

УДК:615.477.66:615.262.1

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ГІДРОФІЛЬНИХ АДГЕЗІЙНИХ
КОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ ПЛАСТИРІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ**

Олефір А. І., Вишнеvsька Л. І., Боднар Л. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Трансдермальна доставка ліків зробила важливий внесок у медичну та фармацевтичну практику. Це медичний пластир, який доставляє певну кількість ліків через шкіру в кровотік. Трансдермальне введення ліків стає все більш розповсюдженим щодо альтернативних традиційних методів введення ліків.

Форма трансдермального пластиру має багато переваг, включаючи неінвазивність, здатність обходити метаболізм першого проходження, низькі вимоги до дозування та тривалу доставку ліків при помірній концентрації. Крім того, шкіра є привабливим шляхом для введення, оскільки в ній багато імунних клітин. Також введення ліків з використанням пластиру є зручним для користувачів і може покращити комплаєнс пацієнтів. Однак, нестабільність препаратів у твердих формах є однією з найкритичніших проблем, що спостерігаються у трансдермальних пластирних продуктах. Тому добре охарактеризований підхід до протидії проблемам стабільності препаратів у твердих формах має вирішальне значення для підвищення продуктивності трансдермальних пластирів [1, 3].

Розроблений науковцями (Kitaoka, M., Wakabayashi, R., Kamiya, N., & Goto. M., 2016) метод нанодисперсії в твердій олії (S / O) продемонстрував ефективну доставку косметичних та фармацевтичних біоактивних речовин через шкіру. S / O нанодисперсії – це нанорозміри носіїв ліків, призначені для подолання шкірного бар'єру. Запропоновано систему пластирів, засновану на нанодисперсійній техніці твердої олії, як простий та ефективний спосіб доставки ліків, особливо білкових та пептидних вакцин, через шкіру за методикою, яка є потужним методом черезшкірної імунізації без голок [2].

Вчені (Zhang, Y., Cun, D., Kong, X., & Fang, L., 2014) створили трансдермальний пластир, що містить диклофенак (DA) та теріфлуномід для лікування ревматоїдного артриту. Черезшкірне проникнення отриманих солей органічних амінів DA досліджували *in vitro*, використовуючи двокамерну дифузійну клітину з висіченою шкірою кролика як трансдермальний бар'єр [4].

Метою нашої роботи є виготовлення гідрофільних адгезійних композицій, як однієї із складових фармацевтичної розробки трансдермальної терапевтичної системи (ТТС) у формі пластира з комбінацією активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження, який володів би протизапальними властивостями, враховуючи обмежений їх асортимент на фармацевтичному ринку України, при тому, що у всьому світі зростає промислове виробництво ТТС.

Методи дослідження. У роботі були використані органолептичні та фармакотехнологічні методи дослідження.

Основні результати. Ми розробили модельні зразки гідрофільних адгезійних композицій та проаналізувати їх органолептичні властивості (табл.).

Таблиця

Модельні зразки гідрофільних адгезійних композицій

№ з/п	Склад	Особливості технології	Органолептичні властивості
1.	ПВП 0,5 Гліцерин 0,5 ПЕГ-400 0,25 Етанол до 5,0	ПВП розчиняємо в етанолі; додаємо гліцерин і ПЕГ-400; висушування при $t\ 75\ ^\circ\text{C}$ – 20 хв	Прозора безбарвна однорідна рідка маса
2.	ПВС 0,5 ПЕГ-400 0,25 Гліцерин до 5,0	ПВС розчиняємо в гліцерині при нагріванні на водяній бані ($t = 80\text{-}85\ ^\circ\text{C}$), охолоджуємо, додаємо ПЕГ-400; висушування при $t\ 75\ ^\circ\text{C}$ – 30 хв	Білого кольору однорідна маса, в'язкої консистенції
3.	ПВП 0,5 ПВС 0,5 ПЕГ-400 0,25 Гліцерин 1,875 Етанол 1,875	ПВП розчиняємо в етанолі, ПВС розчиняємо в гліцерині при нагріванні на водяній бані ($t=80\text{-}85^\circ\text{C}$), охолоджуємо, додаємо ПЕГ-400 та спиртовий розчин ПВП; висушування при $t\ 75^\circ\text{C}$ – 20 хв	Білого кольору однорідна маса, в'язкої консистенції
4.	ПВП 0,25 Гліцерин 0,5 Вода очищена 4,25	ПВП розчиняємо у мінімальній кількості води, решту води змішуємо з гліцерином і додаємо до розчину ПВП. Висушування при $t\ 75^\circ\text{C}$ – 30 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна
5.	ПВП 0,25 Гліцерин 0,5 Етанол 4,25	ПВП розчиняємо у мінімальній кількості етанолу, решту етанолу змішуємо з гліцерином і додаємо до розчину ПВП. Висушування при $t\ 75^\circ\text{C}$ – 20 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна
6.	ПВП 0,25 ПЕГ-400 0,5 Етанол 4,25	ПВП розчиняємо у всьому об'ємі етанолу, розчин змішуємо з ПЕГ-400. Висушування при $t\ 75\ ^\circ\text{C}$ – 20 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна

1	2	3	4
7.	ПВП 0,25 Гліцерин 0,5 ПЕГ-400 0,25 Етанол 4,0	ПВП розчиняємо у всьому об'ємі етанолу, розчин змішуємо з ПЕГ-400 та гліцерином. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 20 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна
8.	ПВП 0,5 Гліцерин 0,5 ПЕГ-400 0,25 Етанол 3,75	ПВП розчиняємо у всьому об'ємі етанолу, розчин змішуємо з ПЕГ-400 та гліцерином. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 20 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна
9.	ПВП 0,5 Ланолін б/в 0,25 Етанол : вода очищена 1 : 1 – 4,25	Змішуємо ланолін з мінімальною кількістю води. Розчиняємо ПВП в етанолі, додаємо решту води, розчин порціями вмішуємо в ланолін. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 35 хв	Густа однорідна маса, непрозора, білого кольору з легким жовтуватим відтінком
10.	ПВП 0,5 Ланолін б/в 0,25 Вода очищена 0,5 Етанол 3,75	Змішуємо ланолін з мінімальною кількістю води. Розчиняємо ПВП в етанолі, додаємо решту води, розчин порціями вмішуємо в ланолін. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 30 хв	Густа однорідна маса, непрозора, білого кольору з легким жовтуватим відтінком
11.	ПВС 0,5 ПЕГ-400 0,25 Гліцерин 4,25	Розчиняємо ПВС в гліцерині при нагріванні на водяній бані ($t = 80-85^{\circ}\text{C}$), додаємо ПЕГ-400. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 35 хв	Рідка гелеподібна, прозора безбарвна маса
12.	ПВС 0,5 ПЕГ-1500 0,125 Гліцерин 4,375	Розчиняємо ПВС в гліцерині при нагріванні на водяній бані ($t = 80-85^{\circ}\text{C}$), додаємо ПЕГ-1500. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 35 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна
13.	ПВП 0,5 ПВС 0,5 Гліцерин 1,0 ПЕГ-400 0,25 Етанол 2,75	Розчиняємо ПВС в гліцерині при нагріванні на водяній бані ($t = 80-85^{\circ}\text{C}$). Розчиняємо ПВП в етанолі. Додаємо ПЕГ-400, перемішуємо. Висушування при $t\ 75^{\circ}\text{C}$ – 35 хв	Рідка гелеподібна маса, прозора безбарвна

1	2	3	4
14.	ПАА 2%-ий 0,5 ПВС 0,5 Гліцерин 3,75 ПЕГ-400 0,25	Готуємо 2%-ий водний р-н ПАА. Розчиняємо ПВС в гліцерині при нагріванні на водяній бані (t = 80-85 °С). Додаємо ПЕГ-400, перемішуємо. Висушування при t 75 °С – 35 хв	Густа гелеподібна маса, прозора безбарвна
15.	ПАА 2%-ий 0,5 ПВП 0,5 Етанол 4,0	Готуємо 2%-ий водний р-н ПАА. Розчиняємо ПВП в етанолі. Перемішуємо. Висушування при t 75°С – 35 хв	Густа гелеподібна маса, прозора безбарвна
16.	ПАА 2%-ий 0,5 ПВС 0,5 ПВП 0,5 Гліцерин 1,0 Етанол 2,5	Готуємо 2%-ий водний р-н ПАА. Розчиняємо ПВС в гліцерині при нагріванні на водяній бані (t = 80-85 °С). Розчиняємо ПВП в етанолі. Змішуємо. Висушування при t 75°С – 35 хв	Густа гелеподібна маса, прозора безбарвна
17.	ПАА 2%-ий 0,5 ПВС 0,5 ПВП 0,5 ЕГ-400 0,25 Гліцерин 1,0 Етанол 2,25	Готуємо 2 %-ий водний р-н ПАА. Розчиняємо ПВС в гліцерині при нагріванні на водяній бані (t = 80-85 °С). Розчиняємо ПВП в етанолі. Додаємо ПЕГ-400, перемішуємо. Висушування при t 75 °С – 35 хв	Утворюється густа гелеподібна маса, прозора безбарвна
18.	Еудрагіт 10 % ГПМЦ 15 % ПВС 10 % Твін-80 1,5 % Води до 100 %	Змішуємо з водою сухі компоненти, додаємо ПАР при постійному перемішуванні. Висушуємо при температурі 50-60 °С 5-10 хв	Густа в'язка маса білого кольору, яка важко наноситься на основу
19.	ПВП 50 % Еудрагіт 8 % ПЕО-400 12 % Спирт ізопропиловий 30 %	Змішуємо зі спиртом сухі компоненти, додаємо ПЕО-400. Висушуємо при температурі 50 °С 10 хв	Утворюється густа маса білого кольору

Як видно з даних таблиці, всі модельні зразки мали різні органолептичні характеристики, утворювалась різна за консистенцією маса, що істотно впливатиме на здатність пластирів триматися на шкірі та вивільняти діючі речовини.

Висновки.

Подальшими нашими дослідженнями буде аналіз адгезивних властивостей отриманих модельних зразків гідрофільних адгезійних композицій, тривалість утримування їх на шкірі та комфорту при зніманні.

Список літератури

1. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Перспективність розробки пластирів протизапальної дії / Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів (19 березня 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ. 2021. С. 71.
2. Kitaoka M., Wakabayashi R., Kamiya N., & Goto M. (2016). Solid-in-oil nanodispersions for transdermal drug delivery systems / *Biotechnology journal*, 11(11), 1375-1385.
3. Sharma P. K., Panda A., Pradhan A., Zhang J., Thakkar R., Whang C. H., & Murthy S. N. (2018). Solid-state stability issues of drugs in transdermal patch formulations / *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 27-35.
4. Zhang Y., Cun D., Kong X., & Fang L. (2014). Design and evaluation of a novel transdermal patch containing iclofenac and teriflunomide for rheumatoid arthritis therapy / *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 9(5), 251-259.