

ОБЗОРЫ

О. А. Сушинская, Н. С. Голяк, В. М. Царенков

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье приведен обзор методов исследования высвобождения лекарственных веществ из топических лекарственных форм с описанием используемой аппаратуры. Наиболее часто используется включенный в фармакопеи разных стран метод диффузионной ячейки. Проведен анализ натуральных и синтетических мембран, которые используются в данных методах, приведены их характеристики и условия применения. Описаны рецепторные среды для оценки профиля высвобождения лекарственных веществ и их ключевые параметры. Выбор мембраны и рецепторной среды определяется свойствами лекарственных веществ. Проведен обзор исследований высвобождения на примере группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. Приведен алгоритм выбора метода оценки высвобождения действующих веществ из топических форм, мембраны и рецепторной среды.

Ключевые слова: высвобождение, наружная лекарственная форма, метод диффузии, ячейка Франца, иммерсионная ячейка, полупроницаемая мембрана, натуральная мембрана, синтетическая мембрана, рецепторная среда, нестероидные противовоспалительные средства.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) является важным этапом в фармацевтической разработке наружных лекарственных форм (ЛФ). На сегодняшний день имеется большое количество методов оценки высвобождения и всасывания ЛВ в составе топических и трансдермальных ЛФ. Однако «золотого» стандарта не существует, и в разных случаях используются различные методы. Могут проводиться исследования *in vivo* с использованием различных видов животных, однако кожа человека отличается от кожи животных, поэтому результаты исследований *in vivo* необходимо оценивать с осторожностью. Также были разработаны новые модели и методы исследований *in vitro*, которые становятся более популярными в исследованиях ЛФ для наружного применения [1].

Целью настоящей работы было изучение методов исследования высвобождения ЛВ из наружных ЛФ на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы формировались на основе официальных литературных источников, опубликованных в руководствах и специальных медицинских и фармацевтических изданиях за период с 1982 г. Методы исследования – обзор, сравнение, анализ и обобщение полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа литературы установлено, что для исследования высвобождения лекарственных веществ из мягких ЛФ в условиях *in vitro* широко распространен метод диффузии в агар, или метод агаровых пластинок. Суть метода состоит в том, что испытуемый образец наносят на агаровый гель с содержанием реактива. Реактив образует окрашенные соединения с ЛВ и по мере диффузии ЛВ из образца окрашенная зона геля увеличивается, следовательно, размерами этой зоны и может быть измерена степень высвобождения вещества из ЛФ [2, 3].

Если ЛВ обладает антисептическими или антибактериальными свойствами, применяют микробиологические

тесты, которые отличаются способами идентификации. Определенное количество мази вносят в цилиндрическое отверстие, сделанное в агаре, содержащем стандартную культуру микроорганизма. Высвобождение ЛВ оценивают по величине зоны задержки роста. Диаметр или ширина зоны задержки роста измеряется через 24 или 48 часов инкубации чашек Петри с агаром в термостате при температуре 37 °С [2–4].

Также используются методы с физико-химической детекцией. При этих методах для оценки высвобождения ЛВ можно наблюдать или диффузию в жировой среде, или диффузию в водной среде в форме

гидрогеля, или проникание ЛВ в жидкую среду. В методе диффузии в жировой среде образец наносится на фильтровальную бумагу, которая помещается на рецепторную среду. Степень диффузии вещества определяется количественно в рецепторной среде. Техника диффузии в среде в форме гидрогеля идентична технике методов с микробиологической индикацией на питательных средах [2, 3].

Еще одним методом оценки высвобождения ЛВ является метод прямой диффузии, или метод диализа через полупроницаемую мембрану. Для проведения данного метода часто используют прибор Л. Кривчинского (рисунок 1).

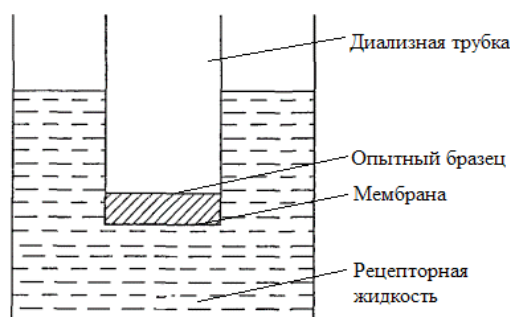


Рисунок 1. – Прибор Кривчинского [2]

В качестве мембраны используют различные материалы, чаще целлофановую пленку. Целлофан инертен, не вступает во взаимодействие с ЛФ, а его толщина оказывает незначительное влияние на диффузию ЛВ. В термостатируемые стаканы помещают необходимый объем рецепторной среды. В качестве сред используют воду очищенную, изотонический раствор натрия хлорида или буферный раствор, для которых поддерживается температура 37 ± 0,5 °С. Исследуемое количество ЛС наносят на полупроницаемую мембрану, которая закрепляется на диализной трубке. Конец трубки с закрепленной мембраной погружают на 1 мм в среду растворителя, подготовленный прибор помещают в термобаню [2, 3]. Отбор проб диализата производят через равные промежутки времени с восполнением рецепторной среды. Метод удобен и прост для исследования высвобождения из мягких ЛФ, а также растворов, суспензий и эмульсий. Например, метод прямой диффузии использовал Ляпунов А. Н. (с соавторами, 2016) для оценки высвобождения мелоксикама их

гелей, Илиев К. И. (в соавторстве, 2016) исследовал высвобождение диклофенака натрия и лидокаина из мази методом прямой диффузии и диффузии в агар [5, 6].

Наиболее современным способом оценки характера высвобождения является метод диффузии с использованием вертикальной диффузионной ячейки или с использованием иммерсионной ячейки [7, 8] (рисунок 2).

Измерение высвобождения *in vitro* топических ЛФ проводится в тестерах трансдермальной диффузии, в основу работы которых положен принцип ячейки вертикальной диффузии, или ячейки Франца, названной в честь ее изобретателя Томаса Франца, который изобрел ячейку в 1970 году [9].

Процесс измерения заключается в имитации реальных условий применения ЛС, при этом роль кожи человека выполняет мембрана с определенным размером пор и типом материала. Ячейка состоит из донорной камеры, содержащей испытуемый образец, и камеры высвобождения, содержащей рецепторную среду. Эти две части разделены мембраной, предназна-

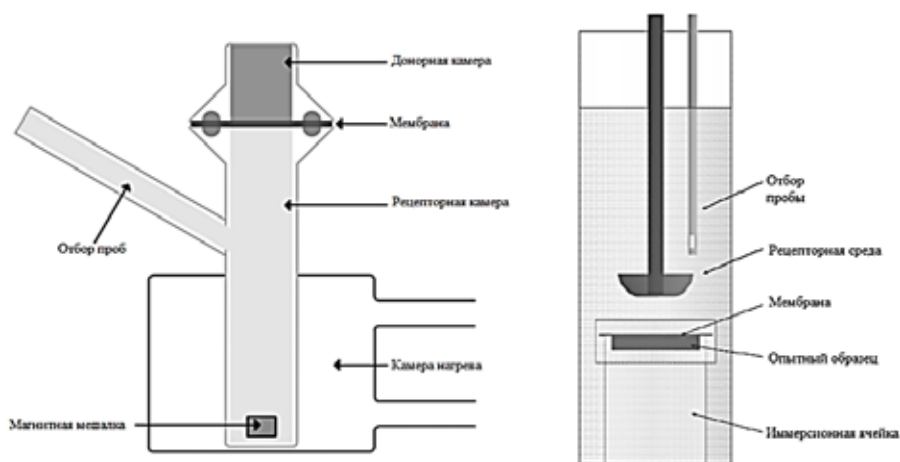


Рисунок 2. – Оценка высвобождения ЛВ с использованием прибора ячейки Франца и иммерсионной ячейки [7]

ченной для диффузии и высвобождения действующего вещества из пробы и обеспечивающей контакт с рецепторной средой. Выпускаются диффузионные ячейки двух размеров – тип «В» объемом 7 мл и тип «С» объемом 15 мл. Все ячейки могут быть с двумя типами крышек – для открытого и для закрытого способа тестирования. Тест проводится при температуре от 32 до 37 °С и рН 5–6 для воспроизведения условий на коже [7, 8].

В настоящий момент наибольшее распространение получили ячейки Франца сухого нагрева. Они более просты в эксплуатации и не требуют подключения воды. Ячейка Франца представляет собой нагреваемую, перемешиваемую ячейку небольшого объема. Тестируемый образец диффундирует через мембрану в камеру рецептора, из которой происходит отбор проб для дальнейшего количественного анализа [9].

Иммерсионная ячейка, или ячейка-выделитель, имеет существенные преимущества по отношению к другим типам ячеек и позволяет получить более надежные результаты [8, 10].

Устройство ячейки-выделителя включает политетрафторэтиленовую (ПТФЭ) ячейку регулируемого объема и крышку для фиксации натуральной или искусственной мембраны. Необходимо контролировать доступную площадь поверхности, поскольку это важно для достижения воспроизводимых результатов. Корпус ячейки является регулируемым, что позволяет контролировать объем резервуара внутри корпуса ячейки. Варьируемая глубина позволяет проводить испытания

мягких ЛФ, суспензий и эмульсий, растворов, лосьонов. Поскольку иммерсионная ячейка изготовлена из ПТФЭ, она является инертной, что исключает взаимодействие с ЛФ в ячейке. В отличие от диффузионной ячейки Франца, температура донорного отсека ячейки-выделителя, содержащего препарат, контролируется внутри сосуда. Это также предохраняет ЛФ от воздействия окружающей среды, которое может повлиять на состояние лекарственного средства, что имеет место в случае с традиционной вертикальной диффузионной ячейкой. Толщина слоя ЛФ может равномерно контролироваться посредством регулируемой поверхностной пластины [10].

Оценку высвобождения ЛВ из топических ЛФ также можно проводить методом диффузии с использованием ячейки для аппарата типа 4 теста «Растворение» [8, 10].

Одним из важнейших этапов биофармацевтических исследований является выбор мембраны. Мембраны, используемые в исследованиях высвобождения *in vitro*, были разработаны для обеспечения постоянного контакта между ЛФ и рецепторной средой. Мембраны не должны проявлять какого-либо физического или химического взаимодействия с ЛС. Кроме того, мембраны должны быть совместимы с рецепторной средой и обеспечивать минимально возможное сопротивление диффузии действующего вещества. Для исследований высвобождения можно использовать разные типы мембран. Сегодня существуют две основные группы – натуральные и искусственные мембраны [7].

Использование натуральных мембран

имеет некоторые особенности и ограничения. Структура кожи отличается от одного вида к другому, между различными особями одного и того же вида и даже внутри одного и того же вида. Таким образом, чрескожное всасывание зависит от анатомического участка, от состояния кожи, возраста и от состояния гидратации кожи. Проницаемость кожи по видам представлена в следующем порядке убывания: кролик > крыса > морская свинка > свинья > обезьяна > человек [7]. В качестве натуральных мембран может быть использована кожа человека, мыши, крысы, морской свинки, свиньи, кролика, обезьяны и змеи. Кожа экспериментальных животных заметно отличается от кожи человека по таким признакам, как толщина и биохимический состав рогового слоя, наличие и плотность волосных фолликулов и желез. Содержание липидов в коже является главным определяющим фактором в ее барьерном потенциале; различия между видами или между разными участками кожи обусловлены различным липидным составом. Например, кожа мышей и крыс обычно в 3–5 раз более проницаема, чем у человека, так как толщина рогового слоя у мелких лабораторных животных меньше. Также было определено, что кожа свиньи обладает сходными гистологическими и физиологическими свойствами с кожей человека и может быть хорошей моделью для изучения высвобождения и проницаемости ЛС, имитирующей человеческую кожу. В серии экспериментов *in vitro* проницаемость кожи уха свиньи сравнивали с брюшной кожей человека и спинной кожей крысы с использованием как гидрофильных, так и липофильных веществ. Свиная кожа имеет более близкий характер проницаемости к коже человека, чем кожа крысы, особенно для липофильных веществ [7, 11–13].

Мембраны из кожи человека обычно получают из брюшной полости или кожи груди, однако использование кожи человека в биофармацевтических исследованиях на сегодняшний день ограничена. Для животных мембран обычно используют участки спины, брюшины и уха.

Для экспериментов *in vitro* могут быть использованы эпидермальные мембраны (толщина приблизительно 0,1 мм), расщепленная кожа (толщина 0,2–0,5 мм, полученная с использованием дерматома) и кожа с полной толщиной (0,5–1 мм). Недостаток

полной толщины кожи заключается в том, что липофильные соединения могут удерживаться в толще кожи. С другой стороны, эпидермальные мембраны более хрупкие и имеют ограничения в использовании, так как могут переоценивать абсорбцию кожи человека в экспериментах *in vivo* [7, 12].

Кожная ткань не обязательно должна быть жизнеспособной (т.е. свежесрезанной), поскольку чрескожное проникновение происходит путем пассивной диффузии. Кожа животных и человека может храниться в течение нескольких месяцев при температуре -20 °С. Имеются данные о том, что соответствующее хранение не имеет влияния на проницаемость кожи человека и животных. Нецелесообразно повторно замораживать и размораживать образцы кожи, так как это может увеличить проницаемость. Кожа не должна храниться при очень низких температурах, так как было определено, что хранение кожи при -80 °С может также повысить проницаемость кожи [14, 15].

Синтетические мембраны широко используются для определения скорости высвобождения активного соединения *in vitro* из различных топических ЛФ. Их основными преимуществами являются доступность, стабильность и эффективность использования в ходе эксперимента. Основным преимуществом синтетических мембран по отношению к натуральным является однородность их состава и свойств от партии к партии.

На сегодняшний день на рынке представлено большое количество синтетических мембран на основе целлюлозы, ее производных и различных полимеров. Характеристики некоторых искусственных мембран представлены в таблице 1 [12, 16–18].

Использование пористых мембран облегчает диффузию лекарственных средств. Барьерный потенциал пористых мембран определяется возможностью проникновения молекулы внутрь и диффузии через поры. На кинетику данного процесса оказывают влияние толщина и пористость мембраны, вязкость рецепторной среды. Для получения наилучших результатов мембрана должна иметь высокую пористость и минимальную толщину. В целом, целлюлозные мембраны являются более проницаемыми, чем биологические мембраны, поскольку они позволяют проходить диффузионной молекуле независимо от ее физико-химических характеристик [7, 12, 13].

Таблица 1. – Примеры искусственных мембран и их характеристики

Мембрана	Полимер	Размер пор, мкм	Толщина, мкм	Производитель
<i>Целлюлозные мембраны (гидрофильные)</i>				
Advantec	ацелированная целлюлоза	0,20; 0,45; 0,80	125-135	Advantec (Dublin, Ireland)
Benzoylated tubing	регенерированная целлюлоза	-	35	Sigma (Dorset, UK)
Cellulose ester	сложный эфир целлюлозы	-	80	Spectrumlab (California, USA)
Cellulose nitrate	нитроцеллюлоза	0,45	125	Whatman (New Jersey, USA)
Metricel	смесь сложных эфиров целлюлозы	0,45	152	Pall (Portsmouth, UK)
MF	смесь ацетилцеллюлозы и нитроцеллюлозы	0,45	150	Millipore (Massachusetts, USA)
MRC RC	регенерированная целлюлоза	0,45	160	Chm (Barcelona, Spain)
S-Pak	смесь сложных эфиров целлюлозы	0,45	-	Millipore (Massachusetts, USA)
Cuprophane	регенерированная целлюлоза	-	10	Medicell (London, UK)
Visking, Servapor, Membra-Cel	регенерированная целлюлоза	-	20	Medicell (London, UK)
<i>Другие полимерные мембраны (гидрофильные)</i>				
Isopore	поликарбонат	0,40	7-22	Millipore (Massachusetts, USA)
Biodyne	полиамид (нейлон)	0,45	152	Pall (Portsmouth, UK)
NL 16, NL 17	полиамид	0,20; 0,45	110	Whatman (New Jersey, USA)
AN 69	полиакрилонитрил	-	25	Hospital (Huntingdon, UK)
Supor	полиэфирсульфон	0,20; 0,45; 0,80	145	Pall (Portsmouth, UK)
Tuffryn	полисульфон	0,45	145	Pall (Portsmouth, UK)
Cyclopor	поликарбонат	0,10; 0,01	10	Whatman (New Jersey, USA)
Nuclepore	поликарбонат	0,10	10	Whatman (New Jersey, USA)
Nylon	полиамид	0,20; 0,45	150-190	Sigma-Aldrich (Missouri, USA)
Durapore™	поливинилдендифторид	0,45; 0,65	142	Millipore (Massachusetts, USA)
<i>Другие полимерные мембраны (гидрофобные)</i>				
MTF PTFE	политетрафторидэтилен	0,10; 0,20; 0,45; 0,50; 0,80	60-100	Chm (Barcelona, Spain)
Celgard 3500	полипропилен	0,05	20	Hoechst (New Jersey, USA)
Folioxane C6	силикон	-	125	Novatech (Aubagne, France)
CoTran™ membrane	микрпористая этиленвинилацетатная пленка	-	50	3M (Minnesota, USA)

Структура некоторых мембран представлена на рисунке 3.

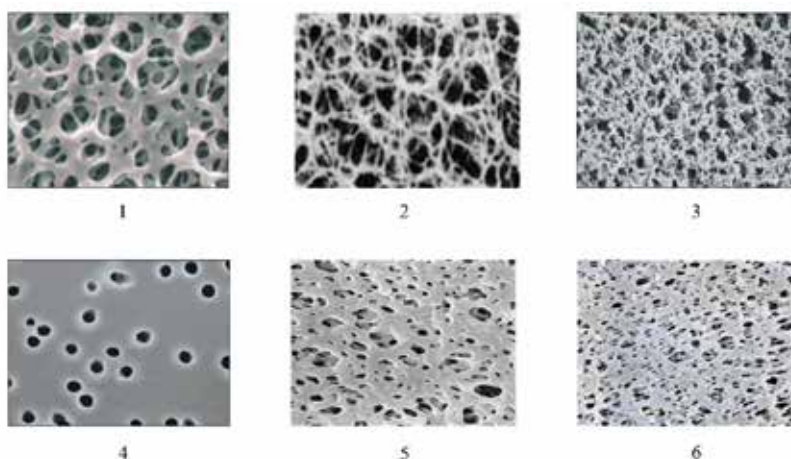
Коммерчески доступные целлюлозные мембраны содержат ряд добавок в виде пластификаторов и консервантов, которые могут оказывать влияние на диффузию ЛВ, поэтому удаление этих веществ обязательно. Поскольку они обычно растворимы в воде, мембрану можно промыть очищенной водой перед контактом с рецепторной средой. Непористые мембраны, такие как силикон, также используются в исследованиях высвобождения. Эти мембраны относительно инертны, липофильны и обеспечивают идеальную среду для проникновения липофильных молекул. Силиконовые мембраны могут быть использованы в качестве заменителя кожи человека при оценке характеристик высвобождения препарата *in vitro* из местных или трансдермальных препаратов [12, 13].

Важным аспектом в исследованиях высвобождения является выбор рецепторной среды. Рецепторная среда должна обладать способностью к солюбилизации исследуемого вещества, хорошо перемешиваться; на протяжении всего исследования должен осуществляться контроль ее температуры. Состав среды выбирают таким образом, чтобы она не ограничивала диффузию исследуемого вещества [7, 12].

Рецепторная среда в исследованиях высвобождения должна имитировать физиологическое состояние кожи. Выбор pH среды должен основываться на таких

факторах, как pH ЛФ, pH профиля растворимости ЛВ и pH полупроницаемой мембраны. Обычно pH рецепторной среды должен находиться в пределах $5-7 \pm 0,05$ для отражения физиологических состояний кожи. Чаще всего используемыми рецепторными средами для водорастворимых лекарственных средств являются вода очищенная, буферные растворы и изотонический раствор натрия хлорида [7, 12]. Однако для препаратов с нерастворимым в воде ЛВ выбор подходящей рецепторной среды является сложной задачей. В целях облегчения мониторинга высвобождения таких ЛВ иногда требуется изменить pH среды, добавить поверхностно-активные вещества, например, лаурилсульфат натрия, или комплексообразователи, такие как циклодекстрины. Для липофильных молекул сывороточный альбумин, соответствующие солюбилизаторы или эмульгаторы добавляют в количествах, которые не должны нарушать целостность мембраны. Также можно использовать неводную среду, в которой исследуемое вещество будет более растворимо. Известно об использовании водно-спиртовых растворов в качестве рецепторных сред для гидрофобных веществ, например, фосфатного буфера с добавлением этанола (Hadgraft et al., 2002) [7, 12, 19].

Для определения профиля высвобождения действующего вещества рекомендуется использовать шесть проб (Olejnik et al., 2012) [12]. Отбор проб осуществляется



1 – ацелированная целлюлоза (Advantec), 2 – регенированная целлюлоза (Benzoylated tubing), 3 – полиамид, нейлон (Biodyne), 4 – поликарбонат (Isopore), 5 – полисульфон (Tuffryn),

6 – смесь сложных эфиров целлюлозы (Metricel)

Рисунок 3. – Микрофотографии синтетических мембран

через равные промежутки времени с восполнением объема среды. Точки отбора проб определяются в зависимости от растворимости исследуемого вещества. Пробы должны быть отобраны в течение по крайней мере 6-часового периода, типичные интервалы проб составляют 0,25, 0,5, 1, 2, 4 и 6 часов, в некоторых случаях может потребоваться продолжительность более 24 часов, например, если планируется разработка пролонгированной топической формы [7, 12].

Температура в случае наружных лекарственных форм обычно устанавливается на уровне $32 \pm 0,5$ °C для отражения обычной температуры кожи. Отклонения могут быть оправданы, когда ЛС предназначены для конкретных мест действия; например, вагинальные кремы могут быть испытаны при $37 \pm 0,5$ °C. В методе диализа через полупроницаемую мембрану на приборе Кривчинского температура также устанавливается $37 \pm 0,5$ °C. Тем не менее, чрезмерно высокие температуры могут вызвать значительные физические изменения в ЛФ, которые, в свою очередь, могут изменить сопротивление мембраны и, следовательно, диффузию вещества в рецепторную среду [12].

Chattaraj и Kanfer исследовали влияние температуры на характеристики высвобождения ацикловира из различных кремов. Высвобождение ацикловира с использованием ацетата целлюлозы в качестве мембраны измеряли при температурах 32 °C и 37 °C. Было установлено значительное увеличение высвобождения ацикловира при температуре 37 °C вследствие уменьшения вязкости основы крема [12, 20].

В таблице 2 представлены методы и условия проведения некоторых исследований по оценке высвобождения ЛВ в диффузионной ячейке Франца на примере нестероидных противовоспалительных ЛС (НПВС) [18, 19, 21–31].

Из приведенной таблицы видно, что при проведении исследований высвобождения НПВС из наружных ЛФ используется в основном метод диффузионной ячейки. Это объясняется тем, что данный метод является единственным фармакопейным и входит в ряд европейских и американских руководств по проведению биофармацевтических и токсикологических исследований ЛС. В качестве рецепторной среды используется фосфатный буфер, однако в

исследованиях с ибупрофеном возможно добавление ПАВ и этанола, поскольку ибупрофен практически нерастворим в воде с образованием в водной среде кристаллического осадка. Мембраны могут быть использованы как натуральные, чаще всего свиная или крысиная кожа, так и синтетические. Предпочтение отдают гидрофильным мембранам на основе целлюлозы или гидрофобным силиконовым мембранам. Выбор также зависит от физико-химических свойств НПВС. Температурный режим 32 °C, 35 °C или 37 °C.

Таким образом, алгоритм выбора метода исследования высвобождения можно представить в виде общей схемы, представленной на рисунке 4.

Важно отметить, что в настоящее время актуальной темой являются сравнительные исследования высвобождения ЛВ для оценки корреляции методов *in vitro* и *in vivo*. Herkenne et al. (2007) сравнивали высвобождение ибупрофена из геля четырех производителей в кожу *in vivo* у человека и *in vitro* с использованием силиконовой мембраны и свежесрезанной свиной кожи. Эксперимент показал разные результаты в тестах между кожей человека и силиконовой мембраной, однако корреляция была лучше при сравнении кожи человека и свиной кожи [31].

Petró et al. (2011) проводили исследования по оценке высвобождения диклофенака натрия из органогелей, гидрогелей и кремов. В испытаниях *in vivo* использовали крыс с каррагинан-индуцированным воспалением, *in vitro* – ацетилованную целлюлозную мембрану. Значимая корреляция была обнаружена только между результатами исследований *in vitro* и *in vivo* в случае кремов типа масло/вода и органогелей [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным методом исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных ЛФ *in vitro* является метод диффузионной ячейки с использованием ячейки Франца, который включен в ряд зарубежных фармакопей, в том числе и в Государственную Фармакопею Республики Беларусь. Важной задачей в ходе исследований высвобождения ЛВ является выбор натуральной или синтетической мембраны, который определяется физико-химическими свойствами ЛВ. Чаще всего в иссле-

Таблица 2. – Некоторые исследования высвобождения лекарственных средств из наружных ЛФ с НПВС

ЛВ	ЛФ	Рецептурная среда, температура	Мембрана	Источник
Кетопрофен	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, 32 ± 1 °С	Tuffryn (гидрофильная)	Proniuk et al., 2001
	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, ПЭГ 400, 37 °С	Silicone (гидрофобная), Nylon (гидрофильная), Celgard (гидрофобная)	Gallagher et al., 2003
	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, 37 °С	Целлюлозная мембрана (гидрофильная)	Salamanca et al., 2018
Напроксен	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,5, 37 °С	Ацелирированная целлюлоза (гидрофильная)	Morell et al., 1996
Пироксикам	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, ПЭГ, 37 ± 0,5 °С	Нитроцеллюлоза (гидрофильная) и кожа крысы	Santoyo et al., 1996
Ибупрофен	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, содержащий 1 % лаурилсульфата натрия, 35 ± 2 °С	Кожа крысы	Gohel et al., 2010
	Гель Спрей Крем Пена	Фосфатный буфер с рН 7,4, содержащий 25 % (v/v) танола, 32 ± 1 °С	Человеческая кожа живота и груди	Hadgraft et al., 2003
	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, 37 °С	Силиконовая мембрана (гидрофобная) и свежесрезанная свиная кожа	Herkenne et al., 2007
Диклофенак натрия	Микроэмульсия (эмульгель)	Фосфатный буфер с рН 7,4, 32 °С	Кожа кролика	Gülten Kantarci et al., 2005
	Микроэмульсия (эмульгель)	Фосфатный буфер с рН 7,4, 37 °С	Кожа крысы	Jang-Hoon Kweon et al., 2004
Диклофенак диэтиламмоний	Гель	Фосфатный буфер с рН 7,4, 32 ± 1 °С	Регенерированная целлюлоза (гидрофильная)	Siamak Parsaee et al., 2002
	Микроэмульсия	Фосфатный буфер с рН 7,4, 37 °С	Кожа уха свиньи, кожа живота свиньи, кожа живота крысы, кожа живота безволосой мыши	Sintov et al., 2006

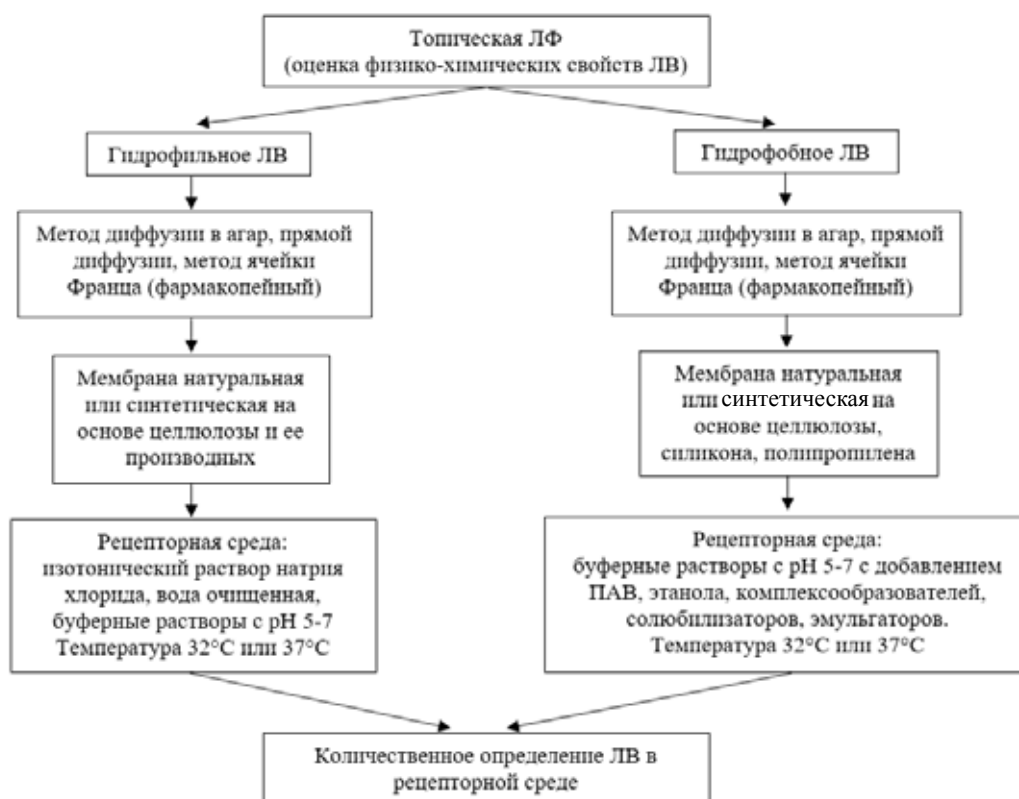


Рисунок 4. – Алгоритм выбора метода исследования высвобождения ЛВ из топических ЛФ, полупроницаемой мембраны и рецепторной среды

дованиях высвобождения используются целлюлозные мембраны, полисульфон, политетрафторэтилен, нейлон, тефлон, поликарбонат и другие. Важным аспектом является контроль критических параметров, таких как поддержание постоянной температуры в пределах от 32 до 37 °С и рН среды в диапазоне 5–7. Поскольку нет достаточной корреляции между методами *in vivo* и *in vitro*, результаты экспериментов *in vitro* необходимо с осторожностью экстраполировать на практическую медицину.

SUMMARY

O. A. Sushinskaya, N. S. Golyak,
V. M. Tsarenkov
METHODS FOR STUDYING
THE RELEASE OF ACTIVE
SUBSTANCES FROM EXTERNAL
DRUG FORMS

The article presents an overview of methods for studying the release of active substances from topical dosage forms with the description of the equipment used. Diffusion cell method included into pharmacopoeias of different countries is most often used. The analysis of natural

and synthetic membranes used in these methods is carried out, their characteristics and application conditions are given. Receptor media for evaluating active substances release profile and their key parameters are described. The choice of membranes and receptor medium is determined by the properties of medicines. Release studies review using the example of a group of non-steroidal anti-inflammatory medicines is conducted. The algorithm for selecting the method for evaluating the release of active substances from topical forms, membrane and receptor medium is presented.

Keywords: release, external dosage form, diffusion method, Franz cell, immersion cell, semipermeable membrane, natural membrane, synthetic membrane, receptor medium, non-steroidal anti-inflammatory agents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спрингфелтер, М. Мягкие лекарственные формы для наружного применения / М. Спрингфелтер // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 5 (52). – С.16–21.
2. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов [и др.]. – Х.: Изд-

- во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
3. Базарнова, Н. Г. Мягкие лекарственные формы: Учеб.-метод. пособие / Н. Г. Базарнова, И. В. Картавых. – Барнаул: Изд.-во АлтГУ, 2013. – 27 с.
 4. Гусов, Р. М. Некоторые аспекты создания офтальмологического геля с азитромицином / Р. М. Гусов // Вест. нов. мед. технологий. – 2009. – Т. 16. – № 4. – С. 55–56.
 5. Ляпунов, А. Н. Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану / А. Н. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов // Фармаком. – 2016. – № 2. – С. 33–42.
 6. Илиев, К. И. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозол» / К. И. Илиев, Н. Н. Бачева, Л. П. Ларионов // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 2. – С. 127–131.
 7. Bartosova, L. Transdermal Drug Delivery *in Vitro* Using Diffusion Cells / L. Bartosova, J. Bajgar // Current Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 19, № 27. – P. 4671–4677.
 8. Agilent Technologies Практические решения [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 1–3. – Режим доступа: <https://www.agilent.com/cs/library/periodicals/public/5991-5462RU.pdf>. – Дата доступа: 02.12.2019.
 9. Methods to Evaluate Skin Penetration *in Vitro* / S. Zsikó [et al.]. – Sci. Pharm. – 2019. – № 87. – P. 1–21.
 10. Guideline U.S. Pharmacopoeia 36 / NF 31, 1st Supplement, <1724> Semisolid Drug Products, 2012. Semisolid Drug Products – Performance Tests (Chapter 1724). The United States Pharmacopoeia and National Formulary 2014: Main Edition Plus Supplements 1 and 2. USP 37 – NF 32. United States Pharmacopoeial Convention, 2014. – P. 1273–1284.
 11. Dick, I. P. Pig Ear Skin as an *In-vitro* Model for Human Skin Permeability / I. P. Dick, R. C. Scott // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1992. – Vol. 44, № 8. – P. 640–645.
 12. Olejnik, A. Active Compounds Release from Semisolid Dosage Forms / A. Olejnik, J. Goscianska, I. Nowak // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 101, № 11. – P. 4032–4045.
 13. Haigh, J. M. The selection and use of natural and synthetic membranes for *in vitro* diffusion experiments / J. M. Haigh, E.W. Smith // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1994. – Vol. 2, № 5–6. – P. 311–330.
 14. Harrison, S. M. Effects of freezing on human skin permeability / S. M. Harrison, B. W. Barry, P. H. Dugard // J. Pharm. Pharmacol. – 1984. – Vol. 36, № 4. – P. 261–262.
 15. Swarbrick, J. Drug permeation through human skin: I. Effect of storage conditions of skin / J. Swarbrick, G. Lee, J. Brom // J. Invest. Dermatol. – 1982. – Vol. 78, № 1. – P. 63–66.
 16. The relevance of polymeric synthetic membranes in topical formulation assessment and drug diffusion study / S.-F. Ng [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 579–593.
 17. A Comparative Study of Transmembrane Diffusion and Permeation of Ibuprofen across Synthetic Membranes Using Franz Diffusion Cells / S.-F. Ng [et al.] // Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 209–223.
 18. Effects of membrane type and liquid/liquid phase boundary on *in vitro* release of ketoprofen from gel formulations / S. J. Gallagher // Journal of Drug Targeting. – 2003. – Vol. 11, № 6. – P. 373–379.
 19. Hadgraft, J. Skin Penetration of Topical Formulations of Ibuprofen 5%: An *in vitro* Comparative Study / J. Hadgraft, M. Whitefield, P. H. Rosher // Skin Pharmacology and Physiology. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 137–142.
 20. Chattaraj, S. C. Release of acyclovir from semisolid dosage forms: A semi-automated procedure using a simple plexiglass flow-through cell / S. C. Chattaraj, I. Kanfer // Int J Pharm. – 1995. – № 125. – P. 215–222.
 21. Proniuk, S. Investigation of the Utility of an *in vitro* Release Test for Optimizing Semisolid Dosage Forms / S. Proniuk, S. E. Dixon, J. Blanchard // Pharmaceutical Development and Technology. – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 469–476.
 22. Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms / C. Salamanca // Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1–10.
 23. Parera Morell, J. L. Validation of a release diffusion cell for topical dosage forms / J. L. Parera Morell, M. D. Contreras Claramonte, A. Parera Vialard // International Journal of Pharmaceutics. – 1996. – Vol. 137, № 1. – P. 49–55.
 24. *In vitro* percutaneous absorption of piroxicam through synthetic membranes and abdominal rat skin / S. Santoyo [et al.] // Pharmaceutica Acta Helvetica. – 1996. – Vol. 71,

№ 2. – P. 141–146.

25. Goheland, M. C. Fabrication and Evaluation of Hydrogel Thickened Microemulsion of Ibuprofen for Topical Delivery / M. C. Goheland, S. A. Nagor // Indian J. Pharm. Educ. Res. – 2010. – Vol. 44, № 2. – P. 189–196.

26. Pig Ear Skin ex Vivo as a Model for in Vivo Dermatopharmacokinetic Studies in Man / C. Herkenne [et al.] // Pharmaceutical Research. – 2006. – Vol. 23, № 8. – P. 1850–1856.

27. In vitro permeation of diclofenac sodium from novel microemulsion formulations through rabbit skin / G. Kantarcı [et al.] // Drug Development Research. – 2005. – Vol. 65, № 1. – P. 17–25.

28. Kweon, J.-H. Transdermal delivery of diclofenac using microemulsions / J.-H. Kweon, S.-C. Chi, E.-S. Park // Archives of Pharmacal Research. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 351–356.

29. Kuljits Bh Parsaee, S. In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations / S. Kuljits Bh Parsaee, M. N. Sarbolouki, M. Parnianpour // International Journal of Pharmaceutics. – 2002. – Vol. 241, № 1. – P. 185–190.

30. Sintov, A. C. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: Influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems / A. C. Sintov, S. Botner // International Journal of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 311, № 1–2. – P. 55–62.

31. Ibuprofen Transport into and through Skin from Topical Formulations: In Vitro–In Vivo Comparison / C. Herkenne [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2007. – Vol. 127, № 1. – P. 135–142.

32. In Vitro and in vivo Evaluation of Drug Release from Semisolid Dosage Forms / E. Petró [et al.] // Scientia Pharmaceutica. – 2010. – Vol. 78, № 3. – P. 597–597.

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
тел. раб.: +375 17 279-42-16,
e-mail: sushinskayaoa@gmail.com,
Сушинская О. А.

Поступила 05.12.2019 г.

В. С. Глушанко, В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова, Т. А. Дорофеева, Е. В. Игнатъева

МИРОВЫЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Благосостояние людей зависит от многих факторов, в том числе от уровня и качества оказываемых медицинских и фармацевтических услуг. Целью настоящей работы было провести анализ мировых систем здравоохранения и лекарственного обеспечения, используемых в различных государствах. Показано, что между тремя основными мировыми системами здравоохранения – социально-страховой Бисмарка, государственной Семашко-Бевериджа и частно-страховой системой – размываются границы, хотя, как правило, какая-то из систем в конкретной стране преобладает. Характерны государственное регулирование здравоохранения и рыночные механизмы формирования фондов финансирования. Предусмотрено участие населения в соплатежах системы здравоохранения и лекарственного обеспечения в виде определенного процента от стоимости услуг и лекарственных средств, уплаты фиксированной суммы либо франшизы.

Ключевые слова: модель здравоохранения, лекарственное обеспечение, модель Бисмарка, модель Бевериджа, система Семашко, медицинское страхование, соплатежи, источники финансирования здравоохранения, франшиза, реимбурсация, референтная цена.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье является одной из важнейших составляющих благосостояния лю-

дей. За последние два десятилетия значение здоровья еще более выросло, став не только индикатором, но и инструментом социально-экономического развития от-