

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

На правах рукопису

**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 МЕРКАЗОЛІЛОМ**

Спеціальність 15.00.01 – технологія ліків, організація  
фармацевтичної справи та судова фармація

**ДИСЕРТАЦІЯ**

на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник  
Буцька Вікторія Євгеніївна  
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Київ – 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1. ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ: ВІД СУЧАСНОСТІ ДО МАЙБУТНЬОГО (огляд літератури) .....	12
1.1. Базові принципи функціонування ТТС .....	12
1.1.1. Особливості кризьшкірного введення лікарських речовин .....	13
1.1.2. Фармакокінетичні аспекти функціонування ТТС .....	17
1.1.3. Вимоги до лікарських речовин, які застосовуються у ТТС .....	19
1.2. Сучасний стан розвитку ТТС у світі.....	20
1.2.1. Конструкція та види ТТС.....	21
1.2.2. Адгезійні компоненти ТТС.....	23
1.2.3. Хімічні посилювачі проникності шкіри для лікарських речовин .....	29
1.3. Перспективи подальшого розвитку ТТС.....	34
1.3.1. Кризьшкірне введення АФІ за допомогою спеціальних пристроїв.....	35
1.3.2. Основні принципи застосування ТТС у ветеринарії.....	38
1.3.3. Використання ТТС у наномедицині .....	40
Висновки .....	43
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	45
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ.....	45
2.1. Об’єкти дослідження .....	45
2.2. Методи дослідження.....	48
2.2.1. Методика визначення коефіцієнта розподілення мерказолілу.....	48

2.2.2. Методика нанесення технологічних мас .....	49
2.2.3. Методика визначення величини адгезії ТТС .....	51
2.2.4. Методика визначення міцності системи при вигині (еластичності).....	52
2.2.5. Методика дослідження вивільнення мерказолілу з ТТС <i>in vitro</i> .....	52
2.2.6. Методика кількісного визначення мерказолілу.....	53
2.2.7. Статистична обробка результатів досліджень.....	56
2.2.8. Дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту мерказолілу в ТТС.....	56
2.2.9. Визначення стабільності і терміну придатності ТТС .....	56
2.2.10. Структурно-механічний аналіз гелевидних систем .....	56
2.2.11. Теоретичне обґрунтування доцільності створення ТТС з мерказолілом.....	63
Висновки .....	67
<b>РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАТРИЧНОЇ ТТС З МЕРКАЗОЛІЛОМ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС» .....</b>	
3.1.1. Вивчення коефіцієнту розподілу мерказолілу.....	68
3.1.2. Вибір оптимального типу трансдермальної системи для створення ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» .....	71
3.2. Розробка полімерних структурних композицій матричної ТТС .....	71
3.3. Фізико-хімічні та технологічні дослідження полімерних структурних композицій ТТС.....	95
3.4. Структурно-механічні властивості полімерної матриці ТТС .....	99
3.5. Розробка складу та технології одержання ТТС матричного типу під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» .....	105
Висновки .....	116

РОЗДІЛ 4. НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ МЕРКАЗОЛІЛУ З ТТС ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС».....	118
4.1.Розробка способу кількісного визначення мерказолілу у ТТС.....	119
4.2.Вивчення кінетики вивільнення мерказолілу <i>in vitro</i> з інноваційної ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».....	122
Висновки .....	130
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТКИ.....	163

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВМС – високомолекулярні сполуки

ДУ – державна установа

ДФУ – державна фармакопея України

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

М. м. – молекулярна маса

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАМН – Академія медичних наук

НМАПО ім. П. Л. Шупика – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

ПрАТ – приватне акціонерне товариство

ПВП – полівінілпіролідон

ПГ – пропіленгліколь

ПЕО – поліетиленоксид

ПСК – полімерна структурна композиція

ПСКМ – полімерна структурна композиція з мерказолілом

РСЗ – розчин стандартного зразку

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ТТС – трансдермальна терапевтична система

ТУ – технічні умови

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

## ВСТУП

**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 АФІ при виборі схеми лікування як в Україні, так і за її межами є мерказоліл.

На сьогоднішній день в Україні та у світі ЛПІ з мерказолілом представлені тільки однією ЛФ – таблетками. Використання 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 у 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 крізьшкірну 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.

# РОЗДІЛ 1

## ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ: ВІД СУЧАСНОСТІ ДО МАЙБУТНЬОГО

### 1.1. Базові принципи функціонування ТТС

Протягом тисяч років, людина застосовує на шкіру різноманітні речовини у формі припарок, мазей, гелів та паст для лікувальних та косметичних цілей. Зазвичай, така аплікація супроводжується накопиченням АФІ на поверхні шкіри, або в її верхніх шарах, що забезпечує тільки місцевий ефект. У другій половині 20-го століття, появились перші дослідження щодо можливості кризьшкірного застосування АФІ для системної терапії, завдяки його проникненню до системного кровообігу кризь неушкоджену шкіру і послідууючої доставки до органу-мішені. Саме цей принцип привів до появи нової пластиреподібної ЛФ – ТТС [2, 4, 85]. Однак слід зазначити, що використання лікувальних пластирів для можливості введення АФІ в організм людини через неушкоджену шкіру відомо достатньо давно. У спеціальній літературі наводиться інформація щодо історії розробки лікарських пластирів, які здавна застосовуються в Китаї і дуже популярні в Японії. Такі пластирі виробляються з натуральних в'язких матеріалів, які дозволяють утворити когезійні зв'язки визначеної міцності. До їх складу входять численні інгредієнти рослинного походження. Такі пластирі можна розглядати як перший крок на шляху створення сучасних ТТС, оскільки саме накопичений фактичний матеріал і досвід застосування лікарських пластирів, а також сучасні досягнення в галузі створення лікарських засобів, дозволили розробити і впровадити в практику пластиреподібні системи – ТТС [2, 4, 5, 138]. Принцип дії ТТС полягає в тому, що в результаті градієнта концентрації АФІ дифундує з відповідного дифузійного середовища і проникає у системний кровообіг завдяки пасивній дифузії кризь неушкоджену шкіру [4, 78]. Цей складний процес

кількісно описаний на основі фізико-хімічних закономірностей, які визначають процеси дифузії та на основі аналізу особливостей крізьшкірного введення АФІ і фармакокінетичних аспектів функціонування самих ТТС [2, 4, 8].

### **1.1.1. Особливості крізьшкірного введення лікарських речовин**

Шкіра людини – складна по будові мультифункціональна система, яка являє собою вироблену у процесі еволюції оболонку, що покриває все тіло. Шкіра – найбільший орган людини зі загальною площею від 1,5 до 2,3 м<sup>2</sup>, та масою – 18-20 кг [2, 29, 85, 135, 144].

Одна з основних функцій шкіри – захисна: вона захищає внутрішні органи і системи від впливу навколишнього середовища – фізичного, хімічного, біологічного. Шкіра також є частиною терморегуляторної системи організму, виконує сенсорну та секреторну функції, приймає участь в обміні речовин, служить енергетичним депо організму [29, 151].

Шкірний покрив утворений безпосередньо шкірою (епідермісом, дермою, підшкірною клітковиною) та похідними епідермісу (придатками шкіри), до яких відносяться волосся, залози (сальні, потові, молочні) і нігті [8, 23, 29, 85, 144].

Роговий шар епідермісу (*Stratum Corneum*) є основним бар'єром для проникнення усіх екзогенних речовин [64, 65, 75, 76, 92, 104, 105] та саме він є головним шляхом для проникнення АФІ [64, 66, 67].

Проникнення АФІ відбувається також крізь придатки шкіри [64, 99, 145, 159], тому сучасні літературні джерела виділяють два основні шляхи проникнення речовин крізь неушкоджену шкіру: трансфолікулярний і трансепідермальний [2, 64].

На початку проникнення для речовин більш доступними є протоки потових, сальних залоз і волосяні фолікули (трансфолікулярні шляхи) у силу низької анатомічної перешкоди в цих місцях. Вони забезпечують більш високу постійну дифузію екзогенних речовин у залежності від їх ліпофільності. Для проникнення гідрофільних речовин більш зручними є пори потових залоз, для

гідрофобних – протоки сальних залоз [2, 6]. Однак встановлено, що крізь придатки шкіри проходить приблизно 0,1 % екзогенних речовин [64, 136].

Постійна стадія проникнення починається вже через 5 хв після нанесення речовини на шкіру. При транзиторній стадії проникності (яка продовжується протягом 5 хв після аплікації речовини) відбувається більш швидке проникнення крізь придатки шкіри, але після транзиторної стадії, речовина починає більш проникати саме через роговий шар епідермісу [2, 66]. Таким чином, основну роль відіграє трансепідермальний шлях, у результаті чого встановлюється рівномірна дифузія, швидкість якої пропорційна концентрації активної речовини [6].

У роговому епідермісі води небагато – 15-20 %, однак він здатний до гідратації та саме цей процес відіграє важливу роль у проникненні крізь шкіру гідрофільних АФІ і в адгезії ТТС до шкіри. При гідратації зовнішній шар епідермісу набухає й у ньому міститься до 75 % води і 20 % білків, ліпідів – тільки 5 %. Шкіра стає більш гідрофільною і пухкою (розчиняються речовини, які склеюють клітини). Зміна властивостей епідермісу дуже істотно впливає на швидкість цього процесу [8, 134, 152].

Після проникнення крізь роговий шар, АФІ попадає у живу частину епідермісу, яка представлена базальним, шиповатим, зернистим та блискучим шарами [5]. Вони містять близько 90 % води, тому можна вважати, що транспорт АФІ із ТТС у кров являє собою перехід молекул АФІ із матриці ТТС у водну фазу. Отже, такі властивості молекул АФІ як розчинність у воді, гідрофільно-ліпофільний баланс, здатність до гідратації, ступінь іонізації при рН 4,5 – 7,2 (рН епідермісу), а також розміри молекул (молекулярна маса) відіграють вирішальну роль у швидкості проникнення АФІ крізь шкіру [2, 75, 135, 136, 137].

При трансепідермальній проникності шкіри речовини можуть проходити по міжклітинних просторах або безпосередньо крізь шари кліток, клітинні

мембрани. Між клітинами можуть проникати тільки речовини, розміри молекул яких менше, ніж ширина міжклітинних просторів. Відомо, що міжклітинна відстань у зоні шиповатого шару складає 110 Å. Згідно деяких даних, відстань між поруч розташованими клітками мальпігієвого шару складає 150-200 Å [2, 58, 99].

Міжклітинна речовина не є перешкодою для дифузії уздовж міжклітинного простору крупномолекулярних речовин. У бар'єрній зоні клітки розташовуються тісніше, міжклітинні щілини більш вузькі. Це підвищує опір до проникнення речовин через цю зону [29].

Дерма, яка знаходиться під живим епідермісом, являє собою сполучну тканину, побудовану з колагенових, еластинових волокон і аморфної основної речовини. У дермі знаходяться кровоносні судини, до яких й поступає АФІ [5].

З одного боку, проникнення хімічних речовин через роговий шар є пасивним процесом, що залежить від фізичних факторів, які визначаються різноманітними зовнішніми умовами, а з іншого боку – проникнення речовин через усю товщину шкіри є більш складним процесом, у якому епідермальна проникність є першою фазою, а евакуація речовини, яка проникнула з дерми – другою. Ця друга фаза залежить від активності кровообігу, руху інтерстиціальної рідини, лімфи й інших факторів, пов'язаних з будовою дерми [6, 29, 119, 123].

Дослідженнями доведено, що на різних ділянках шкіри проникність є різною [1, 2, 128, 129]. Загалом, проникність АФІ, в залежності від обраної ділянки шкіри, варіюється від 46 % до 66 % [1, 70]. При аплікації ТТС яка містила пропранолол на передпліччя, внутрішню поверхню стегна та бокову поверхню грудної клітини було доведено, що проникність шкіри для пропранолола на передпліччі у 2 рази вище, ніж на боковій поверхні грудної клітини та на 3 % вище, ніж проникність крізь епідерміс шкіри внутрішньої поверхні стегна. Однак, існують дані, які зазначають, що проникність

гідрокортизону через шкіру грудної клітки і спини в 1,7 рази вище, ніж його проникність через шкіру передпліччя. Гідрокортизон являє собою ліпофільну речовину, тоді як пропранолол досить гідрофільний і механізми трансдермального транспорту для цих речовин, безперечно, повинні бути принципово різні [2, 5].

Проникність шкіри також залежить від її фізіологічного стану та має відмінності у різних вікових групах [6, 29, 100]. Однак, деякі сучасні дані засвідчують незначну різницю у фармакокінетичних показниках при кризьшкірному введенні АФІ у дітей та дорослих. Так, при дослідженні трансдермального проникнення фентанілу у людей різних вікових груп (від 6 до 75 років) виявлено, що концентрація речовини у плазмі крові дітей та підлітків (7-18 років) мала незначну різницю по зрівнянню з результатами у дорослих [70].

Що стосується гендерного аспекту, закордонними дослідженнями не виявлено між чоловіками та жінками суттєвої різниці у проникності кризь шкіру екзогенних речовин [1]. Хоча наявність у жінок значно більшої кількості підшкірних ліпідів теоретично може впливати на трансдермальну доставку АФІ, немає достовірно підтверджених результатів цього впливу [73].

Довгий час шкіра розглядалася тільки в якості пасивного фізичного бар'єра між організмом і навколишнім середовищем. За останні роки багато дослідників довели, що в шкірі присутні безліч ферментів (у тому числі система цитохрома P<sub>450</sub>), які можуть забезпечувати метаболічні процеси і які розташовані, головним чином, у епідермісі. Це відкриття підштовхнуло до досліджень впливу шкірного метаболізму на трансдермальне введення АФІ [2, 59, 103, 104, 108]. У багатьох сучасних роботах досліджена здатність шкірного метаболізму впливати на АФІ, які використовуються в ТТС [1, 21, 59, 60, 61, 62, 71, 72, 74, 120]. У якості найбільш показового прикладу, у роботі [1] приведений шкірний метаболізм стероїдів (естрадіолу, прогестерону,



тестостерону) та нітрогліцерину. Більшість ксенобіотиків піддаються в неушкодженій шкірі мінімальному метаболізму на рівні 0,5 – 1,0 % від уведеної кількості [2, 3], але цей показник для деяких АФІ може бути набагато більшим. Так, наприклад, для нітрогліцерину, який є винятково нестійкою речовиною з періодом напіврозпаду біля декількох хвилин, "ефект первинного проходження через шкіру", складає 15 – 20 %. Деякі інші АФІ, наприклад, наркотичні анальгетики морфін, фентаніл і суфентаніл взагалі не піддаються метаболізму в шкірі і відповідно проникають у системний кровообіг у незмінному вигляді [2]. Ступінь виразності метаболізму в шкірі залежить від здатності ферментних систем утягуватися в роботу під час дифузії речовини і швидкості проходження АФІ через шкірний бар'єр. При цьому необхідно враховувати, що розвиток метаболічного процесу можливий лише в тому випадку, коли транспортний потік низький і у ферментних систем залишається час для біодеградації [1, 2, 92]. Використання технологій, які підсилюють проникнення, дозволяє збільшувати швидкість потоку речовини і зменшувати проблеми, пов'язані з первинним метаболізмом [2, 52, 94, 98, 106].

### **1.1.2. Фармакокінетичні параметри функціонування ТТС**

Як вже зазначено вище, принцип дії ТТС полягає в тому, що в результаті градієнта концентрації АФІ дифундує з матриці або дифузійного середовища і проникає в організм людини завдяки пасивній дифузії через шкіру [4, 35, 78].

Проходження через шкіру, незважаючи на складність цього процесу, можна кількісно описати на основі фізико-хімічних закономірностей, які визначають процеси дифузії. Якщо розглядати шкіру як просту однорідну мембрану, потік речовини ( $I$ ) визначається рівнянням:

$$I = A \cdot K_p \cdot C_n \quad (1.1)$$

де  $A$  – поверхня контакту зі шкірою;

$K_p$  – постійна проникності активної речовини через шкіру;

$C_n$  – концентрація на поверхні шкіри.

Кількість речовини (або доза, яка надійшла крізь шкіру за одиницю часу) пропорційно залежить від площі контакту  $A$  з активною речовиною і від концентрації  $C_n$ , яка утворилася на поверхні шкіри. У випадку звичайних препаратів для місцевого застосування (мазі, креми, гелі)  $A$  і  $C_n$  залежать від складу препарату і способу нанесення, тобто при звичайних умовах не піддаються контролю. Варто врахувати також, що  $C_n$  змінюється в результаті втрат активної речовини зовні і внаслідок зміни складу на шкірі через постійне всмоктування АФІ. Разом із впливом постійної проникності шкіри, яка різна у різних індивідуумів, усе це приведе до неконтрольованого дозування і кінетики вивільнення активної речовини. Постійної подачі можна чекати в тому випадку, коли  $A$  і  $C_n$  постійні протягом усього часу аплікації [4, 5, 6].

Після аплікації ТТС на шкіру замкнута до цього система перетворюється у відкриту систему ТТС-людина. Потік АФІ, який зароджується в ТТС, в остаточному підсумку обмежується викидом АФІ або продуктів його метаболізму з організму (звичайно оцінюється загальний кліренс, тобто швидкість зникнення АФІ із кров'яного русла). Співвідношення двох протилежно спрямованих процесів – подачі АФІ у кров'яне русло з ТТС і очищення кров'яного русла від АФІ у результаті ниркової фільтрації, депонування в тканинах, метаболізму до неактивних метаболітів і т.д. в остаточному підсумку визначає рівень АФІ у крові, постійний або мінливий у часі. Програма подачі АФІ із ТТС складається з трьох ділянок, які йдуть через певні періоди часу друг за другом. Перша ділянка характеризується зростанням концентрації АФІ у крові від нуля до деякої величини, яка трохи перевищує мінімальну терапевтичну концентрацію, але не досягає того рівня, коли виявляються токсичні ефекти АФІ. Потім рівень АФІ у крові стає приблизно постійним, тому що подача АФІ і його кліренс врівноважують один одного (це найчастіша програма подачі АФІ). Через певний час, коли стаціонарний режим подачі АФІ закінчується і її рівень починає падати, кліренс АФІ починає

переважати і рівень АФІ у крові знижується до нуля. Остання ділянка може бути скорочена за часом, якщо видалити ТТС зі шкіри. У цьому випадку надходження АФІ припиняється миттєво, однак АФІ, яка депонована у різних шарах шкіри, а також у тканинах організму, ще надходить незначний час у системний кровообіг, хоча в цілому падіння рівня АФІ у крові досить швидке [5, 8, 68].

### **1.1.3. Вимоги до лікарських речовин, які застосовуються у ТТС**

Для ефективного введення через шкіру, АФІ повинна володіти низкою певних вимог [1, 7, 133, 135]. У першу чергу, це здатність проникати крізь шкіру і надходити в капіляри, тому що лише в цьому випадку АФІ зможе потрапити в загальний кровообіг. Крім того, АФІ повинна бути високоефективною в малих дозах, тому що проникність шкіри невисока, а поверхня аплікації ТТС обмежена. Також АФІ не повинна проявляти подразнюючу й алергічну дію [2, 4, 6, 7, 15].

Для подолання основного бар'єру шкіри, АФІ повинна мати достатню розчинність у воді і ліпідах, тому що на шляху крізь роговий шар і субепідермальну тканину до капілярів речовина повинна пройти через ліпофільні і гідрофільні зони. Речовини, що володіють високою розчинністю у воді і жирах є найбільш перспективними для успішного крізьшкірного застосування [2, 135, 136].

Дисоційовані сполуки практично не всмоктуються. У порівнянні з такими факторами, як розчинність і коефіцієнт розподілу, М. м. низькомолекулярних речовин мало впливає на проникність. Речовини з М. м. 800-1000 прийнятні для введення крізь шкіру. Речовини, М. м. яких перевищує 3000, через шкіру не всмоктуються [2].

Значний вплив на проникність речовини має носій, у який вона аплікується. Висока розчинність у носії і високий коефіцієнт розподілу між носієм і шкірою призведуть до того, що тенденція речовини до виходу з носія і

до переходу в шкіру буде незначною. На взаємодію між носієм, речовиною і шкірою, окрім розчинності в носії, впливають концентрація речовини і рН [2, 4, 5, 51, 128, 129].

У ТТС практично завжди застосовують АФІ з доведеною фармакологічною ефективністю. Що стосується терапевтичних показань, то у формі ТТС насамперед доцільно використовувати АФІ, необхідні для симптоматичного лікування хронічних захворювань. Це відноситься до таких захворювань як гіпертонія, ішемічна хвороба серця, частково до психічних захворювань і до ряду інших. Інша група АФІ, придатна для ТТС – корегуючі АФІ, які заповнюють нестачу екзогенних регуляторів в організмі. Насамперед це гормони, особливо стероїдні (естрадіол, прогестерон, тестостерон і ін.) [1, 78, 79, 80, 131, 132, 226]. ТТС не можуть бути засобами швидкої допомоги, тому що їхня дія виявляється не відразу після аплікації, а через якийсь час (від 0,5 год до доби). Тому ТТС застосовуються для тривалого (іноді довічного) лікування хронічних захворювань, коли необхідна безперервна подача АФІ [1, 2, 4, 5].

На сьогоднішній день, ТТС активно розробляються та використовуються у кардіології, гінекології, неврології, психіатрії та інших галузях медицини [1, 7, 56, 77, 90, 91, 93, 142].

## **1.2. Сучасний стан розвитку ТТС у світі**

На початок минулого десятиліття, ринок ТТС оцінювався у більше ніж 2,2 мільярдів доларів, що складало 10 % від загального ринку препаратів, у яких використовується технологія контрольованого вивільнення АФІ. Кожного року, ринок зростав приблизно на 12 % [7] та на сьогоднішній день, у світі виробляється більше чотирьох десятків ТТС, а ще більше знаходиться на стадії розробки. Найбільш поширені сучасні закордонні лікарські засоби у вигляді ТТС наведені у літературі [1]. Постійно оновлюваний перелік ТТС, які зареєстровані у США, наведені на офіційному сайті управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) [69].

### 1.2.1. Конструкція та види ТТС

По своїй конструкції ТТС являє собою багатошаровий ламінат (пластир), тісно і міцно прилягаючий до шкіри за рахунок адгезійних властивостей для здійснення дифузії АФІ із ТТС через шкіру в системний кровообіг [2, 4, 5, 138].

Існує два основних підходи в створенні трансдермальних систем, згідно з якими їх класифікують на мембранні (резервуарні) та матричні [1, 2, 3, 136]. На сьогоднішній день, на світовому фармацевтичному ринку представлені декілька різних типів ТТС, але усі вони є похідними цих обох видів [1, 2, 7].

У цілому, ТТС складаються з наступних основних частин: резервуара, який містить АФІ; покривної плівки (підкладки), яка механічно скріплює увесь пристрій і перешкоджає дифузії АФІ у напрямку, протилежному шкірі, а також для збереження ТТС до використання; біосумісного адгезиву, чуттєвого до тиску, для прикріплення ТТС до шкіри, і, нарешті, антиадгезійного покриття для захисту липкого шару і перешкоди дифузії АФІ із ТТС до її аплікації на шкірі (звичайно це силіконізована плівка чи папір). У ТТС мембранного типу в конструкцію додана мембрана, що обмежує потік АФІ із резервуара. При аплікації ТТС покриття віддаляється, система щільно притискається до шкіри і залишається на ній протягом усього часу дії – подачі АФІ до організму [1, 2, 4, 125].

ТТС резервуарного типу (мембранні системи) складаються з резервуара, який містить АФІ і напівпроникної полімерної мембрани, що має постійну проникність стосовно АФІ. Мембрана може бути як мікропористою, так і монолітною, при цьому вона повинна характеризуватися визначеною проникністю у відношенні конкретної АФІ. Зовні на поверхні мембрани розташований шар полімерного адгезиву, який забезпечує контакт зі шкірою. АФІ у системі знаходиться в розчиненому, диспергированому або гелеподібному стані, а його вивільнення визначається дифузією через мембрану (рис. 1.1) [2, 4, 54, 55, 85, 136].

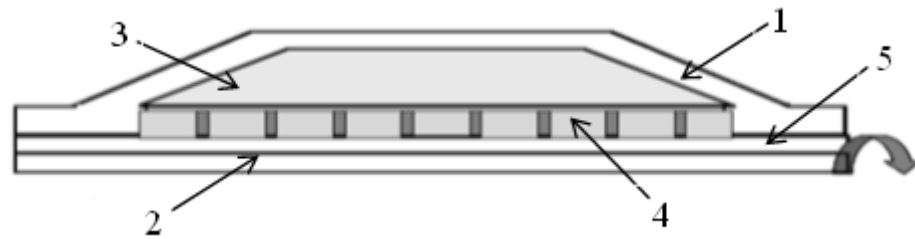


Рис. 1.1. Схематичне зображення ТТС резервуарного типу [85]:

1 – покривна плівка (підкладка), 2 – захисна плівка, 3 – резервуар з АФІ, 4 – мембрана, 5 – адгезивний шар

Адгезивний шар також може бути розміщений безпосередньо на контролюючій вивільненні АФІ мембрані, утворюючи ободок з певною площею і товщиною, який забезпечує прилипання до шкіри [4, 5, 6, 85].

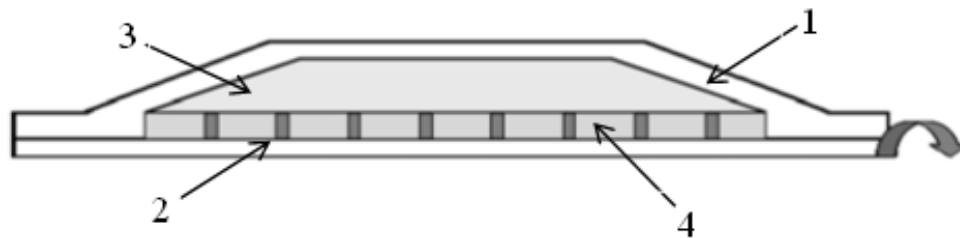


Рис. 1.2. Схематичне зображення ТТС резервуарного типу з розміщенням адгезивного шару на ободку мембрани [85]:

1 – покривна плівка (підкладка), 2 – захисна плівка, 3 – резервуар з АФІ, 4 – мембрана

Спочатку вважали, що роль мембрани полягає у забезпеченні потоку АФІ, яка виходить на шкіру крізь адгезив. Однак, доведено, що мікропориста мембрана не може відігравати цю роль при малих значеннях потоку АФІ, тому що розмір отворів набагато більший за розмір молекул АФІ [1, 2, 7, 51]. Даний тип ТТС використовуються у тих випадках, коли проникність шкіри для АФІ значно більше, ніж її необхідно подати на шкіру за допомогою системи, що вимагає використання спеціальної мембрани [7].

Матричні ТТС більш спрощені у конструктивному відношенні, ніж

мембранні, тому технологія їх виготовлення простіша, отже вони більш дешеві.

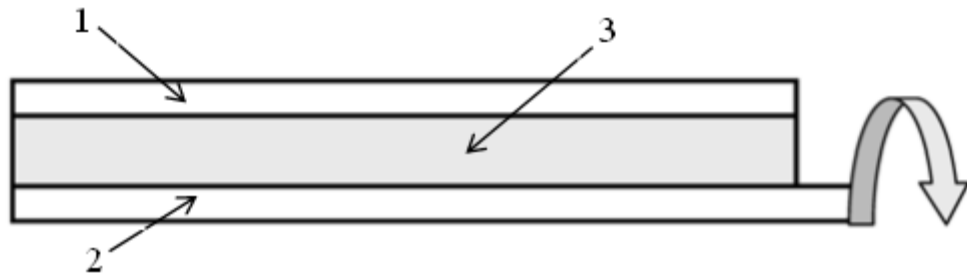


Рис. 1.3. Схематичне зображення ТТС матричного типу [85]: 1 – підкладка; 2 – насичений АФІ адгезив (матриця); 3 – захисна плівка.

У таких системах АФІ розчинена або суспендована в основі-носії (матриці) та складається з гелю або полімерної плівки, а вивільненням керує дифузія активної речовини в матеріалі матриці [1, 2, 7, 136]. Саме цей тип ТТС був обраний для створення ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиродерм-ТТС» у даній роботі.

АФІ у матричному типі ТТС також може знаходитись у полімерній матриці, яка не має адгезійних властивостей. У цьому випадку навколо матриці використовується диск з адгезійними властивостями (рис. 1.4.):

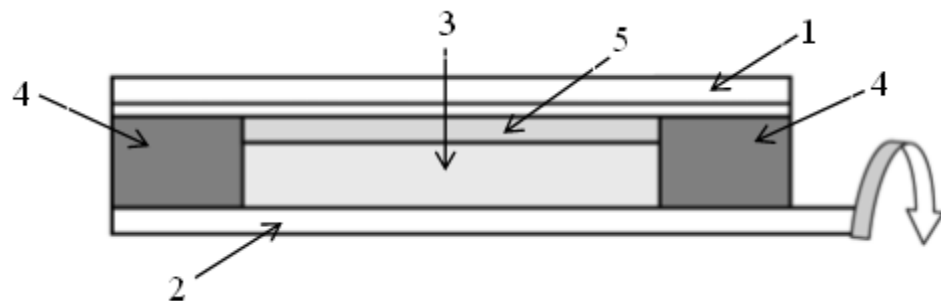


Рис. 1.4. Схематичне зображення ТТС матричного типу з адгезійним диском навколо матриці [85]: 1 – підкладка; 2 – захисна плівка; 3 – матриця з АФІ; 4 – диск з адгезійними властивостями; 5 – оклюзивне покриття.

### 1.2.2. Адгезійні компоненти ТТС

Адгезивний компонент є одним з основних частин ТТС. Роль адгезиву в

системі – забезпечення тісного контакту ТТС зі шкірою [52, 137, 139, 140, 141]. Якісний рівень адгезії має вирішальне значення для безпеки, ефективності та якості ТТС, оскільки саме з ним пов'язаний терапевтичний ефект усього ЛП [50, 51, 130]. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA), отримує безліч репортів щодо псування ТТС через зниження їх адгезійних властивостей під час використання. Найбільш поширені випадки наведені у роботі [51]. Для ефективного вирішення подібних ускладнень, сучасні дослідження спрямовані на вивчення змін адгезії ТТС під впливом різноманітних факторів. Так, у роботі [81] наводяться результати, щодо перевірки якості адгезійних властивостей ТТС у достатньо екстремальних умовах – при фізичних навантаженнях, відвідуванні сауни та використанні вихрових ванн. Таким чином, ТТС повинні забезпечувати відмінну адгезію системи практично в любых ситуаціях, які зустрічаються у повсякденному житті.

Коефіцієнт дифузії АФІ у адгезиві повинний бути навмисне більший, ніж у мембрані чи в іншому елементі системи, який контролює швидкість вивільнення АФІ на шкіру [2, 5]. Крім володіння липкими властивостями, адгезивний шар ТТС повинен володіти прийнятною біосумісністю зі шкірою, хімічною сумісністю з АФІ і забезпечити ефективну доставку лікарського препарату в системний кровообіг [5, 77, 81].

В арсеналі сучасної технології існує безліч різноманітних матричних композицій ТТС. У більшості випадків, вони складаються з двох основних компонентів, один з яких високомолекулярний, придатний для забезпечення плівкоутворюючих властивостей, а інший низькомолекулярний, завдяки якому забезпечується еластичності основи. [1, 7, 48, 77, 81].

Для створення відповідної основи матричної ТТС у фармацевтичній технології застосовуються різноманітні ВМС як природного, так й синтетичного



походження [2, 5, 6, 7, 48]. Асортимент ВМС, які використовуються у сучасній фармацевтичній практиці, достатньо значний. Так, до найпоширеніших природних ВМС можна віднести крохмаль, клітковину, желатин, білки, природні смоли, колаген, альгірати та ін.; до синтетичних – поліетиленоксиди, пропіленгліколь, полівініловий спирт, ПВП, синтетичні смоли та ін. [2, 6, 12, 221]. Слід зауважити, що використання природних полімерів не забезпечує достатньої механічної міцності. Окрім того, вони можуть вміщувати патогенні мікроорганізми або викликати імунні або запальні реакції. Натомість композиції з синтетичних полімерів позбавлені цих недоліків [228, 229].

Окрім того, наводяться приклади успішного змішування різноманітних полімерів для одержання більш якісних композицій. Полімерні суміші демонструють синергетичні властивості та з успіхом використовуються у ЛФ з контрольованим вивільненням АФІ [229].

У технології матричних трансдермальних систем ВМС використовуються у якості плівкоутворюючих полімерів, які у поєднанні з пластифікаторами та розчинниками, дозволяють отримати адгезійні композиції з певними структурно-механічними та фізико-хімічними властивостями.

Компоненти матричної основи повинні мати достатні адгезивні властивості для забезпечення тісного контакту зі шкірою, що сприяє збільшенню рівня та стабілізації концентрації АФІ, яка вивільнилась, на поверхні шкіри [7, 48, 52, 53].

Згідно літературних даних, найчастіше використовуються у виробництві ТТС поліізобутилені, поліакрілати і силікони [7].

Поліізобутилені являють собою гомополімери ізобутілену і відрізняються регулярною структурою вуглеводневих ланок, причому тільки термінальні ланки є ненасиченими. Така хімічна молекула є хімічно інертною, стійкою до несприятливих погодних умов, старіння, високої температури і хімічних агентів, що робить поліізобутилені придатними для використання в ТТС.

Іншими широко використовуваними адгезивними речовинами є силікони. Вони володіють високою біосумісністю, завдяки їх хімічній і фізіологічній інертності.

Адгезиви на основі силікону складаються з двох основних компонентів: полісілоксана і силікатної смоли.

Що стосується поліакрилатів, то крім своєї прийнятної біосумісності і відмінної адгезії до шкіри, вони добре сумісні з більшістю лікарських та допоміжних речовин.

Акрилати – насичені вуглеводневі полімери, які володіють стійкістю до кисню, і тому не вимагають додаткового введення стабілізаторів, більшість яких подразнюють шкіру [2].

Ще однією групою широкозастосовуваних адгезивів є полярні адгезиви. Вони складаються з полярних високомолекулярних полімерів, таких як полі-N-вінілпірролідон, полівініловий спирт, полівінілацетат та його сополімери, похідні целюлози та ін. Для придання їм еластичності, використовуються полярні пластифікатори: низькомолекулярні поліетиленгліколи, їх ефіри, гліцерин, 1,2-пропіленгліколь. Ці пластифікатори служать розчинниками та ефективними посилювачами проникності шкіри для АФІ [2, 7, 48]. Слід також відмітити, що полярні адгезиви дуже добре сумісні зі шкірою [2, 5, 7].

Відомо, що ПВП володіє оптимальними адгезійними властивостями, а також здатністю пролонгувати дію АФІ на організм людини. Цей ефект триває від декількох годин до декількох діб [2, 48].

ПВП добре розчиняється у воді, спиртах, органічних кислотах, хлорованих і ароматичних вуглеводнях і не розчиняється в ефірах, аліфатичних та ациклічних вуглеводнях. Він легко утворює комплекси з багатьма сполуками (вітамінами, антибіотиками та ін.). Нерозчинні у воді комплекси утворюються з полівініловим спиртом, поліакриловою кислотою, сополімером вінілметилового ефіру і малеїновим ангідридом [2].

У країнах пострадянського простору, ПВП активно використовується у

якості структуроутворюючого полімеру при створенні матричних ТТС. Приклади таких композицій наведені у [2, 7, 48, 37, 214].

Окремо слід зазначити, що адгезиви, які отримані при простому змішуванні звичайного полімеру з іншими адгезивами, додають додаткові корисні властивості трансдермальним системам [2, 5, 7, 37]. Суміш силіконового адгезиву з ПВП використовується для запобігання кристалізації деяких АФІ. Так, наприклад, до складу ТТС, призначеної для введення флурбіпрофену входить суміш з акрилового адгезиву і ПВП. Додаток моногліцериду в акриловий адгезив у матриці ТТС для введення динітрата ізосорбиду поліпшувала приклеювання до шкіри і збільшувала швидкість введення цієї речовини. ТТС прекрасно прилипла до шкіри, не завдавала болісних відчуттів і не викликала ушкоджень рогового шару при знятті самої ТТС [2].

Таким чином, адгезійні властивості матричної ТТС забезпечується ефективним комбінуванням допоміжних речовин та вибором найбільш оптимального полімеру.

На сьогоднішній день, широке застосування у фармацевтичній технології знайшли природні водорозчинні полімери типу гідроксипропілцелюлози, а також гідроксиетилцелюлози, натрій карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, пектину, каррагінану і гуарової смоли. Вони розчинні у воді, тому часто використовуються при виробництві різноманітних ЛФ: твердих, рідких та з контрольованою швидкістю виділення [2, 6, 89].

Гідроксипропілцелюлоза являє собою неіоногенний розчинний у воді ефір целюлози з певним набором властивостей. Вона дуже добре розчинюється в органічних розчинниках, термопластична і має певні поверхнево-активні властивості.

Препарати з низькою в'язкістю використовуються у якості сполучної речовини в таблетках, а з високою – використовуються при формуванні матриць

з контрольованою швидкістю виділення. Швидкість виділення речовини з матриці корелює зі ступенем в'язкості гідроксипропілцелюлози.

Гідроксиетилцелюлоза являє собою неіоногенний водорозчинний полімер, який одержують з целюлози. Цю речовину можна використовувати для одержання розчинів із широким діапазоном в'язкості, яка у цих умовах не буде залежати від присутності катіонів. Гідроксиетилцелюлоза використовується в різних фармацевтичних препаратах у якості загущувача в офтальмологічних препаратах і препаратах для місцевого застосування, у якості біоадгезивів і як основний полімер у системах з контрольованою швидкістю вивільнення лікарських засобів [2, 5, 7].

Натрій карбоксиметилцелюлоза широко використовується у фармацевтичних препаратах, призначених для перорального і місцевого застосування. При створенні трансдермальних систем ця речовина може використовуватися у якості біоадгезивної складової.

Крім похідних целюлози, для створення ТТС можуть застосовуватися такі речовини природного походження як гуарова смола, пектин, хітин і ін. [2].

У якості інноваційних полімерних матеріалів для сучасної фармацевтичної технології пропонується використання дендримерів. Дендримери являють собою макромолекули з широко розгалуженою 3D структурою, що надає цим сполукам унікальних властивостей для застосування у фармацевтичній науці та практиці [9]. Закордонні роботи детально описують властивості дендримерів [10, 11, 244], їх застосування в медицині [16, 17, 82, 83, 86] та у фармацевтичній технології [83, 84].

При створенні матричних ТТС використання дендримерів дозволяє суттєво покращити крізьшкірне введення АФІ. Як правило, біологічно активні речовини мають у своїй структурі гідрофобні фрагменти, що у результаті низької розчинності у воді, приводить до гальмування ефективної доставки АФІ до клітин. Дендримери мають високу гідрофільність та біосумісність, що

дозволяє збільшити розчинність АФІ та здійснити їх більш швидке трансдермальне всмоктування [9, 199, 200]. У роботах [87, 88] наведені результати ефективного кризьшкірного введення кетопрофену та індометацину у сполуках з дендримерами.

### **1.2.3. Хімічні посилювачі проникності шкіри для лікарських речовин**

Доставка лікарських речовин кризь шкіру для лікування системних захворювань вимагає в більшості випадків застосування хімічних речовин або певних зовнішніх факторів, які підсилюють проникнення АФІ у незмінному виді за рахунок зниження бар'єрних властивостей шкіри або шляхом хімічної модифікації молекули [48, 95, 96, 97, 101, 161, 222].

Традиційне посилення кризьшкірної проникності розглядається як наслідок поліпшення ліпофільності молекули АФІ та, відповідно, кращого розподілу речовини у шкірі, або під впливом посилювачів проникності відбуваються зміни в хімічній структурі білково-ліпідного комплексу рогового шару, що призводить до зниження захисного бар'єра шкіри [58, 98, 102, 143, 161].

Однак, шкірний покрив, який являє собою складно улаштовану захисну систему, у відповідь на зовнішній вплив лікарських препаратів або посилювачів проникності може також відповісти шляхом включення власних захисних патофізіологічних процесів, у тому числі запальних й імунних реакцій. Ці процеси також можуть стимулювати зміни в складі білково-ліпідного комплексу, що зі свого боку буде підсилювати проникність шкіри [2].

У літературі [5, 22, 134, 178, 179, 181, 182] описані хімічні методи, які успішно застосовуються для підвищення ступеня проникнення АФІ через шкіру і безпосередньо в її структури.

Дифузійний опір внутрішньоклітинного вмісту різко змінюється й у наслідок гідратації шкіри – вода сама є сильним посилювачем проникності [98,

106, 107]. Сухі клітини шкіри дуже тверді і створюють значні перешкоди для дифузії АФІ. В умовах повної гідратації внутрішньоклітинні області стають більш плинними і дифузія АФІ поліпшується [6].

Широко використовується підхід щодо посилення трансдермального проникнення АФІ за рахунок використання різноманітних хімічних речовин [2, 20, 106].

В даний час визначені загальні ефекти різних посилюючих проникнення агентів і АФІ. Речовини, що сприяють проникненню:

- підсилюють дифузію АФІ у шкіру;
- сприяють розрідженню ліпідів рогового шару, що знижує його бар'єрну функцію (оборотний процес);
- збільшують термодинамічну активність ліків у шкірі;
- підвищують накопичення АФІ у шкірі [2, 5, 8, 38, 161].

Основний критерій відбору для хімічних підсилювачів проникності - сумісність і схожість фізико-хімічних властивостей хімічних підсилювачів проникності з такими ж параметрами АФІ. Коефіцієнт проникності через шкіру для гідрофільних речовин може бути збільшений при використанні ліпофільних підсилювачів проникності [5, 50, 161].

Також добре відомо, що той самий підсилювач проникності з різними АФІ діє по-різному [2, 48, 161, 222].

Випробувані наступні класи речовин на предмет посилення проникності: вода, вуглеводи (алкани та алкени), спирти, кислоти, ефіри, алкілові амінофіри, аміді, сечовина, аміни і основи, сульфоксиди, терпени, стероїди, діоксани, похідні пірролідону і імідазолу, лаурокапрам (Azone) та їхні похідні [2, 28, 126, 160, 161, 222].

Аналіз отриманих даних наводить на думку, що підсилювачі проникності можуть бути об'єднані у різні групи в залежності від дії:

- речовини, які збільшують концентрацію АФІ, яка проникає через

шкіру (трансдермально) і в шкіру (локально);

- речовини, які підсилюють трансдермальну проникність ліків;
- речовини, які підсилюють локальну концентрацію АФІ у шкірі і які знижують трансдермальне проникнення (часто значно нижче в порівнянні з контролем) [2].

В даний час, найбільш ефективними й уживаними підсилювачами penetрації є диметилформальдегід, диметилсульфоксид, 2-пірролідон, N-метил-2-пірролідон, олеїнова кислота, лаурилсульфат натрію, пропіленглицоль [2, 5, 6, 58]. Дослідження даних підсилювачів показали, що основою їхнього механізму дії є взаємодія з ліпідами рогового шару шкіри різними методами. Розпушуючи його структуру і збільшуючи, таким чином, плинність ліпідів, підсилювачі дозволяють АФІ легше проникати через менш тверде середовище [2, 5, 161, 222].

Також підсилювачі взаємодіють із внутрішньоклітинними білками, впливаючи на денатурацію альфа-кератину. Виключенням є кислота олеїнова, однак вона більш ефективна при додаванні полярного розчинника пропіленглицоля, який самотійно взаємодіє з білками. Ліпідний бар'єр слабшає, клітки, які містять білок можуть створювати додатковий дифузійний опір. Таким чином, підсилювачі, які діють і на ліпідні, і на білкові області, є більш ефективними. Міжклітинний транспорт АФІ може бути підвищений у результаті сольобілізуючі дії підсилювачів на білкові спіралі.

Полярні прискорювачі невеликого розміру (диметилсульфоксид і його аналоги, пірролідони, пропіленглицоль) можуть акумулюватися як у клітинних, так і в білкових зонах тканини. Присутність таких сильних розчинників може підвищувати розподіл АФІ у тканині, полегшуючи його проникнення.

Механізми підсилювачів проникності можуть бути пов'язані з коефіцієнтами їхнього розподілу в суміші n-октанол – вода. Найбільш полярні підсилювачі (наприклад, диметилсульфоксид, диметилформальдегід,

пірролідони) розподіляються при низьких концентраціях переважно в білковій області рогового шару шкіри. При високих концентраціях вони взаємодіють з ліпідами рогового шару, підвищуючи плинність. Такий механізм підкреслює важливість ослаблення ліпідного бар'єру, тому що ці підсилювачі ефективні тільки при високих концентраціях. Неполлярні речовини, такі як олеїнова кислота, імовірно, вбудовуються тільки в ліпідні області, де вони руйнують структуру [2]. Більш докладно механізм дії підсилювачів проникності буде розглянутий нижче. Диметилсульфоксид взаємодіє як з білками, так і з ліпідами [2, 6]. При аплікації на шкіру, диметилсульфоксид проникає через неї в кількості 20-40 %. Проникаючи в організм диметилсульфоксид перетворюється в диметилсульфон і диметилсульфід. Останній видаляється з організму з видихуванням повітрям, а диметилсульфоксид і диметилсульфон – із сечею. Дослідженнями було показано, що диметилсульфоксид підсилює проникнення білкових речовин, зокрема протеолітичного ферменту – лужної протеази [2].

Пропіленгліколь, полярна речовина, яка проникає переважно в кератинову зону, але не робить суттєвого впливу на плинність ліпідів [2, 5, 6].

Такі речовини, як кислота саліцилова, каустична сода й інші подібні речовини, збільшують проникність епідермального бар'єру в результаті кератолітичної дії на шкіру. Швидкість проникнення кислоти саліцилової через шкіру людини залежить від ступеня кератолізу поверхневого шару епідермісу. При гістологічному дослідженні було показано, що кислоти саліцилова та пірогаллова, резорцин і β-нафтол значно підвищують проникнення барвників через шкіру. Кислота саліцилова володіє не тільки кератолітичною властивістю, але і досить легко викликає "сітчастий цитоз" з деструкцією епідермального бар'єру [29].

Мила, луи і синтетичні миючі речовини також можуть підвищувати проникність шкіри. Мила, які особливо володіють високою лужністю (рН 10 – 12), викликають ушкодження епідермісу і знижують поверхневий натяг, що



приводить до більш високої гідрофільності і підвищенню проникності шкіри.

Поверхнево-активні речовини, такі як натрію лаурилсульфат, ушкоджують роговий шар епідермісу, руйнують поверхневий жировий шар і буферні властивості шкіри [2].

В останні роки багато дослідників використовують полімерні сполуки у якості підсилювачів проникності шкіри. З огляду на їхню низьку токсичність, полімерні підсилювачі проникності здобувають усе більше прихильників серед розробників ЛП.

Здебільшого ці сполуки з великою молекулярною вагою виконують свої функції майже не проникаючи за межі рогового шару, у такий спосіб не викликаючи таких несприятливих побічних ефектів, як запалення. Традиційні полімерні підсилювачі проникності включають такі сполуки, як бензалконій хлорид і гексадецилпіридиній бромід [2, 5, 6].

Також були продемонстровані посилюючі проникність властивості поліетиленгліколю чи пролідіметисилоксанового сополімеру з кінцевими катіонними групами. Ці полімери демонстрували посилення проникності шкіри для більшості гідрофільних і гідрофобних речовин, введених одночасно з ними [2].

Речовинами, які традиційно використовуються у якості підсилювачів проникності крізь шкіру є ефірні олії і терпени – леткі, пахучі речовини, які містяться в квітах і рослинах. Ці речовини використовувалися протягом багатьох років як ароматичні агенти і як допоміжні інгредієнти в медицині [2, 6].

Терпени являють собою клінічно прийнятні підсилювачі проникності в силу своєї низької токсичності, високої проникаючої активності. Вони практично не подразнюють шкіру в низьких концентраціях (1 – 5 %). Найбільш популярний з терпенів, використовуваних у фармацевтичних препаратах – ментол.

Терпени показані для підвищення параметрів трансдермального проникнення для великих молекул модельних речовин, включаючи гідрофільні та ліпофільні речовини. Ефект терпенів на бар'єрні функції шкіри виявляється в їхній здатності змінювати міжклітинне упакування ліпідів рогового шару [2].

#### Механізм дії підсилювачів проникності

Ліпіди рогового шару забезпечують основну бар'єрну функція шкіри [2, 63]. Тому цілком можливо, що речовини, які підсилюють проникність шкіри, взаємодіють з ліпідами рогового шару, тим самим змінюючи їхню бар'єрну функцію.

Як зазначено вище, молекули АФІ мають два первинних шляхи проходження крізь роговий шар: шлях між клітками (міжклітинний шлях) і шлях через білкові утворення (трансклітинний шлях). Для кожної молекули використовуваний шлях залежить від різних фізико-хімічних параметрів, таких як коефіцієнт розподілу, розчинність і коефіцієнт дифузії між ліпідними і білковими фазами. Висловлено припущення, що основним способом посилення проникності є ефект зв'язування цих речовин з ліпідами рогового шару, кератинами фібрил а також ефект розподілу [2].

Ефекти впливу на ліпідні біослої можна пояснити впливом на полярні зовнішні групи ліпідів, гідрофільну область між зовнішніми групами ліпідів і між довгими гідрофобними хвостами біслоїв. Вплив на внутрішньоклітинні білки був охарактеризований як результат дії денатурації в  $\alpha$ -кератинових білкових молекулах. Взаємодією диметилсульфоксид як з ліпідами, так і з білками можна пояснити посилення проникності шкіри при використанні цієї речовини [2].

### **1.3. Перспективи подальшого розвитку ТТС**

Успішне застосування ТТС у медичній практиці спонукає до пошуку різноманітних можливостей їх удосконалення. На сьогоднішній день, основні наукові дослідження, в першу чергу, направлені на розширення переліку АФІ,

які можуть бути застосовані у ТТС. Для досягнення цієї мети, активно вивчаються різноманітні фізико-хімічні методи, використання яких дозволяє ефективно впливати на структуру шкіри та збільшити, таким чином, проникність АФІ при пасивній дифузії [2, 171, 172, 192, 223, 227]. Окрім того, ТТС також активно досліджуються для використання у ветеринарії [58].

Ще один шлях для ефективного застосування ТТС, пов'язаний зі швидким розвитком наномедицини. Саме використання трансдермальних систем може потенційно проводити ефективну та контрольовану доставку наночасток крізь неушкоджену шкіру, що, на сьогоднішній день, спонукає до активних досліджень у цьому напрямку [193, 194, 195, 196].

### **1.3.1. Крізьшкірне введення АФІ за допомогою спеціальних пристроїв**

Шкіра як складна біологічна мембрана виявляє значний вплив на трансдермальний рух молекул у присутності електричного поля. Певний прогрес у розумінні механізмів, що керують іонофоретичною доставкою лікарських речовин крізь шкіру, став можливий з появою таких понять як іонний транспорт, електродифузія та електроосмос [2, 171, 175, 223, 227].

Саме проникнення лікарських речовин під впливом електричного току може здійснюватися як безпосередньо крізь шкіру (протоки сальних та потових залоз, волосяні фолікули) так й альтернативними шляхами: між клітками шкіри та крізь них. Дослідження іноземних авторів довели, що саме альтернативні шляхи грають значну роль при іонному транспорті [2, 171, 176, 177, 178].

Електроосмос, який є однією з рушійних сил для транспорту молекул під впливом електричного поля, спричиняє, також, зміну проникності шкіри. Проведеними дослідженнями було доведено, що електроосмос вносить позитивний вклад у транспорт катіонів та негативно впливає на транспорт аніонів при нормальних фізіологічних умовах та є при цьому основним способом транспортування нейтральних молекул. Він набуває значення при

транспортуванні молекул великих розмірів, типу білків. Що стосується невеликих молекул, то для них головну роль грає електровідштовхування [2]. У роботі [170] показано, що в першу чергу заряд самої шкіри обумовлює, який механізм проникнення буде переважати у кожному конкретному випадку – електроосмос або електровідштовхування.

При використанні іонофорезу, бар'єром, який обмежує швидкість проникнення речовини, може бути не роговий шар шкіри, а мікроциркуляційна система дерми. Саме це ствердження доводить, що використання речовин, які впливають на кровоносні судини, також впливають на іонофоретичну доставку лікарських препаратів [2, 172, 182].

Електроди, які використовуються для проведення іонофорезу, можна класифікувати як інертні, (нержавіюча сталь, платина, алюміній) та оборотні електроди (Ag/AgCl). Хоча інертні електроди не приймають участь у електрохімічних реакціях, вони, як правило, впливають на електроліз води та відповідно змінюють рН. Це приводить до подразнення шкіри, зниження кількості введеного АФІ, та зменшення його стабільності. Що стосується оборотних іонів, то вони долають цю проблему та сумісні з більшістю лікарських засобів [2]. Для зниження негативного впливу електродів, використовуються різноманітні підходи, у тому числі, іонообмінні мембрани, за допомогою яких поділяють електрод та лікарський засіб у структурі аплікаційного пристрою. Крім того, використовуються унікальні буферні системи та бішарові композиції [2, 172, 173, 174].

Електропорація є ще одним відомим фізичним методом, при використанні якого клітини піддаються короткому електричному імпульсу, завдяки чому змінюється проникність мембрани, що приводить до проникнення макромолекул [179, 181, 186, 187, 192]. На відміну від іонофорезу, при якому використовується відносно низькі напруги ( $<10$  V), для електрофоретичного введення речовин крізь неушкоджену шкіру за допомогою електропорації

використовується тільки висока напруга (50 V) та само введення речовин пов'язано з порушенням структури шкіри [2, 180, 185]. Метод є достатньо ефективним. Так, прямим зіставленням переносу однакової кількості заряду крізь шкіру між електропорацією та іонофорезом, доведено, що гепарин у першому випадку транспортується у 10 разів більш результативно, ніж у другому. У літературі наводяться приклади ефективної комбінації електропорації зі звичайним іонофорезом, низьковольтним електрофорезом, ультразвуком та хімічними посилювачами проникності шкіри, що дозволяє значно розширити можливості введення макромолекул [2, 183, 184, 186, 188, 192].

Ультразвук, який можна характеризувати як звук, частота якого більше ніж 18 кГц, використовується для зниження бар'єрних властивостей шкіри та, відповідно, для полегшення трансдермального введення АФІ [189]. Методика фонофорезу (введення АФІ за допомогою ультразвуку), збільшує введення АФІ за допомогою комбінації теплових, фізико-хімічних та механічних змін у структурі шкіри. Доказано, що використання ультразвуку з низькою частотою (20 кГц) збільшує крізьшкірне проникнення речовин у 1000 разів більше, по зрівнянню зі застосуванням терапевтичного ультразвуку (1-3 МГц). У якості різновиду даної методики, у літературі наводиться приклад комбінації ультразвуку з низьким дозованим вакуумом, що забезпечує більш ефективний результат [2].

Іншим перспективним методом введення анестетиків, антитіл, гормонів, алергенів, хіміотерапевтичних агентів та фрагментів дезоксирибонуклеїнової кислоти є використання лазерних пристроїв. Лазерний промінь впливає на ділянку шкіри, яка розташована під роговим шаром, вище рівня капілярів. Використання такого пристрою дозволяє значно збільшити проникнення лікарських речовин без порушення цілісності шкірного покриву [2, 190].

У сучасній іноземній літературі зустрічається інноваційний метод неінвазивного введення АФІ крізь неушкоджену шкіру під назвою епідермальна доставка опосередкованими частками (particle-mediated epidermal delivery, PMED), що з успіхом застосовується для імунізації в сучасній медицині та ветеринарії. Метод передбачає використання часток золота, що покриті ДНК або білковими вакцинами та завдяки спеціальному пристрою, швидко вводяться до епідермісу. Більш детальна інформація щодо даної методики наведена в іноземних джерелах [58, 191].

### **1.3.2. Основні принципи використання ТТС у ветеринарії**

У ветеринарній медицині, крізьшкірне застосування АФІ є відміною альтернативою більш традиційним шляхам введення АФІ у системний кровообіг тварини. Як й у медичній практиці, основні переваги застосування ТТС у ветеринарії є наступні:

- уникнення всмоктування крізь шлунковий тракт, що не призводить до його подразнення;
- уникнення ефекту первинного метаболізму в печінці тварини;
- безболісне та неінвазивне введення АФІ;
- можливість досягнення значного комплайнсу терапії та ін. [57, 58].

Дослідженнями доведені значні відмінності у структурі шкіри різних видів тварин, що є основним фактором суттєвої різниці у трансдермальному проникненні АФІ. Так, товщина рогового шару епідермісу коливається від тонких показників у дрібних лабораторних тварин, до розміру, який максимально наближуються до людського – у свиней [24, 121, 147, 153, 154, 156]. У роботі [58] наведені основні фізико-хімічні характеристики шкіри різних видів ссавців. Слід зазначити, що шурів, мишей і свиней часто використовують в якості моделей для дослідження трансдермального проникнення АФІ при розробці нових препаратів для медичної практики. Однак, екстраполяція цих даних для людини достатньо спірною, через значні видові відмінності

крізьшкірного проникнення ряду лікарських препаратів [58, 146, 155, 158].

Проникнення АФІ крізь придатки шкіри у тварин є незначним, особливо у видів з відносно рідкісним волосяним покривом, таким як у свиней [109]. Однак, завдяки значно меншому опору, саме трансфолікулярним шляхом відбувається більш швидке надходження АФІ у системний кровообіг.

Як й у шкірі людини, у тварин спостерігається наявність шкірного метаболізму, який може впливати на біодоступність АФІ.

Що стосується вибору оптимальної ділянки шкіри, то для ефективного використання ТТС місце кріплення системи повинно бути не тільки оптимальним з точки зору ефективності використання, але й важкодоступним для самої тварини (наприклад задня частина шиї у собак та кішок), щоб максимально обмежити можливість зсуву та зняття ТТС [58]. На сьогоднішній день, інформація щодо вивчення різниці у проникненні АФІ при використанні різних анатомічних місць у тварин є достатньо обмеженою. Із відомих робіт є дослідження для даних цілей різних ділянок шкіри свиней [110, 111], експериментальне обґрунтування різниці у проникненні крізь різні місця шкіри собак алкоголю [112], гідрокортизону [113], тестостерону [114] та фентанілу [115]. У останній роботі доведено, що крізь ділянку шкіри пахової області, фентаніл проникає набагато швидше ніж крізь фрагменти, які взяті з шийної ділянки (де ТТС з фентанілом зазвичай й використовується) та грудної клітки.

Що стосується методів посилення трансдермального проникнення АФІ, сучасна іноземна література наводить приклади ефективного застосування у ветеринарії таких же самих хімічних та фізичних методів, які з успіхом застосовуються у медицині [58, 157]. У якості перших, найбільш поширені хімічні агенти, які взаємодіють з компонентами шкіри тварини (в основному з міжклітинними фракціями ліпідів) і викликають тимчасове й оборотне зниження бар'єру шкіри [57]. У якості других, пропонується використання як традиційних ультразвуку, іонофорезу та електропорації, так й більш сучасного

методу епідермальної доставки опосередкованими частками (PMED) [58], який також наведений у минулому підрозділі. Саме у ветеринарії, останній метод знайшов достатньо широке застосування для захисту свиней від вірусу грипу А [116], зміцнення імунітету крупної рогатої худоби проти бичачого герпесу-1 [117], імунотерапії раку у собак [118].

Таким чином, подальші дослідження щодо трансдермального введення АФІ у ветеринарії є одним з найактуальніших напрямків розвитку ТТС.

### **1.3.3. Використання ТТС у наномедицині**

Нанотехнологія являє собою сучасну швидкозростаючу галузь з величезним потенціалом для суспільства та медицини. На даний час галузь вступає в експоненційну фазу росту кількості й різноманітності продукції, яка вже скоро буде доступна для споживачів і пацієнтів [193]. Згідно висновків сучасних іноземних авторів, потенціальні можливості нанотехнології дозволять досягнути значного прориву у медичній науці та практиці вже у найближчому майбутньому [194, 195, 196]. При цьому, одним з найактуальніших напрямків використання можливостей наномедицини пов'язаний саме з введенням наночастинок до системного кровообігу крізь неушкоджену шкіру [195, 197, 198, 201].

Згідно визначення Національної ініціативи в області нанотехнології США, наночастинками є частинки розміром від 1 до 100 нм [201, 202]. Що стосується безпосередньо трансдермального введення, то у якості основних потенційних місць застосування наночастинок наводяться роговий шар епідермісу, борозни і волосяні фолікули [201]. Сучасні іноземні роботи підкреслюють необхідність проведення комплексних досліджень із обов'язковим залученням міждисциплінарних підходів для більш детального розуміння механізмів як крізьшкірного проникнення наночастинок так й їх взаємодію зі структурами шкіри [203, 204]. У якості прикладу такої взаємодії, наводиться можливість наночастинок на клітинному рівні виступати у якості ад'ювантів, що може бути



використано для підвищення імунної реактивності при нашкірному застосуванні відповідних вакцин [201, 205]. Інший приклад – нашкірне застосування наночастинок срібла у якості антимікробних агентів. Наночастинки забезпечують повільне та контрольоване вивільнення іонів срібла, залишаючись, при цьому, на поверхні шкіри. Дана методика дозволяє прискорити загоєння ран та досягти антимікробного ефекту та вважається однією з найбільш успішних стратегій нашкірного застосування наночастинок [201, 206].

Сучасні закордонні звіти наводять інформацію щодо розробки та застосування у вигляді наночасток активних речовин з протизапальними властивостями. Для цих цілей проведено вивчення багатьох АФІ, таких як ацеклофенак [239], целекоксиб [201], клобетазолу пропіонат [230], кортикостерон [231, 232], флуфенамова кислота [233], флурбiproфену [234], гліцірретова кислота [235], кетопрофен [240], напроксен [241], німесулід [242] та ін. [201]. Ще одним напрямком перспективних досліджень є розробка препаратів антифотостаріння та антиоксидантів. Як приклад, наводяться роботи по вивченню ретиноїдів, які зазвичай використовуються у косметичних цілях та є одним з найбільш вивчених груп препаратів з точки зору місцевого застосування у вигляді мікро- та наночасток [201, 236, 237, 238].

У роботі [243] наводиться дослідження щодо трансдермального введення зі застосуванням наночасток протигрибкової речовини еконазолу нітрату. Експерименти зі застосуванням свинячої шкіри довели високий рівень проникнення речовини протягом 24-х годин.

Антипроліферативні речовини також з успіхом можуть бути введені за допомогою наночасток. Для цих цілей проведені дослідження 5-амінолевулінової кислоти, 5-фторурацилу, паклітакселу, подофіллотоксину [200, 201, 245].

Незважаючи на наведені приклади, у більшості випадків успішне

введення наночастинок крізь епідерміс та дерму можливе тільки при умові модифікації шкірного бар'єру, що може бути пов'язано, наприклад, з хворобою шкіри або її віковими змінами [201]. На сьогоднішній день, усі можливості та перешкоди трансдермального застосування наночастинок ще тільки починають вивчатись у поточних клінічних дослідженнях [201, 213].

Багато сучасних іноземних робіт присвячено дослідженню токсичної дії наночастинок на структуру шкіри [207, 208, 209, 210, 211, 212]. Параметри, які визначають їх токсичність наведені у роботі [215]. Основними з них є невеликий розмір, що збільшує площу поверхні реактивної групи, хімічний склад, структура поверхні, магнетизм, розчинність, форма та ін. Саме відсутність детальних результатів щодо потенційної токсичності синтетичних частинок не тільки на організм людини, але й на довкільне середовище, привертає до цього питання увагу регулюючих органів у всьому світі [201, 215].

За матеріалами розділу опубліковані роботи [8, 27, 32].

## ВИСНОВКИ

1. Узагальнено дані літератури вітчизняних та іноземних авторів щодо базових принципів функціонування ТТС: структурі та проникності шкірного покриву людини, основним вимогам та особливостям трансдермального введення лікарських речовин, їх шкірного метаболізму та фармакокінетичним параметрам ТТС.

2. Проведено вивчення сучасного стану розвитку ТТС у світі. Вивчені основні конструкції та види систем, наведені технологічні аспекти створення та функціонування ТТС мембранного та матричного типів. Детально розписані складові елементи трансдермальних систем та їх основні характеристики. Дослідженні полімери природнього, напівсинтетичного та синтетичного походження, поширені адгезійні композиції та основні принципи комбінації допоміжних речовин у технології ТТС. Показано, що полярні високомолекулярні полімери володіють оптимальними фізико-хімічними та технологічними властивостями та з успіхом використовуються у якості структуроутворюючого компоненту ТТС. Наведені основні підходи до посилення трансдермального проникнення АФІ за рахунок використання різноманітних хімічних речовин.

3. Висвітлені перспективи подальшого розвитку трансдермальних систем. Проаналізовано використання різноманітних фізичних методів для крізьшкірного введення лікарських речовин за допомогою відповідних пристроїв. Особливу увагу надано методам електроосмосу, іонофорезу та ультразвуку. Досліджені основні принципи використання ТТС у ветеринарії та перспективи подальшого використання ТТС у наномедицині. Проаналізовані сучасні іноземні звіти, щодо трансдермального введення наночасток та основні питання подальших досліджень крізьшкірного застосування наночасток у медичній науці та практиці.

4. Вищенаведене свідчить про важливість розробки та виробництва

нових вітчизняних лікарських препаратів у формі матричних ТТС для забезпечення населення інноваційними, ефективними та безпечними лікарськими засобами.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 2

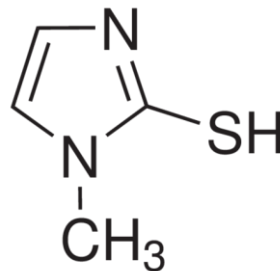
#### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ.

#### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

##### 2.1. Об'єкти дослідження

У якості об'єктів дослідження в даній роботі нами були використані наступні речовини: АФІ – мерказоліл; допоміжні речовини: ПВП низькомолекулярний, з М.м. 12500 (ПВП<sub>12,5</sub>), ПВП середньомолекулярний, з М. м. 360000 (ПВП<sub>360</sub>), ПЕО-400, гліцерин, ПГ, спирт етиловий, вода очищена; допоміжні матеріали підкладки, захисного покриття, а також розроблена трансдермальна терапевтична система «Тиреодерм-ТТС», отримана на їх основі.

**Мерказоліл** (*thiamazole*; *1-метил-1,3-дігідро-2Н-імідазол-2-тіон*) – *Європейська Фармакопея (ЄФ) 7.0, с. 3071-3072.*



Мерказоліл містить не менше 98,0 % і не більше 101,0 % 1-метил-1,3-дігідро-2Н-імідазол-2-тіону, у перерахунку на суху речовину.

Мерказоліл – білий або жовтуватий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді, легко розчинний у метиленхлориді, легко розчинний або розчинний у спирті етиловому 96 %.

Температура плавлення – від 143 °С до 146 °С. ІЧ-спектр поглинання субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ мерказолілу.

Субстанція має витримувати випробування на чистоту (прозорість розчину; кольоровість розчину; супровідні домішки; важкі метали – не більше 0,001 % (10 ppm); втрата в масі при висушуванні не більше 0,5 %).

Мерказоліл – антитиреоїдний засіб, що гальмує утворення гормонів щитовидної залози.

У складі ТТС використовується у якості АФІ.

В роботі використовували мерказоліл виробництва фірми Sigma–Aldrich, Німеччина.

**Полівініл-N-пірролідон – ДФУ 1.1, с. 436-439, ЄФ 7.0, с. 3071-3072, ФСП 42-0345-4368-03:** плівкоутворюючий полімер. Білий або злегка жовтуватий порошок, зі слабким специфічним запахом. Гігроскопічний. Легко розчиняється у воді Р, спирті етиловому Р, хлороформі Р, практично нерозчинний в ефірі Р.

У дослідженні був використаний ПВП<sub>12,5</sub> фірми Merck (США) та ПВП<sub>360</sub> фірми Sigma–Aldrich (Німеччина).

У складі ТТС використовуються у якості плівкоутворювачів та адгезивних компонентів.

**Поліетиленоксид 400 (ПЕО-400, макрогол типу 400) – ДФУ, Доповнення 1, С. 393-395:** продукт полімеризації оксиду етилену. Безбарвна, прозора, в'язка рідина зі слабким характерним запахом. Гігроскопічна. Змішується з водою Р, дуже легко розчинний в ацетоні Р, 96 % спирті Р і метиленхлориді Р, практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах.

У складі ТТС використовується у якості пластифікатору.

**Пропіленгликоль – ДФУ, Доповнення 1, С. 441-442:** в'язка, прозора, безбарвна рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою Р і 96 % спиртом Р.

У складі ТТС використовується як розчинник та прискорювач проникності АФІ.

**Гліцерин – ДФУ I вид., с. 353 - 355, ЄФ 5.0, с. 2327:** Гліцерин містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % пропан-1,2,3-тріолу, у перерахунку на безводну речовину.

Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Змішується з водою Р і 96 % спиртом Р, мало розчинний в ацетоні Р, практично не розчинний в ефірі Р, жирних і ефірних оліях.

У складі ТТС використовується у якості пластифікатору.

**Спирт етиловий (етанол (96 %)) – ДФУ 1.1., с. 339 – 343, ЄФ 5.0, с. 1545-1547:** Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою Р і метиленхлоридом Р. Горить голубим бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С.

У складі ТТС використовується як розчинник та прискорювач проникності АФІ.

**Вода очищена ДФУ 1.1., с. 307 – 308:** Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Субстанція має витримувати випробування на чистоту: нітрати - не більше 0,00002 % (0,2 ррт); алюміній - 10 мкг/л; важкі метали – не більше 0,00001 % (0,1 ррт). Вміст загального органічного вуглецю - не більше 0,5 мг/л. Питома електропровідність – не більше 4,3 мкСм·см<sup>-1</sup> при температурі 20 °С. Бактеріальні ендотоксини - менше 0,25 МО/мл. Мікробіологічна чистота - загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів має бути не більше 102 в 1 мл.

#### **Матеріали:**

**Плівка поліетилентерефталатна,** товщиною 20 мкм згідно ГОСТ 24234-80.

**Віскозне полотно або тканина віскозна** еластична згідно ТУ 8388-016-00321098-97.

**Тканина ацетатна** згідно ГОСТ 2825389.

*Папір антиадгезивний з силіконовим покриттям*, згідно ТУ 13-0281020-125-93.

*Цефлен* згідно ТУ 10-10-490-87. Обраний для пакування готового препарату.

*ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»* [124] – трансдермальна терапевтична система матричного типу з мерказолілом. Являє собою смугу поліетилентерефталатної плівки з рівномірно нанесеним прозорим шаром однорідної маси матриці зі слабким специфічним запахом, яка зверху покрита антиадгезивним папером з силіконовим покриттям.

*Целофанова плівка марки В-8079* (Черкаський завод хімічного волокна), згідно ГОСТ 7730-89.

## **2.2. Методи дослідження**

Розробка складу та технології матричної ТТС з мерказолілом «Тиреодерм-ТТС» базувалася на використанні наступних сучасних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати показники якості дослідних зразків та обирати найбільш раціональну технологію створення лікарських препаратів:

- структурно-механічний аналіз – для оцінки структурно-механічних показників композицій ТТС;
- фізико-хімічні та технологічні – для оцінки якості як адгезійних композицій, так й готової системи;
- біофармацевтичні – для визначення параметрів подачі мерказолілу з ТТС;
- аналітичні – для якісного та кількісного визначення мерказолілу в ТТС;
- математико-статистичні – для підрахунку та обробки експериментальних даних.

### **2.2.1. Методика визначення коефіцієнта розподілення мерказолілу**

Вивчення коефіцієнту розподілу мерказолілу вивчали у системі н-октанол – вода на базі Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом, к.



фарм. н., мол. наук. співр. Голембівської О. І. Точну наважку мерказолілу розчиняли у 50,0 мл воді очищеної, яка насичена н-октанолом, додавали 50,0 мл насиченого водою н-октанола та струшували в апараті для струшування рідин типу АВУ-6С протягом 15 хв при температурі  $(34 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ . Розділяли отриману емульсію в ділильній воронці, відбирали 10,0 мл водної фази та визначали вміст мерказолілу методом потенціометричного титрування, згідно методики [36]. Вміст мерказолілу в н-октанолі визначали по різниці його концентрації до та після розподілу.

Коефіцієнт розподілу  $P$  визначали за формулою:

$$P = \frac{C_o}{C_v} \quad (2.1)$$

де,  $C_o$  та  $C_v$  концентрації мерказолілу в н-октанолі та воді відповідно, моль/л.

### ***2.2.2. Методика нанесення технологічних мас***

Полімерні композиції були одержані шляхом нанесення ракельним способом клейких розчинів на основі ПВП на плівку поліетилентерефталатну з використанням лабораторного пристрою для нанесення мас [37] на базі відділу м'яких лікарських форм державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів», м. Харків, під керівництвом к. фарм. н. Шитеєвої Т. О. Схематично пристрій для нанесення мас показано на рис. 2.1.

Пристрій складається з металевої станини шириною 10 см та довжиною 120 см, верхня поверхня якої є робочим столом (1) для протягування підкладки. З одного боку пристрою розташовано вузол нанесення, який має валик (2) для закріплення підкладки, бункер (3) для маси та стаціонарно закріплений робочий ніж-ракель (4). Протягування тканини здійснюється за допомогою протягувального механізму, що складається з рамки (5) для закріплення підкладки та розташованого з іншого боку електроприводу (6). Рамка (5) поєднується з електроприводом (6) за допомогою шнурів.

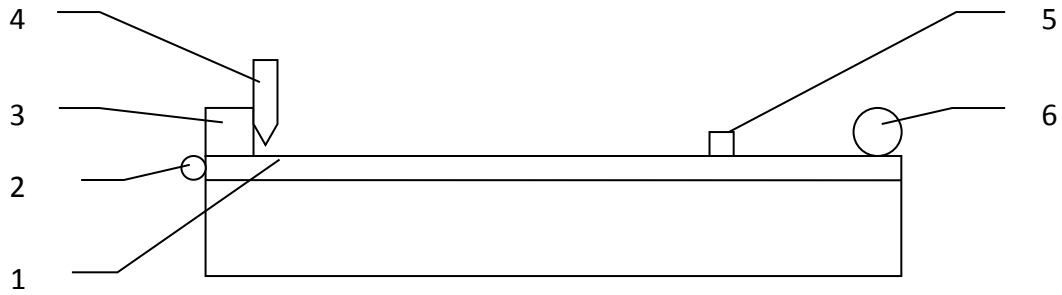


Рис. 2.1. Схема лабораторного пристрою для нанесення мас:

1 - робочий стіл; 2 - валик для закріплення підкладки; 3 – бункер; 4 – робочий ніж-ракель; 5 – рамка; 6 - електропривод.

Тканину-підкладку щільно намотують на валик (2), протягуючи її кінець під бункером (3) та ножем-ракелем (4). Вільний кінець тканини-підкладки закріплюють в рамку (5). Встановлюють необхідний зазор між тканиною та ножем-ракелем. Заповнюють бункер масою, що наноситься, і вмикають електроприлад (6).

В ході експерименту величину зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою встановлювали за допомогою метричного щупу в діапазоні 0,1 – 0,5 мм. Швидкість руху підкладки становила 0,015 м/с. Отримані системи висушували при температурі (18 – 25) °С та покривали захисним антиадгезійним покриттям.

В'язкість отриманих поливальних розчинів вимірювали на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2», циліндр Н.

Вимір товщини системи здійснювали за допомогою мікрометра або товщиномера КІ (ДСТ 6507-78) з точністю до 10 мкм. Показання мікрометра та товщиномера, як правило, розрізняються, тому що зусилля здавлювання матеріалу на мікрометрі вище, унаслідок чого значення товщини системи, обмірювані мікрометром, приблизно на 15-20 мкм нижче показань товщиномера. Більш точне значення визначається за допомогою товщиномера.

Визначення геометрії системи проводили за допомогою штангенциркуля (ДСТ 166-80) з точністю до  $\pm 0,05$  мм. Вимірювали ширину і довжину системи в трьох місцях (у країв та в центрі).

### **2.2.3. Методика визначення величини адгезії ТТС**

Визначення величини адгезії системи проводили на розривній машині РМ-3-1, з максимальним навантаженням машини 30Н. Для цього систему, звільнену від захисного шару, наклеювали на попередньо протерту етиловим спиртом металеву пластину (чистота обробки поверхні по 8 класу) розміром  $50 \times 100 \pm 0,1$  мм, таким чином, щоб система виступала за край пластини на 7 – 10 мм. Систему наковували до пластини ручним катком масою  $800 \pm 50$  см, роблячи п'ять подвійних ходів катка, не чинячи додаткового тиску. Виступаючий край системи нарощували з боку підкладки смужкою лейкопластиру. Пластину із системою закріплювали в нерухомому затиску розривної машини, а в рухливому – кінець стрічки лейкопластиру. Відшаровування системи від пластини закінчували, не доходячи до кінця пластини 5 – 10 мм. Величину зусилля відшаровування визначали по шкалі навантажень розривної машини в Н.

За величину адгезії системи приймали визначене на розривній машині зусилля відшаровування в грамах зразка від сталевій пластини під кутом  $180^\circ$ .

Величину адгезії А (Н/м) визначали по формулі:

$$A = \frac{F}{L} \quad (2.2)$$

де F – зусилля відшаровування згідно шкали навантажень розривної машини, Н;

L – ширина системи, м.

### **2.2.4. Методика визначення міцності системи при вигині (еластичності)**

Міцність систем при вигині (еластичність) вивчали згідно ДСТУ 6806-73

на пристрої, який являє собою панель з 12 сталевими хромованими стрижнями, діаметром 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 16 та 20 мм.

Звільнену від захисного шару систему притискали до стрижня шкали гнучкості найбільшого діаметра і плавно згинали довкола нього на  $180^\circ$ . Якщо при цьому дифузійний шар системи не відшаровувався і на ньому не помітно було тріщин, експеримент повторювали навколо стрижня меншого діаметра і так далі доти, поки не виявлялися дефекти, видимі в лупу з 4-х кратним збільшенням. Випробування проводили на трьох рівнобіжних зразках.

#### ***2.2.5. Методика дослідження вивільнення мерказолілу з ТТС in vitro***

Дослідження кінетики вивільнення АФІ з ТТС проводили на шести однакових зразках, згідно методики [37] на базі Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом, к. фарм. н., мол. наук. співр. Голембіовської О. І. Вивільнення АФІ з препарату проводили за допомогою термостатованої дифузійної чарунки за типом чарунки Франца, методом діалізу крізь целофанову мембрану (целофанову плівку марки В-8079 виробництва Черкаського заводу хімічного волокна.

Пристрій складається з наступних частин:

- дифузійна чарунка;
- перемішувачий стрижень;
- целофанова мембрана;
- магнітна мішалка.

Мембрану (3) поєднували зі зразком ТТС, прокатуючи валиком між двома шарами фільтрувального паперу, закріплювали на дифузійній чарунці (1), яку заздалегідь наповнювали водою очищеною (розчин-акцептор) до верху і поміщали перемішувачий стрижень (2). При цьому слідкували, щоб між мембраною та водою не було пухирців повітря. З метою більш щільного притискання мембрани зі зразком ТТС до розчину-акцептора і для запобігання

утворювання між ними пухирців повітря, зверху дифузійну чарунку накривали чашкою Петрі та встановлювали вантаж. Під пристроєм розміщались магнітна мішалка (5).

Схематично пристрій представлений на рис. 2.2.

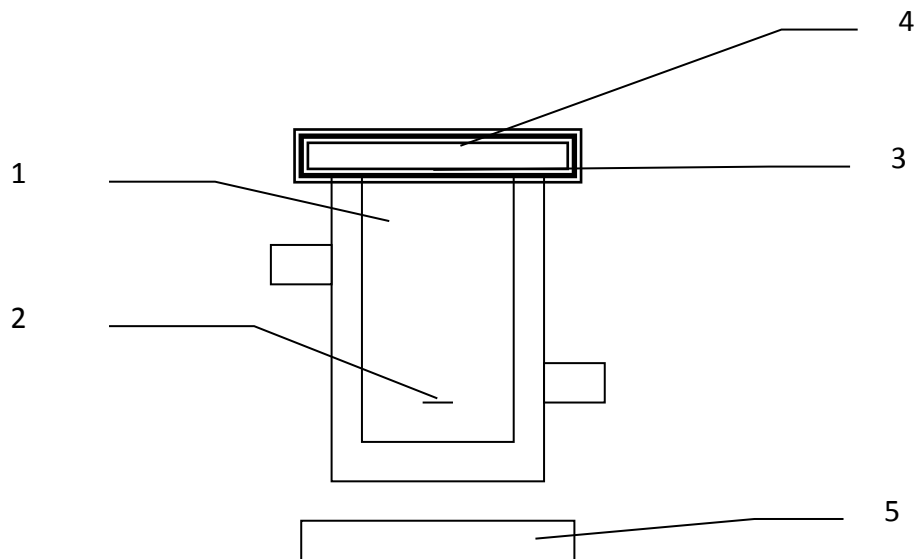


Рис. 2.2. Схема дифузійного пристрою для дослідження процесу вивільнення мерказолілу з ТТС крізь целофанову мембрану:

1 - дифузійна чарунка; 2 - перемішувачий стрижень; 3 - целофанова мембрана; 4 – зразок ТТС; 5 – магнітна мішалка.

Гідрофільну мембрану попередньо витримували у воді очищеній протягом 24-х годин. Потім віджимали між двома шарами фільтрувального паперу за допомогою ручного валика. Кількість АФІ в кожному зразку ТТС дорівнювала  $5,0 \pm 0,02$  мг.

Приймаючим середовищем був обраний фосфатний буферний розчин з рН 5,5, об'єм якого складав 500 мл. Вивільнення проводили при температурі  $(37 \pm 1,0)$  °С, перемішуючи розчин-акцептор за допомогою магнітної мішалки. Необхідний рівень температури підтримували за допомогою термостату УФ-15.

#### **2.2.6. Методика кількісного визначення мерказолілу**

Для кількісного визначення мерказолілу методом абсорбційної

спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях світла був використаний спектрофотометр UV / VIS HP 8452 A (США) з фотодіодною матрицею при довжині хвилі 252 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи буферний розчин як компенсаційний розчин.

Методика здійснювалася наступним чином:

ТТС з мерказолілом поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали близько 80 мл фосфатного буферного розчину рН 5,5 та обробляли ультразвуком до повного розчинення основи. Підкладку вилучали та доводили розчин до об'єму за допомогою фосфатного буферного розчину. Записували спектр отриманого розчину з використанням спектрофотометра. В якості розчину порівняння використовували стандартний розчин мерказолілу у фосфатному буферному розчині рН 5,5 з концентрацією 5 мкг/мл. Концентрацію мерказолілу в аналізованому зразку в міліграмах знаходили за інтенсивністю поглинання розчину при 252 нм у порівнянні із стандартним розчином мерказолілу за формулою 1.

Потенціометричне титрування проводили згідно методики Європейської Фармакопеї [36] на іонометрії рН-121.

Буферні розчини готували згідно ДФУ [248].

Для проведення порівняльного дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з інноваційної ТТС використовували таблетки Мерказоліл-Здоров'я 5,0 мг, виробництва фармацевтичної фірми «Здоров'я» (м. Харків). Біофармацевтичне дослідження таблеток проводили з використанням приладу Van Kel 7000 Dissolution Testing Station (США) для шести одиниць препарату, згідно тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм (прилад 1) [248]. У якості середовища розчинення була обрана вода дистильована, об'єм якої складав 500 мл. Відбір проб з резервуарів проводили через кожну хв перші 20 хв та через кожні п'ять хв наступні 30 хв. Відбір проб при дослідженні ТТС продовжували до повного виходу мерказолілу з ТТС.

Відбір аліквот діалізату при дослідженні обох лікарських форм складав 2 мл. Оскільки при відборі кожного зразку компенсації відібраного діалізату свіжим середовищем не проводилось, при розрахунках за формулою 1 вносили поправку на зміну об'єму середовища розчинення.

Кількісне визначення мерказолілу в досліджуваних лікарських формах проводили методом спектрофотометрії на спектрофотометрі UV/VIS HP 8452A (США) з фотодіодною матрицею при довжині хвилі 252 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи фосфатний буферний розчин з рН 5,5 та воду дистильовану як компенсаційні розчини для ТТС та таблеток відповідно.

Розрахунок вивільнення кількості мерказолілу з кожної проби у мг ( $X_{mg}$ ) проводили за узагальненою формулою (2.3):

$$X_{mg} = \frac{D_1 \times m_{st} \times 1 \times 500}{D_0 \times 100 \times 50 \times 1}, \quad (2.3)$$

де:

$D_1$  - оптична густина випробуваного розчину;

$D_0$  – оптична густина розчину ФСЗ мерказолілу;

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

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

$$X_{\%} = \frac{X_{mg} \times 100}{X_n}, \quad (2.4)$$

де:

$X_n$  – номінальний вміст мерказолілу у досліджуваній лікарській формі, мг;

Визначення рН досліджуваних складів проводили наступним чином: 2,0 г препарату поміщали у хімічний стакан ємністю 50 мл, додавали 20 мл води, перемішували протягом 10 хв і вимірювали рН одержаного розчину потенціометрично, згідно методики ДФУ [248].

Запропоновані методики аналізу вже використовувались раніше при розробці полімерних композицій ТТС [7, 48].

#### ***2.2.7. Статистична обробка результатів досліджень***

Статистичну обробку результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень проводили згідно з вимогами ДФУ [249].

#### ***2.2.8. Дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту мерказлілу в ТТС***

Дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту проводили при вивченні стабільності ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» із часом методом прямого визначення на 10 одиницях досліджуваних пластирів згідно з вимогами ДФУ [250].

#### ***2.2.9. Визначення стабільності і термінів придатності ТТС***

Стабільність ТТС з мерказолілом вивчали в процесі зберігання в кліматичній камері в індивідуальних пакетах з цефлену при температурі  $(25 \pm 2)$  °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.

#### ***2.2.10. Структурно-механічний аналіз гелевидних систем***

Лікарські препарати – це складні дисперсні системи, що складаються з дисперсної фази та дисперсійного середовища, причому кожен з цих складників може бути багатокomпонентним. Якщо дисперсна фаза представлена полімерними речовинами, то процеси структуроутворення в їхніх розчинах зумовлені міжмолекулярною взаємодією, характер якої знаходить відображення в реологічній поведінці системи. Деякі полімери та сорбенти, що мають широке застосування у фармації та медицині (як зазначено у розділі 1), у водних розчинах виявляють псевдо пластичні властивості і відносяться до



неньютонівських систем. При будь-яких деформаціях в таких системах одночасно відбуваються два процеси – руйнування та відновлення структури. Для їх вивчення використовують ротаційні віскозиметри. Сумарною константою, яка описує рівновагу між цими двома процесами, є ефективна в'язкість (ЕВ) [163, 164].

Для характеристики систем використовують побудову реологічної кривої ЕВ, яка відображає її залежність від напруги зсуву:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r}, \quad (2.5)$$

де:  $\eta$  – ефективна в'язкість,

$\tau$  – час,

$D_r$  – напруга зсуву,

$r$  – радіуси зовнішнього та внутрішнього циліндрів.

Крім того будують реологічні криві плинності, які відображають залежність швидкості деформації від напруги зсуву [165].

$$\tau_r = \alpha \cdot z, \quad (2.6)$$

де:  $\alpha$  – коефіцієнт для приладу, що використовується (типу «Реотест»),

$z$  – 5,97 (характеристика циліндра приладу).

Мазі, пасти, креми, концентровані емульсії з точки зору колоїдної хімії можна віднести до гелів. Гелі утворюються внаслідок коагуляції колоїдних структур чи молекул і називаються коагелями. При цьому утворюються рихлі коагуляційні структури, що мають пластично-в'язкі та еластичні властивості.

В кристалізаційних структурах при накладанні напруги виникають пружні деформації, що ведуть до спотворення кристалічної ґратки, зміцнення кристалічних зернин та до зміщення їх один відносно другого до повного руйнування структури.

В коагуляційній структурі часточки зв'язані між собою вандервальсовими силами через тонкі залишкові прошарки рідкого середовища (вода, гліцерин).

Видалення цього середовища сприяє зближенню часточок і підвищенню міцності системи аж до утворення ксерогелю. В цих структурах пружні властивості визначаються не тільки будовою дисперсної фази, але і дифузною структурованою оболонкою навколо твердих часточок, яка наділяє систему пластичними деформаціями, завдяки в'язкості цих прошарків. При невеликих зсуваючих навантаженнях розірвані зв'язки під впливом броунівського руху повністю відновлюються. При збільшенні напруги руйнування переважає над відновленням і виникає плинність з перемінною в'язкістю.

Таким чином, коагуляційна структура характеризується не тільки структурними елементами, але і силами, що їх зв'язують, що має прояв у механічних властивостях системи, виражених через пружність, еластичність, міцність та в'язкість. Ці явища мають місце в тих випадках, коли дисперсійне середовище є активним по відношенню до дисперсійної фази і де виникають поверхневі сили зчеплення між часточками вандервальсової електростатичної чи електроситрикаційної природи.

Застосовуючи ці положення і методи фізико-хімічної механіки дисперсних систем, що розроблені П. А. Ребіндером, можна судити про характер взаємодії часточок між собою в коагуляційних структурах [166]. В свою чергу, це допомагає оцінювати технологічні властивості систем при виробництві ліків того чи іншого виду та складу.

При навантаженні будь-якої системи в ній виникають напруги, під дією котрих розвиваються три види деформацій: швидка еластична –  $\varepsilon_0$ , повільна еластична –  $\varepsilon'_2$ , та пластична деформація –  $\varepsilon'_2\tau$ . Пружинні деформації – це енергетичний ефект і вони розвиваються за рахунок роботи супроти молекулярних сил. Еластичні деформації пов'язані з ентропійним фактором і їхнє виникнення призводить до зменшення ентропії.

Швидка еластична деформація, до складу якої входить пружна, завершується протягом долей секунди ( $10^{-2} - 10^{-5}$  с), вона пов'язана з шарнірним

поворотом часточок навколо коагуляційних контактів без слизніння і веде до орієнтації часточок у відповідності з даною деформацією зсуву. При знятті напруги часточки повертаються в вихідне становище, тобто процес є оборотним.

Розвиток повільної еластичної деформації продовжується 2 – 5 хв і пов'язаний не тільки з подальшим поворотом часточок навколо вузлів контакту, але й з переміщенням їх одна відносно другої у напрямку зсуву без розриву зв'язків і руйнування структури. Тому цей вид деформації теж є оборотним і згасає за логарифмічною кривою.

При подальшому навантаженні системи понад умовний статичний край плинності, відбувається розрив первинних контактів і утворення нових, вторинних.

В пружно-крихких тілах розвиток залишкових деформацій (плинність) не відбувається, бо край плинності, що відповідає крихкому розриву, настає раніше краю плинності пружно-пластичних систем.

Структурно-механічна поведінка дисперсних систем досліджується за допомогою приладів з тангенціальним зміщенням пластинки всередині системи для об'єктів у вигляді рідини (прилад Вейлера-Ребіндера), або з плоским зміщенням однієї з двох паралельних пластинок, між якими поміщають досліджуване тіло у вигляді тіста або пасти (прилад Толстого).

Пружинно-пластично-в'язкі властивості без руйнування структури характеризуються кривими:

$$\varepsilon = f(\tau), \quad (2.7)$$

де  $\varepsilon$  – деформація,

$\tau$  – час накладання напруги  $F$ ,

та виникнення при цьому напруги зсуву  $P$  в системі

$$P = \frac{F \cdot q}{S}, \quad (2.8)$$

де  $q$  – прискорення сили тяжіння,

$S$  – площа пластини з двох сторін у приладі Вейлера-Ребіндера.

Найбільша пластична (шведівська) в'язкість описується рівнянням:

$$\eta_1 = \frac{P - P_{k1}}{d\varepsilon'/d\tau}, \quad (2.9)$$

де  $P$  – напруга зсуву,

$P_{k1}$  – умовна статична межа плинності,

$d\varepsilon'$  – швидка еластична деформація,

$d\tau'$  – час розвитку деформації,

$d\varepsilon'/d\tau$  – градієнт швидкої деформації.

Умовна статична межа плинності  $P_{k1}$  визначається з графіка за формулою

$$\frac{d\varepsilon}{d\tau} = f(P), \quad (2.10)$$

Як відрізок, що відсікається прямою на осі  $P$  – напруга зсуву.

На підставі наведених вище констант розраховують такі структурно-механічні характеристики:

повільна еластичність

$$\lambda = \frac{E_1}{E_1 + E_2}, \quad (2.11)$$

де:  $E_1 = \frac{P}{\varepsilon'_0}$  – умовно-миттєвий модуль пружності, що відповідає швидкій деформації, котра розвивається після накладання напруги зсуву  $P$  та зникає після розвантаження в суспензіях долей секунди;

$E_2 = \frac{P}{\varepsilon'_m - \varepsilon'_0}$  – еластичний модуль, що характеризує здатність повільної еластичної деформації, котра розвивається після завершення умовно-миттєвої деформації і далі аж до  $t$  – руйнування системи;

статична пластичність:

$$\Pi = \frac{P_{k1}}{\eta_1}, \quad (2.12)$$

де:  $P_{k1}$  – межа плинності.

Період (істинний) релаксації Максвела визначається формулою:

$$\theta = \frac{\eta_1}{E}, \quad (2.13)$$

де:  $E$  – рівноважний модуль зсуву деформацій  $E = \frac{E_1 \cdot E_2}{E_1 + E_2}$

Для характеристики величин сил зчеплення часточок розраховується умовний модуль деформацій (енергетичний):

$$E = \frac{P}{E'_0 + E'_2 + E'_1 \cdot \tau} = \frac{P}{\Sigma E'}, \quad (2.14)$$

де:  $P$  – наведена напруга, при якій в даному типі дисперсій розвиваються всі види деформацій.

Для силіковнових та глиних рідких суспензій  $P = 20 \cdot 10^2$ , для густих суспензій  $P = 20 \cdot 10^3$ , для паст  $P = 20 \cdot 10^5$ , для спресованих напівсухих мас  $P = 20 \cdot 10^6$ .

Наведені деформації вираховуються відповідно:

швидка еластична деформація:

$$\varepsilon'_0 = \frac{20 \cdot 10^3}{E_1}, \quad (2.15)$$

повільна еластична деформація:

$$\varepsilon'_2 = \frac{20 \cdot 10^3}{E_2}, \quad (2.16)$$

пластична деформація:

$$\varepsilon'_1 \tau = \frac{20 \cdot 10^3 - \frac{P_{k1}}{\tau}}{\eta}, \quad (2.17)$$

де  $\tau \approx 1000$  с [165, 167].

Якщо прийняти  $E$  за 100 %, то можна виразити долю кожної деформації, що розвивається в тілі при накладанні напруги.

Враховуючи їх співвідношення, кожен систему можна віднести до певного з шести структурно-механічних типів (СМТ) за класифікацією С.П.Нечипоренко [167]:

$$\varepsilon'_1 > \varepsilon'_2 > \dot{\varepsilon}'_1 \tau - \text{нульовий} - 0$$

$$\varepsilon'_2 > \varepsilon'_0 > \dot{\varepsilon}'_1 \tau - \text{перший} - I$$

$$\varepsilon'_2 > \dot{\varepsilon}'_1 \tau > \varepsilon'_0 - \text{другий} - II$$

$$\varepsilon'_0 > \dot{\varepsilon}'_1 \tau > \varepsilon'_2 - \text{третій} - III$$

$$\dot{\varepsilon}'_1 \tau > \varepsilon'_0 > \varepsilon'_2 - \text{четвертий} - IV$$

$$\dot{\varepsilon}'_1 \tau > \varepsilon'_2 > \varepsilon'_0 - \text{п'ятий} - V$$

Умовний модуль деформації  $E_\varepsilon$  – це енергетична характеристика всієї системи, сумарна величина енергії зв'язку структур системи.

Таким чином, для стійких коагуляційних структур характерні такі математичні залежності: мала величина повільної еластичності ( $\lambda < 0,5-0,6$ ), статичної пластичності ( $P_c < (60 - 80) \cdot 10^{-6}$  с) та велика  $\Theta_I$ , а саме  $\Theta_I \geq 400-500$  с.  $E_1 \leq E_2$  дає підстави вважати, що тут легко здійснюється шарнірний поворот часточок дисперсної фази в місцях контактів, система розвиває значні еластичні деформації, має великі  $\Theta_I$  та знижену повільну еластичність.

При агрегації часточок дисперсної фази зменшується кількість контактів між ними, що призводить до зменшення величини  $\eta_1$ , швидких еластичних

деформацій та до росту пластичних. Системи відносяться до п'ятого структурно-механічного типу і  $E_\epsilon$  – умовний модуль деформації, що вираховується згідно з [166, 167], звичайно ж, буде знижуватися.

В процесі пенетрації та самочинного диспергування при збільшенні кількості часточок в одиниці об'єму збільшується число контактів часточок дисперсної фази, які беруть участь в процесі коагуляційного структуроутворення. При цьому переважає розвиток швидких еластичних деформацій, підвищується агрегаційна стійкість, що позначається високими показниками пружності та в'язкості, а системи знаходяться в нульовому та третьому структурно-механічному типі. Структурно-механічний аналіз коагуляційних структур відображає такі фактори:

- дисперсність, кількість часточок в одиниці об'єму;
- форму часточок (видовжена, плоска, голчаста чи сферична);
- поверхневі властивості часточок, їхнє відношення до дисперсійного середовища (водного чи органічного), через яке здійснюються контакти між часточками;
- природу дисперсійного середовища та його вплив на дисперсну фазу, який веде до диспергування або агрегування останньої;
- співвідношення фаз – при недостатній концентрації дисперсної фази її не вистачатиме для побудови структурної мережі у всьому об'ємі, система буде нестійкою, бо надлишок дисперсійного середовища залишиться без дисперсної фази, а при надлишку останньої буде спостерігатися надмірне зміцнення системи;
- температурний фактор, котрий пов'язаний з броунівським рухом і полегшує руйнування системи, послаблює її.

### ***2.2.11. Теоретичне обґрунтування доцільності створення ТТС з мерказолілом***

Наукові дослідження у сфері удосконалення існуючих лікарських

препаратів за рахунок використання нових шляхів введення лікарських речовин є одними з основних завдань фармацевтичної технології. Успішне використання нових лікарських форм дозволяє як суттєво покращити фармакотерапевтичні характеристики АФІ так і максимально знизити різноманітні побічні ефекти. Як було зазначено у главі 1, одним із найперспективніших шляхів досягнення подібного результату є використання кризьшкіряного введення лікарських речовин використовуючи ТТС [38, 217, 218, 219, 220].

Вибір АФІ для застосування у вигляді ТТС, базується на відповідності АФІ певним фізико-хімічним характеристикам, які наведені у главі 1. Але в першу чергу, основною метою створення інноваційного лікарського препарату у вигляді ТТС повинна являється доцільність розробки з точки зору фармакотерапевтичних переваг саме трансдермальної системи у порівнянні з іншими лікарськими формами, у яких застосовується АФІ. Мерказоліл був обраний з урахуванням усіх наведених складових.

Саме на етапі планування даної роботи, нами була проаналізована проблема розповсюдження захворювань ендокринної системи, яка з кожним роком стає все більш актуальною, як для України так і для всього світу [27, 31, 33, 38, 47, 149, 150].

Серед ендокринних патологій основною загрозою, наряду з цукровим діабетом, є стрімке зростання захворювань щитоподібної залози, при чому, саме різновиди цієї патології (дифузний зоб I-III ступеню, вузловий зоб, дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз та тиреоїдити) у сукупності займають у структурі хворих з ендокринопатіями в Україні перше місце [38, 39, 40, 41, 43]. Таким чином, проблема лікування захворювань щитоподібної залози, у тому числі пов'язаних з її гіперфункцією, стає все більш актуальною як в Україні, так і у цілому світі.

У більшості країн світу препаратами вибору для лікування тиреотоксикозу є антитиреоїдні засоби [42, 149]. При цьому, основною



лікарською речовиною при виборі лікування як в Україні, так і за її межами є мерказоліл (тіамазол) [38, 43, 148].

Мерказоліл – антитиреоїдний засіб, що гальмує утворення гормонів щитовидної залози – тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), нормалізує метаболічні процеси в щитовидній залозі, знижує основний обмін (підвищений при гіперфункції щитовидної залози), прискорює виведення із щитовидної залози йодидів, підвищує реципрокно активацію синтезу і виділення гіпофізом тиреотропного гормону.

На сьогоднішній день на світовому фармацевтичному ринку мерказоліл представлений тільки однією лікарською формою – таблетками, основними з яких є “Мерказоліл-Акрихін” (виробництво “Акрихін”, Росія), “Метізол” (“Ай Си Ен Фармасьютікалз”, Швейцарія), “Тірозол” (“Нікомед”, Норвегія). В Україні виробництво мерказолілу під назвою “Мерказоліл-Здоров’я” налагоджено на ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (м. Харків). Усі названі лікарські препарати містять 5 мг АФІ в одній таблетці.

Згідно інструкції для медичного застосування препарату, в залежності від тяжкості хвороби, приймають одну чи дві таблетки три-чотири рази на добу [38, 44, 45, 46, 47].

Використання трансдермальної системи забезпечить мерказолілу рівномірне та поступове вивільнення, зі швидкістю, яка буде створювати постійний рівень його концентрації у крові на необхідному терапевтичному рівні, а також дозволить уникнути його пресистемного метаболізму у печінці. Безумовно, це має значні переваги перед препаратами тіамазолу у формі таблеток. Також, такі побічні ефекти препаратів мерказолілу як нудота та блювота можуть бути пов’язані саме з його таблетованим прийомом усередину. Вживання мерказолілу у вигляді ТТС нівелює подібні небажані ефекти [38, 47].

Мерказоліл достатньо розчинний як у полярних, так й у неполярних розчинниках, має молекулу невеликих розмірів та молекулярну вагу 114,17 [38].

Усе це дозволяє припустити, що мерказоліл має відмінну проникність крізь шкіру.

Однак, для остаточного висновку є необхідність проведення додаткових досліджень, для визначення ряду фізико-хімічних констант мерказолілу та впливу на них різноманітних фармако-технологічних факторів.

## ВИСНОВКИ

1. Наведені властивості основного АФІ мерказолілу та допоміжних речовин, які були використані при розробці ТТС.
2. Визначені необхідні методи і умови проведення фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень; описаний метод структурно-механічного аналізу гелевидних систем, що дозволить оцінити структурно-механічні властивості полімерної матриці як основи для ТТС та її здатності вивільнювати біологічно-активні компоненти.
3. Теоретично обґрунтовано доцільність створення ТТС з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАТРИЧНОЇ ТТС З МЕРКАЗОЛІЛОМ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС»

Створення ТТС з АФІ мерказолілом для лікування захворювань щитоподібної залози дозволить мати в арсеналі ендокринологічної практики препарат, 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.

Зважаючи на вищезазначене, виникла необхідність науково розробити склад та технологію інноваційної ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

#### **3.1.1. Вивчення коефіцієнту розподілу мерказолілу**

Показник коефіцієнту розподілу дозволяє отримати інформацію щодо здатності конкретної речовини розчинятись у воді та ліпідах. Оскільки у шкірі спостерігається чергування гідрофільних та ліпофільних областей АФІ повинен мати задовільну розчинність як у воді, так і у ліпідах. Оптимальне значення даного показника доводить доцільність введення лікарської речовини до складу ТТС. Для трансдермальних лікарських форм зазвичай використовують речовини з коефіцієнтом розподілу від 10 до 1000 [34].

Вивчення коефіцієнту розподілу мерказолілу проводили у системі н-октанол – вода. Вивчали вплив рН на коефіцієнт розподілу мерказолілу за модельованих умов у буферних розчинах зі значеннями рН  $5,5 - 7,0 \pm 0,02$  при температурі  $(34 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ . У якості приймаючого середовища використовували такі буферні розчини, приготовані згідно із рекомендаціями ДФУ [248]: фосфатний буферний розчин рН 5,5, фосфатний буферний розчин рН 6,0, буферний розчин рН 6,5, 0,1 М фосфатний буферний розчин рН 7,0.

Для більш точного визначення коефіцієнту розподілу для кожного

значення рН вивчення проводили з різними концентраціями мерказолілу у вихідному розчині. Отримані дані наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Коефіцієнти розподілу мерказолілу в системі н-октанол – вода**

Концентрація в н-октанолі, $C_o \times 10^4$ , моль/л	Концентрація у воді, $C_B \times 10^4$ , моль/л	Коефіцієнт розподілу, $P (C_o/C_B)$	Середнє значення коефіцієнту розподілу, $P_{сер}$
1	2	3	4
<b>pH 5,48</b>			
3,55	0,11	32,30	$32,41 \pm 0,11$
7,44	0,23	32,35	
16,86	0,52	32,43	
23,71	0,73	32,48	
38,03	1,17	32,50	
<b>pH 6,07</b>			
1,89	0,09	21,00	$21,19 \pm 0,16$
3,80	0,18	21,10	
11,69	0,55	21,25	
14,69	0,69	21,28	
23,44	1,10	21,31	
<b>pH 6,52</b>			
1,22	0,10	12,15	$12,27 \pm 0,14$
2,56	0,21	12,18	
6,51	0,53	12,28	
8,89	0,72	12,35	
12,41	1,00	12,41	
<b>pH 7,05</b>			
1,45	0,20	7,25	$7,31 \pm 0,11$
4,22	0,58	7,28	

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
5,36	0,73	7,34	
7,82	1,05	7,45	

Примітка: кількість вимірювань  $n = 5$ ,  $P = 95$

В результаті проведених досліджень, нами було визначено значення коефіцієнта розподілення мерказолілу в обраній системі розчинників, а також вплив рН середовища на його величину. Отримані результати свідчать, що зі збільшенням значення рН середовища відбувається зменшення коефіцієнту розподілу мерказолілу в системі н-октанол – вода. За результатами, наведеними в табл. 3.1 видно, що, в залежності від рН середовища, коефіцієнт розподілу змінюється в межах від 32,4 (у слабнокислому середовищі) до 7,3 (у нейтральному середовищі). Це можна пояснити тим, що у кислих розчинах рівновага між неіонізованою молекулою мерказолілу та іонізованою зміщена у бік утворення неіонізованої молекули. Зі збільшенням числа неіонізованих молекул збільшується розчинність речовини у неполярних розчинниках.

Згідно із отриманими даними значень коефіцієнта розподілу мерказолілу в обраній системі н-октанол – вода, можна зробити висновок, що одна частина сполуки має спроможність розчинятися у гідрофільній фазі, а інша – у органічній. При цьому величина значення коефіцієнта розподілу свідчить, що ліофільність досліджуваної сполуки перевищує її гідрофільність, особливо при зміщенні рН середовища в слабнокислу область. Отримані величини значення коефіцієнта розподілення мерказолілу у слабнокислому середовищі лежать в межах припустимих значень цього показника для трансдермального введення АФІ. Проте в нейтральному середовищі значення коефіцієнта розподілення знижується, що може свідчити про зниження ліпофільності речовини. Найбільш оптимальними межами рН середовища при розробці носія для трансдермальної

доставки мерказолілу є значення рН від 5,5 до 6,5.

Таким чином, експериментально підтверджена можливість використання мерказолілу для введення крізь шкіру, що в подальшому враховано в ході визначення складу ПСК [162].

### **3.1.2. Вибір оптимального типу трансдермальної системи для створення ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»**

Як зазначено вище, для створення ТТС з мерказолілом, нами було прийнято рішення обрати ТТС матричного типу. Оскільки, адгезійна ПСК (матриця) є головним елементом цього типу систем, сучасна література наводить декілька основних вимог, яким повинна відповідати матрична основа [7, 127]:

- біосумісність, яка виражається у відсутності місцевоподразнюючої дії на шкіру, навіть при тривалому (до тижня) використанні одного пластиру;
- відсутність умов для росту мікроорганізмів;
- чутливість до тиску;
- легка аплікація на шкіру та безболісне зняття без ознак когезії;
- сумісність АФІ з допоміжними речовинами ТТС;
- висока швидкість подачі АФІ на шкіру, у результаті високого коефіцієнту дифузії різних АФІ у матриці;
- високий коефіцієнт розподілу АФІ між шкірою та матрицею;
- гіпоалергенність.

Саме відповідність цим вимогам дозволяє відмовитись від мембрани, та використовувати шкіру в якості основного бар'єру, який лімітує швидкість подачі АФІ у системний кровообіг.

### **3.2. Розробка полімерних структурних композицій матричної ТТС**

Розробка нового складу матричної ТТС вимагає проведення комплексних досліджень щодо обрання оптимального складу системи. При цьому, завдання, щодо вибору ПСК, яка являє собою основу-носіть майбутньої системи, є

ключовим [7, 32, 50, 220, 221, 225].

На сьогоднішній день, в Україні немає достатнього арсеналу вітчизняних матричних основ, завдяки яким можна було створювати новітні лікарські препарати у вигляді ТТС. Незважаючи на універсальність вже існуючих закордонних композицій ТТС, використання яких дозволяє вводити до складу системи різноманітні АФІ, науковий пошук з метою створення нових ПСК може не тільки розширити перелік АФІ, які придатні для трансдермальної подачі, але й суттєво покращити технологію одержання матричних ТТС та фармакокінетичні показники діючого початку системи.

Таким чином, для розробки інноваційної ТТС з АФІ мерказолілом, нами було поставлене завдання створення перспективної матричної основи, яка відповідає усім необхідним фізико-хімічним властивостям та складається з доступних, біосумісних зі шкірою речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології. Окрім того, згідно літературних даних, доцільним є використання у складі матричної основи речовин, що являються хімічними посилювачами проникності шкіри для гідрофільних речовин [7, 49, 50]. Цей фактор також є важливим у розробці системи, яка може у процесі використання вивільняти необхідну концентрацію мерказолілу [161].

Що стосується матричної основи, то нами прийнято рішення створення та використання у ТТС тільки гідрофільної композиції. Це пов'язано з тим, що згідно літературних даних [7], швидкість вивільнення полярних АФІ з ТТС повинна збільшуватись з ростом полярності полімеру, що й засвідчує необхідність використання саме гідрофільної матриці. У такому випадку, розчинність АФІ в основі значно вище, ніж при використанні неполярних композицій; окрім того, при використанні гідрофільної композиції збільшуються як коефіцієнт дифузії, так й коефіцієнт розподілу між мембраною та шкірою.

Тільки для неполярних АФІ (наприклад, стероїдних гормонів) бажано



використовувати гідрофобні матриці. Для всіх інших випадків саме гідрофільні системи є більш кращими. Особливо це відноситься до АФІ, добові дози яких, як й у випадку з мерказолілом, перевищують 1 – 2 мг. Окрім того, гідрофільні ТТС більш продуктивні, ніж ТТС з гідрофобною основою, або гідрофобною середою у резервуарі [7].

У літературі наводяться багато прикладів створення композицій на основі природних та синтетичних полімерів, основні з яких наведені у главі 1. Однак найбільш оптимальними з технологічної та споживацької точок зору, можна вважати системи на основі високомолекулярного ПВП. Матриці саме на його основі найчастіше пропонуються у якості структуроутворюючого полімеру при створенні нових ТТС [2, 5, 7, 48, 50, 224].

У якості структуроутворюючого полімеру, нами був використаний ПВП двох типів: низькомолекулярний, М. м. 12500 (ПВП<sub>12,5</sub>), та середньо-молекулярний, М. м. 360000 (ПВП<sub>360</sub>).

Також для створення композицій нами використовувались два пластифікатори: ПЕО-400 та гліцерин, а також розчинники з ряду неводних гідрофільних розчинників: спирт етиловий 96 %, ПГ, які згідно літературних джерел [7, 49], сприяють penetрації АФІ крізь шкіру людини, та використовуються при розробці ТТС, та вода очищена.

Композиції готували, використовуючи допоміжні речовини в різних концентраціях та співвідношеннях. Вміст допоміжних речовин варіювали у наступних межах: структуроутворюючих полімерів - 5,00 – 55,00 %, пластифікаторів – 5,00 – 20,00 %, розчинників – 2,00 – 60,00 %.

Розчини полімерів готували як на основі одного структуроутворюючого полімеру, так і поєднуючи в одному складі дві його модифікації, враховуючи їх властивості у відповідності до нормативно-технічної документації [2, 7, 37, 247].

ПСК були одержані за допомогою лабораторного пристрою за методикою

нанесення технологічних мас, наведеною в розділі 2. Клейкі розчини на основі ПВП наносили ракельним способом на плівку поліетилентерефталатну товщиною 20 мкм.

В ході експерименту величину зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, яка складала 300 мкм та 500 мкм, встановлювали за допомогою метричного щупу. Швидкість руху підкладки становила 0,015 м/с. Одержані системи висушували при температурі (18 – 25) °С та покривали захисним антиадгезійним покриттям.

Для створення найбільш оптимального складу ТТС з певними фізико-хімічними та технологічними властивостями для крізьшкірного введення мерказолілу, нами було прийнято рішення взяти за основу розробки полімерні композиції, які вже досліджувались в українських джерелах. На першому етапі досліджень, нами був використаний ПВП<sub>360</sub>. У якості першої основи був використаний склад, який наведений у роботі [48]. Склад вміщує в себе 15 % структуроутворюючого полімеру, 15 % суміші пропіленгліколю та гліцерину у якості пластифікаторів та у якості останнього компоненту - спирт етиловий 96 % (таблиця 3.2.).

*Таблиця 3.2.*

### **Склад та технологічні характеристики ПСК № 1**

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
1.	ПВП <sub>360</sub>	7,50	15,00	Маса в'язка, тягнеться липкими нитями. Консистенція незадовільна. Нанесення на підкладку ускладнене.
	ПГ	5,00	10,00	
	Гліцерин	2,50	5,00	
	Спирт			
	етиловий 96 %	35,00	70,00	

Аналіз складу системи доводить, що отримана композиція не є оптимальною за своєю консистенцією. З нашої точки зору, це пов'язано з незбалансованою пропорцією між структуроутворюючим полімером та сумішшю пластифікаторів. Для створення другої композиції нами було прийнято рішення збільшити кількість ПВП на 10 %. ПСК та її технологічна характеристика наведена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

### Склад та технологічні характеристики ПСК № 2

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
2.	ПВП <sub>360</sub> ПГ Гліцерин Спирт етиловий 96 %	12,50 5,00 2,50 30,00	25,00 10,00 5,00 60,00	Пластичність маси значно покращилась. Маса все ще занадто в'язка, тягнеться липкими нитями. Консистенція незадовільна. Нанесення на підкладку ускладнене.

Результати таблиці свідчать, що пластичність маси значно покращилась, але все ще є незадовільною та вимагає подальшої зміни складу. У якості наступного кроку нами було прийнято рішення збільшити вміст ПВП ще на 10 %. Склад та консистенція композиції наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

### Склад та технологічні характеристики ПСК № 3

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
1	2	3	4	5
3.	ПВП <sub>360</sub> ПГ	17,50 5,00	35,00 10,00	Пластичність маси значно покращилась. Маса все ще

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5
	Гліцерин	2,50	5,00	занадто в'язка, тягнеться липкими нитями. Консистенція незадовільна. Нанесення на підкладку ускладнене.
	Спирт етиловий 96 %	25,00	50,00	

Результати таблиці свідчать, що у розробленій композиції консистенція все ще занадто в'язка, маса сильно тягнеться, що не дозволяє задовільно та рівномірно нанести її на підкладку. На наступному етапі було прийнято рішення вивести зі складу ПГ та знову збільшити кількість полімеру. Окрім того, було вирішено підігріти отриману масу для подальшого аналізу змін її консистенції.

Вивчивши різноманітні сполучення ПВП<sub>360</sub> з пластифікаторами та розчинниками, ми отримали наступні структурні композиції, склад та характеристики яких наведено в таблиці 3.5:

Таблиця 3.5.

#### Склад та технологічні характеристики ПСК № 4

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
4.	ПВП <sub>360</sub> ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	22,50 7,50 20,00	45,00 15,00 40,00	Маса при температурі (18 – 25) °С неоднорідна, в'язка, каучукоподібна, липка. Практично не перемішується. Консистенція незадовільна. Нанесення на підкладку неможливе.

Склад являє собою в'язку, неоднорідну композицію. Маса практично не перемішується, консистенція липка, каучукоподібна. На нашу думку, це

пов'язано зі занадто високим збільшенням кількості ПВП<sub>360</sub>. Навіть при збільшенні температури до 65 °С пластичність збільшується в незначних межах.

Для подальшого покращення маси, у наступному складі було прийнято рішення зменшити відсоток полімеру та збільшити кількість розчинника.

Склад та технологічні характеристики структурної композиції № 5 наведені на таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

### Склад та технологічні характеристики ПСК № 5

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
5.	ПВП <sub>360</sub> ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	22,50 7,50 22,00	43,30 14,40 42,30	Маса при температурі (18 – 25) °С неоднорідна, в'язка, каучукоподібна, липка. Практично не перемішується. Консистенція незадовільна. Нанесення на підкладку неможливе.

Як свідчить опис композиції, маса все ще неоднорідна, її технологічні характеристики не дозволяють нанести її на підкладку.

Для створення наступного складу, було прийнято рішення ввести додатковий пластифікатор – гліцерин. На нашу думку, додавання додаткового пластифікатору повинна збільшити пластичність композицій та значно покращить її однорідність. При цьому, оптимальний показник адгезії не повинен суттєво змінитись.

Оновлений склад, опис та технологічні характеристики композиції при температурі (18 – 25) °С, а також розрахунок допоміжних речовин у %, наведені на таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

**Склад та технологічні характеристики ПСК № 6**

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
6.	ПВП <sub>360</sub> ПЕО-400 Гліцерин Спирт етиловий 96 %	22,50 7,50 5,00 22,00	39,47 13,16 8,77 38,60	Маса при температурі (18 – 25) °С неоднорідна, в'язка, каучукоподібна, липка. Спостерігається наявність великої кількості повітря у масі. При перемішуванні тягнеться липким джгутом. Нанесення на підкладку неможливе.

Аналіз отриманих результатів довів, що при обраній кількості полімеру додавання гліцерину збільшило пластичність композиції, але не покращило її однорідність. Для вирішення цього завдання, у наступному складі була незначно збільшена кількість розчинника. Композиція наведена у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8.

**Склад та технологічні характеристики ПСК № 7**

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
1	2	3	4	5
7.	ПВП <sub>360</sub> ПЕО-400 Гліцерин	22,50 7,50 5,00	37,50 12,50 8,30	Маса при температурі (18 – 25) °С все ще неоднорідна, в'язка, каучукоподібна, липка.

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5
	Спирт етиловий 96 %	25,00	41,70	Спостерігається наявність великої кількості повітря у масі. При перемішуванні тягнеться липким джгутом. Нанесення на підкладку неможливе. Маса не придатна для використання в якості основи ТТС.

Як свідчать результати таблиці, консистенція маси все ще є неоднорідною. Для покращення маси, у складі ПСК № 8 додатково була збільшена кількість гліцерину. Опис композиції наведений у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

### Склад та технологічні характеристики ПСК № 8

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст, у %	Опис та технологічні характеристики маси
8.	ПВП <sub>360</sub> ПЕО-400 Гліцерин Спирт етиловий 96 %	22,50 7,50 10,00 25,00	34,60 11,50 15,40 38,50	Маса при температурі (18 – 25) °С все же достатньо неоднорідна, в'язка, каучукоподібна, липка. Спостерігається наявність великої кількості повітря у масі. При перемішуванні тягнеться липким джгутом. Нанесення на підкладку неможливе.

Результат свідчить, що структура маси та її в'язкість залишились майже без змін. Для створення наступної композиції було прийнято рішення додати у склад ще один пластифікатор.

У складі № 9 був повернутий у масу ПГ, який вже був використаний для створення композицій № 1, № 2 та № 3.

Таблиця 3.10.

### Склад та технологічні характеристики ПСК № 9

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
9.	ПВП <sub>360</sub>	22,50	32,14	Маса при температурі (18 – 25) °С більш пластична, але також в'язка, каучукоподібна, липка. Спостерігається наявність великої кількості повітря у масі. При перемішуванні тягнеться липким джгутом. Нанесення на підкладку ускладнене.
	ПЕО-400	7,50	10,71	
	Гліцерин	10,00	14,29	
	ПГ	5,00	7,15	
	Спирт етиловий 96 %	25,00	35,71	

Отримана маса стала більш пластичною, однак нанесення на підкладку все ще значно ускладнене, що потребує подальшого пошуку оптимального співвідношення допоміжних компонентів основи, в першу чергу за рахунок збільшення кількості пластифікатора.

Для створення наступної ПСК, було прийнято рішення збільшити кількість ПГ до 15,58 %.

Оновлений склад композиції, опис та технологічні характеристики наведені на таблиці № 3.11.



Таблиця 3.11.

**Склад та технологічні характеристики ПСК №10**

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
10.	ПВП <sub>360</sub>	22,50	29,22	Маса при температурі (18 – 25) °С пластична, в'язка та липка. Спостерігається наявність великої кількості повітря у масі. Нанесення на підкладку ускладнене, можливе тільки після деаерації.
	ПЕО-400	7,50	9,74	
	Гліцерин	10,00	12,99	
	ПГ	12,00	15,58	
	Спирт етиловий 96 %	25,00	32,47	

Отримана маса придатна для нанесення на підкладку після деаерації. Вона має задовільну консистенцію: пластична, в'язка та липка. Однак для подальшого покращення консистенції у вигляді збільшення плинності, було прийнято рішення додати у наступний склад воду очищену (таблиця 3.12.).

Таблиця 3.12.

**Склад та технологічні характеристики ПСК № 11**

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
1	2	3	4	5
11.	ПВП <sub>360</sub>	22,50	22,07	Маса при температурі (18 – 25) °С пластична, в'язка та липка. Композиція має значно кращі технологічні характеристики.
	ПЕО-400	7,50	7,35	
	Гліцерин	10,00	9,80	

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4	5
	ПГ	12,00	11,76	Спостерігається наявність великої кількості повітря у масі. Нанесення на підкладку ускладнене, можливе тільки після деаерації.
	Вода очищена	25,00	24,51	
	Спирт етиловий 96 %	25,00	24,51	

Результати таблиці 3.12. свідчать, що отримана композиція має найкращі технологічні характеристики.

Таким чином, для подальших досліджень нами були обрані дві композиції на основі середньо молекулярного ПВП: склад № 10 та склад № 11. Наступним етапом досліджень, було проведення деаерації обох складів.

Для деаерації масу залишали без перемішування при температурі (18 – 25) °С протягом певного часу. Результати представлені у таблиці 3.13:

Таблиця 3.13

**Деаерація обраних ПСК на основі середньомолекулярного ПВП при температурі (18 – 25) °С**

Час деаерації, год	Характеристика маси складу № 10	Характеристика маси складу № 11
	2	3
0,5	Маса в'язка, липка, має багато бульбашок повітря.	Маса в'язка, липка, має багато бульбашок повітря.
2	Спостерігаються процеси деаерації, маса в'язка, липка, має достатню кількість бульбашок повітря.	Спостерігаються процеси деаерації, маса в'язка, липка, має достатню кількість бульбашок повітря.

## Продовження табл. 3.13

1	2	3
5	Консистенція маси однорідна та прозора, спостерігаються окремі бульбашки повітря.	Консистенція маси однорідна та прозора, спостерігаються окремі бульбашки повітря.
8	Утворилася однорідна та прозора маса світло-жовтого кольору. Бульбашки повітря повністю вийшли.	Утворилася однорідна та прозора маса світло-жовтого кольору. Бульбашки повітря повністю вийшли.
24	Консистенція та характеристика суміші не змінилась.	Консистенція та характеристика суміші не змінилась.

Таким чином, можна зробити висновок, що композиції на основі ПВП з М. м. 360000 в процесі приготування потребують тривалої деаерації. Деаерація в обох композиціях проходить за однаковий період часу без суттєвих відмінностей. Склад № 10 та № 11 можна використати для подальшого створення модельної матриці ТТС.

У таблицях 3.14 та 3.15 представлені технологічні характеристики нанесення мас складів № 10 та № 11 на підкладку, у якості якої використовувалася плівка поліетилентерефталатна. Маса нанесеного зразку складала 30 г, товщина нанесеного шару становила 500 мкм.

Таблиця 3.14

**Технологічні параметри одержання ПСК № 10**

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
1	2
Нанесення при температурі (18 –25) °С	Нанесення ускладнено, маса тягнеться

## Продовження табл. 3.14

1	2
Нанесення при температурі 45 °С	Маса наноситься більш рівномірно, але «збігається» від країв плівки
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 8 год	Шар не висох, тягнеться
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 24 год	Шар висох, адгезія висока

Як свідчать результати таблиці 3.14, рівномірне нанесення маси №10 відбувається тільки при збільшенні температури до 45 °С. В процесі висушування при температурі (18 – 25) °С маса на підкладці повністю висихає протягом 24 годин.

## Таблиця 3.15

## Технологічні параметри одержання ПСК № 11

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
Нанесення при температурі (18 – 25) °С	Маса наноситься недостатньо рівномірно, тягнеться.
Нанесення при температурі 45° С	Маса наноситься рівно, але «збігається» від країв плівки
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 8 год	Шар практично висох
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 24 год	Шар висох, адгезія задовільна

Результати свідчать, що рівномірне нанесення маси №11 також відбувається тільки при збільшенні температури до 45 °С. Композиція підсихає значно швидше, через 8 годин шар вже майже сухий.

На наступному етапі, нами була досліджена можливість створення ПСК матричної ТТС на основі ПВП з М. м. 12500. Розроблені композиції (склад № 12 та № 13) складаються з полімеру, пластифікатору та розчинника, та відрізняються кількісним вмістом полімеру (таблиця 3.16).

Таблиця 3.16

### Технологічні параметри одержання ПСК № 12

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
12.	ПВП <sub>12,5</sub> ПЕО-400 Спирт етиловий 96 %	17,50 7,50 25,00	35,00 15,00 50,00	Маса світло-жовтого кольору, прозора. При температурі (18 – 25) °С достатньо плинна. Спостерігається наявність великої кількості бульбашок повітря в масі.

Аналіз технологічної характеристики маси №12 засвідчує, що одержана композиція має високу плинність. Для створення наступного складу, було прийнято рішення збільшити кількість низькомолекулярного полімеру. Результати дослідження створеного складу наведені у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

### Технологічні параметри одержання ПСК № 13

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст, у %	Опис та технологічні характеристики маси
1	2	3	4	5
13.	ПВП <sub>12,5</sub>	22,50	43,30	Маса світло-жовтого кольору, про-

Продовження табл. 3.17

1	2	3	4	5
	ПЕО-400	7,50	14,40	зора, має характерний запах спирту етилового. При температурі (18 – 25) °С занадто плинна. Спостерігається наявність великої кількості бульбашок повітря в масі.
	Спирт етиловий 96 %	22,00	42,30	

Результати таблиці свідчать, що маса при температурі (18 – 25) °С все ще плинна. Для створення наступного складу прийнято рішення збільшити кількість полімеру до 55 %. Технологічні параметри композиції № 14 наведені у таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

#### Технологічні параметри одержання ПСК № 14

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
14.	ПВП <sub>12,5</sub>	27,50	55,00	Маса більш в'язка. При перемішуванні тягнеться липкими нитками. Спостерігається наявність великої кількості бульбашок повітря в масі.
	ПЕО-400	7,50	15,00	
	Спирт етиловий 96 %	15,00	30,00	

Аналіз технологічної характеристики маси засвідчує, що при збільшенні масової частки полімеру була отримана композиція більш в'язкої консистенції, що призводить до ще більшого вмісту бульбашок повітря у масі адгезиву.

Деаерацію обох композицій проводили також шляхом утримання при температурі (18 – 25) °С протягом певного часу. Результати представлені у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

## Деаерація ПСК № 13 та № 14 при температурі (18 – 25) °С

Час деаерації, год	Характеристика маси складу № 13	Характеристика маси складу № 14
0,2	Бульбашки повітря повністю вийшли. Утворилась прозора, однорідна маса. Достатньо плинна.	Маса в'язка та липка, має багато бульбашок повітря.
0,5	Не перевірялось	Консистенція маси не змінилась. Маса в'язка та липка, має велику кількість бульбашок повітря.
2	Не перевірялось	Консистенція маси не змінилась. Маса в'язка та липка, має велику кількість бульбашок повітря.
5	Не перевірялось	Консистенція маси не змінилася. Спостерігаються процеси деаерації, відзначається наявність окремих бульбашок повітря.
8	Не перевірялось	Бульбашки повітря повністю вийшли. Утворилась прозора, однорідна маса.

Таким чином, отримані результати засвідчують, що час деаерації залежить від кількісної маси структуроутворюючого полімеру.

З метою продовження пошуку оптимального складу, наступні структурні композиції вирішено було створити з використанням суміші ПВП<sub>12,5</sub> та ПВП<sub>360</sub>. За основу наступної ПСК був прийнятий склад № 11, який вміщує три пластифікатора та два розчинника. Приймаючи до уваги аналіз характеристик попередніх композицій, суміш ПВП<sub>12,5</sub> та ПВП<sub>360</sub> було прийнято ввести у відповідному співвідношенні 2:1. Отриманий склад, вміст та технологічні характеристики композиції наведено в таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

### Технологічні параметри одержання ПСК № 15

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
15.	ПВП <sub>12,5</sub>	11,25	22,50	Маса при температурі (18 – 25) °С пластична, в'язка. При перемішуванні тягнеться липкими нитками. Нанесення на підкладку ускладнене.
	ПВП <sub>360</sub>	5,50	11,00	
	ПЕО-400	5,62	11,25	
	Гліцерин	2,44	4,88	
	ПГ	2,94	5,87	
	Вода очищена	6,13	12,25	
	Спирт етиловий 96 %	16,12	32,25	

Результати таблиці свідчать, що комбінація різних молекулярних мас полімеру дозволила збільшити пластичність основи, однак, консистенція отриманої суміші не дозволяє провести нанесення на підкладку. Для



покращення основи, був підвищений вміст етилового спирту 96 % практично до 40 %.

Опис та технологічні параметри композиції наведені у таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

**Технологічні параметри одержання ПСК № 16**

№ складу	Склад композиції	Кількість компонентів, у г	Вміст компонентів, у %	Опис та технологічні характеристики маси
16.	ПВП <sub>12,5</sub>	10,0	20,00	Маса пластична, в'язка. При перемішуванні тягнеться липкими нитками. У цілому, консистенція значно покращилась з технологічної точки зору. У масі спостерігається наявність великої кількості бульбашок повітря. Нанесення на підкладку можливе після додаткової деаерації.
	ПВП <sub>360</sub>	4,89	9,78	
	ПЕО-400	5,00	10,00	
	Гліцерин	2,17	4,33	
	ПГ	2,61	5,22	
	Вода очищена	5,45	10,90	
	Спирт етиловий 96 %	19,88	39,77	

Аналіз складу засвідчує, що при збільшенні масової частки етилового спирту, композиція стає еластичнішою, але все ще не найкращою з технологічної точки зору.

Проте після деаерації, можливе створення на її основі модельної трансдермальної системи матричного типу.

Як й в попередніх зразках, деаерація структурної композиції № 16 проводилась при температурі (18 – 25) °С.

Результати представлені у таблиці 3.22.

Таблиця 3.22

**Деаерація ПСК № 16 на основі суміші низько- та середньомолекулярного  
ПВП при температурі (18 – 25) °С**

Час деаерації, год	Характеристика маси складу №16
0,5	Маса в'язка та липка, має багато бульбашок повітря.
2	Консистенція маси не змінилася. Маса має велику кількість бульбашок повітря.
5	Консистенція маси не змінилася. Спостерігаються процеси деаерації, відзначається зменшення кількості бульбашок повітря.
8	Бульбашки повітря повністю вийшли. Утворилась прозора, однорідна маса. Має характерний запах спирту етилового.
24	Консистенція та характеристика маси не змінилась.

Як свідчать отримані результати, в процесі проведеної деаерації композиції № 16 повітря повністю вийшло за 8 годин. Утворилась прозора, однорідна маса, яка може бути нанесена на підкладку з метою створення модельної ТТС.

Таким чином, за сукупністю технологічних характеристик, було прийнято рішення обрати для подальшої розробки наступні п'ять ПСК: № 10, № 11, № 12, № 14 та № 16. Дані композиції мають найбільш оптимальну консистенцію та можуть бути використані для подальшого створення матричної ТТС.

На наступному етапі досліджень, кожен структурну композицію наносили на підкладку для визначення подальших фізико-хімічних та технологічних параметрів.

В таблиці 3.23 представлені технологічні характеристики одержання композиції № 10 при нанесенні на підкладку (плівка поліетилентерефталатна).

Маса нанесеного зразку складала 22 г, товщина нанесеного шару становила 500 мкм.

*Таблиця 3.23*

**Технологічні параметри одержання ПСК № 10 (з товщиною шару 500 мкм)**

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
Нанесення при температурі (18 – 25) °С	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 24 год	В процесі сушіння шар висох рівномірно. Адгезія достатня.

В таблиці 3.24 наведені результати одержання композиції № 11 при нанесені на плівку поліетилентерефталатну. Маса нанесеного зразку складала 21,5 г, товщина нанесеного шару становила 500 мкм.

*Таблиця 3.24*

**Технологічні параметри одержання ПСК № 11 (з товщиною шару 500 мкм)**

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
Нанесення при температурі (18 – 25) °С	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 24 год	В процесі сушіння шар висох рівномірно. Адгезія достатня.

Як свідчать результати таблиць 3.23 та 3.24, для висушування обох композицій при температурі (18 – 25) °С достатньо 24 год.

В таблиці 3.25 представлені технологічні характеристики одержання композиції № 12 при нанесені на підкладку (плівка поліетилентерефталатна).

Маса нанесеного зразку складала 18 г, товщина нанесеного шару становила 500 мкм.

Таблиця 3.25

**Технологічні параметри одержання ПСК № 12(з товщиною шару 500 мкм)**

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
Нанесення при температурі (18 –25) °С	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 24 год	В процесі сушіння шар підтікає з країв підкладки, висох нерівномірно. Адгезія достатня.
Зберігання протягом 20 діб при температурі (18 – 25) °С	Шар адгезиву частково перейшов на антиадгезійне покриття. Тягнеться з країв плівки.

Композиція №12 наноситься добре та рівномірно, але частковий перехід шару на антиадгезійне покриття свідчить про те, що товщина маси не є оптимальною для даного складу. Було вирішено зменшити товщину до 300 мкм та повторно нанести масу на підкладку. Маса нанесеного зразка становила 12,4 г. Окрім того, з метою запобігання нерівномірного підсихання шару, прийнято рішення провести додаткові процедури сушки (таблиця 3.26).

Таблиця 3.26

**Технологічні параметри одержання ПСК № 12 (з товщиною шару 300 мкм)**

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
1	2
Нанесення при температурі (18 –25) °С	Маса наноситься добре, рівномірно

Продовження табл. 3.26

1	2
Сушка при температурі (60 – 65) °С протягом 5 хв	Шар підсихає.
Сушка при температурі (35 – 45) °С протягом 8 год	Шар висох, адгезія достатня.
Зберігання протягом 24 год при температурі (18 – 25) °С	Шар знову тягнеться з країв плівки.
Додаткове сушіння при температурі 60–65 °С протягом 5 хв	Шар підсихає.
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 72 год	Шар висох, адгезія достатня.
Зберігання при температурі (18 – 25) °С протягом 10 діб	Адгезійний шар стабілізований, достатньо липкий.

З отриманих результатів (табл. 3.25, табл. 3.26) видно, що зменшення шару нанесення адгезиву та проведення додаткової сушки системи значно покращує технологічні властивості композиції. Ці результати були враховані при нанесенні на підкладку подальших складів ПСК № 14 та № 16 (табл. 3.27, табл. 3.28). Маса нанесених зразків складала 30 г, товщина нанесеного шару становила 300 мкм.

Таблиця 3.27

#### Технологічні параметри одержання ПСК № 14

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
1	2
Нанесення при температурі (18 – 25) °С	Маса наноситься добре, рівномірно

Продовження табл. 3.27

1	2
Сушка при температурі (60 – 65) °С протягом 5 хв	Шар підсихає.
Сушка при температурі (35 – 45) °С протягом 8 год	Шар висох, адгезія достатня.
Зберігання протягом 24 год при температурі (18 – 25) °С	Шар знову тягнеться з країв плівки.
Додаткове сушіння при температурі (60 – 65) °С протягом 5 хв	Шар підсихає.
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 72 год	Шар висох, адгезія достатня
Зберігання при температурі (18 – 25) °С протягом 10 діб	Адгезійний шар стабілізований, достатньо липкий.

Результати таблиць 3.26 та 3.27 свідчать, що у нанесенні, сушінні та зберіганні модельних зразків між композиціями №12 та №14 немає суттєвих відмінностей. Обидві основи мають рівномірний, стабілізований адгезивний шар і можуть бути використані при подальших дослідженнях щодо створення ТТС. На наступному етапі, проведено дослідження композиції №16. Маса нанесеного зразка складала 18 г, товщина нанесеного шару становила 300 мкм. Результати дослідження наведені у таблиці 3.28.

Таблиця 3.28

### Технологічні параметри одержання ПСК № 16

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
1	2
Нанесення при температурі (18 – 25) °С	Маса наноситься добре, рівномірно.

Продовження табл. 3.28

1	2
Сушка при температурі (60 – 65) °С протягом 5 хв	Шар підсихає.
Сушка при температурі (35 – 45) °С протягом 8 год	Шар висох, адгезія достатня.
Зберігання протягом 24 год при температурі (18 – 25) °С	Шар тягнеться з країв плівки.
Додаткове сушіння при температурі (60 – 65) °С протягом 5 хв	Шар підсихає.
Висушування при температурі (18 – 25) °С протягом 48 год	Шар висох, адгезія достатня.
Зберігання при температурі (18 – 25) °С протягом 10 діб	Адгезійний шар рівномірний, стабілізований, відмінно липкий.

За отриманими результатами видно, що структурна композиція №16 має оптимальні технологічні характеристики та може бути використана для подальшої розробки матричної ТТС.

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

### **3.3. Фізико-хімічні та технологічні дослідження полімерних структурних композицій ТТС**

На наступному етапі роботи, нами були проведені дослідження щодо вивчення наступних показників обраних композицій: сила адгезії, еластичність та рН.

Як вже відмічалось вище, 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.

Згідно даних літератури [7, 48], рівень задовільної адгезії починається від значення  $A$  150 Н/м. Однак слід зазначити, що адгезія не повинна бути занадто великою, щоб при видаленні системи з поверхні шкіри не з'являлось больових відчуттів. Дослідження показали, що при значенні  $A > 400$  Н/м адгезійні властивості систем вже не є оптимальними.

При вивченні адгезійних властивостей композицій, ми брали до уваги, що величина адгезії до металічної пластини не адекватна величині адгезії до шкіри, що потребує кореляції між цими величинами. У результаті для зручності розрахунку сили адгезії нами була використана п'ятибальна шкала, де інтервал кожного балу відповідає значенню  $A$  від 1 до 50 Н/м. Так, найменший бал – 1 (значення 150 – 200 Н/м), а найбільший – 5 (350 – 400 Н/м відповідно). Подібний метод дослідження вже використовувався при створенні ТТС матричного типу [7].

Наступним важливим параметром ТТС є її еластичність. Показник еластичність дозволяє ТТС моделювати рельєф ділянки шкіри, на яку вона кріпиться.

При низьких значеннях еластичності (15 мм та вище) система не буде в достатній мірі прилягати до шкіри, що буде впливати на час вивільнення АФІ, та, як наслідок, на ефективність фармакотерапії.

Ще одним важливим показником ТТС є величина рН. Система, яка має сильні кислотні чи лужні властивості викликає різноманітні подразнення шкіри. Щоб цього уникнути необхідно, щоб значення рН знаходилось в інтервалі 5,5 – 7,0 [12, 48].

Згідно методик, наведених у главі 2, були проведені дослідження кожної обраної композиції.

Результати дослідження означених властивостей структурних композицій



наведені у таблиці 3.29.

Таблиця 3.29

**Фізико-хімічні та технологічні показники ПСК**

Номер композиції	Склад композиції, у %		Адгезія, Н/м (бал)	Еластичність, мм	рН
1	2		3	4	5
№ 10.	ПВП <sub>360</sub>	29,22	330 (4)	10	6,10
	ПЕО-400	9,74			
	Спирт етиловий 96 %	32,47			
	ПГ	15,58			
	Гліцерин	12,99			
№ 11.	ПВП <sub>360</sub>	22,07	345 (4)	10	6,05
	ПЕО-400	7,35			
	Спирт етиловий 96 %	24,51			
	ПГ	11,76			
	Гліцерин	9,80			
	Вода	24,51			
№ 12.	ПВП <sub>12,5</sub>	35,00	265 (3)	8	6,12
	ПЕО-400	15,00			
	Спирт етиловий 96 %	50,00			
№ 14.	ПВП <sub>12,5</sub>	55,00	280 (3)	8	6,12
	ПЕО-400	15,00			
	Спирт етиловий 96 %	30,00			

## Продовження табл. 3.29

1	2	3	4	5	
№ 16.	ПВП <sub>12,5</sub>	20,00	390 (5)	10	6,25
	ПВП <sub>360</sub>	9,78			
	ПЕО-400	10,00			
	Спирт етиловий 96 %	39,77			
	ПГ	5,22			
	Гліцерин	4,33			
	Вода	10,90			

Примітка: Кількість вимірювань  $n = 5$ ,  $P = 95$

Результати показали, що у всіх розроблених основах полімерних матриць рівень адгезії виявився оптимальним (150-400 Н/м), однак у композиціях на основі ПВП<sub>360</sub> (склади № 10 та №11) він є вищим, ніж у системах на основі ПВП<sub>12,5</sub> (склади №12 та №14). Слід зазначити, що у складі №16, де були поєднані обидва полімери, був зафіксований найбільш високий показник адгезії.

Усі полімерні матричні ТТС 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.

Одержані композиції мають оптимальний показник рН (6,05 – 6,25), який практично не змінюється при використанні різних пластифікаторів та розчинників і знаходиться в межах найбільш прийняттого значення рН середовища для трансдермального введення мерказолілу.

Оскільки, проведені дослідження довели, що немає суттєвих відмінностей у показниках систем №10 та №11, для подальшої роботи було обрано останню,

оскільки її значення сили адгезії (345 Н/м) є більш оптимальним. Таким чином, тільки чотири структурні композиції будуть використовуватись на наступному етапі роботи: склад №11, склад №12, склад №14 та склад №16.

Таким чином, усі розроблені ПСК мають задовільні фізико-хімічні та технологічні показники [50].

Для забезпечення терапевтичної ефективності ТТС, його полімерна матрична основа повинна бути стабільна за фізико-хімічними властивостями. Для прогнозування такої ефективності потрібно оцінити структурно-механічні властивості полімерної матриці як основи для ТТС та її здатності вивільняти біологічно-активні компоненти.

На наступному етапі роботи, нами був проведений структурно-механічний аналіз властивостей розроблених композицій ТТС.

#### **3.4. Структурно-механічні властивості полімерної матриці ТТС**

Для оцінки структурно-механічних показників пластично-пружно-в'язких систем слугує структурно-механічний аналіз методів фізико-хімічної механіки дисперсних систем [164, 165, 216]. Експериментальні дані, отримані при визначенні реологічних показників досліджуваної дисперсної системи, дають можливість оцінювати фізико-хімічну стабільність систем та пояснювати процеси, що відбуваються в ній. Останні дають можливість визначати необхідні технологічні прийоми та параметри виробництва лікарської форми, що розробляється, а також прогнозувати якість лікарського препарату під час зберігання, його біологічну доступність і терапевтичну ефективність.

Реологічні показники полімерних систем, в тому числі й лікарських, найчастіше вивчають на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» та на приладі Вейлера-Ребіндера. Опис приладів та методики визначення структурно-механічних констант та характеристик викладені в роботах [168, 169] та в розділі 2. За своєю консистенцією полімерні структурні композиції не підходять для вивчення реологічної поведінки методом ротаційної віскозиметрії, тому

структурно-механічні характеристики їх вивчали на приладі Вейлера-Ребіндера [169, 216]. Після зняття показників деформації у залежності від часу і навантаження, будували графік величин деформації, котрий дає можливість оцінити ступінь розвитку швидких, повільних та пластичних деформацій за 900 с при певному навантаженні.

Після аналізу характеру розвитку деформацій при початковому навантаженні  $10^{-3}$  кг будували графік сумарних величин деформації (в мм). Через експериментальні точки проводили дотичну пряму, яка дає можливість визначити структурно-механічні константи досліджуваної системи.

В даному випадку для умов, які можна співставити,  $P=20 \cdot 10^3$  Па та  $\tau = 1000$  с [167].

Швидка еластична деформація складає

$$\varepsilon'_0 = \frac{P}{E_1} = \frac{20 \cdot 10^3}{18 \cdot 10^4} = 0,12 \quad (3.1)$$

або 41,8 % до суми деформацій.

Повільна еластична деформація становить

$$\varepsilon'_2 = \frac{P}{E^2} = \frac{20 \cdot 10^3}{1,5 \cdot 10^4} = 0,15 \quad (3.2)$$

або 47,4 % до суми деформацій.

Найбільша пластична в'язкість (Шведівська) буде дорівнювати:

$$\eta_1 = \frac{P - P_{k1}}{d\varepsilon'/d\tau} = 650 \cdot 10^6 \text{ Па} \cdot \text{с} \quad (3.3)$$

а звідси пластична деформація:

$$\varepsilon_1^0 \tau = \frac{(P - P_{k1}) \cdot \tau}{\eta_1} = \frac{(20 \cdot 10^3 - 100) \cdot 1000}{630 \cdot 10^{-6}} = 0,3 \quad (3.4)$$

або 10,8 % до суми деформацій.

Це є відмінною особливістю першого та нульового СМТ.

Графіки  $\varepsilon_0 = S(P)$  та  $\varepsilon_2' = S(P)$  проходять через початок координат, а пряма на графіку  $\frac{d\varepsilon}{d\tau} = f(P)$  відтинає на вісі абсцис відрізок  $P_{k1} = 100,0$  Па. Математична обробка експериментальних даних структурно-механічних констант дозволила зробити висновок, що полімерні композиції для ТТС мають досить виражену пластичну в'язкість і завдяки доброму розвитку швидких еластичних деформацій повинні мати високий показник еластичності, пластичності та періоду релаксації. Це підтверджується розрахунками:

еластичність:

$$\lambda = \frac{E_1}{E_1 + E_2} = \frac{18 \cdot 10^4}{18 \cdot 10^4 + 15 \cdot 10^5} = 0,57, \text{ см} \quad (3.5)$$

пластичність:

$$P_s = \frac{P_{k1}}{\eta_1} = 1,8 \cdot 10^{-6}, \text{ с}^{-1} \quad (3.6)$$

період релаксації:

$$\theta = \frac{\eta_1 \cdot (E_1 + E_2)}{E_1 \cdot E_2} = \frac{630 \cdot 10^{-6} (18 \cdot 10^4 + 15 \cdot 10^4)}{18 \cdot 10^4 \cdot 15 \cdot 10^4} = 7900 \text{ с} \quad (3.7)$$

В результаті математичної обробки експериментальних даних стало очевидним, що досліджувана полімерна матрична система набуває найбільш розвинутих еластичних деформацій, що становлять більше 80 %.

Графічно ці структурно-механічні показники можна зобразити на стовпчастих або триангулярних діаграмах, що наглядно демонструють розвиток

деформацій і визначають перший структурно-механічний тип дисперсної системи за класифікацією фізико-хімічної механіки дисперсних систем:

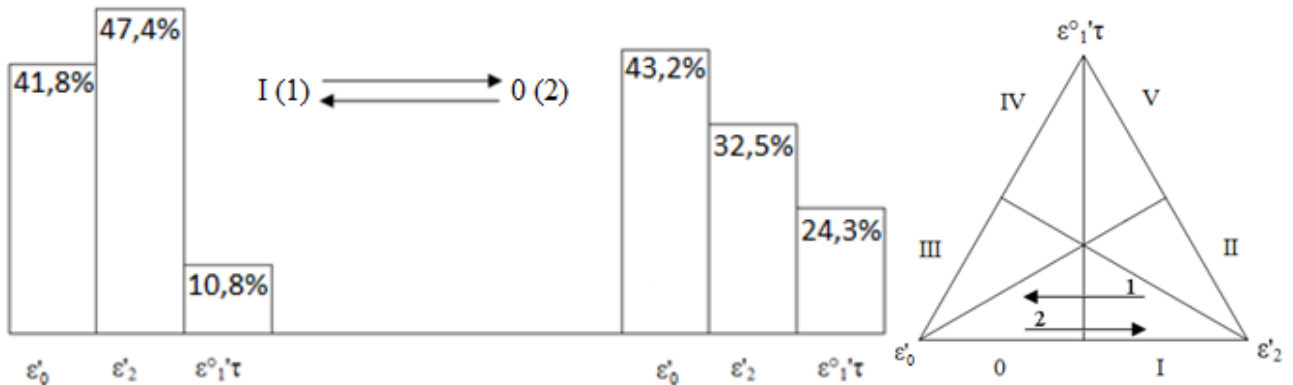


Рис. 3.3. Деформаційні характеристики полімерних структурних композицій  
1 – ПСК; 2 – ПСКМ

Відомо, що кожна м'яка ЛФ має індивідуальну здатність до опору намазування, розмазування на шкірі чи слизовій, при фасуванні, тобто має певну міцність структурованої системи, яка кількісно виражається критеріальними значеннями величин граничної напруги зсуву.

В трьох серіях дослідів, проведених при вивченні констант і характеристик пружно-пластично-в'язких властивостей полімерних композицій для моделі ТТС в звичайних умовах при температурі не вище 25 °С та вологості повітря (60 ± 5) %, було встановлено, що всі досліджені зразки відносяться до I-го структурно-механічного типу 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. З цього можна зробити висновок, що встановлені показники структурно-механічного аналізу можуть слугувати як контрольні для визначення якості у процесі виробництва та фізико-хімічної стабільності під час зберігання. Проте, при введенні до ПСК мерказолілу та допоміжних речовин структурно-механічні константи та характеристики, безумовно, будуть

змінюватися.

Структурно-механічні властивості ПСКМ свідчать про значний розвиток еластичних деформацій в досліджуваній системі, що є відмінною особливістю першого (I) та нульового (0) структурно-механічних типів. За всіма показниками ці системи задовольняють критеріальні значення стосовно вимог технологічного процесу та умов експлуатації обладнання щодо еластичного розподілу ПСК на матриці ТТС (таблиця 3.30).

Таблиця 3.30

### Структурно-механічний аналіз полімерних структурних композицій

Система	Структурно-механічні константи				Структурно-механічні характеристики			
	$E_1 \cdot 10^{-3}$ , Па	$E_2 \cdot 10^{-3}$ , Па	$R_{K1}$ , Па	$\eta_1 \cdot 10^{-5}$ , Па · с	$\Lambda$	$\frac{P_{K1}}{\eta_1} \cdot 10^{-6}$ , с <sup>-1</sup>	$\theta_1$ , с	Структурно-механічний Тип
ПСК	18,0	15,0	100,0	630	0,55	1,6	7700	<b>I</b>
ПСКМ	4,9	6,8	20,0	79	0,42	2,6	2700	<b>0</b>

Як видно з даних таблиці 3.30, ПСКМ – це особливі структуровані системи, які не мають постійної в'язкості в залежності від добавки розчину мерказолілу та допоміжних речовин. Постійне зниження в'язкості систем при збільшенні частки рідких компонентів свідчить про наявність пластично-в'язких властивостей, характерних для змішаних систем з перевагою коагуляційних зв'язків з достатньо вираженими механічними властивостями (еластичність, пластичність, в'язкість). Досліджувана система з додаванням розчину мерказолілу та рідких допоміжних речовин має більш високу еластичність при різних періодах істинної релаксації.

В досліджуваній полімерній структурній композиції помітно знижується пластична в'язкість, а значить зменшується і гранична напруга, що зветься межею пружності, а це забезпечує більш високу рухливість в міжмолекулярних сполуках. В композиції переважають еластичні деформації і вона набуває нульового (0) структурно-механічного типу.

Перехід ПСК з першого в нульовий структурно-механічний тип обумовлюється введенням в композицію рідких компонентів.

На основі результатів реологічного дослідження в межах застосованих навантажень на приладі Вейлера-Рєбіндера можна вважати ПСК та ПСКМ пружно-пластично-в'язкими тілами, коли при навантаженні в системах відбувається розвиток трьох видів деформації:

швидкої:

$$\varepsilon'_0 = \frac{P}{E_1} \quad (3.8)$$

повільної еластичної:

$$\varepsilon'_2 = \frac{P}{E_2} \quad (3.9)$$

пластичної:

$$\varepsilon_1^{0'} \tau = \frac{(P - P_{k1}) \cdot \tau}{\eta_1} \quad (3.10)$$

що відрізняються одна від одної співвідношенням величин.

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



- еластичність –  $(\lambda) = 0,4-0,6$  см;
- пластичність –  $(P_{k1}/\eta_1 \cdot 10^{-6}) = 1-3$  с<sup>-1</sup>;
- період релаксації –  $(\theta_1) = 2000-8000$  с,

які служать контрольними показниками якості при виробництві та зберіганні.

### **3.5. Розробка складу та технології одержання ТТС матричного типу під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»**

Розробка нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді матричної ТТС вимагає проведення комплексних досліджень щодо вибору оптимальної композиції, відповідної підкладки, науково обґрунтованої концентрації АФІ, товщини та точних геометричних розмірів трансдермальної системи.

Нашим завданням на наступному етапі роботи, було обґрунтування необхідної кількості мерказолілу, введення його у склад кожної з чотирьох композицій, обрання найоптимальнішої основи та розробка остаточної технології одержання 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 см<sup>2</sup>. Що стосується товщини системи, то її остаточний показник буде знайдений після обрання фінальної полімерної композиції.

Для розрахунку необхідної кількості мерказолілу в матричній основі для подальших досліджень, нами були введені додаткові технологічні показники:

- площа нанесення адгезиву;
- кількість нанесеної маси.

Окрім того, вирішено також фіксувати масу вологого адгезиву, що також було розраховано для кожної композиції.

При вивченні метричних характеристик нанесення ПСКМ доведено, що

дані розміри є оптимальними (таблиця 3.31.).

Таблиця 3.31

### Метричні характеристики нанесення ПСК

Основні технологічні показники	Склад №11	Склад №12	Склад №14	Склад №16
Основний плівкоутворюючий компонент	ПВП <sub>360</sub>	ПВП <sub>12,5</sub>	ПВП <sub>12,5</sub>	ПВП <sub>360</sub> , ПВП <sub>12,5</sub>
Товщина нанесеного шару, мкм	300	300	300	300
Площа нанесення адгезиву, см <sup>2</sup>	450	320	370	420
Маса адгезиву, г	28,0	12,6	15,0	10,2
Кількість нанесеної маси, г/см <sup>2</sup>	0,0622	0,0394	0,0405	0,0243

Примітка: Кількість вимірювань n = 5, P = 95

На основі отриманих результатів (табл. 3.31) було розраховано середнє значення кількості нанесеної маси адгезиву на одиницю площі, що дорівнює 0,0416 г/см<sup>2</sup> при товщині шару 300 мкм. Виходячи з обраної нами величини площі розроблюваної системи розміром 25 см<sup>2</sup>, розраховували кількість нанесеної на неї маси матричної основи за пропорцією:

$$\begin{array}{l}
 0,0416 \text{ г} \quad - \quad 1 \text{ см}^2 \\
 X \text{ г} \quad - \quad 25 \text{ см}^2
 \end{array}
 \left| \begin{array}{l}
 0,0416 \times 25 \\
 \hline
 1
 \end{array} \right. = 1,04 \text{ г} \quad (3.11)$$

За результатом розрахунку визначили, що середня маса матричної основи в одній ТТС має дорівнювати 1,04 г. Оскільки, добова доза мерказолілу складає

20 мг, то мінімальну необхідну концентрацію АФІ у 100 г основи (X) можна розрахувати за наступною пропорцією (г):

$$X = \frac{100 \times 0,020}{1,04} = 1,92 \quad (3.12)$$

Таким чином, мінімальна концентрація мерказолілу в матричній основі повинна складати не менше 2 %.

Для проведення подальших експериментів з розробки трансдермальної системи з мерказолілом були виготовлені експериментальні зразки матриць ТТС на основі складів матричних основ, наведених в таблиці 3.32. Дані склади обрані нами за результатами досліджень технологічних властивостей композицій та з урахуванням необхідного вмісту мерказолілу, що складає 2 %.

Таблиця 3.32

**Склад матричних основ у зразках матриць ТТС**

Інгредієнти	Вміст компонентів матричних основ, %			
	№ 17	№ 18	№ 19	№ 20
Мерказоліл	2,00	2,00	2,00	2,00
ПВП <sub>12,5</sub>	-	35,00	50,00	20,00
ПВП <sub>360</sub>	20,00	-	-	10,00
ПЕО-400	10,00	15,00	15,00	10,00
Етанол	25,00	48,00	33,00	40,00
Гліцерин	10,00	-	-	5,00
Пропіленгліколь	10,00	-	-	5,00
Вода очищена	23,00	-	-	8,00

Експериментальні зразки матриць ТТС були одержані за допомогою лабораторного пристрою за методикою нанесення технологічних мас, наведеною в розділі 2. Матричні основи з мерказолілом наносили ракельним способом на плівку поліетилентерефталатну товщиною 20 мкм. В ході

експерименту величину зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, яка складала 300 мкм та 500 мкм відповідно, встановлювали за допомогою метричного щупу. Швидкість руху підкладки становила 0,015 м/с. Одержані системи висушували при температурі (18 – 25) °С та покривали захисним антиадгезійним покриттям.

В таблиці 3.33 представлені технологічні характеристики нанесення матричних основ складів №17 - №20 на підкладку. В ході експерименту вимірювали розмір отриманого зразка, а також визначали масу нанесеного шару ваговим методом.

Таблиця 3.33

**Технологічні параметри одержання експериментальних зразків матриць  
ТТС з мерказолілом**

№ зразку	Температура нанесення маси, °С	Товщина шару, мкм	Маса нанесеної матричної основи, г	Розмір зразку, см	Характеристика маси при нанесенні	Параметри сушки	Характеристика зразка матриці ТТС
1	2	3	4	5	6	7	8
№17.	30	500	3,3	14x10	Маса наноситься рівномірно, злегка збігається від країв плівки	При температурі (18 – 25) °С протягом 24 годин	Шар стабілізований, адгезія задовільна

продовження таблиці 3.33

1	2	3	4	5	6	7	8
№18.	30	300	2,6	19x10	Маса наноситься рівномірно	При температурі (18 – 25) °С протягом 36 годин	Шар стабілізований, адгезія задовільна
№19.	30	300	3,5	14,3x10	Маса наноситься не рівномірно	При температурі (18 – 25) °С протягом 5 діб	Шар підсох, але все ще не стабілізований, адгезія задовільна
№20.	30	300	3,35	11,2x10	Маса наноситься рівномірно	При температурі (18 – 25) °С протягом 24 годин	Шар стабілізований, адгезія задовільна

На основі результатів проведених досліджень (табл. 3.32, табл. 3.33), нами було визначено, що склад матричної основи №20 є найбільш прийнятним для подальшого створення ТТС з мерказолілом. Саме ця композиція має найкращу структуру, фізико-хімічні та технологічні характеристики гідрофільної матричної основи [13].

На запропонований склад ПСК матричної ТТС отримано патент України на корисну модель [25].

Таким чином, враховуючи всі аспекти та ґрунтуючись на результатах комплексу проведених досліджень, для отримання ТТС з АФІ мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» нами розроблений і запропонований склад

компонентів матричної основи (у %):

- мерказолілу	- 2,00
- полівінілпірролідону з М. м. 12500	- 20,00
- полівінілпірролідону з М. м. 360000	- 10,00
- ПЕО-400	- 10,00
- спирту етилового 96 %	- 40,00
- гліцерину	- 5,00
- ПГ	- 5,00
- води очищеної	- 8,00

Запропонований склад матричної основи, конструкція та визначена площа ТТС 25 см<sup>2</sup>, при дотриманні необхідних технологічних параметрів, які розглянуті в подальших розділах, забезпечать отримання ТТС «Тиреодерм-ТТС» з вмістом мерказолілу 75 мг [124].

Як було зазначено вище, одним з важливих факторів розробки технології ТТС є дослідження щодо вибору оптимальної товщини системи. Для проведення відповідних експериментів, нами були одержані зразки обраної матриці ТТС з товщиною шару матричної основи 200 мкм, 300 мкм, 500 мкм та 700 мкм (за результатами попередніх досліджень сектору ТТС ДП ДНЦЛЗ, м. Харків). Результати зазначені в табл. 3.34.

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 тривалим та 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.

Таблиця 3.34

**Залежність технологічних параметрів матриці ТТС від товщини шару матричної основи**

Технологічні параметри одержання ТТС	Товщина нанесеного шару, мкм			
	200	300	500	700
Площа нанесення матричної основи, см <sup>2</sup>	270	270	270	270
Маса матричної основи, г	7,69	11,32	18,87	26,22
Кількість нанесеної маси, г/см <sup>2</sup>	0,0285	0,0419	0,0699	0,0971
Час, необхідний для сушки та стабілізації системи при температурі (25 – 35) °С	2-3 години, адгезійний шар однорідний, стабілізований	10-12 годин, адгезійний шар однорідний, 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

Примітка: Кількість вимірювань n = 5, P = 95

Товщина системи 200 мкм та 300 мкм 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 см<sup>2</sup>, найбільш оптимальною товщиною системи залишається 300 мкм.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили правильність обрання для попередніх досліджень композицій саме з такою товщиною шару матричної основи.

Як було зазначено вище, підкладка є одним з найважливіших компонентів конструкції ТТС. Згідно літературних даних [7], основними критеріями її відбору є наступні:

- зовнішній вигляд (споживацькі властивості);
- біосумісність (відсутність токсичності при контакті зі шкірою);
- еластичність (відповідність еластичності основи ТТС);
- відсутність взаємодії з АФІ (хімічного або абсорбційного);
- мінімальна дифузійність АФІ;
- відсутність або мінімальна допустима кількість виділення сторонніх речовин в матрицю системи, що може ускладнити аналіз ТТС та привести до появи токсичних властивостей (місцевоподразнюючої або алергізуючої дії);
- технологічність матеріалу в процесі виробництва (відсутність витягнення при протяжці, достатня міцність на розрив, відсутність електростатичного заряду та ін.);
- світло- та вологонепроникність та ін.

Також, важливим критерієм є досягнення балансу адгезійності основи ТТС до її підкладки та шкіри. Щоб уникнути когезії або сповзання матеріалу, адгезія матриці до підкладки повинна бути вище 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.

З метою обрання оптимальної підкладки нами були вивчені властивості наступних матеріалів, які повністю відповідають усім переліченим умовам: плівка поліетилентерефталатної, яка вже використовувалась нами при проведенні технологічних досліджень, віскозного полотна та тканини ацетатної.

Результати досліджень технологічних параметрів одержання ТТС при використанні кожної з матеріалів наведені у таблиці 3.35.

Таблиця 3.35

### Дослідження властивостей матеріалів підкладки ТТС

Технологічні параметри одержання ТТС	Матеріал підкладки		
	Плівка поліетилен-терефталатна	Віскозне полотно	Тканина ацетатна
Нанесення маси	Маса наноситься рівномірно	Тканина повністю промокає	Тканина повністю промокає
Сушка при температурі (25 – 35) °С 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 температурі (18 – 25) °С протягом 24-х год	Адгезійний шар рівномірний, стабілізований	Не перевірялось	Не перевірялось
Зберігання при температурі (18 – 25) °С протягом 10 діб	Адгезійний шар рівномірний, стабілізований	Не перевірялось	Не перевірялось

Результати свідчать, що віскозне полотно та ацетатна тканина не дозволяють одержати ТТС належного зовнішнього вигляду. Найкращім із

досліджуваних матеріалів для нанесення маси обраного складу виявилась плівка поліетилентерефталатна, яка дозволяє зберігати систему протягом тривалого часу, та за сукупністю технологічних параметрів (нанесення маси, сушці при температурі (18 – 25) °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 трансдермальну систему, яка відповідає усім вимогам зі зберігання та використання готового лікарського препарату. Таким чином, це доводить правильність обрання даного матеріалу для проведення наших досліджень [14].

ТТС з мерказолілом виготовляють наступним чином: змішують воду очищену та спирт етиловий. У отриманій суміші розчиняють необхідну концентрація мерказолілу. Після цього, при постійному перемішуванні послідовно додають гліцерин, пропіленгліколь та поліетиленоксид-400. Суміш продовжують перемішувати, поступово додаючи частками спочатку ПВП<sub>12,5</sub>, а потім ПВП<sub>360</sub>. Отриману масу продовжують перемішувати до повного розчинення полімерів. Полив маси здійснюють на підкладку ракельним способом за допомогою лабораторного пристрою для нанесення мас, наведеному у розділі 2. Одержану систему з заданою товщиною шару висушують при температурі (18 – 25) °С та ріжуть на системи потрібної довжини та ширини. Наносять захисний шар антиадгезійного паперу та пакують в індивідуальні пакети з цефлену та групову тару.

Проведені дослідження достатні для створення остаточної технології одержання ТТС з мерказолілом. Схематично вона наведена на блок-схемі у Додатку А. До основних технологічних стадій виробництва ТТС відносяться: приготування розчину мерказолілу, приготування композиційної маси ТТС, отримання ТТС, пакування ТТС в індивідуальні пакети та групову тару.

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 (AV) не перевищувало 15,0 для перших 10 одиниць протягом 27 місяців. Так, значення AV відповідало 1,63 при виготовленні та 14,03 через 27 місяців зберігання при температурі ( $25 \pm 2$ ) °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 номінально вмісту: 100,4 % при виготовленні та 92,22 % через 27 місяців зберігання. Вміст мерказолілу в жодному із досліджуваних ТТС не перевищував 75 – 125 % від середнього вмісту. Таблиця з результатами дослідження наведена у Додатку Б1.

Стабільність ТТС з мерказолілом вивчали в процесі зберігання в кліматичній камері в індивідуальних пакетах з цефлену при температурі ( $25 \pm 2$ ) °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. Таблиця з результатами дослідження наведена у Додатку Б2.

На основі даних зі стабільності встановлено термін придатності розробленого препарату – 2 роки.

Запропонований термін придатності повністю відповідає оптимальним параметрам ТТС, які рекомендуються у сучасних літературних джерелах [251, 252].

За матеріалами розділу опубліковані роботи [13, 14, 25, 30, 31, 33, 38, 47, 50, 124, 161, 162, 216].

## ВИСНОВКИ

В результаті проведених комплексних досліджень:

1. 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 загальноживаних 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. На розроблений склад ПСК ТТС отриманий патент на корисну модель.

4. Запропоновано та обґрунтовано розмір однієї ТТС, що складає 5×5 см із загальною площею 25 см<sup>2</sup>. 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 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 ПВП<sub>360</sub> та ПВП<sub>12,5</sub> 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. На склад ТТС з мерказолілом отримано патент України на винахід.

6. 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.

7. 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  $(25 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$  та відносної вологості  $(60 \pm 5) \%$  упродовж 2 років та 3 місяців. На основі даних зі стабільності встановлено термін придатності розробленого препарату – 2 роки.

## РОЗДІЛ 4

### НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ МЕРКАЗОЛІЛУ З ТТС ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС»

Основним з багатьох переваг використання мерказолілу у вигляді ТТС є рівномірне та пролонговане вивільнення, зі швидкістю, яка створює постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня [30, 31, 38, 47, 122].

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, яка вміщує 2 % мерказолілу, в порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва (ТОВ фармацевтична фірма «Здоров'я»).

Проведення даних експериментів передбачає використання найбільш чутливого способу кількісного аналізу АФІ [15]. На етапі планування дослідження, було вирішено обрати за прототип методику Європейської Фармакопеї 7-го видання (Є.Ф. 7.0), яка регламентує для кількісного визначення мерказолілу метод потенціометричного титрування [36]. 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, унеможливають визначення даним методом найменшої кількості мерказолілу яка поступово вивільняється з системи протягом тривалого часу експерименту. [15].

Таким чином, було прийнято рішення розробити інструментальну методику кількісного аналізу мерказолілу в створеній ТТС у присутності допоміжних речовин, що забезпечить подальше ефективне дослідження вивільнення мерказолілу з ТТС в умовах *in vitro*.

#### 4.1. Розробка способу кількісного визначення мерказолілу у ТТС

За основу методики кількісного аналізу мерказолілу нами був обраний метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях світла, що використовується для ідентифікації мерказолілу згідно Е.Ф. 7.0. Згідно цієї методики [36], стандартний розчин мерказолілу в кислому середовищі має 2 максимуми поглинання (при 211 та  $251 \pm 2$  нм). Для вивчення вивільнення мерказолілу в умовах *in vitro*, нами запропоновано у якості приймаючого середовища використання буферного розчину, рН якого знаходиться у діапазоні 4,5 – 6,0, що відповідає рН шкірного покриву людини [75].

На першому етапі був досліджений характер поведінки РСЗ мерказолілу з концентрацією 5 мкг/мл в залежності від використання різних буферних розчинів (Таб. 4.1).

Фосфатні буферні розчини були приготовлені згідно методики ДФУ, як зазначено у главі 2.

Таблиця 4.1

#### Вивчення показників оптичного поглинання мерказолілу в залежності від значення рН буферного розчину

№ п/п	Буферний розчин	Результат спектрофотометрії розчину з РСЗ мерказолілу
1	2	3
1	0.05 М фосфатний буферний розчин, рН 4,5	Максимум поглинання – 212 нм та 252 нм
2	Буферний (ацетатний) розчин, рН 5,0	Максимум поглинання – 212 нм та 252 нм
3	Фосфатний буферний розчин, рН 5,5	Максимум поглинання – 212 нм та 252 нм

## Продовження таблиці 4.1

1	2	3
4	Фосфатний буферний розчин, рН 6,0	Некоректне відображення результатів дослідження
5	Буферний розчин, рН 6,5	Некоректне відображення результатів дослідження

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

Для подальшої розробки способу кількісного визначення мерказолілу в ТТС нами був обраний розчин №3 (фосфатний буферний розчин, рН 5,5).

Також, нами було проведене порівняльне дослідження спектральних характеристик РСЗ мерказолілу, ТТС з мерказолілом та без нього (плацебо). Порівняльні спектри трьох розчинів наведені на рисунку 4.1.

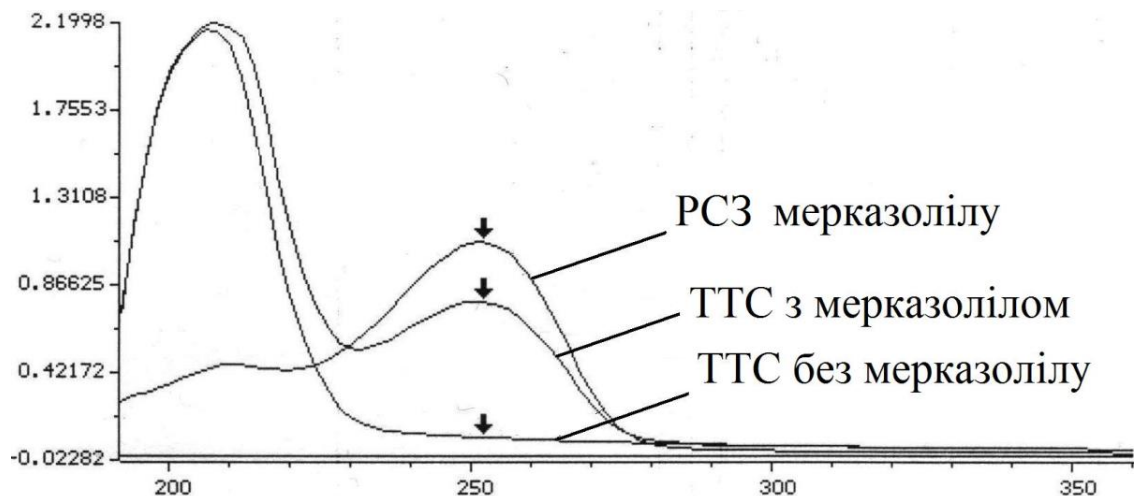


Рис. 4.1 Порівняльні спектри поглинання РСЗ мерказолілу, ТТС з та без мерказолілу

Виявлено, що допоміжні речовини, що входять до складу ТТС заважають



кількісному визначенню мерказолілу в даній лікарській формі при довжині хвилі 212 нм. Натомість мерказоліл має яскраво виражений максимум поглинання при 252 нм, як у стандартному розчині, так і в складі ТТС.

Наступним етапом досліджень було приготування серії розведень РСЗ мерказолілу у фосфатному буферному розчині (рН 5,5). Дані наведені у таблиці 4.2, а спектр поглинання спектрофотометра наведений на рисунку 4.2.

Таблиця 4.2

**Залежність оптичної густини від концентрації мерказолілу в буферному розчині рН 5,5**

Оптична густина, сП	Концентрація мерказолілу, мкг/мл
0,12730	0,25728
0,27571	1,2864
0,35730	2,144
0,57422	3,4304
1,0849	5,36
1,4447	10,72

Примітка: кількість вимірювань n=5 P=0,95

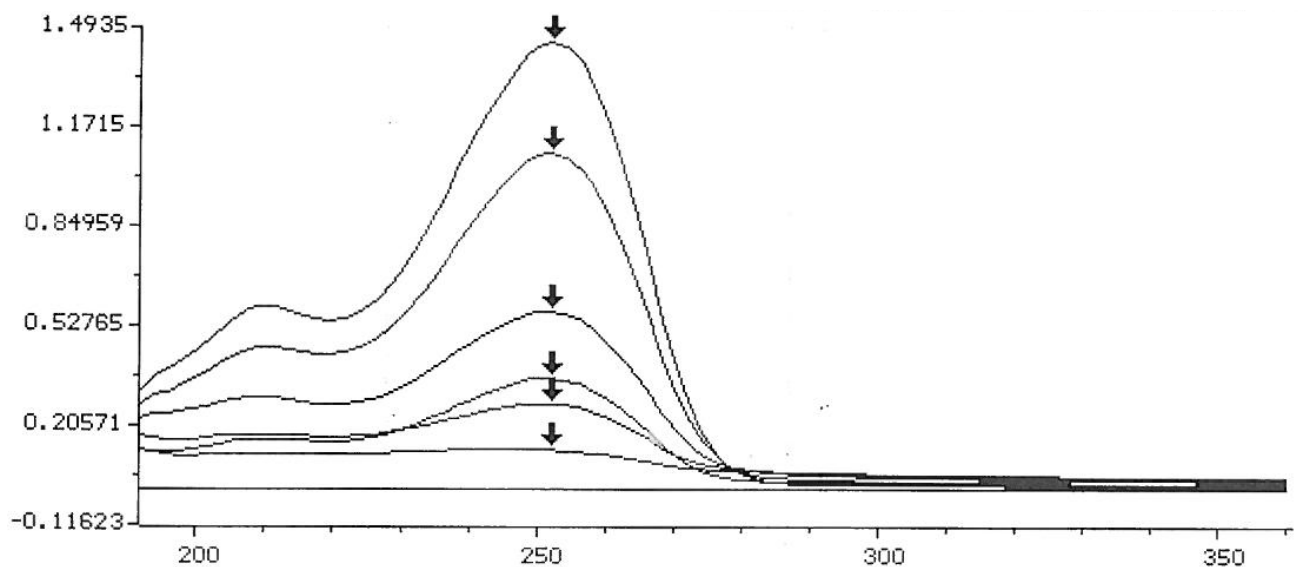


Рис. 4.2 Спектр поглинання РСЗ мерказолілу у буферному розчині рН 5,5

Калібрувальний графік залежності оптичної густини від концентрації мерказолілу у розчині при 252 нм, зображений на рис. 4.3.

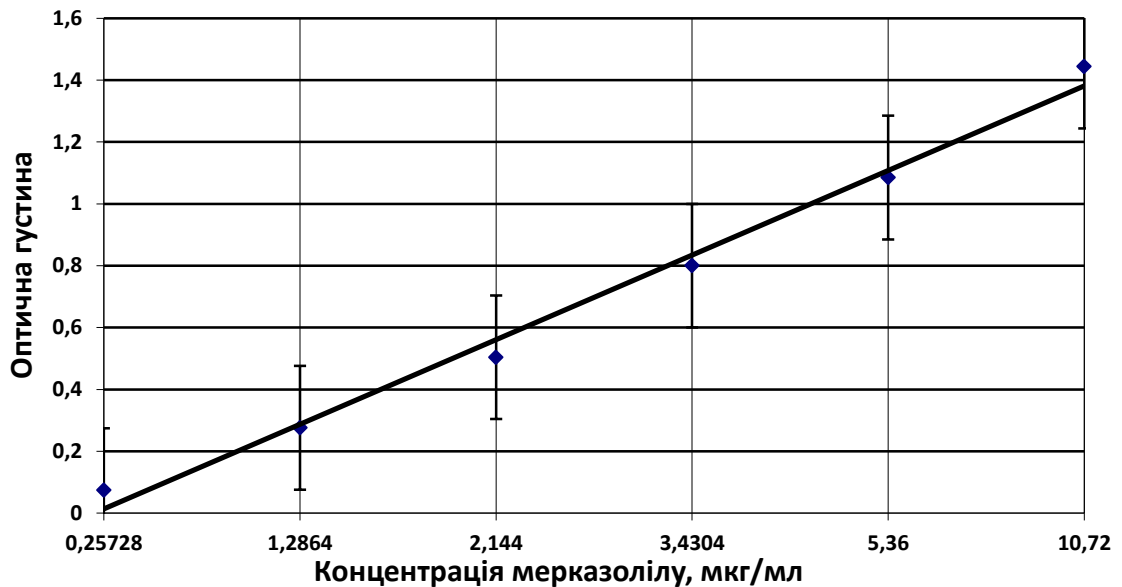


Рис. 4.3. Калібрувальний графік залежності оптичної густини від концентрації мерказолілу в буферному розчині рН 5,5

Як свідчать результати, залежність оптичної густини розчинів від концентрації мерказолілу має лінійний характер.

Таким чином, отримані дані засвідчують, що фосфатний буферний розчин рН 5,5 може бути використаний для вивчення динаміки вивільнення мерказолілу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях світла при проведенні біофармацевтичних досліджень ТТС з мерказолілом в умовах *in vitro* [15]. На розроблений спосіб кількісного визначення мерказолілу отримано патент України на корисну модель [26].

#### **4.2. Вивчення кінетики вивільнення мерказолілу *in vitro* з інноваційної ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»**

Перше дослідження в умовах *in vitro* для ТТС з мерказолілом проводили з використанням приладу Van Kel 7000 Dissolution Testing Station (США) згідно

методики ДФУ, яка наведена у главі 2. Сітка з наклейним зразком розміщалаь у комірки приладу, згідно рекомендацій методики. Для проведення експериментів, був використаний зразок ТТС «Тиреодерм-ТТС» та відповідний зразок ТТС плацебо. На рис. 4.4. та 4.5 представлені спектри поглинання зразків ТТС з мерказолілом та ТТС плацебо відповідно.

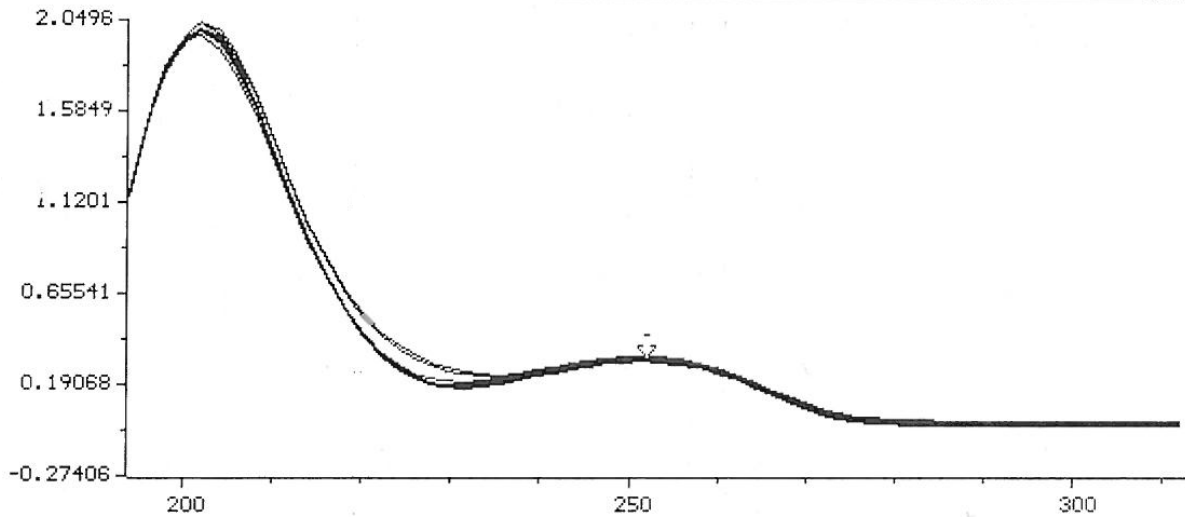


Рис. 4.4. Спектри поглинання зразку ТТС з мерказолілом

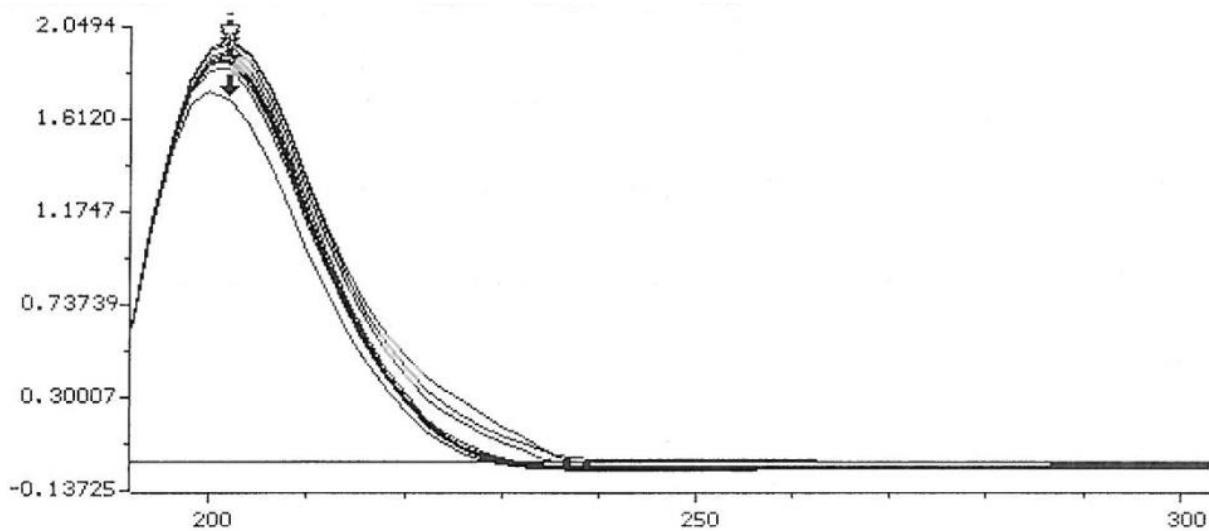


Рис. 4.5. Спектри поглинання зразку ТТС плацебо

Результати свідчать, що використана методика не підходить для вивчення ТТС з гідрофільною основою. Матрична композиція повністю розчиняється у буферному середовищі за перші 10 хв експерименту, що наглядно наведено на

обох рисунках.

Для проведення біофармацевтичного дослідження ТТС було досліджено методику ДФУ 1.2 п. 2.9.4., яка регламентує тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів., Однак, жодний із запропонованих способів кількісного визначення не підходив для складу ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» [18]. В результаті, був обраний модифікований метод (за результатами попередніх досліджень сектору ТТС ДП ДНЦЛЗ, м. Харків) [37], та детально наведений у главі 2.

Кількість АФІ в кожному зразку ТТС дорівнювала  $5,0 \pm 0,02$  мг, що дозволяє максимально наблизити концентрацію мерказолілу у трансдермальній системі до еквівалентної разовому прийому таблетки вмістом мерказолілу 5,0 мг. Як було зазначено вище, таблетки Мерказоліл-Здоров'я вітчизняного виробництва були обрані для порівняння кінетики вивільнення зі складом Тиреодерм-ТТС. У якості приймаючого середовища нами були використані вода очищена та фосфатний буферний розчин рН 5,5.

В таблиці 4.3 наведені результати дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з таблеток Мерказоліл-Здоров'я.

*Таблиця 4.3*

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

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Концентрація мерказолілу, який вивільнився, %
1	2	3
1	0,29103	21
5	0,48532	34,98
8	0,64658	46,54
15	0,85474	61,4
20	0,98940	70,98

продовження табл. 4.3

1	2	3
30	1,1847	84,78
40	1,3443	95,99
45	1,3574	96,90
60	1,4114	100,05

Примітка: кількість вимірювань  $n=5$   $P=0,95$

Як свідчать результати, наведені на таблиці 1, 96 % мерказолілу вивільняється через 40 хв від початку експерименту. В період від 40 до 60 хв таблетки повністю вивільняють мерказоліл.

На рисунку 4.6 наведений зразок зі спектрами поглинання мерказолілу біофармацевтичного дослідження препарату «Мерказоліл-Здоров'я».

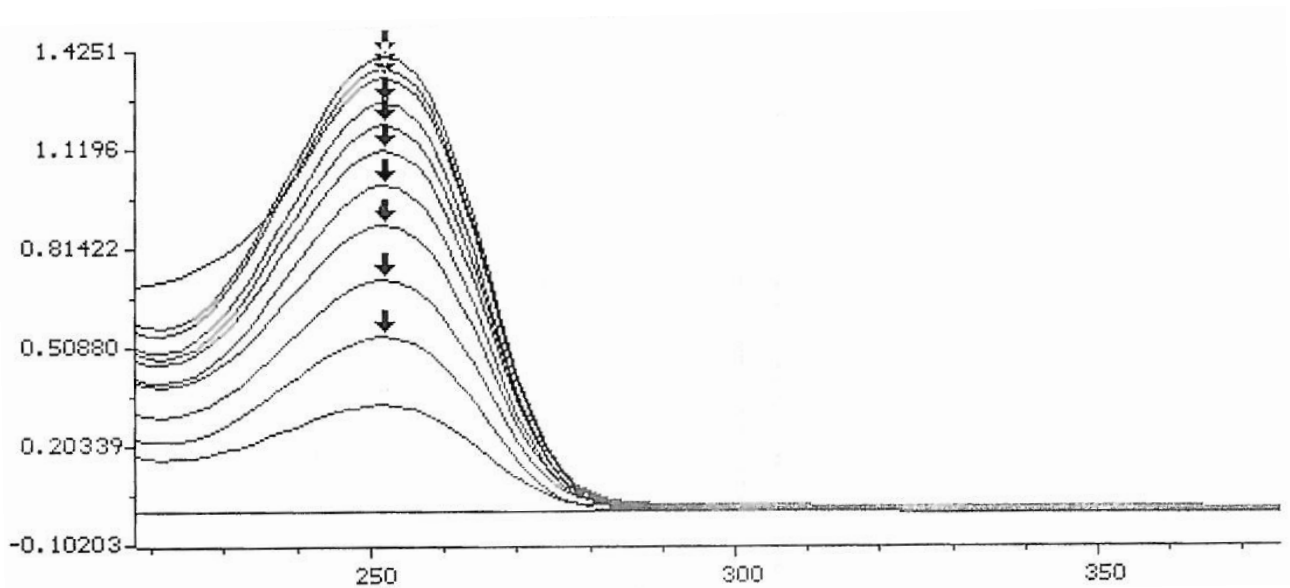


Рис. 4.6 Зразок спектрів поглинання мерказолілу, що вивільнився з препарату «Мерказоліл-Здоров'я»

Кінетика вивільнення мерказолілу з трансдермальної системи має принципово інший характер. У таблиці 4.4 наводяться результати біофармацевтичного дослідження зразків ТТС з мерказолілом при використанні у якості середовища води очищеної.

Таблиця 4.4

**Кінетика вивільнення мерказолілу з ТТС у воду очищену**

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Концентрація мерказолілу, який вивільнився, %
1	0,3821	30,86
2	0,51459	41,62
3	0,63626	51,38
4	0,80351	64,46
5	0,86446	69,62
6	0,92319	74,28
7	1,0079	80,97
8	1,0364	83,25
9	1,0438	83,82
10	1,0558	84,76
11	1,0812	86,73
12	1,1526	92,15
13	1,1647	93,20
14	1,1712	93,73
15	1,1968	95,70
20	1,2617	100,65

Примітка: кількість вимірювань  $n=5$   $R=0,95$

Результати таблиці свідчать, що використання води очищеної у якості середовища негативно впливає на процес проведення експерименту. За 20 хв мерказоліл повністю вийшов з системи. На нашу думку, це пов'язано з частковим розчиненням основи при незначному контакті з середовищем.

На рисунках 4.7 та 4.8 графічно наведені зразки спектрів поглинання вивільненого мерказолілу з 1-й по 10-ту хв та зразки спектрів поглинання з 10-ої по 20-ту хв відповідно.

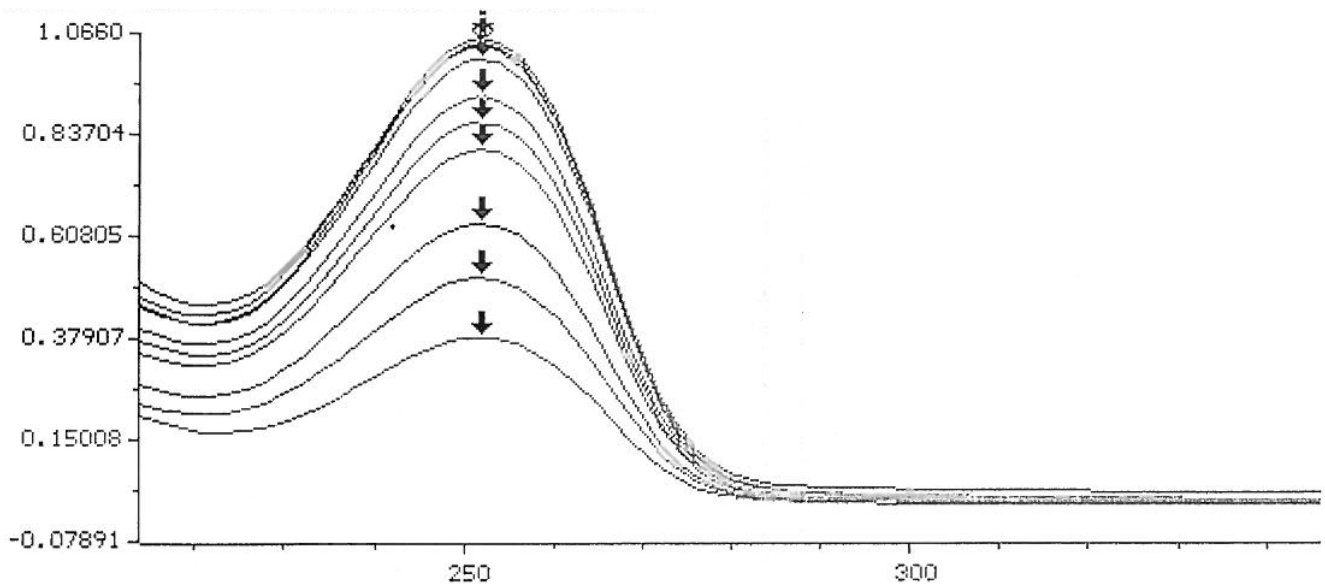


Рис. 4.7 Зразок спектрів поглинання мерказолілу, що вивільнився з ТТС «Тіреодерм-ТТС» у воду очищену (1-10 хв)

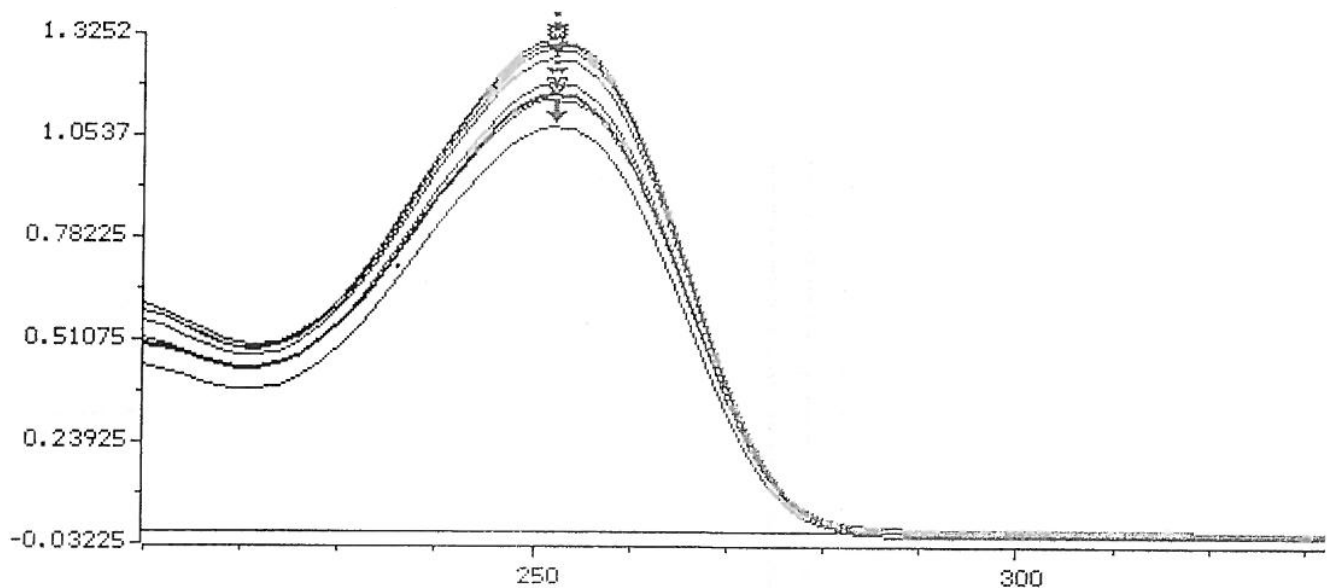


Рис. 4.8 Зразок спектрів поглинання мерказолілу, що вивільнився з ТТС «Тіреодерм-ТТС» у воду очищену (10 – 20 хв)

Натомість, кінетика вивільнення мерказолілу з ТТС у фосфатний буферний розчин рН 5,5 має виражений пролонгований характер. В таблиці 4.5 наведені результати *in vitro* дослідження ТТС з мерказолілом.

Таблиця 4.5

**Кінетика вивільнення мерказолілу з ТТС у фосфатний буферний розчин**

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Концентрація мерказолілу, який вивільнився, %
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

Примітка: кількість вимірювань n=5 P=0,95

Аналіз результатів, наведених на таблиці 4.5, 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 уповільнюється, а через 20 годин від початку експерименту концентрація мерказолілу у середовищі розчинення складає 100 %.

Порівнюючи з відповідним дослідженням препарату «Мерказоліл-Здоров'я», можна констатувати, що відповідний результат в таблетках спостерігається вже приблизно через 1 годину [18].



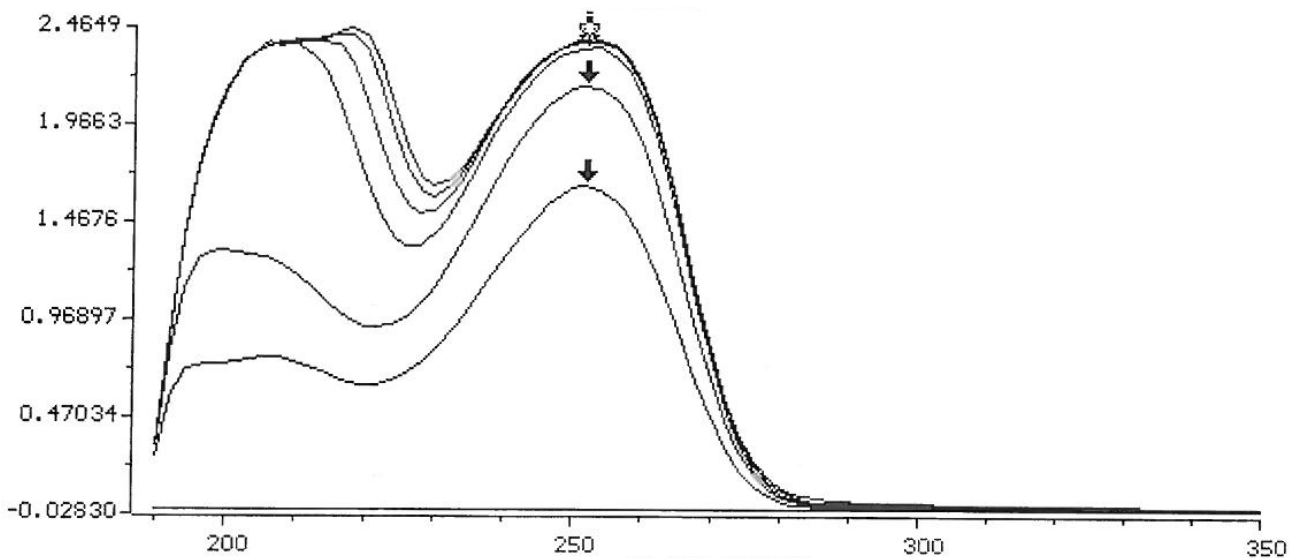


Рис. 4.9. Зразок спектрів поглинання мерказолілу, що вивільнився з ТТС «Тиреодерм-ТТС» у фосфатний буферний розчин (10-170 хв)

На рисунку 4.9 схематично показаний спектр поглинання одного з досліджуваних зразків ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС». Схематично відмінність у кінетиці вивільнення з обох лікарських форм наведена на рисунку 4.10.

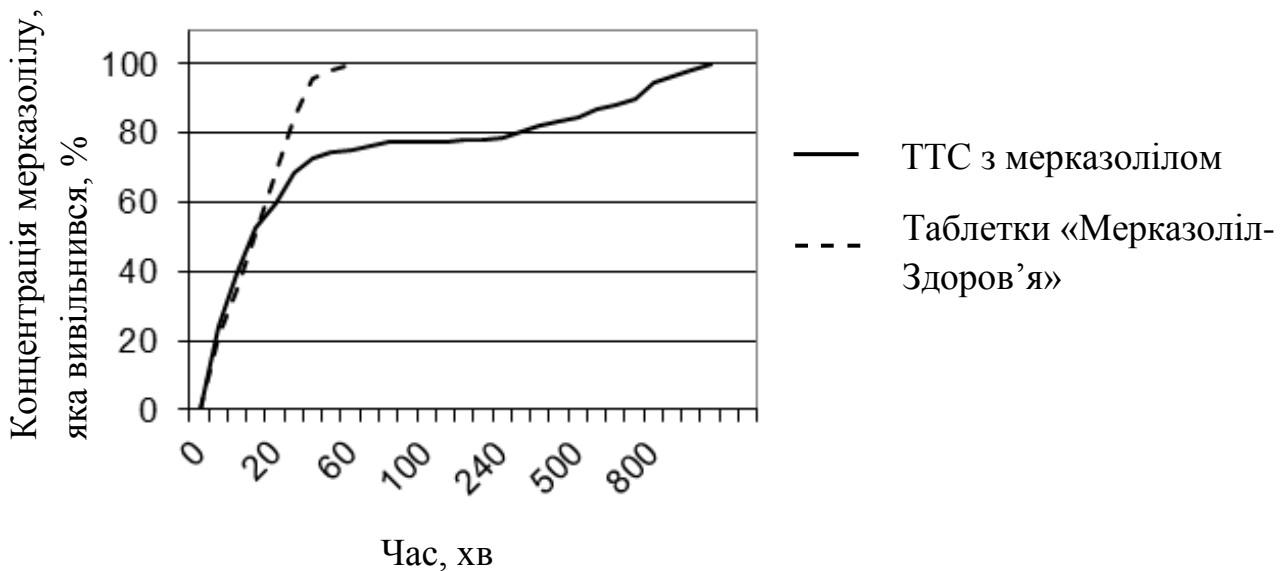


Рисунок 4.10. Схематичне порівняння кінетики вивільнення мерказолілу з ТТС у фосфатний буферний розчин та таблеток Мерказоліл-Здоров'я у воду очищену. За матеріалами розділу опубліковані роботи [15, 18, 26, 122].

## ВИСНОВКИ

1. 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. На методику отримано патент на корисну модель.

2. 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.

## ЗАГАЛЬНІ 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 «Тиродерм-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 загальноживаних 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 задо-

вольняють 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  $5 \times 5$  см із загальною площею  $25 \text{ см}^2$ . 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 ( $20 \text{ мг}$ ), вирахована мінімальна необхідна концентрація АФІ у  $100 \text{ г}$  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 ПВП<sub>360</sub> та ПВП<sub>12,5</sub> 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  $300 \text{ мкм}$ , обрано підкладку системи – плівку поліетилентерефталатну.

6. Вперше для проведення біофармацевтичного дослідження ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» розроблено та запропоновано методикку 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  $1200 \text{ хв}$ , 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  $(25 \pm 2)$  °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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sara Farahmand. Transdermal drug pharmacokinetics in man: Interindividual variability and partial prediction / Sara Farahmand, Howard I. Maibach // *Int. J. Pharm.* – 2009. – № 367 – P. 1–15.
2. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов / И. А. Кравченко – Одесса: Астропринт, 2001. – 166 с.
3. Transdermal and Topical Drug Delivery / A. C. Williams – London: Pharmaceutical Press, 2003. – P. 178–187.
4. Львова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы / Л. В. Львова // *Провизор.* – 2004. – № 17. – С. 26–29.
5. Васильев А. Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А. Е. Васильев, И. И. Краснюк и др. // *Хим. – фармац. журнал.* – 2001. – Т 35, № 11. - С. 29–42.
6. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Х. : РИРЕГ, 1996. – 784 с.
7. Тохмахчи, В. Н. Трансдермальные терапевтические системы на основе полимерной гидрофильной матрицы : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01, 15.00.02 : защищена 19.05.2008 / Тохмахчи Виктория Николаевна. – М., 2008. – 255 с.
8. Буцька В. Є. Фармакокінетичні аспекти функціонування трансдермальних терапевтичних систем (огляд) / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, В. А. Загорій // *Зб. наук. пр. співр. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* – 2009. – Вип. 19, кн. 1. – С. 320–325.
9. Basavaraj K. Nanjwadea. Dendrimers: Emerging polymers for drug-delivery systems / Basavaraj K. Nanjwadea, Hiren M. Bechraa, Ganesh K. Derkara, F.V. Manvia, Veerendra K. Nanjwade // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2009. – № 38. – P. 185–196.
10. Klajnert B. Dendrimers: properties and applications / B. Klajnert, M.

Bryszewska // *Acta Biochim Pol.* – 2001. – № 48 – P. 199–208.

11. Boas U. Dendrimers in drug research. / U. Boas, H. Heegaard. // *Chem. Soc. Rev.* – 2004. – № 33. – P. 43–63.

12. Leila N. Hassani. Auto-associative amphiphilic polysaccharides as drug delivery systems. / Leila N. Hassani, Frederic Hendra, Kawthar Bouchemal // *Drug Discov Today.* – 2012. – № 17, № 11/12 – P. 608–614.

13. Ратушный С. В. Разработка и исследование инновационного лекарственного препарата с мерказолилом в виде трансдермальной терапевтической системы / С. В. Ратушный, В. Е. Буцька // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорской ГФА.* – 2012. – Вып. 67. – С. 191–192.

14. Буцька В. Є. Розробка складу та технології трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитєєва // *Фармацевтичний часопис.* – 2012. – №2. – С. 64–67.

15. Буцька В. Є. Розроблення методу кількісного аналізу мерказолілу у трансдермальній терапевтичній системі / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитєєва, О. І. Голембіовська // *Фармац. журн.* – 2012. – № 3. – С. 55–59.

16. Boas U. Dendrimers in Medicine and Biotechnology / U. Boas, J. B. Christensen, P. M. H. Heegaard – Cambridge : New Molecular Tools. Royal Society of Chemistry, 2006. – 190 p.

17. Satija J. Pharmaceutical and biomedical potential of surface engineered dendrimers. / J. Satija, U. Gupta, N. K. Jain // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst* – 2007. – № 24 – P. 257–306.

18. Буцька В. Є. Наукове обґрунтування кінетики вивільнення мерказолілу *in vitro* з інноваційної трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиродерм-ТТС» / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитєєва, О. І. Голембіовська // *Фармац. журн.* – 2012. – № 4. – С. 68–72.

19. Charles S Asbill. Percutaneous penetration enhancers: local versus

transdermal activity / Charles S Asbill, Bozena B. Michniak // Pharm. Sci. Technol. Today – 2000. – Vol 3., № 1 – P. 36–41.

20. Jakasa I. Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers / I. Jakasa, N. Mohammadi, J. Kruse, S. Kezic // Int. Arch. Occup. Environ. Health – 2004. – № 77, №2 – P. 79–84.

21. Korinth, G., Jakasa, I., Wellner, T., Kezic, S., Kruse, J., Schaller, K.H. Percutaneous absorption and metabolism of 2-butoxyethanol in human volunteers / G. Korinth, I. Jakasa, T. Wellner, S. Kezic, J. Kruse, K. H. Schaller // Toxicol. Lett. – 2007. – № 170. – P. 97–103.

22. Oh S. Y. The effect of ethanol on the simultaneous transport and metabolism of methyl p-hydroxybenzoate in excised skin of Yucatan micropig / S. Y. Oh, M. Fujii, Y. Takeda, K. Yoda, N. Utoguchi, M. Matsumoto, Y. Watanabe // Int. J. Pharm. – 2002. – № 236 – P. 35–42.

23. Walters K. A. The structure and function of skin. In: K. A. Walters (ed.) Dermatological and Transdermal Formulations – New York : Marcel Dekker, 2002 – P. 1–40.

24. Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods / D.W. Hobson (Ed.) – London : CRC Press, 1991. – 656 p.

25. Пат. 69543 Україна, МПК C08L 39/00 A61K 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 ім. П.Л. Шупика. – № u201201131; заявл. 03.02.2012; опубл. 25.04.2012, Бюл. №8, 2014 р.

26. Пат. 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 ім. П. Л. Шупика - № u201208050; заявл. 02.07.2012; опубл. 25.10.2012, Бюл №20, 2012р.



27. 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.

28. Janssen, Duragesic (fentanyl transdermal system) full prescribing information – Titusville, NJ, May 2003.

29. Jacob S. W. Structure and Function of Man - 2-nd ed. / S. W. Jacob, C. A. Francone – Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1970. – P. 55–60.

30. 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.

31. Ратушний С. В. Перспективи розробки нової трансдермальної терапевтичної 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.

32. 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.

33. Ратушний С. В. Удосконалення складу інноваційного лікарського засобу у вигляді трансдермальної терапевтичної системи для ендокринологічної

практиці / 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.

34. Aarti N. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function / N. Aarti, N. K. Yogeshvar, H. G. Richard // *Pharm Sci Technol To.* – 2000. – № 3, № 9 – P. 318–326.

35. Nagappagari Madhuri. Transdermal Drug Delivery System. A review / Nagappagari Madhuri, E. Bhargav, Anand manne, et al. // *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* – 2013. – № 3, Issue 1 – P. 170–186.

36. *European Pharmacopoeia (7-th edition).* – Council of Europe, Strasbourg, 2011. – 2416 p.

37. Шитєєва Т. О. Розробка складу і стандартизація виробництва трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії «Диклодерм» : Дис. ... канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 захищ. 21.12.2004 : затверджена 15.05.2005 / Шитєєва Тетяна Олексіївна – Х., 2004. – 170 с.

38. 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. пр. співр. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* – 2010. – Вип. 16, кн. 1. – С. 590–595.

39. Митник З. М. Стан ендокринологічної служби України в 2007 р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / З. М. Митник, М. П. Жданова, З. Г. Крушинська та ін. // *Международный эндокринологический журнал.* – 2008. – № 3 (15). – С. 8–15.

40. Макар Р. Д. Захворювання щитоподібної залози в похилому віці: особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування / Р. Д. Макар, О. Р. Макар // *Международный эндокринологический журнал* – 2007. – № 6 (12) – С. 9–17.

41. Прилуцкий А. С. Частота заболеваний щитовидной железы в Донецком регионе / А. С. Прилуцкий, В. П. Касярум, А. А. Бахтиярова, О. М. Куш и др. // Международный эндокринологический журнал – 2009. – № 3 (21) – С. 11–21.
42. Fadeyev V. Clinical aspects of thyroid disorders in the elderly / V. Fadeyev // Thyroid Int. – 2007. – № 3. – P. 3–15.
43. Regina Castro M. Заболевания щитовидной железы / Regina Castro M., Hossein Gharib // Новости медицины и фармации – 2009. – № 1–2 – С. 18–21.
44. Компендиум 2011 – лекарственные препараты (в двух томах) / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова – К. : МОРИОН, 2011. – 2224 с.
45. Львова Л. В. Эндокринная патология меняет обличье / Л. В. Львова // Провизор – 2000. – № 9 – С. 27–30.
46. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М. : АстраФармСервис, 2009. – 1554 с.
47. 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.
48. Ратушний С. В. Розробка складу та оптимізація технології полімерної композиції трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, І. А. Єгоров, Т. О. Шитєєва, А. А. Асланьянц // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 60–63.
49. Anubhav Arora. Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better / Anubhav Arora, Edward Kisak, Pankaj Karande, John Newsam, Samir Mitragotri // J. Controlled Release. – 2010. – № 144. – P. 175–180.

50. Ратушний С. В. Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька, Т. О. Шитєєва // Фармац. журн. – 2012. – №1. – С. 68–72.

51. Anna M. Wokovich. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute / Anna M. Wokovich, Suneela Prodduturi, William H. Doub, Ajaz S. Hussain, Lucinda F. Buhse // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2006. – № 64. – P. 1–8.

52. Eva Gutschke. 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 // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2010. – № 75. – P. 399–404.

53. Piyush Jain. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches / Piyush Jain, Ajay K. Banga // Int. J. Pharm. – 2010. – № 394. – P. 68–74.

54. Qiuxi Fan. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane / Qiuxi Fan, Kamalesh K. Sirkar, Bozena Michniak // J. Membr. Sci. – 2008. – № 321. – P. 240–249.

55. Xiaoping Zhan. A new poly(2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate, 4-hydroxybutyl acrylate, diethyl maleate) membrane controlled clonidine linear release in the transdermal drug delivery system / Xiaoping Zhan, Sijing Chen, Guochun Tang, Zhenmin Mao // Eur. Polym. J. – 2007. – № 43. – P. 1588–1594.

56. Yasuko Obata. A statistical approach to the development of a transdermal delivery system for ondansetron / Yasuko Obata, Yuriko Ashitakaa, Shingo Kikuchia, Koichi Isowab, Kozo Takayamaa // International Int. J. Pharm. – 2010. – 399. – P. 87–93.

57. Magnusson B.M. Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement / B. M. Magnusson, K. A. Walters, M. S. Roberts // Adv. Drug Delivery Rev. – 2001. – № 50 – P. 205–227.

58. Mills P. C. Transdermal drug delivery: Basic principles for the veterinarian / P. C. Mills, S. E. Cross // *Vet. J.* – 2006. – № 172 – P. 218–233.
59. Haberland A. The impact of skin viability on drug metabolism and permeation – BSA toxicity on primary keratinocytes / A. Haberland, S. Schreiber // *Toxicol. In Vitro.* – 2006. – № 20 – P. 347–354.
60. Connie Cheung. Cinnamic compound metabolism in human skin and the role metabolism may play in determining relative sensitization potency / Connie Cheung, A. M. Sharon // *J. Dermatol. Sci.* – 2003. – № 31 – 9–19.
61. Smith S. K. Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde and cinnamic alcohol / S. K. Smith, S. A. Moore E. N. Elahi // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2000. – № 68, № 3 – P. 189–199.
62. Camilla K Smith. High-performance liquid chromatography method for the quantification of non-radiolabelled cinnamic compounds in analytes derived from human skin absorption and metabolism experiments / Camilla K Smith, Connie Cheung, Eiram N Elahi, Sharon A.M Hotchkiss // *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* – 2001. – № 758, № 2 – P. 249–264.
63. Xiaojuan Wang. Characterization of mimetic lipid mixtures of statum corneum / Xiaojuan Wang, Masaki Ujihara, Toyoko Imae, Akira Ishikubo // *Colloid Surface B.* – 2010 – № 78 – P. 92–100.
64. Fanny Knorr. Follicular transport route – Research progress and future perspectives / Fanny Knorr, Jurgen Lademann, Alexa Patzelt, Wolfram Sterry et. al // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2009 – № 71 – P. 173–180.
65. Essa E. A. Human skin sandwich for assessing shunt route penetration during passive and iontophoretic drug and liposome delivery / E. A. Essa, M. C. Bonner, B. W. Barry // *J Pharm Pharmacol* – 2002 – № 54 – P. 1481–1490.
66. Bouwstra G. New aspects of the skin barrier organization / G. Bouwstra G. Pilgram, H. Gooris, M. Ponc Koerten // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2001 – 4 (suppl. 1) – P. 52–62.

67. Hadgraft J. Modulation of the barrier function of the skin / J. Hadgraft // *Skin Pharmacol Physiol* – 2001 – № 14 (Suppl 1) – P. 72–81.
68. McAllister D. V. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies / D. V. McAllister, P. M. Wang, S. P. Davis, J. H. Park, P. J. Canatella, M. G. Allen, M. R. Prausnitz // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003 – № 100 – P. 13755–13760.
69. [www.fda.gov/cvm/FOI](http://www.fda.gov/cvm/FOI).
70. Grond S. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl / S. Grond, L. Radbruch, K. A. Lehmann // *Clin Pharmacokinet* – 2000 – № 38 – P. 59–89.
71. Solassol I. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients / I. Solassol, L. Caumette, F. Bressolle, F. Garcia, S. Thézenas, C. Astre, S. Culine, R. Coulouma, F. Pinguet // *Oncol Rep* – 2005 – № 14 – P. 1029–1036.
72. Azzaro A. J. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline following treatment of healthy subjects with the selegiline transdermal system (6 mg/24 h): a comparison with oral selegiline capsules / A. J. Azzaro, J. Ziemniak, E. Kemper, B. J. Campbell, C. VanDenBerg // *J Clin Pharmacol* – 2007 – № 47 – P. 1256–1267.
73. Schwartz J. B. The influence of sex on pharmacokinetics / J. B. Schwartz // *Clin Pharmacokinet* – 2003 – № 42 – P. 107–121.
74. Tanasait Ngawhirunpat. Comparison of skin transport and metabolism of ethyl nicotinate in various species / Ngawhirunpat Tanasait, Opanasopit Praneet, Prakongpan Sompol // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2004 – № 58 – P. 645–651.
75. Hanson K. M. Two-Photon Fluorescence Lifetime Imaging of the Skin Stratum Corneum pH Gradient. / K. M. Hanson, M. J. Behne, N. P. Barry et al. // *Biophysical J.* – 2002. – № 83 – P. 1682–1690.
76. Heike Wagner. pH profiles in human skin: influence of two in vitro test

systems for drug delivery testing / Heike Wagner, Karl-Heinz Kostka, Claus-Michael Lehr, Ulrich F. Schaefer // *Eur. J. Pharm. Biopharm* – 2003 – № 55 – P. 57–65.

77. Jean-Pierre Raynaud. Adhesiveness of a new testosterone-in-adhesive matrix patch after extreme conditions / Marie Auges, Laurent Liorzou, Virginie Turlier, Christophe Lauze // *Int. J. Pharm* – 2009 – № 375 – P. 28–32.

78. Chik Z. Pharmacokinetics of a new testosterone transdermal delivery system. TDS-testosterone in healthy males / Z. Chik, A. Johnston, A. Tucker, S. L. Chew, L. Mickaels, C. Alam // *Brit J Clin Pharmacol* – 2005 – № 10 – P. 1–5.

79. Raynaud J. P. Pharmacokinetic study of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every two days to hypogonadal men. / J. P. Raynaud, A. Aumonier, V. Guanlano, D. Betea, A. Beckers // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008a – № 109 – P. 177–184.

80. Raynaud J. P. Efficacy and safety of a new Testosterone-in-adhesive matrix patch applied every two days for one year to hypogonadal men / J. P. Raynaud, J. J. Legros, J. Rollet, M. Augès, et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008b – № 109 – P. 168–176.

81. Padula C. Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery / C. Padula, S. Nicoli V. Aversa, P. Colombo, F. Falson, et al. // *Eur. J. Dermatol.* – 2007 – № 17 – P. 309–312.

82. Wolinsky J. B. Therapeutic and diagnostic applications of dendrimers for cancer treatment / J. B. Wolinsky, M. W. Grinstaff // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2008 – № 60 – P. 1037–1055.

83. Tomalia D. A. Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging / D. A. Tomalia, L. A. Reyna, S. Svenson // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007 – № 35 – P. 61–67.

84. Cheng Y. Dendrimers as drug carriers: applications in different routes of drug administration / Y. Cheng, X. Zhenhua, M. Minglu, X. Tongwen // *J. Pharm Sci.* – 2008 – № 97 – P. 123–143.

85. Zadymova N. M. Colloidochemical aspects of transdermal drug delivery (review) / N. M. Zadymova // *Colloid Journal* – 2013 – № 75, №5 – P. 491–503.
86. Svenson S. Dendrimers in biomedical applications-reflections on the field. / S. Svenson, D. A. Tomalia // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2005 – № 57 – P. 2106–2129.
87. Cheng Y. Transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediated by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers. / Y. Cheng, N. Man, T. Xu, R. Fu et al. // *J. Pharm Sci.* – 2007 – № 96 – P. 595–602.
88. Chauhan A.S. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. / A. S. Chauhan, S. Sridevi, K. B. Chalasani, A. K. Jain // *J. Controlled Release* – 2003 – № 90 – P. 335–343.
89. Melero A. Nortriptyline for smoking cessation: Release and human skin diffusion from patches. // A. Melero, T. M. Garrigues, M. Alósa, K. H. Kostkac, et al. // *Int. J. Pharm.* – 2009 – № 378 – P. 101–107.
90. Melero A. Nortriptyline Hydrochloride skin absorption: development of a transdermal patch. / A. Melero, T. M. Garrigues, P. Almudever, A. Martin-Villodre, et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2008 – № 69 – P. 588–596.
91. Grassi M. Understanding Drug Release and Absorption Mechanisms. A Physical and Mathematical Approach / M. Grassi, R. Lapasin, I. Colombo – Boca Raton: CRC Press, 2006 – 650 p.
92. Jacobi U. Comparison of four different in vitro systems to study the reservoir capacity of the stratum corneum. / U. Jacobi, H. Taube, U. F. Schaefer et al. // *J. Controlled Release* – 2005 – № 103 – P. 61–71.
93. Morris A. P. Skin permeation and ex vivo skin metabolism of o-acyl haloperidol ester prodrugs. / A. P. Morris, K. R. Brain, C. M. Heard // *Int. J. Pharm.* – 2009 – № 367 – P. 44–50.
94. Williams A.C. Penetration enhancers. / A. C. Williams, B. W. Barry / *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2004 – № 56 – P. 603–618.



95. Hadgraft J. Skin permeation: the years of enlightenment / J. Hadgraft, M. E. Lane / *Int J Pharm.* – 2005 – № 23, № 305 – P. 2–12.
96. Prausnitz M. R., Langer R. Transdermal drug delivery / M. R. Prausnitz, R. Langer // *Nat. Biotechnol.* – 2008 – № 26 – P. 1261–1268.
97. Santos P. Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery / P. Santos, A. C. Watkinson, J. Hadgraft, M. E. Lane. // *Skin Pharmacol. Physiol.* – 2008 – № 21 – P. 246–259.
98. Sebastian Björklund. A water gradient can be used to regulate drug transport across skin. / Sebastian Björklund, Johan Engblom, Krister Thuresson, Emma Sparr // *J. Controlled Release* – 2010 – № 143 – P. 191–200.
99. Hadgraft J. Skin permeation: the years of enlightenment / J. Hadgraft, M. E. Lane // *Int. J. Pharm.* – 2005 – № 305 – P. 2–12.
100. Bouwstra J. A. The skin barrier in healthy and diseased state / J. A. Bouwstra, M. Ponc // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – № 1758. – P. 2080–2095.
101. Mikolaj Milewski. In vitro permeation of a pegylated naltrexone prodrug across microneedle-treated skin. / Mikolaj Milewski, Thirupathi Reddy Yerramreddy, Priyanka Ghosh, Peter A. Crooks, Audra L. Stinchcomb. // *J. Controlled Release* – 2010 – № 146 – P. 37–44.
102. Ghada M. El Zaafarany. Role of edge activators and surface charge in developing ultradeformable vesicles with enhanced skin delivery. / Ghada M. El Zaafarany, Gehanne A. S. Awad, Samar M. Holayel, et al. // *Int. J. Pharm.* – 2010 – № 397 – P. 164–172.
103. Hu T. Xenobiotic metabolism gene expression in the EpiDerm™ in vitro 3D human epidermis model compared to human skin. / T. Hu, Z. S. Khambatta, P. J. Hayden, J. Bolmarcich et al. // *Toxicol In Vitro* – 2010 – № 24 – P. 1450–1463.
104. Gibbs S. Xenobiotic metabolism in human skin and 3D human skin reconstructs: a review. / S. Gibbs, J. J. van de Sandt, H. F. Merk, D. J. Lockley, et al. // *Curr Drug Metab* – 2007 – № 8 – P. 758–772.

105. Schafer-Korting M. Reconstructed human epidermis for skin absorption testing: results of the German prevalidation study. / M. Schafer-Korting, U. Bock, A. Gamer et al. *Altern Lab Anim* – 2006 – № 34 – P. 283–294.

106. Matthew J. Traynor. Metabolism of butoxyethanol in excised human skin in vitro. / Matthew J. Traynor, Simon C. Wilkinson, Faith M. Williams. // *Toxicol. Lett.* – 2008 – № 177 – P.151–155.

107. Matthew J. Traynor. Influence of water on the transdermal absorption of some glycol ethers. / Matthew J. Traynor, S. C. Wilkinson, F. M. Williams // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2007 – № 218 (2) – P. 128–134.

108. Amnon C. Sintova. Percutaneous penetration and skin metabolism of ethylsalicylate-containing agent, TU-2100: in-vitro and in-vivo evaluation in guinea pigs. / Amnon C. Sintova, Clara Behar-Canettia, Yeshayahu Friedmanb, Dov Tamarkinb // *J. Controlled Release* – 2002 – № 79 – P. 113–122.

109. Roberts M. S. Skin transport. In: Walters, K.A. (Ed.), *Dermatological and Transdermal Formulations.* / M. S. Roberts, S. E. Cross, M. A. Pellett. New York: Marcel Dekker, 2002 – pp. 89–196.

110. Qiao G. L. Effects of anatomical site and occlusion on the percutaneous absorption and residue pattern of 2,6-[ring-14C]parathion in vivo in pigs. / G. L. Qiao, S. K. Chang, J. E. Riviere. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1993 – № 122 – P. 131–138.

111. Qiao G. L. Significant effects of application site and occlusion on the pharmacokinetics of cutaneous penetration and biotransformation of parathion in vivo in swine. / G. L. Qiao, J. E. Riviere. // *J Pharm Sci.* – 1995 – № 84 – P. 425–432.

112. Mills P. C. The effect of region of application on absorption of ethanol and hexanol through canine skin. / P. C. Mills, B. M. Magnusson, S. E. Cross // *Res. Vet. Sci.* – 2004 – № 76 – P. 37–41.

113. Mills P. C. The effects of vehicle and region of application on absorption of hydrocortisone through canine skin. / P. C. Mills, B. M. Magnusson, C. E. Cross. //

Am. J. Vet. Res. – 2005 – № 66 – P. 43–47.

114. Mills P. C. The effects of vehicle and region of application on in vitro penetration of testosterone through canine skin. / P. C. Mills, B. M. Magnusson, S. E. Cross // Vet. J. – 2005 – № 171 (2) – P. 276–280.

115. Mills P. C. Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl from patches placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs. / P. C. Mills, B. M. Magnusson, S. E. Cross. // Am. J. Vet. Res. – 2004 – № 65 – P. 1697–1700.

116. Macklin M. D. Immunization of pigs with a particle-mediated DNA vaccine to influenza A virus protects against challenge with homologous virus. / M. D. Macklin, D. McCabe, M. W. McGregor, V. Neumann, et al. // J. Virol. – 1998 – № 72 – P. 1491–1496.

117. Braun R. P. Particle-mediated DNA immunization of cattle confers long-lasting immunity against bovine herpesvirus-1. / R. P. Braun, L. A. Babiuk, B. I. Loefer, H. van Drunen Littel-van de // J. Virol. – 1999 – № 265 – P. 46–56.

118. Keller E. T. In vivo particle-mediated cytokine gene transfer into canine oral mucosa and epidermis. / E. T. Keller, J. K. Burkholder, F. Shi, T. D. Pugh et al. // Gene Therapy – 1996 – № 3 – P. 186–191.

119. Koji Yamaguchi. Skin permeation and metabolism of a new antipsoriatic vitamin D3 analogue of structure 16-en-22-oxa-24-carboalkoxide with low calcemic effect. / Koji Yamaguchi, Keiichi Morita, Tetsuya Mitsui, Yoshinori Aso, et al. // Int. J. Pharm. – 2008 – № 353 – P. 105–112.

120. Goebel C. Skin metabolism of aminophenols: Human keratinocytes as a suitable in vitro model to qualitatively predict the dermal transformation of 4-amino-2-hydroxytoluene in vivo. / C. Goebel, N. J. Hewitt, G. Kunze, M. Wenker, et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009 – № 235 – P. 114–123.

121. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) – 2004. OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Section 4, Health Effects, Number

427: "Percutaneous Absorption: In Vivo Method". adopted April 13.

122. 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.

123. Lim P. F. C. Limonene GP1/PG organogel as a vehicle in transdermal delivery of haloperidol. / P. F. C. Lim, X. Y. Liu, L. Kang, P. C. L. Ho, et al. // Int. J. Pharm. – 2006 – № 311 – P. 157–164.

124. Пат. 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 ім. П.Л. Шупика. - № а201206937; заявл. 06.06.2012; опубл. 25.03.2014, Бюл. №6.

125. Lee M. Transdermal patches: high risk for error? / M. Lee, J. Phillips // Drug Top. – 2002 – № 1 – P. 54–55.

126. Qvist M. H. Release of chemical penetration enhancers from drug-in-adhesive transdermal patches / M. H. Qvist, U. Hoeck, B. Kreilgaard, F. Madsen, S. Frokjaer // Int. J. Pharm. – 2002 – № 231 – P. 253–263.

127. Minghetti P. Design of a new water-soluble pressure-sensitive adhesive for patch preparatio / Minghetti P., Cilurzo F., Tosi L., Casiraghi A., Montanari L. // AAPS PharmSciTech – 2003 – Vol 4 (1), Article 8. – P. 45–52.

128. Ashburn M. A. The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat / M. A. Ashburn, L. L. Ogden, J. Zhang, G. Love, S. V. Basta // J.Pain. – 2003 – №4 (6) – P. 291–297.

129. Larsen R. H. Dermal penetration of fentanyl: inter- and intraindividual variations / R. H. Larsen, F. Nielsen, J. A. Sørensen, J. B. Nielsen // Pharmacol. Toxicol. – 2003 – № 93 – P. 244–248.

130. Kim J. H. Effect of additives on the crystallization and the permeation of ketiopropfen from adhesive matrix / J. H. Kim, H. K. Choi // *Int. J. Pharm.* – 2002 – № 236 – P. 81–85.
131. Berlex Climara (estradiol transdermal system) prescribing information. Montville, NJ, March 2004.
132. Watson Pharma Inc., Alora (estradiol transdermal system) prescribing information, Corona, CA, May 2005.
133. Beat Müller. Permeation, metabolism and site of action concentration of nicotinic acid derivatives in human skin. Correlation with topical pharmacological effect. / Beat Müller, Marlis Kasper, Christian Surber, Georgios Imanidis. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2003 – № 20 – P. 181–195.
134. Kochhar C. In vitro transdermal iontophoretic delivery of leuprolide – mechanisms under constant voltage application. / C. Kochhar, G. Imanidis // *J. Pharm. Sci.* – 2003 – № 92 – P. 84–96.
135. Beverley J. Thomas. The transdermal revolution. / Beverley J. Thomas, Barrie C. Finnin. // *DDT* – 2004 – № 9, No. 16 – P. 697–703.
136. Мизина П. Г. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор). / П. Г. Мизина, В. А. Быков, Ю. И. Настина, Е. А. Фоменко // *Вестник ВГУ* – 2004 – №1 – С. 176–183.
137. Katerina Vavrova. Transdermal and dermal delivery of adefovir: Effects of pH and permeation enhancers. / Katerina Vavrova, Katerina Lorencova, Jana Klimentova, Jakub Novotny et al. // *Eur. J. Pharm. and Biopharm* – 2008 – № 69 – P. 597–604.
138. Prausnitz M. R. Current status and future potential of transdermal drug delivery / M. R. Prausnitz, S. Mitragotri, R. Langer // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004 – № 3 – P. 115–124.
139. Benson H. A. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques / H. A. Benson // *Curr. Drug Deliv.* – 2005 – № 2 – P. 23–33.

140. Smith E.W. Percutaneous Penetration Enhancers / E. W. Smith, H. I. Maibach – CRC Press, 2005 – p. 448.

141. Vavrova K. Amphiphilic transdermal permeation enhancers: structure–activity relationships / K. Vavrova, J. Zbytovska, A. Hrabalek // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – №12 – P. 2273–2291.

142. Vavrova K. HPLC method for determination of transdermal and dermal delivery of adefovir (PMEA) / K. Vavrova, K. Lorencova, J. Klimentova, J. Novotny et al. // *J. Chromatography B.* – 2007. – № 853. – P. 198–203.

143. Heard C. M. Probing the permeation enhancement of mefenamic acid by ethanol across full-thickness skin, heat-separated epidermal membrane and heat-separated dermal membrane / C. M Heard, C. Screen // *Int. J. Pharm.* – 2008. – № 349. – P. 323–325.

144. Biana Godin. Transdermal skin delivery: Predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models / Biana Godin, Elka Touitou // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – № 59. – P. 1152–1161.

145. Trommer H. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration / H. Trommer, R. H. H. Neubert // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* – 2006. – № 19. – P. 106–121.

146. Netzlaff F. Comparison of bovine udder skin with human and porcine skin in percutaneous permeation experiments / F. Netzlaff, U.F. Schaefer, C.M. Lehr, P. Meiers, J. Stahl, M. Kietzmann, F. Niedorf // *Altern. Lab. Anim.* – 2006. – № 34. – P. 499–513.

147. Jacobi U. Lademann Porcine ear skin: an in vitro model for human skin / U. Jacobi, M. Kaiser, R. Toll, S. Mangelsdorf et al. // *Skin Res. Technol.* – 2007. – № 13. – P. 19–24.

148. Comparison of Methimazole/Hydrocortisone Ointment with Oral Methimazole in Patients with Graves Disease: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, 18-Month Study / Ling Chen, Hong-qing Wang, Yan-yan Gao

et al. // *Curr. Ther. Res.* – 2008. – № 69 (4). – P. 305–317.

149. Buijtelts J J. Transdermal carbimazole for the treatment of feline hyperthyroidism [in Dutch] / J. J. Buijtelts, I. A. Kurvers, S. Galac et al. *Tijdschr Diergeneeskd.* – 2006. – № 131. – P. 478–482.

150. Panzer C. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. / C. Panzer, R. Beazley, L. Braverman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – № 89. – P. 2142–2144.

151. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. // *Eur. J. Dermatol.* – 2002. – № 12. – P. 390–397.

152. Norlen L. Skin barrier structure and function: the single gel phase model // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – № 117. – P. 830–836.

153. Muhammad F. Comparative mixture effects of JP-8(100) additives on the dermal absorption and disposition of jet fuel hydrocarbons in different membrane model systems / F. Muhammad, J. D. Brooks, J. E. Riviere // *Toxicol. Lett.* – 2004. – № 150. – P. 351–365.

154. Sandby-Moller J. Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits / J. Sandby-Moller, T. Poulsen, H.C. Wulf // *Acta Derm.-Venereol.* – 2003. – №83. – P. 410–413.

155. Ravenzwaay B. A comparison between in vitro rat and human and in vivo rat skin absorption studies / B. van Ravenzwaay, E. Leibold // *Human Exp. Toxicol.* – 2004. – № 23 – P. 421–430.

156. Paudel K. S. Transdermal delivery of naltrexone and its active metabolite 6-beta-naltrexol in human skin in vitro and guinea pigs in vivo / K. S. Paudel, B. N. Nalluri, D. C. Hammell, S. Valiveti // *J. Pharm. Sci.* – 2005. – № 94. – P. 1965–1975.

157. Kanikkannan N. In vitro transdermal iontophoretic transport of timolol maleate: effect of age and species / N. Kanikkannan, J. Singh, P. Ramarao // *J. Control. Release.* – 2001 – № 1 – P. 99–105.

158. Wang P. M. Precise microinjection into skin using hollow microneedles / P. M. Wang, M. Cornwell, J. Hill, M. R. Prausnitz // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – № 126 – P. 1080–1087.
159. Degim I. T. Transdermal administration of Bromocriptine / I. T. Degim // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – № 26. – P. 501–505.
160. Funke A. P. Transdermal delivery of highly lipophilic drugs: In vitro fluxes of antiestrogens, permeation enhancers and solvents from liquid formulations / A. P. Funke // *Pharm. Res.* – 2002. – № 19. – P. 661–668.
161. 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.
162. 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.
163. Третинник В. Ю. Методы изучения реологических свойств технических дисперсий / В. Ю. Третинник, В. В. Пархоменко // *К.: Наукова думка.* – 1987. – 32 с.
164. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис... канд. фармац. наук. – Харьков. – 1982. – 23 с.
165. Круглицкий Н. Н. Очерки по физико-химической механике. – К.: Наукова думка, 1988. – 194 с.
166. Ребиндер П. А. Физико-химическая механика дисперсных структур. – М.: Наука, 1966. – 243 с.
167. Нечипоренко С. П. Основные вопросы теории процессов обработки



и деформирования керамических масс. – К.: Изд-во АН СССР, 1960. – 112 с.

168. Круглицкий Н. Н. Основы физико-химической механики. – К.: Вища школа, 1975. – Т. 1. – 268 с.

169. Круглицкий Н. Н. Основы физико-химической механики. – К.: Вища школа, 1975. – Т. 2. – 258 с.

170. Guy R. H. Iontophoresis: electrorepulsion and electroosmosis. / R. H. Guy, Y. N. Kalia, M. B. Delgado-Charro et al. // J. Control Release. – 2000 – № 64 – P. 129–132.

171. Anke Sieg. Electroosmosis in Transdermal Iontophoresis: Implications for Noninvasive and Calibration-Free Glucose Monitoring / Anke Sieg, Richard H. Guy, M. Begoña Delgado-Charro // Biophys. J. – 2004 – № 87(5) – P. 3344–3350.

172. Lohgsheng Hu. Transdermal and transbuccal drug delivery systems: enhancement using iontophoretic and chemical approaches. / Lohgsheng Hu, Sergio Silva, Bassam B. Damaj et al. // Int. J. Pharm. – 2011. – № 12 (421). – P. 53–62.

173. Coderch L. Ceramides and skin function. / L. Coderch, O. Lopez, J. L. Parra et al. // Am. J. Clin. Dermatol. – 2003. – №4. – P. 107–129.

174. Sintov A. C. Facilitated skin penetration of lidocaine: combination of a short-term iontophoresis and microemulsion formulation. / A. C. Sintov, R. Brandys-Sitton // Int. J. Pharm. – 2006. – № 316. – P. 58–67.

175. Vishal Sachdeva. Transdermal iontophoretic delivery of terbinafine hydrochloride: Quantitation of drug levels in stratum corneum and underlying skin. / Vishal Sachdeva, Srujana Siddoju, Yi-Ying Yu. et al. // Int. J. Pharm. – 2010. – № 388. – P. 24–31.

176. Alba N. Iontophoresis: clinical applications and future challenges. / N. Alba, A. Naik, R. H. Guy, Y. N. Kalia – Percutaneous Penetration Enhancers, 2nd ed. Taylor & Francis Group. – P. 177–219.

177. Hao J. Transungual iontophoretic transport of polar neutral and positively charged model permeants: effects of electrophoresis and electroosmosis. /

J. Hao, S. K. Li // *J. Pharm. Sci.* – № 97. – P. 893–905.

178. Elkeeb R. Transungual drug delivery: current status. / R. Elkeeb, A. Alikhan, L. Elkeeb // – *Int. J. Pharm.* – 2010 – № 1–2 (384). – P. 1–8.

179. Keshu Yan. Transdermal drug delivery by in-skin electroporation using a microneedle array. / Keshu Yan, Hiroaki Todo, Kenji Sugibayashi // *Int. J. Pharm.* – 2010. – № 397 – P. 77–83.

180. Wu X.M. Enhancement of skin permeation of high molecular compounds by a combination of microneedle pretreatment and iontophoresis. / X. M. Wu, H. Todo, K. Sugibayashi // *J. Control. Release.* – 2007. – № 118 – P. 189–195.

181. Fang J. Y. Transdermal delivery of tea catechins by electrically assisted methods. / J. Y. Fang, C. F. Hung, T. L. Hwang, W. W. Wong // *Skin Pharmacol. Physiol.* – 2006. – № 19. – P. 28–37.

182. Tokumoto S. Effect of electroporation and pH on the iontophoretic transdermal delivery of human insulin. / S. Tokumoto, N. Higo, K. Sugibayashi // *Int. J. Pharm.* – 2006. – № 326. – P. 13–19.

183. Wong T. W. Painless electroporation with a new needle-free microelectrode array to enhance transdermal drug delivery. / T. W. Wong, C. H. Chen, C. C. Huang, C. D. Lin et al. // *J. Control. Release.* – 2006. – № 110 – P. 557–565.

184. Marra F. In vitro evaluation of the effect of electrotreatment on skin permeability. / F. Marra, J. L. Levy, P. Santi, Y. N. Kalia // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2008. – № 7 – P. 105–111.

185. Gowrishankar T. R. Transdermal drug delivery by localized intervention. / T. R. Gowrishankar, T. O. Herndon, J. C. Weaver // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* – 2009. – № 28. – P. 55–63.

186. Sammeta S. M. Transdermal drug delivery enhanced by low voltage electropulsation (LVE). / S. M. Sammeta, S. R. Vaka, Narasimha Murthy S. // *Pharm. Dev. Technol.* – 2009 – № 14. – P. 159–164.

187. Xu Q. Effects of alternating current frequency and permeation enhancers upon human epidermal membrane. / Q. Xu, R. P. Kochambilli, Y. Song, J. Hao et al. // *Int. J. Pharm.* – 2009. – № 372. – P. 24–32.

188. Zhou C. P. Transdermal delivery of insulin using microneedle rollers in vivo / C. P. Zhou, Y. L. Liu, H. L. Wang, P. X. Zhang et al. // *Int. J. Pharm.* – 2010. – № 392. – P. 127–133.

189. Ilana Lavon. Ultrasound and transdermal drug delivery / Ilana Lavon, Joseph Kost // *DDT*. – 2004. – № 9. – № 15. – P. 670–676.

190. Apostolos G. Doukas. Transermal drug delivery with a pressure wave / Apostolos G. Doukas, Nikiforos Kollias // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004. – № 56. – P. 559–579.

191. Dean H. J. The role of particlemediated DNA vaccines in biodefense preparedness / H. J. Dean, J. Haynes, C. Schmaljohn // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2005. – № 57. – P. 1315–1342.

192. Anne-Rose Denet. Skin electroporation for transdermal and topical delivery / Anne-Rose Denet, Rita Vanbever, Veronique Preat // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004. – № 56. – P. 659–674.

193. Adnan Nasir. Nanotechnology and dermatology: Part I - potential of nanotechnology / Adnan Nasir // *Clinics in Dermatology*. – 2010. – № 28. – P. 458–466.

194. Forrest M. L. Clinical developments in drug delivery nanotechnology / M. L. Forrest, G. S. Kwon // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – № 60. P. 861–862.

195. Gregor Cevc. Nanotechnology and the transdermal route. A state of the art review and critical appraisal / Gregor Cevc, Ulrich Vierl // *J. Control. Release*. – 2010. – № 141. – P. 277–299.

196. Florence A. T. Pharmaceutical nanotechnology: more than size. Ten topics for research / A. T. Florence // *Int. J. Pharm.* – 2007. – № 339. P. 1–2.

197. Elias P. M. Stratum corneum defensive functions: an integrated view // *J.*

Invest. Dermatol. – 2005. – № 125. – P. 183–200.

198. Park K. Nanotechnology: what it can do for drug delivery / K. Park // J. Control. Release. – 2007. – № 120. – P. 1–3.

199. Venuganti V. V. Effect of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer on skin permeation of 5-fluorouracil / V. V. Venuganti, O. P. Perumal // Int. J. Pharm. – 2008. – № 361. – P. 230–238.

200. Venuganti V. V. Poly(amidoamine) dendrimers as skin penetration enhancers: influence of charge, generation, and concentration / V. V. Venuganti, O. P. Perumal // J. Pharm. Sci. – 2009. – № 98. – P. 2345–2356.

201. Tarl W. Prow Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery / Tarl W. Prow, Jeffrey E. Grice, Lynlee L. Lin et. al. // Adv. Drug Deliv. – 2011 – № 63. – P. 470–491.

202. Lövestam G. Considerations on a definition of nanomaterial for regulatory purposes, in: J.R. Centre (Ed.) / G. Lövestam, H. Rauscher, G. Roebben, B. S. Klüttgen – Luxembourg: JCR Reference Reports, 2010 – p. 40.

203. Baroli B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality? / B. Baroli // J. Pharm. Sci. – 2010 – № 99 – P. 21–50.

204. Schneider M. Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier / M. Schneider, F. Stracke, S. Hansen, U. F. Schaefer // Dermatoendocrinol. – 2009 – № 1 – P. 197–206.

205. Prow T. W. Nanopatch-targeted skin vaccination against / T. W. Prow, X. Chen, N. A. Prow, G. J. Fernando et al. // West Nile Virus and Chikungunya Virus in mice – 2010 – № 6 – P. 1776–1784.

206. Tian J. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing / J. Tian, K. K. Wong, C. M. Ho, C. N. Lok // ChemMedChem – 2007 – № 2 – P. 129–136.

207. Nohynek G. J. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety / G. J. Nohynek, J. Lademann, C. Ribaud, M. S. Roberts // Crit. Rev.

Toxicol. – 2007 – № 37 – P. 251–277.

208. Nohynek G. J. Nanotechnology, cosmetics and the skin: is there a health risk? / G. J. Nohynek, E. K. Dufour, M. S. Roberts // *Skin Pharmacol. Physiol.* – 2008 – № 21 – P. 136–149.

209. Roberts M. S. In vitro and in vivo imaging of xenobiotic transport in human skin and in the rat liver / M. S. Roberts, M. J. Roberts, T. A. Robertson, W. Sanchez // *J. Biophotonics* – 2008 – № 1 – P. 478–493.

210. Monteiro-Riviere N. A. Limitations and relative utility of screening assays to assess engineered nanoparticle toxicity in a human cell line / N. A. Monteiro-Riviere, A. O. Inman, L. W. Zhang // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2009 – № 234 – P. 222–235.

211. Zhang L. W. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake / L. W. Zhang, N. A. Monteiro-Riviere // *Toxicol. Sci.* – 2009 – № 110 – P. 138–155.

212. Zhang L. W. Endocytic mechanisms toxicity of a functionalized fullerene in human cells / L. W. Zhang, J. Yang, A. R. Barron, N. A. Monteiro-Riviere // *Toxicol. Lett.* – 2009 – № 191 – P. 149–157.

213. Capsaicin Nanoparticle in Patient With Painful Diabetic Neuropathy, NCT01125215, 2009.

214. Морозов Ю. А. Разработка состава и фармакологическое исследование трансдермальной лекарственной формы гиполипидемического действия с диизопропилламония дихлорацетатом: Дисс... к. фармац. н.: 15.00.01. – Пятигорск., 2008. – 153 с.

215. Adnan Nasir. Nanotechnology and dermatology: Part II - risks of nanotechnology / Adnan Nasir // *Clinics in Dermatology.* – 2010. – № 28. – P. 581–588.

216. 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. – № 3, Issue 1 – P. 138–145.

217. Ратушний С. В. Розробка та фізико-хімічні дослідження полімерної композиції трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, І. А. Єгоров // Матеріали XII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 223

218. Ратушний С. В. Оптимізація технології приготування нового складу трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, І. А. Єгоров // Всеукраїнський журнал молодих вчених "Хист". – Чернівці: БДМУ, 2008. – С. 227

219. Ратушний С. В. Перспективи розробки нового лікарського препарату у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, І. А. Єгоров // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених "Хист". – Чернівці: БДМУ, 2007. – С. 171.

220. Ратушний С. В. Перспективы разработки нового состава и технологии трансдермальной терапевтической системы / С. В. Ратушный, И. А. Егоров, Д. И. Дмитриевский // Матеріали II практичної конференції "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження нових лікарських засобів та біологічно активних добавок" – Харків: НФаУ, 2006. – С. 118

221. Ратушний С. В. Изучение полимеров с целью разработки трансдермальных терапевтических систем / С. В. Ратушный, И. А. Егоров // Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конференції "Актуальні питання створення нових лікарських засобів" – Харків: НФаУ, 2006. – С. 151.

222. Ратушний С. В. Изучение усилителей проницаемости кожи с целью разработки трансдермальных терапевтических систем / С. В. Ратушный, И. А. Егоров // Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конференції "Актуальні питання створення нових лікарських засобів" – Харків: НФаУ, 2006. – С. 150.

223. Ратушний С. В. Пути совершенствования трансдермальных

терапевтических систем / С. В. Ратушный, И. А. Егоров // Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України" – Харків: НФаУ, 2005. – С. 281–283.

224. Ратушный С. В. Трансдермальные терапевтические системы, содержащие гормоны андрогенов / С. В. Ратушный, И. А. Егоров, В. В. Россихин // Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конференції “Наукові основи створення лікарських засобів” – Харків: НФаУ, 2005. – С. 256.

225. Ратушный С. В. Трансдермальні терапевтичні системи, що містять тестостерон / С. В. Ратушний, І. А. Єгоров, Д. В. Рибачук // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 406.

226. Ратушный С. В. Тестостеронсодержащие трансдермальные терапевтические системы, предназначенные для лечения остеопороза при мужском климаксе / С. В. Ратушный, И. А. Егоров, В. В. Россихин // Тези доповідей студентської наукової конференції "Актуальні питання створення нових лікарських засобів" – Харків: НФаУ, 2004. – С. 114.

227. Alexander A. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. / A. Alexander, S. Saraf, D. K. Tripathi et al. // J. Control Release – 2012 – № 164 – P. 26–40.

228. Chien-Chi L. Hydrogels in controlled release formulation network design and mathematical modeling. / Chien-Chi L, Andrew TM. – Adv. Drug Delivery Rev. – 2006 – № 58 – P. 1379–1408.

229. Bajpai A. K. Responsive polymers in controlled drug delivery / A. K. Bajpai, Sandeep K. Shukla, Smitha Bhanu, Sanjana Kankane // Progress in Polymer Science – 2008 – № 33 – P. 1088–1118.

230. Senyigit T. Lecithin/chitosan nanoparticles of clobetasol-17-propionate capable of accumulation in pig skin / T. Senyigit, F. Sonvico, S. Barbieri, O. Ozer // J.

Control. Release – 2010 – № 142 – P. 368–373.

231. Jensen L. B. Corticosteroid solubility and lipid polarity control release from solid lipid nanoparticles / L. B. Jensen, E. Magnusson, L. Gunnarsson, C. Vermehren // *Int. J. Pharm.* – 2010 – № 390 – P. 53–60.

232. Kuntsche J. Interaction of lipid nanoparticles with human epidermis and an organotypic cell culture model / J. Kuntsche, H. Bunjes, A. Fahr, S. Pappinen // *Int. J. Pharm.* – 2008 – № 354 – P. 180–195.

233. Santander-Ortega M. J. Nanoparticles made from novel starch derivatives for transdermal drug delivery / M. J. Santander-Ortega, T. Stauner, B. Loretz, J. L. Ortega-Vinuesa // *J. Control. Release* – 2010 – № 141 – P. 85–92.

234. Bhaskar K. Lipid nanoparticles for transdermal delivery of flurbiprofen: formulation, in vitro, ex vivo and in vivo studies / K. Bhaskar, J. Anbu, V. Ravichandiran, V. Venkateswarlu et al // *Lipids Health Dis.* – 2009 № 8 – P. 6.

235. Puglia C. Nanoemulsions as vehicles for topical administration of glycyrrhetic acid: characterization and in vitro and in vivo evaluation / C. Puglia, L. Rizza, M. Drechsler, F. Bonina // *Drug Deliv.* – 2010 – № 17 – P. 123–129.

236. Ghouchi Eskandar N. Nanoparticle coated submicron emulsions: sustained in-vitro release and improved dermal delivery of all-transretinol / N. Ghouchi Eskandar, S. Simovic, C.A. Prestidge // *Pharm. Res.* – 2009 – № 26 – P. 1764–1775.

237. Eskandar N. G. Nanoparticle coated emulsions as novel dermal delivery vehicles / N. G. Eskandar, S. Simovic, C. A. Prestidge // *Curr. Drug Deliv* – 2009 – № 6 – P. 367–373.

238. Castro G.A. Formation of ion pairing as an alternative to improve encapsulation and stability and to reduce skin irritation of retinoic acid loaded in solid lipid nanoparticles / G. A. Castro, A. L. Coelho, C. . Oliveira, G. A. Mahecha // *Int. J. Pharm.* – 2009 – № 381 – P. 77–83.

239. Shakeel F. Nanoemulsions as vehicles for transdermal delivery of



aceclofenac / F. Shakeel, S. Baboota, A. Ahuja, J. Ali et al. // AAPS PharmSciTech – 2007 – № 8 – P. 104.

240. Kim B. S. In vitro permeation studies of nanoemulsions containing ketoprofen as a model drug / B. S. Kim, M. Won, K. M. Lee, C. S. Kim // Drug Deliv. – 2008 – № 15 – P. 465–469.

241. Puglia C. Evaluation of percutaneous absorption of naproxen from different liposomal formulations / C. Puglia, F. Bonina, L. Rizza, R. Cortesi // J. Pharm. Sci. – 2010 – № 99 – P. 2819–2829.

242. Alves M. P. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers / M. P. Alves, A. L. Scarrone, M. Santos, A. R. Pohlmann // Int. J. Pharm. – 2007 – № 341 – P. 215–220.

243. Passerini N. Evaluation of solid lipid microparticles produced by spray congealing for topical application of econazole nitrate / N. Passerini, E. Gavini, B. Albertini et. all // J. Pharm. Pharmacol. – 2009 – № 61 – P. 559–567.

244. Bhargav E. Targeted drug delivery – a review / E. Bhargav, N. Madhuri, K. Ramesh, Anand manne, V. Ravi // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2013. – № 3, Issue 1 – P. 150–169.

245. Zhao Q. H. Anticancer effect of realgar nanoparticles on mouse melanoma skin cancer in vivo via transdermal drug delivery / Q. H. Zhao, Y. Zhang, Y. Liu, H. L. Wang et all. // Med. Oncol. – 2010 – № 27 – P. 203–212.

246. Лекарственные средства. Испытание стабильности. / Руководство по качеству – К: МЗУ, 2004 – 68 с.

247. Дмітриєвський Д. І. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва Навчальний посібник. Видання друге / За ред. Д. І Дмітриєвського – Вінниця: НОВА КНИГА, 2008 – 280 с.

248. Державна Фармакопея України. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

249. Державна Фармакопея України / Допов. 1 / Держ. п-во «Науково-

експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 492 с.

250. Державна Фармакопея України / Допов. 3 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2010. – 279 с.

251. Swati Hardainiyan. A review on the recent innovations in transdermal drug delivery for herbal therapy / Swati Hardainiyan, Bankim Chandra Nandy, Nakuleshwar Dut Jasuja et al. // Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research – 2014 – № 3 – P. 88–101.

252. Mbah C. J. Perspectives on Transdermal Drug Delivery / C. J. Mbah, P. F. Uzor, E. O. Omeje // J. Chem. Pharm. Res. – 2011 – №3 – P.680–700.

# ДОДАТКИ

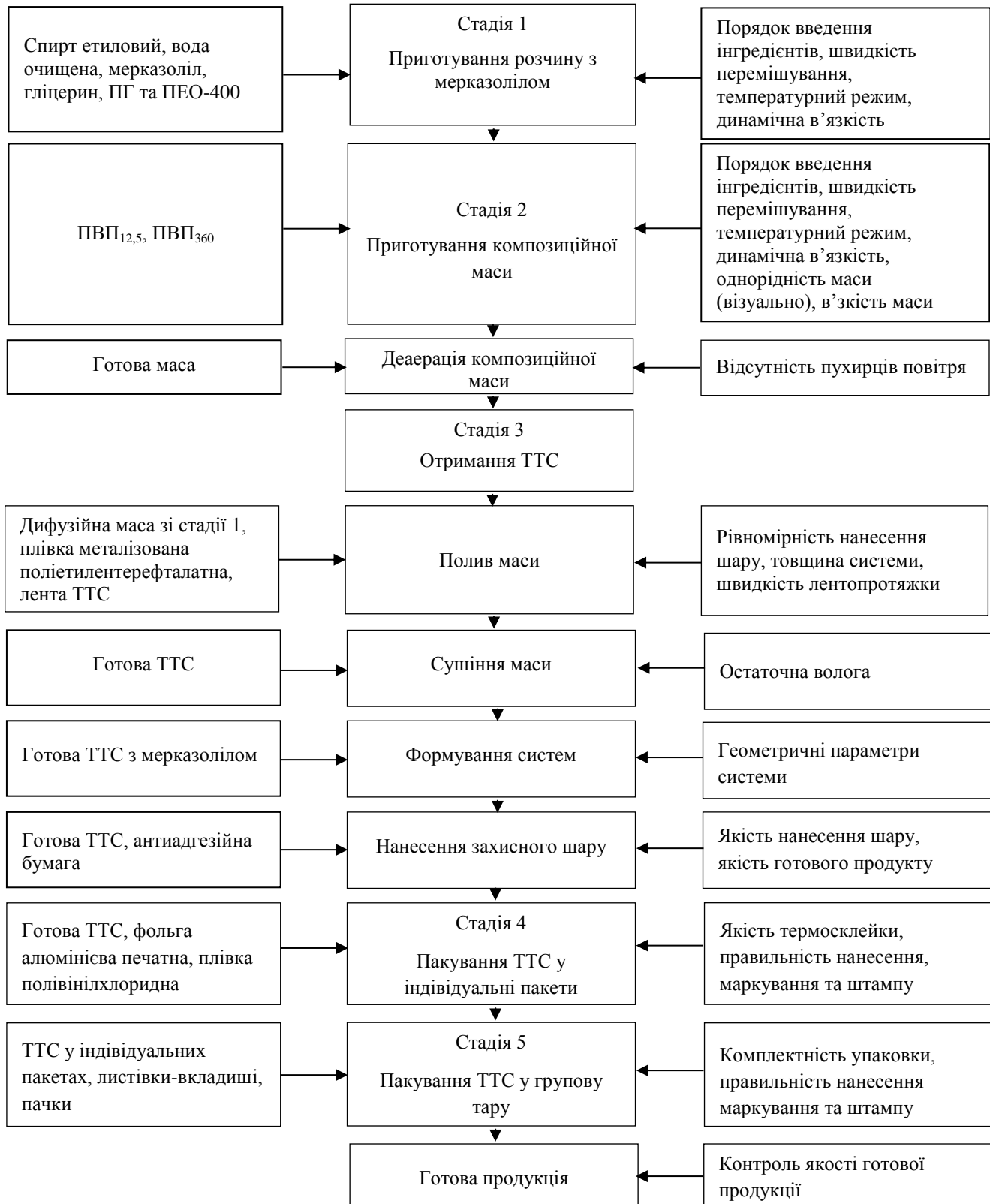
## Додаток А

## БЛОК-СХЕМА ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

*Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали*

Виробництво ТТС з мерказолілом

*Контроль у процесі виробництва*



### Додаток Б.1

Дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту при вивченні стабільності ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм ТТС»

Індивідуальні значення вмісту мерказолілу в «Тиреодерм ТТС», одержані для випробуваних дозованих одиниць, виражені у відсотках до номінального вмісту									
		0 місяців	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяці	27 місяців
Номер зразку	1	100,20	100,00	99,60	97,40	95,40	100,00	91,2	91
	2	100,00	100,00	99,80	97,20	100,00	96,00	93,5	92,6
	3	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,60	91,58	91,6
	4	100,40	100,20	100,00	95,60	99,60	100,20	97,36	92
	5	100,60	100,40	100,20	101,20	95,40	102,40	92,9	90,7
	6	102,00	101,60	101,20	102,00	100,20	97,60	95,6	97
	7	100,60	100,20	100,00	95,40	100,60	91,20	95,7	94,5
	8	99,80	99,60	99,40	97,40	99,80	100,60	97,6	93,8
	9	99,60	99,60	99,20	99,20	95,80	99,80	97,3	94,2
	10	100,80	100,60	100,40	100,40	100,60	100,00	94,8	84,8
Середній результат одиночного визначення		100,40	100,22	99,98	98,58	98,74	98,74	94,75	92,22
Відносне стандартне відхилення 10 вимірювань		0,677	0,58	0,56	2,31	2,24	3,16	2,37	3,23
Значення приймального числа (AV)		1,63	1,38	1,34	5,54	5,36	7,57	9,44	14,03

Додаток Б. 2

Результати вивчення стабільності ТТС з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»

№ зразку	Термін зберігання	Опис прозора однорідна маса світло-жовтого кольору з характерним запахом етилового спирту	Ідентифікація Поглинання при довжині хвилі 252 нм	pH 5,5-7,0	Втрати в масі при висушуванні, 14,0-17,0 %	Адгезія, 150-400 Н/м	Еластичність, 1-15 мм	Кількісне визначення мерказолілу, мкг/мл, ± 5 %	Висновки щодо зберігання
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	Відповідає	252	6,25	15,8	376	10	0,128	Відповідає
	3	Відповідає	252	6,25	15,8	370	10	0,128	Відповідає
	6	Відповідає	252	6,25	15,5	344	10	0,128	Відповідає
	9	Відповідає	252	6,25	15,4	322	10	0,126	Відповідає
	12	Відповідає	252	6,27	15,4	320	12	0,126	Відповідає
	18	Відповідає	252	6,26	15,5	290	12	0,124	Відповідає
	24	Відповідає	252	6,26	15,5	264	12	0,124	Відповідає
	27	Відповідає	252	6,28	15,5	256	15	0,124	Відповідає
2	0	Відповідає	252	6,25	15,8	376	10	0,128	Відповідає
	3	Відповідає	252	6,25	15,8	346	10	0,128	Відповідає
	6	Відповідає	252	6,27	15,5	330	10	0,128	Відповідає
	9	Відповідає	252	6,26	15,4	325	10	0,128	Відповідає
	12	Відповідає	252	6,26	15,4	300	12	0,126	Відповідає
	18	Відповідає	252	6,27	15,5	286	12	0,126	Відповідає
	24	Відповідає	252	6,27	15,5	271	12	0,126	Відповідає
	27	Відповідає	252	6,27	15,5	250	15	0,126	Відповідає
3	0	Відповідає	252	6,25	15,8	382	10	0,128	Відповідає
	3	Відповідає	252	6,25	15,8	360	10	0,128	Відповідає
	6	Відповідає	252	6,25	15,5	344	10	0,126	Відповідає
	9	Відповідає	252	6,27	15,4	340	12	0,124	Відповідає
	12	Відповідає	252	6,27	15,4	300	12	0,124	Відповідає
	18	Відповідає	252	6,26	15,5	290	12	0,122	Відповідає
	24	Відповідає	252	6,26	15,4	282	12	0,122	Відповідає
	27	Відповідає	252	6,26	15,4	260	12	0,122	Відповідає

## Продовження таблиці додатку Б. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	0	Відповідає	252	6,25	15,6	380	10	0,128	Відповідає
	3	Відповідає	252	6,25	15,8	374	10	0,128	Відповідає
	6	Відповідає	252	6,25	15,6	360	10	0,128	Відповідає
	9	Відповідає	252	6,27	15,4	330	12	0,128	Відповідає
	12	Відповідає	252	6,27	15,4	306	12	0,126	Відповідає
	18	Відповідає	252	6,28	15,5	300	12	0,126	Відповідає
	24	Відповідає	252	6,28	15,5	286	12	0,126	Відповідає
27	Відповідає	252	6,28	15,5	265	15	0,124	Відповідає	
5	0	Відповідає	252	6,25	15,6	380	10	0,128	Відповідає
	3	Відповідає	252	6,25	15,8	374	10	0,128	Відповідає
	6	Відповідає	252	6,25	15,6	360	10	0,128	Відповідає
	9	Відповідає	252	6,27	15,4	330	12	0,128	Відповідає
	12	Відповідає	252	6,27	15,4	306	12	0,126	Відповідає
	18	Відповідає	252	6,28	15,5	300	12	0,126	Відповідає
	24	Відповідає	252	6,28	15,5	292	12	0,126	Відповідає
27	Відповідає	252	6,28	15,5	278	15	0,126	Відповідає	

Примітка. Кількість вимірювань  $n = 5$ ,  $P = 0,95$

Додаток В.1

УКРАЇНА



## ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 104924

СКЛАД ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ З  
МЕРКАЗОЛІЛОМВидано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи  
і корисні моделі".Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи  
25.03.2014.Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

М.В. Ковця





Додаток В. 2

УКРАЇНА



## ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 69543

СКЛАД АДГЕЗИЙНОЇ ПОЛІМЕРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ  
МАТРИЧНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ  
СИСТЕМИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.04.2012.

Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

М.В. Паладій



Додаток В. 3

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

## НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

### № 74520

#### СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕРКАЗОЛІЛУ В ТРАНСДЕРМАЛЬНІЙ ТЕРАПЕВТИЧНІЙ СИСТЕМІ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.10.2012.

Перший заступник Голови  
Державної служби  
інтелектуальної власності України

О.В. Янов



## Додаток Г. 1



Інноваційний директор  
 Фармацевтична фірма «Дарниця»  
 Є. М. Черкас

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Найменування пропозиції для впровадження:** рекомендації щодо розробки нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»
2. **Ким запропоновано, адреса:** м.Київ, вул.Дорогожицька, 9, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології
3. **Укладачі:** пошукач Ратушний С.В., доцент Буцька В.Є.
4. **Джерела інформації:** Фармацевтичний часопис.- 2012. - № 2 С. 64-67.
5. **Ким і коли впроваджено:** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»- 2012 р.
6. **Ефективність впровадження:** На основі науково-експериментальної розробки інноваційного лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» запропонований інноваційний склад та технологія цього препарату.
7. **Зауваження:** не має.
8. **Пропозиції :** експериментальна розробка щодо промислового випуску лікарського засобу для ендокринологічної практики у формі трансдермальної терапевтичної системи яка містить мерказоліл на такій матричній основі, якісний і кількісний склад якої дозволяє досягти високого рівня і необхідного терміну пролонгації терапевтичної дії мерказолілу. Поставлене завдання вирішується за рахунок того, що матрична основа містить мерказоліл та адгезійну полімерну композицію, до складу якої входять полівінілпірролідон молекулярної маси 12500, полівінілпірролідон молекулярної маси 360000, поліетиленоксид 400, гліцерин, спирт етиловий, пропіленгліколь та вода очищена. Використання «Тиреодерм-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, що має суттєві переваги перед лікарською формою мерказолілу у вигляді таблеток.

**Відповідальні за впровадження:**

пошукач кафедри промислової, клінічної фармації  
та клінічної фармакології НМАПО імені П.Л.Шупика

 С. В. Ратушний

доцент кафедри промислової, клінічної фармації  
та клінічної фармакології НМАПО імені П.Л.Шупика,  
к.фарм.н., доцент

 В.Є.Буцька

## Додаток Г. 2

Директор з якості та сертифікації

ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»

Броніна Олена Аркадіївна

« 20 » грудня 2013



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** рекомендації щодо розробки нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС»
2. **Ким запропоновано, адреса:** м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології
3. **Укладачі:** пошукач Ратушний С.В., доцент Буцька В.Є.
4. **Джерела інформації:** Фармацевтичний часопис.- 2012. - № 2 С. 64-67.
5. **Ким і коли впроваджено:** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» - 2012 р.
6. **Ефективність впровадження:** На основі науково-експериментальної розробки інноваційного лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» запропонований інноваційний склад та технологія цього препарату.
7. **Зауваження:** не має.
8. **Пропозиції :** експериментальна розробка щодо промислового випуску лікарського засобу для ендокринологічної практики у формі трансдермальної терапевтичної системи яка містить мерказоліл на такій матричній основі, якісний і кількісний склад якої дозволяє досягти високого рівня і необхідного терміну пролонгації терапевтичної дії мерказолілу. Поставлене завдання вирішується за рахунок того, що матрична основа містить мерказоліл та адгезійну полімерну композицію, до складу якої входять полівінілпірролідон молекулярної маси 12500, полівінілпірролідон молекулярної маси 360000, поліетиленоксид 400, гліцерин, спирт етиловий, пропіленгліколь та вода очищена. Використання «Тиреодерм-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, що має суттєві переваги перед лікарською формою мерказолілу у вигляді таблеток.

**Відповідальні за впровадження:**

пошукач кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології НМАПО імені П.Л.Шупика

С. В. Ратушний

доцент кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології НМАПО імені П.Л.Шупика, к.фарм.н., доцент

В.Є.Буцька

## Додаток Г. 3




## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** рекомендації щодо використання складу адгезійної композиції матричної трансдермальної терапевтичної системи
2. **Ким запропоновано, адреса:** м.Київ, вул.Дорогожицька, 9 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології
3. **Укладачі:** пошукач Ратушний С.В., доцент Буцька В.Є.
4. **Джерела інформації:** Фармацевтичний журнал.- 2012. - № 1 С. 68-72
5. **Ким і коли впроваджено:** ПАТ «Фармак» - 2012 р.
6. **Ефективність впровадження:** На основі науково-експериментальної розробки складу адгезійної композиції, рекомендується впровадження у виробництво в якості основи матричної трансдермальної терапевтичної системи
7. **Зауваження:** не має.
8. **Пропозиції:** експериментальна розробка щодо використання у якості основи матричної трансдермальної терапевтичної системи адгезійної композиції у склад якої введені у якості структуроутворюючого полімеру полівінілпірролідон молекулярної маси 12500 та полівінілпірролідон молекулярної маси 360000, у якості пластифікаторів поліетиленоксид 400 та гліцерин, у якості розчинників спирт етиловий, вода очищена та пропіленгліколь, що є біосумісними зі шкірою речовинами, та широко застосовуються у медицині (дерматології) та у фармацевтичній технології. Композиція має оптимальний рівень адгезії який забезпечує достатній рівень контакту системи зі шкірою на протязі довгого часу, що впливає як на час утримання системи, так і на швидкість вивільнення лікарської речовини; задовільну еластичність, яка дозволяє системі моделювати рельєф ділянки шкіри, на яку вона кріпиться, що впливає на час вивільнення діючої речовини, та, як наслідок, на ефективність фармакотерапії; нейтральний рівень рН, що не викликає подразнення шкіри під час використання системи. У склад композиції можна вводити лікарські речовини які відповідають вимогам для кризьшкірного введення та не взаємодіють з компонентами основи.

**Відповідальні за впровадження:**

пошукач кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології НМАПО імені П.Л.Шупика

 С. В. Ратушний

доцент кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології НМАПО імені П.Л.Шупика, к.фарм.н., доцент

 В.Є.Буцька



## Додаток Г. 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Національної медичної академії

післядипломної освіти імені

П.Л.Шупика, доктор медичних наук,

професор

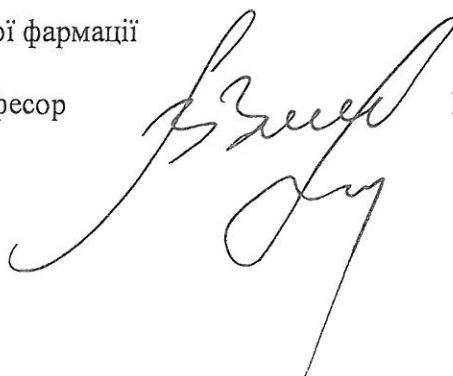
Зозуля І.С.

2012 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом.
2. **Ким запропоновано, автор:** Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедрою промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології (м.Київ, вул.Дорогожицька, 9), автор – пошукач кафедри Ратушний С.В.
3. **Джерела інформації:**  
Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / Буцька В.Є., Ратушний С.В., Загорій В.А, Загорій Г.В. // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2010. – Вип.19, кн. 1. – С. 590-595.  
Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи / Ратушний С.В., Буцька В.Є., Шитеєва Т.О. // Фармац. журн. – 2012. – №1. – С. 68-72.  
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.
4. **Ким впроваджено:** Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрою промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології
5. **Форма впровадження:** навчальний процес з дисципліни промислової технології лікарських засобів при вивченні тем: «М'які лікарські засоби», «Нові лікарські форми».
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань інтернів, слухачів з промислового виробництва м'яких лікарських форм.
7. **Термін впровадження:** 2012-2013 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:  
зав. кафедри промислової, клінічної фармації  
та клінічної фармакології,  
доктор фармацевтичних наук, професор

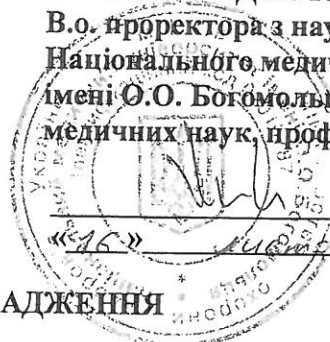


В.А.Загорій

## Додаток Г. 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з наукової роботи  
 Національного медичного університету  
 імені О.О. Богомольця, доктор  
 медичних наук, професор

  
 Хайтович М.В.  
 «16» листопада 2012 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом.
2. **Ким запропоновано, автор:** Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедрою промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології (м.Київ, вул.Дорогожицька, 9), автор – пошукач кафедри Ратушний С.В.
3. **Джерела інформації:**  
 Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / Буцька В.Є., Ратушний С.В., Загорій В.А., Загорій Г.В. // 36. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2010. – Вип.19, кн. 1. – С. 590-595.  
 Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи / Ратушний С.В., Буцька В.Є., Шитеєва Т.О. // Фармац. журн. – 2012. – №1. – С. 68-72.  
 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.
4. **Ким впроваджено:** Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця, кафедрою аптечної та промислової технології ліків.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес з дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів» при вивченні теми «М'які лікарські засоби».
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів з промислового виробництва м'яких лікарських форм.
7. **Термін впровадження:** 2012-2013 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків,  
 кандидат фармацевтичних наук, доцент

  
 В. П. Попович

## Додаток Г. 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор ДВНЗ  
«Тернопільський державний  
медичний університет  
ім. І.Я. Горбачевського»  
проф. Мисула І.Р.

« 26 » жовтня 2012 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом.
2. Ким запропоновано, автор: Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедрою промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології (м.Київ, вул.Дорогожицька, 9), автор – пошукач кафедри Ратушний С.В.
3. Джерела інформації:  
Розробка складу та технології трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / В.С. Буцька, С.В. Ратушний, Т.О. Шитеєва // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №2. – С. 64-67.  
Розроблення методу кількісного аналізу мерказолілу у трансдермальній терапевтичній системі / В.С. Буцька, С.В. Ратушний, Т.О. Шитеєва, О.І. Голембіовська // Фармац. журн. – 2012. – №3. – С.55-59.
4. Ким впроваджено: Тернопільським державним медичним університетом ім. І.Я. Горбачевського, кафедрою технології ліків.
5. Форма впровадження: у навчальний процес з дисципліни промислової технології лікарських засобів при вивченні теми «М'які лікарські форми».
6. Ефективність впровадження: поглиблення знань студентів з промислового виробництва м'яких лікарських форм.
7. Термін впровадження: 2012-2013 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

/ Зав. кафедрою технології ліків

д.фарм.н., проф. Соколова Л.В.



## Додаток Г. 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
 Національного фармацевтичного  
 університету, доктор хімічних наук,  
 професор

Коваленко С.М.

Київ, вересень 2012 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом.
2. **Ким запропоновано, автор:** Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедрою промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології (м.Київ, вул. Дорогожицька, 9), автор – пошукач кафедри Ратушний С.В.
3. **Джерела інформації:**  
 Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / Буцька В.Є., Ратушний С.В., Загорій В.А, Загорій Г.В. // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2010. – Вип.19, кн. 1. – С. 590-595.  
 Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи / Ратушний С.В., Буцька В.Є., Шитєєва Т.О. // Фармац. журн. – 2012. – №1. – С. 68-72.  
 Розробка складу та технології трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом / В.Є. Буцька, С.В. Ратушний, Т.О. Шитєєва // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №2. – С. 64-67.
4. **Ким впроваджено:** Національним фармацевтичним університетом, кафедрою заводської технології ліків.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес з дисципліни промислової технології лікарських засобів при вивченні теми «М'які лікарські форми».
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів з промислового виробництва м'яких лікарських форм.
7. **Термін впровадження:** 2012-2013 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:  
 зав. кафедри заводської технології ліків,  
 д. фарм. наук, професор

О. А. Рубан