

УДК 615.454.811.014.015

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОГО
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С ТАУРИНОМ IN VITRO
И ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ****¹Огай М.А., ²Степанова Э.Ф., ¹Великанова Н.А.**¹ГОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж;²ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», Пятигорск,
e-mail: marinfarm@yandex.ru

Была разработана трансдермальная терапевтическая система с таурином для коррекции метаболического синдрома. Проведено биофармацевтическое изучение процесса высвобождения таурина из рассматриваемых композиций вспомогательных веществ. Отработана методика диализа действующего вещества из трансдермальной терапевтической системы через мембрану (модель биологической мембраны, заменяющей «переживающую» кожу животных). Для подтверждения содержания таурина в трансдермальной терапевтической системе использовали инфракрасную спектроскопию на оборудовании Vertex 70, непосредственно в разработанной лекарственной форме. Использование данного оборудования позволило избежать операций, связанных с диализом таурина из лекарственной формы и формирования диска с калия бромидом.

Ключевые слова: таурин, трансдермальная терапевтическая система, диализ через мембрану**BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES DEVELOPED THROUGH A SKIN
THE PLASTER WITH TAURINE IN VITRO AND IK-SPECTROSCOPY****¹Ogaj M.A., ²Stepanova E.F., ¹Velikanova N.A.**¹The Voronezh state university, Voronezh;²Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: marinfarm@yandex.ru

The transdermal skin therapeutic system with taurine has been developed for correction of a metabolic syndrome. Biopharmaceutical studying of process of liberation taurine from considered compositions of auxiliary substances is spent. The technique of a dialysis of operating substance from the transdermal skin therapeutic system through a membrane (model of the biological membrane replacing «worrying» skin of animals) is fulfilled. For maintenance acknowledgement taurine in transdermal skin to therapeutic system used infra-red spectroscopy on equipment Vertex 70, it is direct in the developed medicinal form. Use of the given equipment has allowed to avoid the operations connected with a dialysis taurine from the medicinal form and formation of a disk from potassium bromide.

Keywords: taurine, transdermal skin therapeutic system, a dialysis through a membrane

Трансдермальные терапевтические системы – лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки лекарственного вещества в системный кровоток через неповрежденную кожу. Она гарантирует поддержание постоянной концентрации активного вещества в плазме крови на определенном уровне в течение длительного времени за счёт контролируемой скорости его высвобождения, что очень важно при терапии хронических заболеваний, в частности таких, как сахарный диабет и его следствие – метаболический синдром [5, 6]. Важной фармакологической активностью при названных патологиях обладает таурин. При длительном применении малых доз таурина он оказывает гипогликемическое, гиполипидемическое, антиоксидантное, гепатопротекторное действие. Проанализировав все вышеизложенное, интересным и перспективным, с нашей точки зрения, казалось включение таурина в состав трансдермального пластыря, как новой перспективной лекарственной формы, обладающей активностью, связанной со всеми перечисленными выше эффектами.

В отечественной фармакопее отсутствуют как общая, так и частные статьи на ТТС, в связи с чем возникают проблемы в разработке и исследованиях этой лекарственной формы, так как нет четких нормативов и указаний [7]. В современных исследованиях часто предлагают осуществлять биофармацевтическое изучение высвобождения действующего вещества методом диализа через полупроницаемую мембрану. Этим методом пользовались и в данных исследованиях.

В качестве основных исследуемых параметров нами были выбраны количество высвободившегося (мкг/см²), скорость трансдермальной подачи за определенный промежуток времени (мкг/ч·см²), степень высвобождения (%) и коэффициент использования (%) таурина из матрицы. Для этого был использован диализ через мембрану [3], модифицированный [2].

Материал и методы исследования

На адгезионный слой модельной матрицы (площадь 25 см² (5×5 см)), наклеивали образец модели биологической мембраны, заменяющей «переживающую» кожу животных. Ламинат модельной матрицы с мембраной закрепляли в держателе и погружали в

химический стакан с 50 мл воды очищенной. Перемешивание вели на магнитной мешалке при скорости перемешивания приемного раствора 80 ± 1 об./мин. В ходе эксперимента система термостатировалась при температуре 37 ± 1 °С. Через заданные промежутки времени из стакана отбирали пробы в количестве 1 мл, восполняя объем водой очищенной. В отобранной пробе определяли содержание таурина методом титриметрии.

Для подтверждения содержания таурина в разработанном ТТС использовали инфракрасную спектроскопию (ИК) на оборудовании Vertex 70, непосредственно в разработанной лекарственной форме. Использование данного оборудования позволило избежать операций, связанных с диализом таурина из лекарственной формы и формирования диска с калия бромидом.

Результаты исследования и их обсуждение

Отобранную пробу помещали в колбу на 50 мл, добавляли 5 мл воды очищенной, 5 мл формальдегида, 3 капли раствора фенолфталеина и титровали 0,01 М раствором гидроксида натрия ($K = 1$) до появления розового окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт (ТТС без таурина). 1 мл 0,01 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001251 г таурина.

Скорость трансдермальной подачи таурина за определенный промежуток време-

ни через модель биологической мембраны определяли по формуле (1) [1]:

$$V = \frac{Q}{t \cdot S}, \quad (1)$$

где V – скорость высвобождения таурина через мембрану за определенный промежуток времени, мкг/ч·см²; Q – количество таурина, проникшее через мембрану за определенный промежуток времени, мкг; t – изучаемый промежуток времени, ч; S – площадь мембраны (пластыря), см².

Для вычисления скорости трансдермальной подачи таурина из исследуемых матриц через модельную мембрану нами строились кривые зависимости количества высвободившегося лекарственного вещества (мг/см²) от времени (ч). Скорость подачи таурина из матрицы определяли как тангенс угла наклона стационарного участка прямой [4]. Коэффициент использования действующего вещества определяли как количество содержащегося в матрице таурина, высвобождающегося с постоянной скоростью.

Количество высвободившегося (мг/см²) и скорость высвобождения (мг/ч·см²) таурина из матрицы приведены в таблице.

Количество высвободившегося (мг/см²) и скорость высвобождения (мг/ч·см²) таурина из матрицы

№ п/п	Параметры	Значение показателей через интервалы (ч) измерения концентрации таурина										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Матрица	Количество таурина, вышедшего из матрицы через 1 см ² поверхности мембраны, мг/см ²	---	0,85	1,80	2,77	4,11	5,63	7,34	8,03	8,71	9,40	10,09
		11	12	13	14	15	16	24	42	44	46	48
		10,78	11,47	12,16	12,84	13,53	14,22	19,73	32,13	33,51	34,88	34,91
	Скорость, мг/ч·см ²	Значение показателей через интервалы (ч) измерения концентрации таурина										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		---	0,85	0,95	0,97	1,34	1,52	1,71	0,69	0,69	0,69	0,69
		11	12	13	14	15	16	24	42	44	46	48
			0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,01

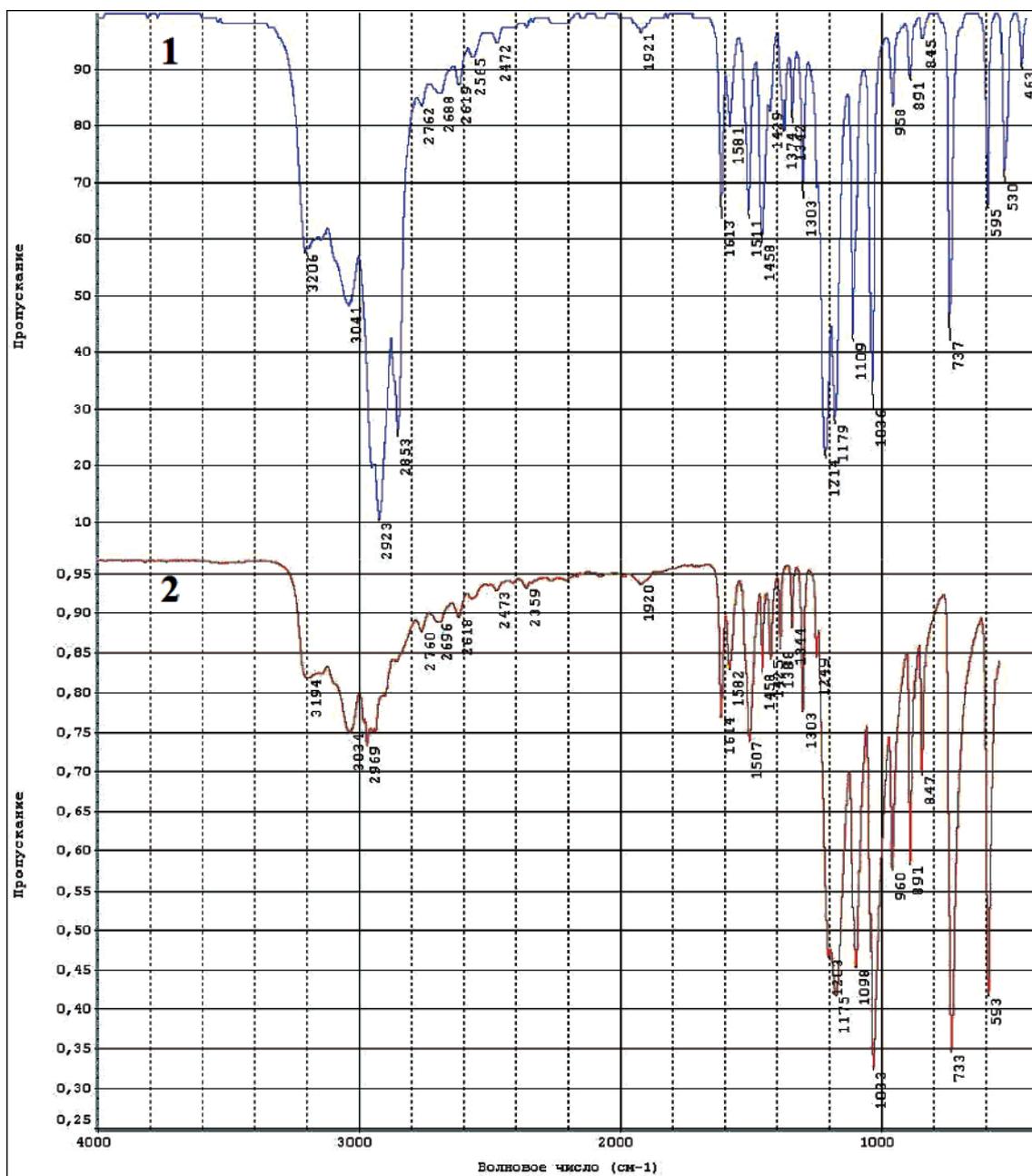
Примечание – $\Delta\bar{X} = \pm 0,004$.

Скорость трансдермальной подачи таурина из матрицы составила $0,689 \pm 0,004$ мг/см²·ч. Степень высвобождения таурина к 48 часу из матрицы 87,2% при коэффициенте использования 67,1.

При ИК-спектроскопии при сравнении таурина субстанции и ТТС с таурином, обнаружены характерные полосы поглощения: 3331–3194, 1216–1203 и 1098–1087; 847–839 и 803–733; 2973–2969, 1458–

1444 cm^{-1} , что соответствует, по литературным данным, аминогруппе (3700–3100; 1220–1020); сульфогруппе (870–690); алифатическим углеводородам (2975–2860;

1470–1430) соответственно. Вышеизложенное позволило идентифицировать содержание таурина в ТТС, что наглядно показано на рисунке.



ИК-спектр таурина субстанции (1) и таурина в ТТС (2)

Заключение

Таким образом, в результате биофармацевтических исследований трансдермальной терапевтической системы с таурином была отработана методика диализа

действующего вещества из лекарственной формы через мембрану. Для разработанного состава была использована методика качественного анализа методом ИК – спектроскопии.

Список литературы

1. Влияние усилителей проницаемости кожи на трансдермальное введение феназепамa *in vitro* / И.А. Кравченко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 7. – С. 31–35.
2. Пат. 1459215 Российская Федерация, МКИ С08 L39 / 06, А61 К31 / 79 Состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ / Васильев А.Е. [и др.] (РФ). – № 4189829/05; заявл. 20.12.86; опубл. 20.11.95, Бюл. № 52. – 18 с.
3. Биофармацевтические основы технологии лекарств и их использование в деятельности аптечных учреждений. – Пятигорск, 1988. – 41с.
4. Кинетика подачи пропранолола из трансдермальных терапевтических систем «Проперкутен» *in vitro* / Л.Б. Малхазов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1993. – Т. 27, № 10. – С. 28–32.
5. Васильев А.Е. Лекарственные формы нового поколения – системы доставки лекарственных веществ // Новая аптека. – 2002. – № 7. – С. 67–70.
6. Васильев А.Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А.Е. Васильев, И.И. Краснюк, В.Н. Тохмахчи // Хим.-фарм. ж. – 2001. – Т. 35, №11. – С. 29–42.
7. Лосенкова С.О. Трансдермальные терапевтические системы (обзор) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №6. – С. 54–57.

Рецензенты:

Резников К.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Нифталиев С.И., д.х.н., профессор, зав. кафедрой неорганической химии и химической технологии ГОУ ВПО «Воронежская государственная технологическая академия» Федерального агентства по образованию, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 29.08.2011.