

Трансдермальная лекарственная форма ацизола — антидота угарного газа

В. И. Севастьянов, Л. А. Саломатина, Е. Г. Кузнецова,
М. В. Серегина, Ю. Б. Басок

Предложена конструкция и состав неинвазивной лекарственной формы антидота угарного газа — трансдермальной терапевтической системы (ТТС) ацизола с использованием в качестве депо лекарственного вещества (ЛВ) полиакриловой или эмульсионной композиции. Приведены результаты "теста высвобождения" ЛВ из образцов ТТС и данные экспериментов *in vitro* по диффузии ацизола через кожу кролика. Показано, что использование эмульсионной матрицы существенно увеличивает скорость диффузии и процентный выход ЛВ из трансдермальных форм. В экспериментах *in vivo* на кроликах не выявлено местных раздражающих и аллергических реакций при аппликации ТТС ацизола.

Введение

Острые отравления СО представляют собой одну из наиболее частых причин ингаляционных интоксикаций как в России, так и за рубежом. По частоте летальных исходов они занимают второе место (от 12 до 17%) среди прочих экзогенных отравлений [1, 2]. С учетом этих обстоятельств актуальность антидотной профилактики отравлений оксидом углерода не вызывает сомнения.

В настоящее время разработан антидот для лечения состояний острого отравления оксидом углерода, получивший название ацизол. Введение ацизола пострадавшим непосредственно на месте аварии повышает их шансы на выживание при тяжелых формах интоксикации СО, ускоряет элиминацию монооксида углерода из организма и способствует успеху последующих медицинских мероприятий. С профилактической целью ацизол может применяться при высоком риске ингаляции СО и других продуктов термоокислительной деструкции, что наиболее важно для людей, участвующих в ликвидации последствий аварий, сопровождающихся пожарами [3, 4].

В настоящее время разрешена для клинического применения лекарственная форма ацизола в виде раствора для инъекций. Проходит клинические

испытания лекарственная форма в виде капсул. Однако исследования кинетики препарата показали, что его лечебная концентрация в крови держится в течение 1,5 – 2 часов от момента инъекции. Это обуславливает тактику его применения путем введения через каждые 2 часа [4], что бывает довольно проблематично при массовых поступлениях отравленных, на этапах эвакуации и при оказании само- и взаимопомощи. В этих случаях предметом выбора могла бы стать такая лекарственная форма, которая позволила бы без особого труда ввести препарат отравленному человеку и обеспечила бы поступление лекарственной субстанции в кровь в лечебной концентрации в течение не менее суток. Таким требованиям отвечает лекарственная форма в виде ТТС [5, 6].

Трансдермальная система доставки препаратов может быть использована только для лекарств, обладающих физико-химическими свойствами, обеспечивающими проникновение в кожу в терапевтически эффективном количестве [5 – 8]. Этим требованиям в полной мере соответствует лекарственная субстанция Ацизол – диацетат бис (1-винилимидазол-N).

Цель данной работы — разработка ТТС ацизола и экспериментальное исследование лабораторных образцов в условиях *in vitro*.

Материалы и методы

В общем случае трансдермальные системы состоят из верхнего покровного слоя, диффузионного слоя, содержащего ЛВ, полимерной пленки, контролирующей за счет диффузии поступление активного вещества, адгезионного слоя, удерживающего систему на коже и обеспечивающего контакт с ней, и защитной антиадгезионной пленки, снимаемой перед наклеиванием системы на кожу [8].

Состав и конструкция ТТС ацизола

В качестве депо (матрицы) активных компонентов трансдермальной формы (ЛВ, переносчики ЛВ, разрыхлители кожи) были выбраны две системы: “Композиция акриловая адгезивная для трансдермальных терапевтических систем” (ЗАО “Биомир сервис”, Москва, ТУ 9398-003-54969743-2006) и “Композиция эмульсионная “вода в масле” для трансдермальных терапевтических систем” (ЗАО “Биомир сервис”, Москва, ТУ 9398-004-54969743-2006). Основное действующее вещество — лекарственная субстанция “Ацизол” (Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского, ФСП 42-0409269102), химическое название — диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка. Конструкция ТТС разрабатывалась на основе трехслойной повязки из нетканого материала (ООО “Пальма”, Москва, ТУ 64-2-534-95) и пленки Супрасорб F (Lohmann Rauscher, Германия).

Определение скорости высвобождения ЛВ из ТТС

Для сравнительной оценки образцов ТТС ацизола с разными матрицами был выбран “тест растворимости”, используемый в фармакопее для определения количества субстанции, высвободившегося из лекарственной формы за определенный промежуток времени.

В модельных экспериментах по определению скорости высвобождения ацизола из матрицы использовали ТТС площадью 10 см², содержащие по 50 мг ЛВ.

Динамику высвобождения ацизола из ТТС измеряли на приборе VK 7000/7010 (фирма VARTAN, США) в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04. Для моделирования рогового слоя кожи образцы ТТС, освобожденные от защитного слоя, заворачивали в мембрану из полиэтилентерефталата (ПЭТФ) с диаметром пор 0,4 мкм (ГОСТ 24234-80). В качестве среды высвобождения использовали буферный раствор (300 мл на каждый образец), кислотность которого соответствует кислотности внешнего слоя

кожи. Высвобождение ацизола из образцов ТТС исследовали при постоянном перемешивании со скоростью 50 ± 5 об./мин и температуре 37 ± 0,2 °С. Отбор проб проводили каждый час в течение 3 часов. Оптическую плотность полученных растворов определяли на спектрофотометре Cecil 7200 (Великобритания) при длине волны, соответствующей максимальному собственному поглощению ацизола 223 ± 2 нм с последующим вычислением относительного (в процентах) количества ЛВ, перешедшего из ТТС в раствор за определенный промежуток.

Исследование диффузии ацизола через кожу кроликов в экспериментах in vitro

Моделирование трансдермальной диффузии ацизола из ТТС проводили с использованием стеклянных диффузионных ячеек Франца при температуре 37 °С в течение 48 ч с отбором проб через определенные интервалы времени. Скорость диффузионного потока ЛВ рассчитывали из экспериментальных кривых динамики накопления лекарственного вещества в приемной камере диффузионной ячейки [9].

Количество ацизола в растворе определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии с использованием атомно-адсорбционного анализатора Analyst A100, PerkinElmer по специально разработанной методике. Для построения калибровочной кривой использовали ГСО 7837-2000 водного раствора ионов цинка (НК-ЭК).

Результаты исследования

В качестве модели ТТС нами была выбрана трехслойная повязка из нетканого волокна. Для придания влагостойких свойств внешнему слою повязки дополнительно использовали полимерную пленку Супрасорб F. На внутреннюю часть повязки, представляющую собой нетканый материал, нанесли полиакриловую или эмульсионную композицию, содержащую ацизол и активаторы чрескожного переноса. Липкая сторона матрицы закрывалась антиадгезионным защитным слоем, снимаемым при использовании.

Выбор биосовместимой матрицы для ТТС ацизола

Ранее при разработке ТТС хлорпроамида, пропранолола и ацетилсалициловой кислоты нами была использована полимерная матрица на основе спирторастворимого сополимера бутилметакрилата

и метакриловой кислоты [10]. Такая матрица, способная одновременно выполнять функции адгезива и депо ЛВ, позволяет поддерживать постоянную скорость диффузии лекарства через кожу от 1 до 6 суток в зависимости от свойств конкретного ЛВ [10]. Дальнейшие исследования показали, что дополнительное введение активатора переноса α -токоферола ацетат (витамина Е) в масле (ФС 42-1642-95) в количестве 10% может усиливать диффузионный поток ЛВ в несколько раз. Так применение витамина Е в качестве переносчика ЛВ дало хорошие результаты при разработке ТТС ацетилсалициловой кислоты [11].

На основе наших рекомендаций ЗАО “Биомир сервис” была разработана “Композиция акриловая адгезивная для трансдермальных терапевтических систем”, которая и была использована в данной работе. Кроме того, в качестве матрицы ТТС ацизола была испытана еще одна разработка ЗАО “Биомир сервис” — “Эмульсионная композиция “вода в масле” для трансдермальных терапевтических систем” (ТУ 9398-004-54969743-2006).

Известно, что применение эмульсий значительно увеличивает кожную адсорбцию как липофильных, так и гидрофильных лекарственных веществ по сравнению с обычными переносчиками (водные и масляные растворы, мицеллы и т.д.) [12]. Обратные эмульсии типа “вода в масле” образуются с помощью липофильных эмульгаторов с величинами гидрофильно-липофильного баланса от 3,5 до 5,5. Они не разрушают жиры кожного секрета и не сказываются на его функции и именно поэтому хорошо переносятся кожей [13]. Эмульсионные матрицы использовались нами ранее при разработке ТТС инсулина и кофеина [14, 15].

В табл. 1 представлены результаты исследования динамики высвобождения ацизола из ТТС с полимерной и эмульсионной матрицей.

Таблица 1

Результаты “теста высвобождения” ацизола в модельный раствор из ТТС с разными видами матриц

Вид матрицы	Количество ЛВ в модельном растворе, %		
	1 час	2 часа	3 часа
Полимерная (n = 5)	10,4 ± 2,0	19,0 ± 3,0	37,4 ± 3,4
Эмульсионная (n = 5)	25,6 ± 3,6	43,9 ± 3,8	64,7 ± 4,3

Как видно из таблицы 1, ацизол из эмульсионной матрицы высвобождается с большей скоростью. За 3 часа инкубации из нее в раствор выходит ~ 60% ЛВ, содержавшегося в лекарственной форме, из полимерной матрицы ~ 40%, что, с точки зрения минимизации остаточного количества ЛВ в ТТС, свиде-

тельствует в пользу образцов ТТС с эмульсионной матрицей.

Исследование чрескожной диффузии ацизола из ТТС в условиях *in vitro*

В табл. 2 приведены средние значения показателей диффузии ацизола из ТТС с полимерной и эмульсионной композицией, рассчитанные по результатам экспериментов *in vitro*.

Таблица 2

Диффузия ацизола через кожу кролика в условиях *in vitro* из матриц различного вида

Вид матрицы	Количество ацизола в ТТС, мг	Скорость диффузионного потока ацизола через кожу <i>in vitro</i> , мкг/ч	Высвобождение ацизола из ТТС, %
Полимерная (n = 5)	50	17 ± 3	1,3 – 1,9
	100	57 ± 14	2,0 – 3,4
	200	119 ± 23	2,3 – 3,4
Эмульсионная (n = 5)	50	500 ± 180	31 – 65
	100	1100 ± 310	38 – 68
	200	1840 ± 430	34 – 55

Как следует из представленных данных, с увеличением содержания ЛВ в ТТС скорость чрескожной диффузии ацизола растет как в случае полимерной, так и эмульсионной матрицы. Использование эмульсионной композиции позволяет увеличить скорость чрескожной диффузии ацизола из ТТС в несколько раз по сравнению с полимерной.

Кроме того, следует отметить, что в случае эмульсионной композиции удалось достичь удовлетворительных показателей высвобождения ЛВ из матрицы.

На рисунке приведена зависимость массы ацизола при чрескожной диффузии из ТТС на основе эмульсионной матрицы от времени аппликации.

Из рисунка видно, что при аппликации ТТС, содержащей 100 мг ЛВ, зависимость массы ацизола, прошедшего через кожу кролика, от времени аппликации носит линейный характер, что говорит о

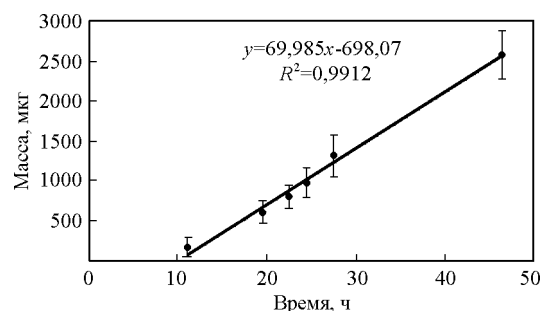


Рисунок. Диффузия ацизола в условиях *in vitro* из ТТС (100 мг ЛВ).

постоянной скорости диффузии ЛВ через кожу в этот период.

На основании вышесказанного для проведения дальнейших доклинических исследований была выбрана эмульсионная матрица на основе “Композиции эмульсионной “вода в масле” для трансдермальных терапевтических систем” (ЗАО “Биомир сервис”, Москва).

В экспериментах *in vivo* на кроликах, проведенных согласно ГОСТ ИСО 10993.10-99, не выявлено местных раздражающих и аллергических реакций при аппликации ТТС ацизола.

Заключение

В ходе проведенных исследований предложена конструкция и состав новой лекарственной формы — трансдермальной терапевтической системы ацизола - антидота угарного газа. Доказано, что в условиях *in vitro* ТТС ацизола позволяет осуществлять доставку ЛВ через неповрежденный кожный покров с постоянной скоростью в течение не менее 48 часов. Полученные результаты позволяют перейти к доклиническим испытаниям специфической активности новой лекарственной формы антидота и изучению фармакокинетических параметров препарата при трансдермальном введении *in vivo*.

Литература

1. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1982, 368 с.
2. Riddex L., Dellgar U. The ice storm in eastern Canada 1998. Prehospital Disaster Med., 2001, v. 16, no. 1, p. 50 – 52.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата ацизол. 2005, с. 1 – 2.
4. Трофимов Б.А., Байкалова Л.В., Баринов В.А., Бабаниязов Х.Х. Антидот монооксида углерода как необходимый элемент аптечки автомобилиста. Химия в интересах устойчивого развития, 2005, № 13, с. 863 – 866.
5. Чрескожное введение лекарственных средств: современные аппликационные лекарственные формы. Под ред. П.Г.Мизиной, В.А. Быкова. Самара, 2004, 124 с.
6. Wokovich A., Prodduturi S., Doub W., Hussain A., Buhse L. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. Eur J Pharm Biopharm., 2006, v. 64, no. 1, p. 1 – 8.
7. Prausnitz M., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. Nat. Rev. Drug Discov., 2004, v. 3, no. 2, p. 115 – 124.
8. Brown M.B., Martin G.P., Jones S.A., Akomeah F.K. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. Drug Deliv., 2006, v. 13, no. 3, p. 175 – 187.
9. Тихобаева А.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Исследование трансдермальной матричной системы доставки ацетилсалициловой кислоты в условиях *in vitro*. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2003, № 4, с. 50 – 54.
10. Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Тихобаева А.А., Собко О.М., Урьяш В.Ф. Полиакрилатная композиция для трансдермальной доставки лекарственных веществ. Перспективные материалы, 2004, № 1, с. 46 – 53.
11. Тихобаева А.А., Саломатина Л.А., Дуплякин Е.О., Урьяш В.Ф., Севастьянов В.И. Новая система доставки ацетилсалициловой кислоты – “Аскодерм”. Материалы XII российского национального конгресса “Человек и лекарство”, Москва, 2005, с. 713.
12. Foco A., Hadziabdij J., Becij F. Transdermal drug delivery systems. Med. Arh., 2004, v. 58, no. 4, p. 230 – 234.
13. Karande P., Jain A., Mitragotri S. Insights into synergistic interactions in binary mixtures of chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. J. Control Release. 2006, v. 115, no. 1, p. 85 – 93.
14. Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Собко О.М., Шумаков В.И. Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов. Перспективные материалы, 2004, № 4, с. 44 – 48.
15. Кузнецова Е.Г., Курылева О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций. Медицинская техника, 2008, № 3, с. 33 – 35.

Севастьянов Виктор Иванович — Центр по исследованию биоматериалов ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий, профессор, доктор биологических наук, руководитель Центра. Специалист в области биоматериаловедения.

Саломатина Лидия Анатольевна — Центр по исследованию биоматериалов ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий, научный сотрудник. Специалист в области биотехнологии.

Кузнецова Евгения Геннадьевна — Центр по исследованию биоматериалов ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник. Специалист в области биофизики.

Серёгина Милендина Васильевна — Кафедра медицины катастроф ГОУ ВПО (Российский государственный медицинский университет) Минздравсоцразвития, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник. Специалист в области фармакологии.

Басок Юлия Борисовна — ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий, аспирант. Специалист в области биофизики.