

Ольга ЖИДЕНКО-ДРАЧ, студентка

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна, e-mail: olgaokneduzh@gmail.com

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РОЗЧИННИХ МІКРОГОЛОК, НАВАНТАЖЕНИХ ТІАМАЗОЛОМ, ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННИХ ПАТОЛОГІЙ

Анотація. Ендокринні патології, котрі охоплюють широкий спектр порушень, які впливають на секрецію, регуляцію та дію гормонів, асоціюються зі значною захворюваністю та смертністю. Сучасні методи лікування мають різні недоліки, включаючи неспецифічність, системні побічні ефекти та іноді низький комплаєнс пацієнтів. Для вирішення цих проблем в останні роки приділяється велика увага новим системам доставки ліків. У даній доповіді представлено медико-біологічне обґрунтування застосування розчинних мікроголок з тіамазолом як перспективного підходу до лікування ендокринних патологій. Дослідження було зосереджене на доцільності розробки технології для виробництва розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, та визначенні переваг та недоліків даної системи доставки. Основні результати дослідження вказують на те, що ця інноваційна платформа доставки ліків може значно підвищити прихильність пацієнтів до схем лікування пропонуючи безболісну, мінімально інвазивну та самодостатню альтернативу традиційним шляхам введення.

Ключові слова. Розчинні мікроголки, тиреотоксикоз, тіамазол, трансдермальна доставка ліків.

Актуальність дослідження. Ендокринні патології становлять значну проблему в сучасній медицині. Ці розлади можуть серйозно знизити якість життя, впливаючи на ріст, розвиток, метаболізм та загальні фізіологічні функції. Сучасні терапевтичні підходи, які часто включають пероральні, ін'єкційні або місцеві препарати, мають такі обмеження, як інвазивність, мінлива ефективність та проблеми з дотриманням режиму лікування. Крім того, традиційні методи доставки ліків не завжди можуть бути ефективними або оптимальними для лікування ендокринних патологій. Тому існує нагальна потреба у визначенні інноваційних та ефективних терапевтичних заходів, які можуть усунути ці недоліки.

Мета дослідження. Критичний аналіз медико-біологічного обґрунтування застосування розчинних мікроголок з тіамазолом для лікування ендокринних патологій.

Основні матеріали досліджень. Наукова література, а саме академічні статті, книги та звіти з авторитетних джерел, таких як Всесвітня організація охорони здоров'я, пов'язана з дослідженням трансдермальних систем доставки ліків, зокрема розчинних мікроголок, методами їх виготовлення та оцінки ефективності, протоколами лікування ендокринних патологій та статистичними звітами.

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. 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 [1, 2].

У більшості країн світу препаратами вибору для лікування тиреотоксикозу є антитиреоїдні засоби. При цьому, основною лікарською речовиною при виборі лікування як в Україні, так і за її межами є тіамазол (мерказоліл) [2, 3].

Тіамазол – це лікарський засіб для лікування гіпертиреозу, стану, коли щитовидна залоза виробляє занадто багато тиреоїдних гормонів. Він діє, пригнічуючи вироблення тиреоїдних гормонів у щитовидній залозі. На сьогоднішній день тіамазол здебільшого випускається у формі таблеток і зазвичай приймається перорально один або два рази на день [2, 4].

Трансдермальна доставка ліків набуває все більшого інтересу як варіант введення препаратів. Лікарська речовина потрапляє в системний кровообіг через шкіру, що підвищує

бідоступність, покращує тривале вивільнення препарату, мінімізує небажані побічні ефекти і покращує фізіологічну та фармакологічну відповідь [4].

Використання трансдермальної системи забезпечить тіамазолу 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, як нудота та блювота можуть бути пов'язані саме з його таблетованим прийомом усередину. Вживання тіамазолу у вигляді трансдермальної терапевтичної системи нівелює подібні небажані ефекти. Також трансдермальне використання тіамазолу забезпечить безпроблемну терапію тиреотоксикозу в людей, котрі мають дисфагію чи одиофагію, або інші проблеми із прийомом пероральних засобів [4].

Мікроголки – це метод трансдермальної доставки терапевтичних сполук, який швидко розвивається. Усі типи мікроголок, суцільні, порожнисті, з покриттям або розчинні, функціонують шляхом проникнення в роговий шар шкіри, що створює мікроканал, через який можуть надходити терапевтичні речовини. Використання мікроголок пропонує простий і ефективний механізм доставки ліків, який поєднує легкість трансдермального використання з ефективністю інвазивних голок і шприців [4, 5].

На сьогоднішній день мікроголки з покриттям і порожнисті мікроголки були найуспішнішими, незважаючи на такі проблеми, як погана здатність завантажувати ліки та закупорені пори. Розчинні мікроголки, з іншого боку, мають чудове завантаження ліків, кількісне і контрольоване вивільнення лікарських засобів, низький ризик інфікування, а також інші позитивні властивості, які роблять їх ідеальною системою доставки, особливо враховуючи прості методи виготовлення та утилізації, а також велику кількість доступних матеріалів [4, 5].

Незважаючи на численні переваги, використання мікроголок, навантажених тіамазолом, для терапії тиреотоксикозу, має ряд своїх недоліків. Однією із основних проблем є проблема швидкого загоєння шкіри і закриття мікроканалів, індукованих використанням мікроголок. Швидкість закриття мікроотворів може бути різною залежно від характеристик шкіри, наприклад, більш меланістична шкіра демонструє значно довше загоєння, котре у відношенні може сягати навіть на 50%. Крім того, стара шкіра також повільніше відновлюється після введення мікроголок. Покращене розуміння біомеханіки шкіри може допомогти в забезпеченні послідовного проникнення мікроголки в шкіру [5, 6].

Дослідження профілю ADME будь-якого інкапсульованого матеріалу в основному зосереджуватиметься на часі, необхідному для досягнення активним інгредієнтом максимальної концентрації в плазмі. Це буде критичним фактором, який вказує на абсорбцію, що може бути досягнута мікроголковим «пластом», а також на потенціал лікарського засобу як локального засобу. Розчинні мікроголки мають обмежену здатність до завантаження ліків, що означає, що лише невелика кількість препарату може бути доставлена одночасно. Це може бути недоліком для ліків, які потребують високих доз, або для пацієнтів, які потребують частого дозування [4, 5].

Використання допоміжних речовин часто викликає занепокоєння з регуляторної точки зору, оскільки лише деякі з них мають достовірні профілі безпеки та підтвердуючі дані, особливо при внутрішньошкірному застосуванні. Метаболізм полімерів все ще не вивчений, а відсутність довгострокових досліджень щодо відкладення полімерів у шкірі після застосування мікроголок, зокрема для розчинних мікроголок, є ще одним питанням безпеки, яке потребує вивчення. Якщо осаджений полімер не буде ефективно метаболізуватися організмом, він буде розподілятися по всьому тілу, накопичуватися в печінці та/або накопичуватися в дермальній тканині після багаторазового застосування. Ці питання створюють проблеми при встановленні вимог для виробництва та зберігання полімерних терапевтичних засобів, оскільки критерії, що застосовуються для визначення чистоти, стабільності та терміну придатності цих матеріалів, часто є довільними [4, 5].

Як вже вище зазначалося, на сьогоднішній день на світовому фармацевтичному ринку препаратів для людей, тіамазол представлений тільки однією лікарською формою – таблетками. Основними лікарськими засобами (табл. 1) з активною лікарською формою «тіамазол» є «Тирозол» («Merck Healthcare KGaA», Німеччина), «Тапазол» («Pfizer Pharma», США), «Метизол» («IcN Polfa Rzeszów S.A.», Польща). В Україні виробництво тіамазолу під назвою «Мерказоліл-Здоров'я» налагоджено на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» (м. Харків). Усі названі лікарські препарати містять 5 або 10 мг АФІ в одній таблетці [7, 8, 9].

Таблиця 1

Аналоги (прототипи) біомедичного продукту

Назва продукту	Виробник	Лікарська форма	Склад	Переваги та недоліки
«Тирозол»	«Merck Healthcare KGaA», Німеччина	Таблетки	<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> лактоза моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза порошкоподібна; тальк; гіпромелоза 2910/15; магнію стеарат VS; натрію крохмальгліколят (тип С); кремнію діоксид колоїдний безводний;	<i>Переваги:</i> зручні та прості у використанні; мають точне дозування; стабільність та довговічність; порівняно недороге виробництво;
«Тапазол»	«Pfizer Pharma», США		<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> лактоза моногідрат; магній стеарат; крохмаль (кукурудзяний); прежелатинізований крохмаль; тальк;	<i>Недоліки:</i> повільний початок дії; варіабельність абсорбція; взаємодія з їжею та напоями; проблеми з дотриманням режиму прийому;
«Метимазол»	«IcN Polfa Rzeszów S.A.», Польща		<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> лактоза моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; тальк; магнію стеарат;	побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту; труднощі з ковтанням;
«Мерказоліл-Здоров'я»	«Фармацевтична компанія «Здоров'я»», Україна		<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> крохмаль картопляний; кальцію стеарат; цукор-рафінад; тальк;	несумісність з певними лікарськими засобами;

Розчинні мікроголки та таблетки – це дві різні системи доставки ліків з унікальними характеристиками. Нижче наведено порівняння цих двох систем:

1. Абсорбція та початок дії: мікроголки мають швидший початок дії, ніж таблетки, оскільки вони оминають шлунково-кишковий тракт і доставляють ліки безпосередньо в кров. Таблетки можуть діяти довше у зв'язку із повільнішим всмоктування через шлунково-кишковий тракт.

2. Точність: мікроголки доставляють ліки з більшою точністю, ніж таблетки, так як вони можуть бути спрямовані на конкретні ділянки тіла. Таблетки мають меншу точність, оскільки вони всмоктуються системно і розподіляються по всьому організму.

3. Простота використання: як і розчинні мікроголки, так і таблетки прості у використанні та вимагають мінімального навчання, що робить їх доступними для самостійного застосування.

4. Стабільність: таблетки, як правило, більш стабільні, ніж мікроголки, які, переважно, чутливі до факторів навколишнього середовища, таких як тепло і вологість.

5. Вартість: розчинні мікроголки можуть бути дорожчими, ніж таблетки, оскільки їх виробництво складніше.

6. Побічні ефекти: пероральний прийом тіамазолу часто супроводжується такими побічними реакціями, як нудота та блювота, натомість використання розчинних мікроголок усуває цю проблему, проте передбачає появу мікроотворів та ризик розподілення осаджених полімерів по всьому тілу.

Згідно зі звіту про світовий ринок антитиреоїдних препаратів за 2023 рік [10], ринок антитиреоїдних препаратів зростає з 2,45 млрд USD у 2022 році до 2,52 млрд USD у 2023 році при середньорічному темпі зростання 3,0 %. Ринок антитиреоїдних препаратів складається з продажів левотироксину, пропілтіоурацилу та тіамазолу (метимазолу). Російсько-українська війна підірвала шанси на відновлення світової економіки після пандемії COVID-19, принаймні в короткостроковій перспективі. Війна між цими державами призвела до економічних санкцій проти багатьох країн, різкого зростання цін на сировинні товари та порушення ланцюгів поставок, що спричинило інфляцію на товари і послуги, яка вплинула на багато ринків у всьому світі. Очікується, що ринок антитиреоїдних препаратів зростає до 2,78 млрд USD у 2027 році із середньорічним темпом зростання 2,5 % [10].

Хвороба Грейвса є однією з безпосередніх причин гіпертиреозу і захворюваність на хворобу Грейвса лише зростає. За даними дослідження, опублікованого в 2020 році, в розвинених країнах хвороба Грейвса є найпоширенішою причиною гіпертиреозу [10].

Захворювання переважно зустрічається у віці від 30 до 60 років, причому жінки хворіють у 5...10 разів частіше, ніж чоловіки. 79 % ризику розвитку хвороби Грейвса припадає на генетичну схильність, а 21 % – на фактори навколишнього середовища. У зв'язку зі збільшенням кількості хворих на хворобу Грейвса зростає і кількість людей, які страждають на тиреотоксикоз. Це призводить до загального зростання попиту на антитиреоїдні препарати, тим самим стимулюючи ринок [10].

Прогнозується, що світовий ринок лікування захворювань щитовидної залози, включаючи ліки, діагностику та хірургічні процедури, зростатиме найближчими роками завдяки таким факторам, як збільшення витрат на охорону здоров'я, підвищення обізнаності про захворювання щитовидної залози та технологічний прогрес у діагностиці та лікуванні.

За оцінками, на тиреотоксикоз страждає приблизно 1...2 % населення в усьому світі. Станом на 2021 рік населення планети становило близько 7,9 мільярда людей. Тобто, у світі налічується приблизно 79...158 мільйонів осіб з тиреотоксикозом [11].

За 5 років, в період з 2015 по 2020 рік, захворюваність по Україні на тиреотоксикоз збільшилася на 9,1 %. У 2020 році на 100 тисяч населення 168,1 осіб мало тиреотоксикоз. Станом на 2021 рік населення України становило близько 43,79 мільйонів людей. Тобто, приблизна кількість осіб з тиреотоксикозом становить 73754 [12].

Висновки

Опираючись на проведені дослідження, можна відмітити, що застосування розчинних мікроголок, наповнених тіамазолом, для лікування ендокринних патологій є перспективною системою доставки ліків. Внутрішні переваги тіамазолу як лікарського засобу та унікальні властивості мікроголок роблять цей підхід багатообіцяючою альтернативою традиційним методам лікування. Зокрема, вона вирішує проблему тієї частини хворих, котрим з тих чи інших причин не підходить використання препарату перорально. Наприклад, вони мають супутні захворювання на дисфагію чи одиофагію, або ж відчувають дискомфорт при ковтанні ліків. Також багатьом дітям чи літнім людям зручніше використовувати патч із мікроголками.

Необхідні подальші дослідження та клінічні випробування, щоб повністю встановити безпеку, ефективність і практичність цієї нової терапії. Успішна розробка та масштабування цієї технології сприятиме покращенню загальної якості життя пацієнтів із ендокринними патологіями.

Література

1. Чукур О.О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019. № 4. С. 19–25.
2. Ратушній С.В. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Київ, 2013. 177 с.
3. Novodvorsky P., Allahabadia A. Thyrotoxicosis // *Medicine*. 2021. Vol. 49, No. 8. P. 515–521.
4. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery / K. Ahmed Saeed AL-Japairai et al. // *International journal of pharmaceutics*. 2020. Vol. 587. P. 119673.
5. Sartawi Z., Blackshields C., Faisal W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential. *Journal of controlled release*. 2022. Vol. 348. P. 186–205.
6. Micropore closure time is longer following microneedle application to skin of color / A.T. Ogunjimi et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, No. 1.
7. Діюча речовина: тіамазол [Електронний ресурс] // tabletki.ua – Режим доступу до ресурсу: <https://tabletki.ua/uk/substance/2995/> (дата звернення: 16.03.2023).
8. Інструкція: Метизол [Електронний ресурс] // helsi.me – Режим доступу до ресурсу: <https://helsi.me/liki/kyiv/metizol/4314/instruction> (дата звернення: 16.03.2023).
9. Rx item-tapazole 5mg tab 100 by pfizer pharma [Електронний ресурс] // *AmericanPharmaWholesale* – Режим доступу до ресурсу: <https://www.americanpharmawholesale.com/store.php/AmericanPharmaWholesale/pd9060691/rx-itemtapazole-5mg-tab-100-by-pfizer-pharma> (дата звернення: 16.03.2023).
10. Anti-Thyroid drugs global market report 2023 [Електронний ресурс] // *The Business Research Company*. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: https://www.reportlinker.com/p06245007/Anti-Thyroid-Drugs-Global-Market-Report.html?utm_source=GNW (дата звернення: 16.03.2023).
11. Pandey R., Kumar S., Kotwal N. Thyroid storm: clinical manifestation, pathophysiology, and treatment. *Goiter – causes and treatment*. 2020.
12. Epidemiological assessment of dynamics of the prevalence and incidence of the thyroid gland diseases in ukraine and chernivtsi region / I. I. Kamyshna et al. // *Clinical & experimental pathology*. 2021. Vol. 20, No. 3.