

УДК 615.468.2:615.011:615.252

А. БАКЫТ¹, У. М. ДАТХАЕВ¹, З. Б. САКИПОВА¹, Р. М. АБДУЛЛАБЕКОВА²,
Т. А. ШИТЕЕВА³, Э. Н. КАПСАЛЯМОВА¹

¹Казахский национальный медицинский университет, г. Алмата

²Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

³Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

РАЗРАБОТКА СОСТАВА АДГЕЗИВНОГО МАТРИКСА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С ТИАМАЗОЛОМ

Руководство по качеству трансдермальных пластырей, разработанное Европейским Комитетом по лекарственным препаратам для человека (CHMP) и вступающее в силу в 2015 году, обосновывает стратегию разработки и оценки качества этой готовой лекарственной формы. Особое внимание в документе уделено оценке адгезивных свойств, в том числе, разработке состава адгезивного матрикса. В статье приведены результаты исследований свойств адгезивного матрикса на основе различных пленкообразующих полимерных веществ для разработки трансдермального пластыря с тиамазолом; подобран состав адгезивного матрикса на основе поливинилпирролидона (ПВП) с использованием в качестве пластификатора полиэтиленоксида (ПЭО-400) и спирта изопропилового как растворителя.

Ключевые слова: адгезионные свойства, пленкообразующие вещества, трансдермальные пластыри матричного типа, тиамазол.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Среди готовых лекарственных форм (ГЛФ) в виде трансдермальных терапевтических систем (ТТС) наиболее распространены трансдермальные пластыри матричного типа. В этих системах лекарственное вещество распределяется в полимерном носителе – матриксе (матрице), который наносится на непроницаемую подложку.

Полимерные матрицы, используемые в трансдермальных пластырях, содержат адгезив, гарантирующий прилипание к поверхности кожи при надавливании и не оставляет на ней визуально заметных следов. Выбор адгезивных веществ, обеспечивающих надёжную фиксацию системы на коже, является частью фармацевтической разработки трансдермальных терапевтических систем [2]. Выбор адгезива, наполнителей, их концентраций и их характеристик, влияющих на работу фармацевтического продукта, должен быть обоснован с точки зрения минимизации рисков для качества ГЛФ – это требования документа ЕМА/CHMP/QWP/608924/2014 «Руководство по качеству трансдермальных пластырей» [7].

АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ДОСТИЖЕНИЙ

Технология изготовления трансдермальных пластырей матричного типа включает многократное нанесение матричной основы с лекарственным веществом методом полива или шпрединг-процесса на подложку с дальнейшим высушиванием, порезкой и упаковкой [3].

Для изготовления матриц для трансдермальных пластырей традиционно используются в качестве растворителя составы на основе спиртов и/или воды. Водные растворы используются для метакриловых сополимеров, таких как полиаминметилметакрилаты, полиметилметакрилаты, возможно, и в сочетании с другими полимерами. Однако водные дисперсии, нанесенные на защитную пленку-подложку, дают усадку при сушке. При растворении полимеров в органическом растворителе этого можно избежать. Для уменьшения усадки при использовании водных растворов для нанесения адгезива на подложку пластыря иногда используют поверхностно-активные вещества [5].

ВЫДЕЛЕНИЕ НЕРЕШЕННЫХ РАНЕЕ ЧАСТЕЙ ОБЩЕЙ ПРОБЛЕМЫ

В состав матричной основы входят структурообразующие (пленкообразующие) вещества,

© Коллектив авторов, 2015

растворители, пластификаторы, которые обуславливают ее физико-химические свойства.

Эффективность трансдермальных систем доставки лекарственных веществ зависит от качества контакта между пластырем и кожей. Разработка матричной композиции и исследование ее адгезионных свойств — важная часть фармацевтической разработки трансдермальной лекарственной формы в виде пластыря.

ФОРМУЛИРОВАНИЕ ЦЕЛЕЙ СТАТЬИ

Целью работы был подбор состава адгезивного матрикса для ТТС в виде пластыря с действующим веществом тиамазол.

ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНОГО МАТЕРИАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы нами было изучено влияние полимера, пластификатора и растворителя на адгезионные свойства разрабатываемого трансдермального пластыря. Безопасность, физико-химические свойства и кожная переносимость выбранных компонентов хорошо известны в литературе [1, 4, 6, 8].

Матричные основы оценивали органолептически по следующим характеристикам: однородность, пластичность, совместимость с подложкой, наличие адгезивных свойств.

В качестве пленкообразующих веществ нами использованы альгинат натрия (компания FMC BioPolymer), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit® L100, компании Evonik Industries AG), поливиниловый спирт (ПВС, компании JAPAN VAM & POVAL Co., Ltd.), низкомолекулярный ПВП (Kollidon® 17 PF, компании BASF) и среднмолекулярный ПВП (Kollidon® 25, компании BASF).

В качестве пластификаторов использовались пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленоксид 400.

В качестве растворителей использовали воду очищенную и спирт изопропиловый.

В качестве материала подложки использовалась пленка полиэтилентерефталатная (ПЭТФ) толщиной 100 мкм.

Для защиты поверхности адгезивного матрикса использовали силиконизированную бумагу.

Действующее вещество тиамазол предоставлен компанией Cilag AG.

Приготовление пластыря.

Для получения модельных образцов ТТС лекарственное вещество (тиамазол) растворяли в смеси растворителей (или в растворителе) и добавляли пластификатор при перемешивании. Раствор перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 10–15 мин. В систему вводили пленкообразующее, продолжая перемешивание до полного растворения полимера и получения однородной вязкой массы. Далее пластырную массу наносили методом полива на подложку слоем 200 мкм, сушили в вакуумных шкафах при температуре 40–50 °С, покрывали защитной полосой и хранили в герметичном контейнере при (25 ± 0,1) °С до использования.

Матричные основы оценивали органолептически по следующим характеристикам: однородность, пластичность, совместимость с подложкой, наличие адгезивных свойств.

Составы исследуемых адгезивных матриксов разрабатываемого пластыря приведены в табл. 1.

Результаты исследования модельных образцов адгезивных матриксов для разработки трансдермального пластыря с тиамазолом представлены в табл. 2.

Таблица 1

СОСТАВЫ ИССЛЕДУЕМЫХ АДГЕЗИВНЫХ МАТРИКСОВ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ

Компонент, %		Матрица, №							
		1	2	3	4	5	6	7	8
АФИ	Тиамазол	2	2	2	2	2	2	2	2
Структурообразователи	ПВП К 17	—	20	35	—	—	—	—	—
	ПВП К 25	—	—	—	30	35	35	50	48
	ПВС	—	—	10	—	—	—	—	—
	Эудрагит L 100	5	8	—	—	—	—	—	—
	Альгинат натрия	0,5	1	—	—	—	—	—	—
Пластификаторы	Полиэтиленоксид – 400	—	10	12	15	20	12	12	12
	Пропиленгликоль	5	—	—	—	10	5	—	—
	Глицерин	4,5	5	5	10	5	—	—	10
Растворители	Спирт изопропиловый	10	44	26	43	28	48	36	28
	Вода очищенная	73	10	10	—	—	—	—	—

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
МОДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ АДГЕЗИВНЫХ
МАТРИКСОВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО
ПЛАСТЫРЯ С ТИАМАЗОЛОМ**

Матрица, №	Внешний вид
1	Однородная жидкая масса белого цвета, адгезивные свойства практически отсутствуют
2	Однородный жидкий гидрогель белого цвета, адгезивные свойства практически отсутствуют
3	Неоднородная масса, неравномерно наносится на пленку-подложку, обладающая адгезивными свойствами
4	Низковязкий прозрачный однородный гидрогель со слабо выраженными адгезивными свойствами
5	Низковязкий прозрачный однородный гидрогель со слабо выраженными адгезивными свойствами
6	Низковязкий прозрачный однородный гидрогель со слабо выраженными адгезивными свойствами
7	Вязкая полимерная матрица (однородный гидрогель), прилегающая к пленке-подложке, обладающая выраженными адгезивными свойствами
8	Вязкая полимерная матрица (однородный гидрогель), прилегающая к пленке-подложке, обладающая умеренно выраженными адгезивными свойствами

В процессе приготовления образцов адгезивных матриксов было отмечено, что приемлемые параметры остаточной липкости к поверхности кожи (по тактильной оценке) характерны для полимерных композиций № 4–8 на основе ПВП К25. При этом наблюдалось значительное усиление адгезивных свойств при увеличении содержания полимера в массе основы от 30 до 50 %. Все используемые пластификаторы позволяли получать однородную, пластичную массу каждого исследуемого образца. Однако при использовании пропиленгликоля и/или глицерина, пластичность массы увеличивается, но адгезивность частично снижается. Время сушки образцов с содержанием пропиленгликоля и глицерина в массе матрицы было более длительным, чем при использовании ПЭО-400.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов было установлено, что наиболее оптимальным для получения ТТС является состав № 7 на основе среднемoleкулярного поливинилпирролидона ПВП К25 с содержанием его в матриксе около 50 %, с использованием в качестве пластификатора полиэтиленоксида (ПЭО-400) и спирта изопропилового, как растворителя.

Этот образец был отобран нами для проведения дальнейших биофармацевтических исследований.

**ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В результате проведенных исследований нами был разработан состав гидрофильной матрицы с тиамазолом на основе адгезивной композиции ПВП, ПЭО-400, изопропилового спирта, обеспечивающей достаточную фиксацию лекарственной формы на поверхности кожи. Предполагаются дальнейшие исследования трансдермального пластыря на основе разработанной композиции относительно других критических показателей качества, указанных в Руководстве по качеству трансдермальных пластырей [7], которые влияют на удобство применения и продолжительность использования ГЛФ.

**ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ**

1. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Т. 1. – Алматы : Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – 592 с.
2. Васильев А. Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А. Е. Васильев, И. И. Краснюк, С. Равикумар, В. Н. Тохмахчи // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 29-42.
3. Фельдштейн М. М. Новый класс чувствительных к давлению адгезивов на основе интерполимерных и полимер-олигомерных комплексов / М. М. Фельдштейн, П. Е. Киреева, Т. И. Киселева [и др.] // Высокомолек. соед. – 2009. – Т. 51А, № 7. – С. 1137–1154.
4. The British Pharmacopoeia 2012. – British Pharmacopoeia Commission, 2011. – 15455 p.
5. Design and Characterization of an Adhesive Matrix Based on a Poly(Ethyl Acrylate, Methyl Methacrylate) / F. Cilurzo, P. Minghetti, S. Pagani [et al.]// AAPS PharmSciTech. – 2008. № 9 (3). – P. 748–754.
6. European Pharmacopoeia. – 6th ed., 2 Vol. – Strasbourg: Council of Europe. — 2008. – 1084 p.
7. Guideline on quality of transdermal patches. EMA/CHMP/QWP/608924/2014, Committee for Medicinal Products for Human Use Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179071.pdf
8. U.S. Pharmacopeia & National Formulary, Volume 32. United States Pharmacopoeia Convention, Incorporated. – 2008. – 3577 p.

УДК 615.468.2:615.011:615.252

А. Бакит, У. М. Датхаєв, З. Б. Сакіпова, Р. М. Абдуллабекова, Т. А. Шитеєва, Е. Н. Капсальямова
РАЗРОБКА СКЛАДУ АДГЕЗИВНОГО МАТРИКСУ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТИРЯ З ТІАМАЗОЛОМ

Керівництво з якості трансдермальних пластирів, яке розроблено Європейським Комітетом з лікарських препаратів для людини (СНМР) і вступає в силу в 2015 році, обґрунтовує стратегію розробки та оцінки якості цієї готової лікарської форми. Особливу увагу в документі приділено оцінці адгезивних властивостей, у тому числі, розробці складу адгезивного матриксу. У статті наведено результати досліджень властивостей адгезивного матриксу на основі різних плівкоутворюючих полімерних речовин для розробки трансдермального пластиру з тіамазолом; підібрано склад адгезивного матриксу на основі полівінілпіролідону (ПВП) з використанням у якості пластифікатора поліетиленоксиду (ПЕО-400) та спирту ізопропілового, як розчинника.

Ключові слова: адгезійні властивості, плівкоутворювальні речовини, трансдермальні пластирі матричного типу, тіамазол.

UDC 615.468.2:615.011:615.252

A. Bakit, W. M. Dathaev, Z. B. Sakipova, R. M. Abdullabekova, T. A. Shiteyeva, E. N. Kapsalyamova
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF THE ADHESIVE
MATRIX TRANSDERMAL PATCH THIAMAZOLE

Quality manual transdermal patch developed by the European Committee for medicinal products for human use (CHMP) and entering into force in 2015, justifies the strategy of development and to evaluate the quality of the finished dosage form. Special attention is paid to the evaluation of adhesive properties, including the development of the composition of the adhesive matrix. In the article the results of investigations of the properties of the adhesive matrix on the basis of various film-forming polymeric substances for the formulation of transdermal patch thiamazole; matched the composition of the adhesive matrix based on polyvinylpyrrolidone (PVP) using as the plasticizer of poly (ethylene oxide) (PEO-400) and isopropyl alcohol as solvent.

Key words: adhesion, film-forming substances, transdermal patches matrix type, tiamazol.

Адреса для листування:

61168, г. Харків, ул. Блюхера, 4

Лаборатория управления качеством НФаУ

E-mail: shyteyeva@yandex.ua;

azharkin_1990@mail.ru

Тел./ факс +38 057 711-81-82

Надійшла до редакції:

17.02.2015 р.