

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

УДК 615.453.014.21:615.46

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПОЛІМЕРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

С.В.Ратушний, І.А.Єгоров, Т.О.Шитеєва, А.А.Асланьянц

Національний фармацевтичний університет

Метою проведених експериментів була розробка та дослідження нових полімерних композицій, які можуть бути використані у якості основи при створенні нового лікарського препарату у вигляді трансдермальної терапевтичної системи. Нами були розроблені декілька перспективних композицій на основі полімерів природного та синтетичного походження та проведені їх фізико-хімічні і технологічні дослідження. У результаті була обрана найбільш оптимальна композиція, осмотична активність якої складала 183,44%, сила адгезії — 86,23 г/см, а еластичність складала 8 мм. Були проведені дослідження по оптимізації технології приготування розробленого складу. Обрана оптимальна температура її приготування 45±5°С.

Розробка нових видів лікарських форм, які дозволяють здійснювати тривалу та контрольовану доставку лікарської речовини у системний кровообіг, є актуальною на сьогоднішній день [3-8, 12-20].

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) — це лікарські форми нового покоління, які призначені для безперервного введення лікарської речовини через неушкоджену шкіру у системний кровообіг по заздалегідь заданій програмі [1, 3-7, 12-20].

Однією з основних задач при розробці нових ТТС є створення та дослідження нових полімерних композицій, які можуть бути використані у якості носія лікарських речовин [3, 9-11, 20].

Для виготовлення ТТС широко використовують природні (крохмаль, желатин, целюлоза), напівсинтетичні (ефіри целюлози) та синтетичні полімери (поліізобутилен, похідні кислоти поліакрилової, спирт полівініловий) [2, 3, 6, 13].

При вивченні різноманітних поєднань високомолекулярних речовин нами було розроблено декілька перспективних композицій ТТС, які склались з полімерів природного та синтетичного походження у комбінації з різними пластифікаторами та розчинниками.

Метою даної роботи було дослідження чотирьох перспективних полімерних композицій ТТС та оптимізація технології найбільш оптимальної з них.

Матеріали та методи

Об'єктами досліджень були адгезійні композиції ТТС на основі водорозчинних полімерів желатину та полівінілпіролідону низькомолекулярного (ПВП), які містять пластифікатори та розчинники у певному співвідношенні.

Були вивчені адгезія систем, еластичність та осмотична активність.

Визначення величини адгезії системи проводили на розривній машині РМ-3 (СТУ 35-16-12-62). Для цього систему, звільнену від захисного шару, наклеювали на попередньо протерту етиловим спиртом металеву пластину (чистота обробки поверхні по 8 класу) розміром 50×100±0,1 мм таким чином, щоб система виступала за край пластини на 7-10 мм. Систему накочували до пластини ручним катком масою 800±50 см, роблячи п'ять подвійних ходів катка, не чинячи додаткового тиску. Край системи, що виступає, нарощували з боку підкладки смужкою лейкопластиря (ФС 42-762-73). Пластину із системою закріплювали в нерухомому затиску розривної машини, а в рухливому — кінець стрічки лейкопластиря. Відшаровування системи від пластини закінчували, не доходячи до кінця пластини 5-10 мм. Величину зусилля відшаровування визначали по шкалі навантажень розривної машини з точністю ±2 г після закінчення відшаровування.

За величину адгезії системи приймали визначене на розривній машині зусилля відшаровування в грамах зразка від сталеві пластини під кутом 180°.

Величину адгезії A (г/см) визначали за формулою:

$$A = F/L,$$

де: F — зусилля відшаровування, г;

L — ширина системи, см.

Міцність систем при вигині (еластичність) вивчали згідно з ДСТУ 6806-73 на пристрої, який являє собою панель з 12 сталевими хромованими стрижнями.

Звільнену від захисного шару систему притискали до стрижня шкали гнучкості найбільшого діаметра і плавно згинали довкола нього на 180°.

Таблиця 1

Фізико-хімічні та технологічні дослідження полімерних композицій

Склад	Осмос, %	Сила адгезії, г/см	Еластичність, мм	Зовнішній вигляд
Склад №1	85,73	34,48	8	Еластична плівка світло-коричневого кольору
Склад №2	91,48	95,12	10	Еластична плівка червоно-коричневого кольору зі слабким запахом
Склад №3	150,68	—	10	Еластична плівка світло-жовтого кольору
Склад №4	183,44	86,23	8	Еластична плівка світло-жовтого кольору

Якщо при цьому дифузійний шар системи не відшаровувався, а на ньому не було помітно тріщин, дослід повторювали навколо стрижня меншого діаметра і робили так далі доти, поки не виявлялися дефекти, видимі в лупу з 4-кратним збільшенням. Випробування проводили на трьох рівнобіжних зразках.

Осмотичні властивості системи визначали в діалізаторі методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану. Діалізатор був встановлений в ультратермостат ТС-16А при фіксованій температурі $34 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Осмотичну активність O (%) визначали за формулою:

$$O = \frac{m - m'}{m'} \cdot 100,$$

де: m — маса діалізної камери із системою після діалізу, г;

m' — маса діалізної камери із системою до діалізу, г.

Вивчення впливу температури на час розчинення ПВП проводили на лабораторному змішувачі фірми "Erweka" (Німеччина). Швидкість обертання мішалки встановлювали в межах 75 об/хв. Змішувач встановлювали у термостат при температурах 20, 45 і 60°C . Повноту розчинення контролювали візуально по прозорості і гомогенності розчину.

В'язкість полімерних композицій вимірювали за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами "Реотест-2" (Німеччина).

Вимір проводили при певних значеннях температури, які фіксувалися лабораторним термометром з ціною поділки $0,2^\circ\text{C}$. Віскозиметр встановлювали в ультратермостат ТС-16А.

Динамічний коефіцієнт в'язкості поливально-го розчину полімерної композиції визначали для кожного діапазону швидкості деформації за формулою:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r} = \frac{Z \cdot \alpha}{D_r},$$

де: τ_r — напруга зрушення, Па;

D_r — швидкість деформації, с^{-1} ;

Z — константа циліндра, яка залежить від розміру системи циліндрів і зазначена в паспорті приладу, Па/ділення шкали;

α — значення, визначене зі шкали індикаторного приладу.

Деаерацію полімерної композиції проводили шляхом витримання отриманої дифузійної маси в ультратермостаті ТС-16А при певних значеннях температури.

Результати та їх обговорення

Адгезія до шкіри, еластичність та осмотична активність є важливими показниками ТТС. При низьких значеннях адгезії (<70 г/см) система не буде достатньо контактувати зі шкірою, що буде впливати на час утримання системи та на кількість вивільненої лікарської речовини. Якщо адгезія системи буде занадто велика (>150 г/см), то при її вивільненні з'являються больові відчуття. Недостатня еластичність системи не дає можливості модулювати рельєф тіла, що впливає на контакт зі шкірою, швидкість та кількість вивільнення лікарської речовини. Оптимальна осмотична активність є необхідною складовою для вивільнення лікарської речовини з системи та її успішного потрапляння у системний кровообіг.

Для досліду використовували композиції на основі желатину (склад №1), желатину з феракрилом (склад №2), водного розчину ПВП (склад №3) та спиртового розчину ПВП (склад №4).

Дані табл. 1 свідчать, що усі вивчені параметри композицій залежать від різних сполучень полімера, пластифікатора та розчинника. Так, склад на основі желатину (склад №1) має недостатню адгезію, але при додаванні до складу феракрилу (склад №2) адгезія стає задовільною. У складі на основі ПВП, до якого входить вода (склад №3), відсутні адгезійні властивості, але при додаванні до складу у якості розчинника спирту етилового (склад №4) адгезія стає задовільною.

Полімерні композиції на основі желатину та його сполучення з феракрилом мають нижчу осмотичну активність, ніж склади на основі ПВП. Таким чином, на підставі проведених досліджень найбільш оптимальною композицією є склад №4.

Наступним етапом було дослідження по оптимізації розробленого складу. Нами вивчено вплив температури на в'язкість, час приготування, а також на деаерацію полімерної композиції.

Стадія приготування дифузійної маси полімерної композиції нетривала і не лімітує час повного

Таблиця 2
Вплив температури на час деаерації

Температура, °C	Час, хв
20	90±5
30	72±3
40	42±3
50	35±2
60	30±2

циклу одержання ТТС. Для оптимізації процесу приготування дифузійної маси вивчали зміну в часі динамічної в'язкості композиції та характеристики її суміші від температурних показників.

Так, при фіксованій температурі 20°C динамічна в'язкість композиції становила 11,5 Па/с. Суміш композиції через 5, 10, 15 та 20 хв являла собою в'язку масу з частками ненабряклого та нерозчиненого ПВП. Утворення однорідної маси з повністю розчиненим ПВП спостерігалось через 30 хв.

При температурі 45°C динамічна в'язкість композиції становила 9,8 Па/с. Що стосується характеристики суміші, то через 5 та 10 хв спостерігались окремі частки нерозчиненого ПВП. Через 15 хв композиція являла собою повністю однорідну в'язку масу.

При температурі 60°C в'язкість складала 8,2 Па/с. На протязі 5, 10 та 15 хв спостерігалось утворення грудок набряклого полімера. Через 20 хв спостерігалось зменшення кількості грудок ПВП, а через 35 хв розчинення ПВП було повністю завершено.

Отримані результати свідчать про те, що підвищення температури суміші від 20°C до 45°C дозволяє скоротити час приготування розчину вдвічі, тоді як подальше підвищення температури до 60°C ускладнює процес розчинення полімера через ут-

ворення злиплих грудок ПВП, унаслідок чого час розчинення ПВП збільшується. Аналізуючи отримані показники динамічної в'язкості, можна зробити висновок, що уповільнення процесу розчинення ПВП при 60°C відбувається не внаслідок випарювання частини розчинника, а через прискорення набрякання часток полімера, що супроводжується утворенням в'язкої маси набряклих часток ПВП, які злипаються в грудки.

Отримана дифузійна маса у своїй товщі має багато бульбашок повітря. Тому виникає необхідність у деаерації приготовленої маси, яка проходить шляхом витримування маси при певній температурі.

Для оптимізації процесу вивчали вплив температури на час деаерації (табл. 2).

Аналізуючи результати табл. 2, можна сказати, що зі збільшенням температури від 20 до 50°C необхідний для деаерації час скорочується майже втричі. Скорочення часу пояснюється зменшенням в'язкості розчину.

Таким чином, досліджувана композиція може бути використана при подальшій розробці ТТС. До її складу можна вводити речовини, які не реагують з компонентами основи та відповідають певним вимогам.

ВИСНОВКИ

1. Проведені фізико-хімічні та технологічні дослідження перспективних полімерних композицій ТТС.

2. За результатами досліджень обрана найбільш оптимальна композиція на основі водорозчинного полімера полівінілпіролідону у поєднанні з пластифікатором та розчинником.

3. Проведені дослідження по оптимізації технології приготування запропонованого складу. На основі експериментальних досліджень доведено, що приготування та деаерацію дифузійної маси доцільно проводити при температурі 45±5°C.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильев А.Е., Краснюк И.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35, №11. — С. 29-42.
2. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. *Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм.* — Львів: ЛДМУ, 1996. — 96 с.
3. Кравченко И.А. *Трансдермальное введение лекарственных препаратов.* — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
4. Петрухина О.О., Фельдшейн М.М. // *Хим.-фарм. журн.* — 1985. — Т. 19, №2. — С. 171-174.
5. Ратушний С.В. // *Всеукр. журн. молодих учених "Хист"*. — 2007. — №7. — С. 171.
6. Тенцова А.И., Алюшина М.Т. *Полимеры в фармации.* — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
7. Фельдштейн М.М., Волченко В.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1994. — Т. 28, №3. — С. 4-9.
8. Jacob S.W., Francone C.A. *Structure and Function of Man.* — 2-nd ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co, 1970. — P. 55-60.
9. Jian-Hwa Guo A., Skinner G.W., Barnum P.E. // *Pharmaceutical Sci. and Technol. Today.* — 1998. — №1. — P. 254-261.
10. Johnson J.L. // *Int. J. Pharm.* — 1993. — Vol. 90. — P. 151-159.
11. Karabit M.Sh. // *Int. J. Pharm.* — 1988. — Vol. 46 (№1-2). — P. 141-147.
12. Kastrup E.K., Boyd I.R. *Drug: Facts and Comparisons.* — St. Louis: I.B. Lippincott Co, 1983. — P. 1634-1708.
13. Kurihara-Bergstrom T., Flynn G.L., Higuchi W.I. // *J. Pharm. Sci.* — 1986. — №75. — P. 479-786.

14. Liu P., Higuchi W.I., Gnanem A.H., Good W.R. // *Pharm. Res.* — 1994. — Vol., №11-12. — P. 1777-1784.
15. Murphy T.M., Hadgraft J. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1987. — №39. — P. 24-27.
16. Okabe H., Suzuki I., Saiton T. et al. // *J. Controlled Release.* — 1994. — №32. — P. 243-247.
17. Shaefer H., Filaquier C. // *Pathol. Biol. (Paris).* — 1992. — Vol. 40, №2. — P. 196-204.
18. Steinstrasser I., Merkle H.P. // *Pharm Acta Helv.* — 1995. — Vol. 70, №1. — P. 3-24.
19. Touitou E. // *Int. J. Pharm.* — 1988. — №43. — P. 1-7.
20. Wade A., Weller P. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* — American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London, UK., 1994. — 184 p.

УДК 615.453.014.21:615.46

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

С.В.Ратушный, И.А.Егоров, Т.А.Шитеева, А.А.Асланьянц
Целью проведенных исследований была разработка и исследования новых полимерных композиций, которые могут быть использованы в качестве основы при создании нового лекарственного препарата в виде трансдермальной терапевтической системы. Нами были разработаны несколько перспективных композиций на основе полимеров природного и синтетического происхождения и проведены их физико-химические и технологические исследования. В результате была выбрана наиболее оптимальная композиция, осмотическая активность которой составляла 183,44%, сила адгезии — 86,23 г/см и эластичность была 8 мм. Были проведены исследования по оптимизации технологии приготовления разработанного состава. Выбрана оптимальная температура ее приготовления: 45±5°C.

UDC 615.453.014.21:615.46

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR THE POLYMER COMPOSITION OF A NEW TRANSDERMAL TERAPEUTIC SYSTEM

S.V.Ratushny, I.A.Yegorov, T.A.Shiteeva, A.A.Aslyanyants
The objectives of the study were development and research of new polymer compositions, which can used as a base in creating a new medicine in the form of the transdermal therapeutic system. Some promising compositions based on polymers of natural and synthetic origin have been developed and their physical, chemical and technological research has been carried out. As the result the most perspective composition with the osmotic activity of 183,44%; adhesive force of 86,23 g/cm and elasticity of 8 mm has been chosen. The research on optimization of the formulation of the composition developed has been conducted. The optimal temperature of preparing the composition is 450±5°C.