС». Проведено вивчення стабільності ТТС після зберігання у кліматичній камері в індивідуальних пакетах з цефлену при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(60 \pm 5) \%$ упродовж 2 років та 3 місяців. На основі даних зі стабільності встановлено термін придатності розробленого препарату – 2 роки.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Буцька В. Є. Фармакокінетичні аспекти функціонування трансдермальних терапевтичних систем (огляд) / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, В. А. Загорій // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2009. – Вип. 19, кн. 1. – С. 320–325. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань, проведення літературного пошуку, написання статті).
2. Буцька В. Є. Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, В. А. Загорій, Г. В. Загорій // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2010. – Вип. 16, кн. 1. – С. 590–595. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань, проведення літературного пошуку, написання статті).
3. Ратушний С. В. Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька, Т. О. Шитеєва // Фармац. журн. – 2012. – №1. – С. 68–72. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань дослідження, проведення досліджень, математична обробка результатів, написання статті).
4. Буцька В. Є. Розробка складу та технології трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитеєва // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 64–67. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань дослідження, проведення досліджень, математична обробка результатів, написання статті).
5. Буцька В. Є. Розроблення методу кількісного аналізу мерказолілу у трансдермальній терапевтичній системі / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитеєва, О. І. Голембіовська // Фармацевтичний журнал – 2012. – № 3. – С. 55–59. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань дослідження, проведення досліджень, математична обробка результатів, написання статті).
6. Буцька В. Є. Наукове обґрунтування кінетики вивільнення мерказолілу *in vitro* з інноваційної трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитеєва, О. І. Голембіовська // Фармацевтичний журнал – 2012. – № 4. – С. 68–72. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань дослідження, проведення досліджень, математична обробка результатів, написання статті).
7. Ratushnyi S. V. Structural and mechanical analysis of polymer structural composition of matrix transdermic therapeutic system with thiamazole / Ratushnyi S. V., Butska V. Ye., Shiteeva T. O. // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2013. – Vol. 3, Issue 1 – P. 138–145. (*Особистий внесок* – участь у

постановці завдань дослідження, проведення досліджень, математична обробка результатів, написання статті).

8. Ратушний С. В. Разработка и исследование инновационного лекарственного препарата с мерказолилом в виде трансдермальной терапевтической системы / С. В. Ратушний, В. Е. Буцкая // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорской ГФА. – 2012. – Вып. 67. – С. 191–192. (*Особистий внесок* – участь у постановці завдань дослідження, проведення досліджень, математична обробка результатів, написання статті).

9. Пат. України на винахід 104924 Україна, МПК А61К 31/4164 А61К 47/30 А61Р 5/16 Склад трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / Ратушний С. В., Буцька В. Є., Шитєєва Т. О.; заявник і патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № а201206937; заявл. 06.06.2012; опубл. 25.03.2014, Бюл. №6. (*Особистий внесок* – здійснення патентного пошуку, розробка складу трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом, оформлення патенту).

10. Пат. України на кор. модель 69543 Україна, МПК С08L 39/00 А61К 31/79 Склад адгезійної полімерної композиції матричної трансдермальної терапевтичної системи / Буцька В. Є., Ратушний С. В., Шитєєва Т. О.; заявник і патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № u201201131; заявл. 03.02.2012; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8, 2014 р. (*Особистий внесок* – здійснення патентного пошуку, розробка складу полімерної композиції, оформлення патенту).

11. Пат. України на кор. модель 74520 Україна, МПК G01N33/15 Спосіб кількісного визначення мерказолілу в трансдермальній терапевтичній системі / Буцька В. Є., Голембіовська О. І., Ратушний С. В., Шитєєва Т. О.; заявник і патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика – № u201208050; заявл. 02.07.2012; опубл. 25.10.2012, Бюл № 20, 2012р. (*Особистий внесок* – здійснення патентного пошуку, розробка методики, оформлення патенту).

12. Ратушний С. В. Технологічні аспекти до розробки нового лікарського препарату у вигляді трансдермальної терапевтичної системи для використання в ендокринологічній практиці / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька, В. А. Загорій, О. Г. Тимченко // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармац. України, 15–17 вересня 2010 р. – Х. : НФаУ, 2010. – Т.1. – С. 54. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

13. Ратушний С. В. Перспективи розробки та використання нової трансдермальної терапевтичної системи в ендокринологічній практиці / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька // Медична наука-2010: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 6–9 грудня 2010 р. – Полтава: ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», 2010. – С. 59–60. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

14. Ратушний С. В. Перспективи розробки нової трансдермальної тера-

пептичної системи для лікування гіперфункцій щитоподібної залози / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька // «Працюємо, творимо, презентуємо»: тези доповідей 80-ї ювілейної наук.-практ. конф. студ. і молодих учених за участю міжнародних спеціалістів, 6–8 квітня 2011 р. – Івано-Франківськ: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2011. – С. 232. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

15. Ратушний С. В. Технологічна оптимізація процесу створення полімерної композиції трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька: матеріали XV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 27–29 квітня 2011 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 364. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

16. Ратушний С. В. Удосконалення складу інноваційного лікарського засобу у вигляді трансдермальної терапевтичної системи для ендокринологічної практики / С. В. Ратушний., В. Є. Буцька // Матеріали 4 науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»: 29–30 верес. 2011 р. – Т. : Медкнига, 2011 – С. 90. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

17. Ратушний С. В. Біофармацевтичні дослідження інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька // Матеріали Міжнародного конгресу «Актуальні проблеми сучасної медицини»: 12–14 жовт. 2011 р. – Український науково-медичний молодіжний журнал – 2011. – №1. – С. 436–437. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

18. Ратушний С. В. Використання хімічних посилювачів проникності шкіри при розробці трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька // Матеріали II науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»: 23–25 листоп. 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – С. 173–174. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

19. Ратушний С. В. Доцільність розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька, О. Г. Тимченко // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої Всесвітньому дню здоров'я 2012 р. «Старіння та здоров'я»: 5–6 квіт. 2012 р. – Східноєвропейський журнал громадського здоров'я – 2012. – №1 (17). – С. 233. (*Особистий внесок* – проведення аналізу літературних джерел та експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

20. Ратушний С.В. Вивчення фізико-хімічних констант мерказолілу для обґрунтування його трансдермального використання // Матеріали науково-

практичної конференції молодих вчених «Медицина XXI століття»: 28–29 листоп. 2012 р. – Х. : ХМАПО, 2012. – С. 61.

АНОТАЦІЯ

Ратушний С. В. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2015.

Дисертація присвячена розробці складу і технології матричної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом. На підставі комплексних фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних та біофармацевтичних методів досліджень розроблено склад та запропоновано раціональну технологію ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС». Розроблена гідрофільна адгезійна композиція має оптимальні показники адгезії, еластичності та рН. Запропоновано методику кількісного визначення мерказолілу при проведенні біофармацевтичного дослідження ТТС матричного типу. На підставі біофармацевтичних досліджень, доведений пролонгований ефект вивільнення мерказолілу в порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва.

Ключові слова: трансдермальна терапевтична система, мерказоліл, адгезійна композиція, технологія, таблетки «Мерказоліл-Здоров'я», біофармацевтичні дослідження.

АННОТАЦИЯ

Ратушний С. В. Научная разработка состава и технологии лекарственного препарата в форме трансдермальной терапевтической системы с мерказолилом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена разработке состава и обоснованию технологии матричной трансдермальной терапевтической системы с мерказолилом.

На основании комплексных физико-химических, технологических, структурно-механических и биофармацевтических методов исследований разработано состав и предложено рациональную технологию ТТС с мерказолилом под условным названием «Тиреодерм-ТТС». Разработана гидрофильная адгезивная композиция, предложен способ количественного анализа мерказолила при проведении биофармацевтического исследования ТТС матричного типа. На основании проведенных исследований, доказан пролонгированный эффект высвобождения мерказолила по сравнению с таблетками «Мерказолил-Здоровье» отечественного производства.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, мерказолил, адгезивная композиция, технология, таблетки «Мерказолил-Здоровье», биофармацевтические исследования.

ANNOTATION

S. V. Ratushnyi. The scientific development of the composition and the technology of the medicine in transdermal therapeutic system with thiamazole. – Manuscript.

Dissertation for a Candidate's Degree in Pharmacy specialized in 15.00.01 – Pharmaceutics, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv, 2015.

A thesis is focused on the development of matrix composition and technology of the transdermal therapeutic system with thiamazole.

In consequence of literature analysis the actuality and prospects of transdermal therapeutic system development was proven for the usage in medical practice. For the first time the possibility of thiamazole transdermal introduction was justified.

Thiamazole's physical and chemical properties as well as analysis of its n-octanol/water partition coefficient were investigated. The optimal pH limits for the polymer structural composition of the matrix transdermal system with thiamazole are within 5,5-7,0.

Sixteen perspective polymer structural compositions have been designed and investigated. Five of them that have the optimal composition were selected for the next stage of research for optimal adhesive force results, stretchability and pH. All selected composition has necessary physical and chemical properties. They are composed of substances compatible with the skin and widely used in pharmaceutical technology.

For the first time the structural-mechanical analysis of prospective polymer structural compositions was carried out on the Waler-Rebinder device.

A chart value of deformation was formed after studying the deformation parameters depending on the time and stress. This has enabled the development of fast, slow, and plastic deformation in 900 seconds at a certain load.

After deformation analysis in accordance with the nature of the initial load in the graph 10-3 kg total strain values (in mm) was formed. The tangent was drawn through the experimental points, which made it possible to determine the structural and mechanical constants of the system being studied.

It has been proven that, in accordance with its elastic properties of the plastic viscosity of the polymer structural composition belongs to the first type of mechanical structure. The introduction of plasticizers and solvents significantly affect the physical and chemical mechanics of polymer structural composition, transferring it from the first to zero structural-mechanical type. It was proved that all indicators are polymeric composition satisfy the criteria values with respect to requirements of the technological process and equipment conditions, and each of them can be used as a base matrix of a transdermal therapeutic system.

For the first time developed the final composition and technology of the matrix

transdermal therapeutic system with thiamazole.

This system has the optimum structure of the polymer composition which contains the following excipients: low and medium molecular weight polyvinylpyrrolidone in combination 2:1 as a structure component; PEO-400, propylene glycol and glycerol was suggested as plasticizings; ethanol, and 96 % purified water as solvents were chosen. This composition has the best physical, chemical and process parameters. Thiamazole final volume in the system of 2 %

For the first time as a result of the experiments the following parameters matrices transdermal therapeutic system with thiamazole been proven to be the most optimal: the thickness of the system – 300 microns the geometric dimension – 5×5 cm.

Researches of thiamazole patterns of behavior according to the buffer solution with a pH of 4,5 to 6,5 both the method developed quantitative determination of thiamazole in transdermal therapeutic system by spectrophotometry with the maximum absorption at a wavelength 252 nm was made.

In vitro studies of the thiamazole release kinetics from innovative transdermal therapeutic system have been conducted in comparison with «Mercazolil-Zdorovye» tablets. A prolonged kinetics of the active substance from the transdermal system was established.

Expiration date of transdermal therapeutic system was investigated at a temperature of (25 ± 2) °C and relative humidity (60 ± 5) % and it was found that it is two years. It has been found that the transdermal therapeutic system is stable during the storage period.

Keywords: transdermal therapeutic system, thiamazole, adhesive composition, technology, «Merkazolil-Zdorov'e» tablets, biopharmaceutical study.