

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.014.22:541.64:621.792

ВИВЧЕННЯ АДГЕЗІЙНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРІВ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ

В.М.Штогрін, І.А.Єгоров

Національна фармацевтична академія України

Вивчені фізико-хімічні властивості (осмотична активність, адгезія, еластичність, рН) полімерних композицій для одержання трансдермальних терапевтичних систем (ТТС). Встановлено, що ці властивості залежать від обраних полімерів або їх комбінацій, пластифікатора та розчинника. Показано, що композиції на основі желатину, феракрилу та ПВП можуть бути використані для створення ТТС з певними заданими властивостями.

Перспективною лікарською формою з тривалим і контрольованим вивільненням лікарських речовин (ЛР) є трансдермальна терапевтична система (ТТС) [8]. ТТС у більшості випадків є пластиреподібною лікарською формою, яка з точки зору традиційної технології являє собою багатоваршований пластир. ТТС забезпечує довготривале безперервне введення ЛР через непошкоджену шкіру згідно із запланованою програмою і підтримує їх постійну концентрацію у тканинах та біологічних рідинах організму.

Конструктивно ТТС можна розподілити на дві групи: мембранні (резервуарні) та матричні. Мембранні системи досить складні у виготовленні, але вони мають більш постійний характер вивільнення ЛР, ніж матричні, які разом з простотою технології та доступністю мають достатній ефект пролонгування ЛР та швидкість вивільнення.

Для виготовлення ТТС широко використовуються природні (крохмаль, желатин, целюлоза), напівсинтетичні (ефіри целюлози) та синтетичні полімери (поліізобутилен, похідні поліакрилової кислоти, полівініловий спирт, полівінілпіролідон) [2, 5, 8].

Метою проведених досліджень було вивчення адгезійних композицій на основі полімерів природного та синтетичного походження, що дозволяють одержувати матричну ТТС типу насичений лікарськими речовинами адгезив. Перевага приділялася гідрофільним ВМС, розчини яких у незначних концентраціях мають досить велику в'язкість, з оптимальним часом структурування і достатньою адгезією до шкіри людини. Для досліджень були вибрані ВМС і допоміжні речови-

ни, що широко використовуються у фармації (дерматології) та косметології [4, 6, 7].

Матеріали та методи

В дослідах використовували желатин, феракрил (залізна сіль поліакрилової кислоти), полівінілпіролідон низькомолекулярний 12600±2700 (ПВП), сорбіт, гліцерин, поліетиленоксид 400 (ПЕО 400), спирт етиловий 96% та воду очищену. З літературних джерел відомо, що ПВП, гліцерин, ПЕО-400, спирт етиловий сприяють penetрації ЛР крізь непошкоджену шкіру [9-12].

З приготовлених поливальних розчинів полімерів у поєднанні з пластифікаторами за допомогою лабораторного обладнання, що передбачає поливальну кювету з шибром та ракемем, сушильну камеру та стрічкопротягувальний механізм, одержували ТТС-плацебо з товщиною матриці 500 мкм. Як підложки використовували мадаполам та алюмінієву фольгу з поліетилентерефталатним покриттям.

У одержаних зразках ТТС визначали зовнішній вигляд, силу адгезії до скляної пластини, еластичність, осмотичну активність, рН.

Адгезію систем визначали за методикою. Зразок розміром 1,5х6 см наклеювали на попередньо протерту спиртом етиловим та просушену скляну пластину, притискували зразок до пластини ручним катком масою 800±50 г, роблячи п'ять подвійних ходів і не чинячи додаткового тиску, та виміряли зусилля відриву за допомогою розривної машини РМ-3.

Еластичність систем вимірювали згідно з ДОСТ 6806-73 за допомогою пристрою зі сталевими стрижнями різної форми та діаметра.

Осмотичну активність систем визначали в діалізаторі методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану [3]. Як мембрани використовували целофанову плівку марки В-8079 (Черкаського заводу хімічного волокна).

Визначення адгезії, осмотичної активності та еластичності проводили при температурі 34±0,5°C (температура поверхні шкіри). Показник рН систем вимірювали згідно з методикою ДФ 11-го видання [1].

Фізико-хімічні властивості полімерних композицій

№	Склад	Вміст, %	Осмос, %	Сила адгезії, г/см	Еластичність, мм	pH	Зовнішній вигляд
1	Желатин Гліцерин Вода очищена	12 10 78	84,85	33,8	8	7,12	Еластична плівка світло-коричневого кольору
2	Желатин Гліцерин Феракрил Вода очищена	12 10 6 72	92,57	92,1	10	6,05	Еластична плівка червоно-коричневого кольору зі слабким специфічним запахом
3	Желатин Гліцерин Сорбіт Феракрил Вода очищена	12 10 5 6 67	90,85	86,4	10	6,18	Те ж
4	ПВП ПЕО 400 Вода очищена	45 15 40	152,47	-	10	6,8	Еластична плівка світло-жовтого кольору
5	ПВП ПЕО 400 Спирт етиловий 96%	45 15 40	181,40	86,0	8	6,50	Те ж
6	ПВП Гліцерин Спирт етиловий 96%	55 15 30	167,07	85,5	8	6,58	Те ж
7	ПВП Пропіленгліколь Гліцерин Спирт етиловий 96%	55 10 5 30	169,91	82,1	8	6,64	Те ж

Примітка. Склади наведені для поливальних розчинів, а фізико-хімічні властивості — для ТТС-плацебо з товщиною матриці 500 мкм.

Результати та їх обговорення

Важливими показниками ТТС є адгезія до шкіри, еластичність (міцність при вигинанні) та pH. Якщо адгезія виявиться низькою (<70 г/см), то система не буде достатньо контактувати зі шкірою, що в свою чергу буде впливати на час утримання системи на шкірі та швидкість вивільнення ЛР. Якщо адгезія системи надто велика (>150 г/см), то при її видаленні з'являться больові відчуття. Недостатня еластичність системи не дає можливість модулювати рельєф тіла, що також впливає на контакт зі шкірою та швидкість вивільнення ЛР. При дуже низькому (<5,5) або надто високому (>7,0) значенні pH система буде викликати подразнення шкіри. Крім того, вивільнення деяких ЛР значною мірою залежать від значення pH основи, з якої вони вивільнюються. Склади поливальних полімерних композицій та фізико-хімічні характеристики одержаних ТТС наведені в таблиці.

Дані таблиці свідчать, що адгезійні властивості системи залежать від обраного полімера, пластифікатора та розчинника. Так, наприклад, склад на основі желатину (склад №1) має не достатню адгезію, але при додаванні до складу феракрилу (склади №2, 3) адгезія стає задовільною. У складі на основі ПВП, до якого входить вода, відсутні адгезійні властивості (склад №4), але при заміні води на спирт етиловий система набуває задовільних адгезійних властивостей (склад №5).

Полімерні композиції на основі желатину та його сполучення з феракрилом мають нижчу осмотичну активність, ніж композиції на основі ПВП, але робити висновки про вплив осмотичної активності на кінетику вивільнення ЛР з системи можна тільки після проведення додаткових досліджень.

Пластифікатор також значною мірою впливає на адгезію системи. Так щоб склад №6 з гліцерином набув такого ж значення адгезії, як склад №5 з ПЕО 400, потрібно збільшити вміст ПВП з 45 до 55%.

Визначено, що системи з желатином підвищують адгезійну здатність при температурі поверхні шкіри 34°C відносно стандартної температури, а адгезійні властивості складів на основі ПВП практично не залежать від температури поверхні шкіри. Значення pH одержаних ТТС лежить у припустимому інтервалі.

До розроблених композицій можна вводити субстанції, які не реагують з компонентами основи та відповідають певним вимогам, що висуваються до ЛР для трансдермального введення [8].

Проведені дослідження показали, що такі полімери як желатин, феракрил, ПВП та їх комбінації з пластифікаторами та розчинниками (склади №2, 3, 5-7) володіють необхідними властивостями для виготовлення ТТС, але якому з них надати перевагу, можна сказати тільки після проведення біофармацевтичних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Проведені фізико-хімічні дослідження адгезійних композицій на основі полімерів природного та синтетичного походження та їх комбінацій.

2. Визначено, що полімери природного походження не в достатній мірі забезпечують адгезійні

властивості розроблених систем та мають меншу осмотичну активність, ніж полімери синтетичного походження та їх комбінації з полімерами природного походження.

3. Отримані композиції можна пропонувати як адгезив для отримання ТТС матричного типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 11-го изд., вып. 1. — М.: Медицина, 1987. — С. 113.
2. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Химия за рубежом. Полимерные системы управляемого выделения веществ: конструкция, материалы, технология, применение. — М.: Знание, 1984. — 64 с.
3. Гунько В.Г. Разработка состава и технологии многокомпонентной мази для лечения гнойных ран во второй фазе раневого процесса: Дисс. ... канд. фарм. наук. — Х., 1982. — 165 с.
4. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. — Львів: ЛДМУ, 1996. — 96 с.
5. Кравченко І.А., Зінковський В.Г., Александрова А.І. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2. — С. 127-129.
6. Полимеры в фармации / Под ред. А.И.Тенцовой, М.Т.Алюшина. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
7. Практическое руководство по косметологии и аромологии / Под ред. А.Г.Башуры. — Х.: НФАУ, 1999. — 351 с.
8. Технология и стандартизация лекарств / Сборник научных трудов ГНЦЛС. — Госкоммедбиопрот. — Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. — С. 749-777.
9. Kurihara-Bergstrom T., Flynn G.L., Higuchi W.I. // J. Pharm. Sci. — 1986. — №75. — P. 479-486.
10. Murphy T.M., Hadgraft J. // J. Pharm. Pharmacol. — 1987. — №39. — P. 24.
11. Okabe H., Suzuki I., Saitoh T. et al. // J. Controlled Release. — 1994. — №32. — P. 243-247.
12. Touitou E. // Int. J. Pharm. — 1988. — №43. — P. 1-7.

УДК 615.014.22:541.64:621.792

ИЗУЧЕНИЕ АДГЕЗИОННЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В.Н.Штогрин, И.А.Егоров

Изучены физико-химические свойства (осмотическая активность, адгезия, эластичность, рН) полимерных композиций для получения ТТС. Установлено, что эти свойства зависят от выбранных полимеров или их комбинаций, пластификатора и растворителя. Показано, что композиции на основе желатина, феракрила и ПВП могут быть использованы для изготовления ТТС с определенными заданными свойствами.

UDC 615.014.22:541.64:621.792

STUDY OF THE ADHESION POLYMERIC COMPOSITIONS FOR RECEIVING TRANSDERMAL THERAPEUTICAL SYSTEMS

V.N.Shtogrin, I.A.Yegorov

Physical and chemical properties of polymeric compositions for receiving TTS, such as an osmotic activity, adhesion, flexibility and pH, have been studied. It has been determined that this properties depend on hand-picked polymers or their combinations, plastics and solvent. Possibility of use of polymeric compositions on the basis of gelatin, feracryl and PVP for production of TTS with definite properties has been shown.