

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С ТАУРИНОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

М. А. Огай

Смоленская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 25.02.2009 г.

Аннотация. В результате проведенных исследований были разработан оптимальный состав трансдермальной терапевтической системы — трансдермальный пластырь с таурином. Проведены фармакотехнологические исследования и разработаны нормы качества. Трансдермальный способ доставки позволяет поддерживать необходимую концентрацию таурина в крови достаточно долго, что исключено при его пероральном применении. Наиболее оптимальным по реологическим свойствам пластырной массы, степени высвобождения действующего вещества, пролонгированности оказался состав, содержащий: ПЭГ-400, ПВП К-30, спирт этиловый 95 %, воду, таурин, диметилсульфоксид (ДМСО). Последний используется в качестве усилителя проницаемости кожи. Определение рН. Водородный показатель ТТС с таурином измерялся потенциометрически (5,9—6,0). По показателю «Микробиологическая чистота», трансдермальный пластырь с таурином относится ко второй категории микробиологической чистоты

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система (ТТС), трансдермальный пластырь, таурин, реология, сахарный диабет.

Abstract. As a result of the spent researches were the optimum structure transdermal therapeutic system — transdermal a plaster with taurine is developed. Are spent pharmacotechnology researches and norms of quality are developed. Transdermal the way of delivery allows to support necessary concentration taurine in blood for a long time enough, that is excluded at it oral application. The optimal on rheological to properties plastyrnoy mass, degrees of liberation of working substance, extended appeared the structure containing: PEG-400, PVP K-30, alcohol ethyl 95 %, water, taurine, dimethylsulfoxide. The latter is used as an amplifier of permeability of skin. Definition pH. Hydrogen parameter TTS with taurine was measured potentiometric (5,9—6,0). On a parameter «Microbiological cleanliness», transdermal the plaster with taurine concerns to the second category of microbiological cleanliness.

Keywords: transdermal therapeutic system (TTS), transdermal plaster, taurine, rheology, diabetes.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка состава новых лекарственных форм, обеспечивающих контролируемое высвобождение лекарственных средств и их конкретную доставку к месту патологического процесса является актуальной проблемой.

Среди различных систем доставки лекарственных веществ перспективными являются трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Трансдермальные пластыри — лекарственные формы, предназначенные для непрерывной контролируемой подачи содержащихся в них лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заранее заданной скоростью [1, 2]. ТТС способны непрерывно подавать в организм лекарственное средство со скоростью, создающей в кровотоке

постоянный уровень концентрации лекарственного средства [3].

Исследование возможности использовать трансдермальный пластырь как лекарственную форму для гипогликемических и гиполипидемических лекарственных средств — вопрос актуальный и значимый.

Целью настоящей работы является создание трансдермального пластыря гипогликемического действия с таурином: теоретическое обоснование его состава, фармакотехнологические исследования и разработка норм качества.

Таурин, являясь мембраностабилизирующим средством, способствует укреплению клеточных мембран, нормализации их фосфолипидного состава, а также обмена липидов [4]. Эти эффекты позволяют компенсировать недостатки применяемых лекарственных средств при лечении патологий, сопровождающихся нарушением метаболизма

липидных соединений в клетке. К наиболее часто встречающейся патологии такого типа относится сахарный диабет, который сопровождается нарушением всех видов обмена веществ. При сахарном диабете II типа таурин способствует снижению уровня глюкозы в крови, триглицеридов, в меньшей степени холестерина, уменьшению атерогенности липидов плазмы [5].

Таким образом, применение таурина при терапии сахарного диабета обусловлено его способностью стабилизировать течение заболевания, ввиду мембранопротекторного действия и нормализации клеточного обмена липидов. А трансдермальный способ доставки позволяет поддерживать необходимую концентрацию таурина в крови достаточно долго, что исключено при его пероральном применении.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Модель аллоксанового диабета была создана путём внутрибрюшинного введения аллоксана гидрата экспериментальным животным — крысам, в дозе 170 мг/кг. Диабет развился на 4-е сутки после введения препарата [6]. Забор крови проводили из хвостовой вены и измеряли уровень глюкозы в трех экспериментальных группах по шесть животных в каждой: ТТС, прикрепленные к выбритой коже здоровых животных, не содержали таурина; препарат сравнения — таурин, вводили перорально, путем принудительного зондирования; разработанный ТТС с таурином прикрепляли к выбритой коже спины крыс.

Определение pH. Определение водородного показателя трансдермального пластыря вели по методике, изложенной в ГОСТ 29188.2-91 [7]. Из пластыря готовился водный раствор при 20° С,

водородный показатель которого измерялся потенциометрически согласно ГФ XI [8]. За окончательный результат испытания принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, допустимое расхождение между которыми не превышало 0,1 единицы pH.

Проверку микробиологической чистоты ТТС осуществляли по ГФ XI издания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было разработано несколько составов ТТС. Наиболее оптимальным по реологическим свойствам пластырной массы, степени высвобождения действующего вещества, пролонгированности оказался состав, содержащий: ПЭГ-400, ПВП К-30, спирт этиловый 95 %, вода, таурин, диметилсульфоксид (ДМСО), в качестве усилителя проницаемости кожи. Пластичную массу наносили на алюминиевую подложку и сушили в течение 24 часов. Далее фиксировали на выбритой коже спины экспериментальных животных. Содержание таурина в 1-ом пластыре 0,025 г. Контрольной группе животных фиксировали ТТС без таурина. Пластыри меняли через каждые 2-ое суток.

На 4-е сутки после внутрибрюшинного введения 170 мг/кг аллоксана гидрата определяли содержание глюкозы к крови (от 20,30 до 20,72 ммоль/л). К 12 дню эксперимента уровень глюкозы в крови животных, получавших таурин перорально и трансдермально был ниже, чем в контрольной группе в среднем на 8,85 % и 8,33 % соответственно. К 20 дню эксперимента в группах, получавших таурин перорально и трансдермально уровень сахара был ниже, чем в контрольной группе в среднем на

Таблица 1

Влияние трансдермального пластыря с таурином на содержание глюкозы в крови крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом, ммоль/л

Исследуемый объект (n = 6)	Содержание глюкозы в крови, ммоль/л			
	исходный	на 4 день	на 12 день	на 20 день
Контроль	5,91 ± 0,03	20,72 ± 0,53	19,20 ± 0,50	17,20 ± 0,57
Таурин per os 0,025 г.	5,31 ± 0,34	19,70 ± 0,57 <i>p</i> > 0,2	17,50 ± 0,54 <i>p</i> > 0,1	12,50 ± 0,59 <i>p</i> < 0,01*
Таурин В ТТС 0,025 г.	6,25 ± 0,25	20,30 ± 0,28 <i>p</i> > 0,5, <i>p</i> ₁ > 0,2	17,60 ± 0,48 <i>p</i> > 0,1, <i>p</i> ₁ > 0,5	10,90 ± 0,36 <i>p</i> < 0,001*, <i>p</i> ₁ > 0,1

Примечание: *p* — достоверность различий по отношению к контролю; *p*₁ — достоверность различий по отношению к препарату сравнения — таурин; * — различия достоверны.

27,33 % и 36,63 % соответственно, различия достоверны ($p < 0,01^*$ и $p_1 < 0,001^*$). Содержание глюкозы в крови животных, получавших таурин, введенный в ТТС — $10,90 \pm 0,36$ ммоль/л, что меньше чем в крови животных, получавших таурин перорально на 12,8 %, различия не достоверны ($p_1 > 0,1$).

Определение рН. Водородный показатель измерялся потенциометрически (5,9—6,0). Проверку микробиологической чистоты ТТС осуществляли двухслойным агаровым методом. Проведены исследования по показателю «Микробиологическая чистота», показавшие, что без добавления в состав консервантов, разработанный трансдермальный пластырь с таурином по общему числу аэробных бактерий и грибов (менее 100) при полном отсутствии бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* относится ко второй категории микробиологической чистоты.

Таким образом, разработанная лекарственная форма — ТТС с таурином способствует снижению уровня глюкозы в крови экспериментальных животных с аллоксановым диабетом, оптимальна по реологическим свойствам пластырной массы, степени высвобождения действующего вещества и пролонгированности.

Ogai Marina Alekseevna — старший преподаватель кафедры фармхимии и фармакогнозии фармацевтического факультета Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 599548, e-mail: marinfarm@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трансдермальные лекарственные формы (Обзор) / К. О. Бухникашвили [и др.] // Хим. — фармац. журн. — 1992. — Т 26, № 9—10. — С. 46—51.
2. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (Обзор) / А. Е. Васильев [и др.] // Хим. — фармац. журн. — 2001. — Т 35, № 11. — С. 29—42.
3. Морозов Ю. А. Конструирование и биофармацевтические исследования трансдермального пластыря гипополипидемического действия с дипромонием / Ю. А. Морозов // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 10. — С. 88—90.
4. Пат. 2054936 Российской Федерации, 6А 61К31/185. Мембраностабилизирующее средство для лечения больных с инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом / Е. П. Елизарова, Т. Ю. Мизина, Л. В. Недосугова, М. И. Балаболкин, Л. И. Митькина, Ц. Р. Орлова, В. И. Петров (РФ). — №94012067/14; заявл. 07.04.1994; опубл. 27.02.1996
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник, М.: Астра-Фарм Сервис, 2006. — С. 1632
6. Экспериментальный сахарный диабет / Под ред. В. Г. Баранова. — Л. : Наука, 1983. — 37 с.
7. ГОСТ 29188.2-91 Метод определения водородного показателя рН. — Введ. 1993. — 01.01. — М.: Изд-во стандартов, 1992. — 3 с.
8. Государственная фармакопея СССР / Министерство здравоохранения СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып.1,2.

Ogai Marina A. — the senior teacher of chair pharmaceutical and pharmacognosical of pharmaceutical faculty Smolensk State Medical Academy; tel.: (915) 6568990, (4812) 599548, e-mail: marinfarm@yandex.ru