

А. І. Олефір, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії

Метою роботи є розроблення технології виготовлення у лабораторних умовах трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії та обґрунтування вибору опорного покриття.

Матеріали та методи. Для дослідження використовували модельні зразки трансдермального пластиру, основними компонентами яких є сухий екстракт кори верби білої, сухий екстракт листя шавлії лікарської, кверцетин, ПВП, еудрагіт, ПЕО-400 і спирт ізопропіловий – до 100,0, опорне покриття – поліетилентерефталатна плівка, а також застосовували органолептичні і фармакотехнологічні методи дослідження.

Результати та їх обговорення. Теоретично та експериментально обґрунтовано раціональну технологію виробництва в лабораторних умовах пластиру протизапальної дії на основі природних субстанцій та вид опорного покриття – плівка поліетилентерефталатна завтовшки 50 мкм. Визначено, що оптимальним режимом висушування експериментальних зразків пластиру є 50 °С, час висушування становить 10 хв. Утримування зразків у термостаті довше 10 хв або за температури вище 50 °С призводить до значного пересушування адгезійної основи, утворюється позбавлена адгезійних властивостей плівка, яка повністю відстає від полімерної основи. Розроблено блок-схему одержання пластиру, визначено критичні параметри виробництва та допускні межі відхилення.

Висновок. Розроблено технологію виробництва в лабораторних умовах пластиру протизапальної дії на основі природних субстанцій. Обрано оптимальне опорне покриття для пластиру, визначено оптимальний режим висушування адгезійної композиції. Визначено критичні параметри технологічного процесу отримання пластиру.

Ключові слова: технологічний процес; трансдермальні терапевтичні системи; пластири; склад

A. I. Olefir, L. I. Vyshnevskya

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

Development of the technology for a transdermal therapeutic system of the anti-inflammatory action

Aim. To develop the technology for manufacturing a transdermal therapeutic system of anti-inflammatory action in the laboratory and substantiate the choice of a support coating.

Materials and methods. For the study, model samples of the transdermal patch were used; their main components were a dry extract of white willow bark, a dry extract of sage leaves, quercetin, PVP, eudragit, PEO-400 and isopropyl alcohol – up to 100.0, as well as a support coating – a polyethylene terephthalate film. Organoleptic and technological research methods were applied.

Results and discussion. The rational technology of the laboratory production of an anti-inflammatory patch based on natural substances and the type of a support coating – a polyethylene terephthalate film with a thickness of 50 microns has been theoretically and experimentally substantiated. It has been found that the optimal mode of drying experimental patch samples is 50 °C, the drying time is 10 min. Keeping the samples in the thermostat for longer than 10 min, or at a temperature above 50 °C, leads to significant over-drying of the adhesive base, a film devoid of adhesive properties is formed, and it completely lags behind the polymer base. A flowchart for obtaining a patch has been developed, critical production parameters have been determined, and permissible deviation limits have been set.

Conclusions. The technology for manufacturing of an anti-inflammatory patch based on natural substances has been developed in the laboratory. The optimal support coating for the patch has been selected, the optimal drying mode of the adhesive composition has been determined. The critical parameters of the technological process for obtaining a patch have been determined.

Keywords: technological process; transdermal therapeutic systems; patches; composition

Вступ. Пероральні лікарські форми мають різного рівня недоліки, зокрема і через порушення біодоступності препаратів через печінковий метаболізм першого проходження. За використання трансдермальних лікарських засобів (ТЛЗ) вдається уникати цих недоліків. Наразі вже створено ТЛЗ для лікування таких захворювань і дефектів, як: серцево-судинні захворювання, хвороба Паркінсона, Альцгеймера, тривога, депресія тощо. ТЛЗ мають значні переваги: терапевтична ефективність і безпека лікарських

засобів (ЛЗ) на певних ділянках організму; зменшення величини й кількості доз; контрольована доставка препарату; максимально можливе самозастосування; зручний та простий спосіб застосування для пацієнтів різних вікових груп від немовлят до людей похилого віку; відсутність травматичних ефектів; низька ймовірність передозування тощо [1-4]. Із цим шкіра є ефективне середовище, з якого відбувається всмоктування лікарського засобу, який через певний час надходить у систематичний кровообіг [2, 5].

На етапі фармацевтичної розробки, на основі попередніх досліджень, ми розробили склад трансдермального пластиру, що містить сухого екстракту кори верби білої 3,00, сухого екстракту листя шавлії лікарської 1,0, кверцетину 3,0, ПВП 48,0, еудрагіту 7,5, ПЕО-400 10,0 і спирту ізопропілового до 100,0 для лікування ревматоїдного артриту (РА) [6-8].

Протизапальну та знеболювальну дію отриманого оригінального пластиру досліджували за допомогою моделі ад'ювантного артриту в щурів. В експерименті він виявив значний протизапальний та знеболювальний ефект, що доводить потенціал розробленого препарату [7].

Метою нашої роботи є розроблення технології виготовлення в лабораторних умовах трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії та обґрунтування вибору опорного покриття.

Матеріали та методи. Для дослідження використовували модельні зразки трансдермального пластиру, основними компонентами яких є сухий екстракт кори верби білої, сухий екстракт листя шавлії лікарської, кверцетин, ПВП, еудрагіт, ПЕО-400 і спирт ізопропіловий – до 100,0, а також опорне покриття – поліетилентерефталатна плівка. Методами дослідження були органолептичні і фармакотехнологічні [9].

Результати та їх обговорення. Процес виготовлення фармакологічно активних пластирів передбачає такі послідовні стадії: відважування інгредієнтів, приготування суспензії діючих речовин, приготування розчину допоміжних речовин, отримання пластирної маси, нанесення пластирної маси на опорне покриття, різання, фасування, пакування.

Опорне покриття (матеріал-носіє) є одним із найважливіших компонентів такої лікарської форми, як ТТС. Основними критеріями вибору є: висока гнучкість, низький модуль, відсутність взаємодії з АФІ, мінімальна дифузійність АФІ, біосумісність (відсутність місцевопоздражняльної або алергізувальної дії, зокрема за повторних нанесень); стійкість до

хімічної та мікробної біодеградації, мінімальна неспецифічна адсорбція, технологічність матеріалу в процесі виробництва, волого- та світлонепроникність тощо [4, 10].

З метою визначення оптимального опорного покриття було вивчено властивості низки матеріалів: бавовни звичайної, бавовни водонепроникної, плівки поліетилентерефталатної. Для визначення оптимальних температури та часу висушування висушували в термостаті (СТ-50С) за температурних режимів, характерних для кожного адгезиву, добирали оптимальний час, який забезпечує повне та рівномірне висушування – 50 °С протягом 5, 10, 15, 20 хв. Результати досліджень технологічних параметрів одержаних експериментальних зразків ТТС за використання різного опорного покриття наведено в табл. 1.

Отже, за результатами табл. 1, експериментальний зразок пластиру на плівці поліетилентерефталатній за кімнатної температури протягом тривалого терміну зберігав свої початкові властивості, тому саме це опорне покриття ми використовували в подальших дослідженнях.

Оптимальним режимом для таких зразків є 50 °С протягом 10 хв. Утримання зразків у термостаті довше 10 хв або за температури вище 50 °С призводить до значного пересушування адгезійної основи, утворюється позбавлена адгезійних властивостей плівка, яка повністю відстає від полімерної основи.

Схематично технологічний процес отримання трансдермального пластиру в аптечних умовах викладено у блок-схемі (рис.).

На стадії 1 відважували сировину: сухі екстракти листя шавлії та кори верби, кверцетин, ПВП, еудрагіт, ПЕО-400, ізопропіловий спирт.

На стадії 2 готували первинну суспензію діючих речовин: змішували сухий екстракт листя шавлії, сухий екстракт кори верби білої та кверцетин, диспергували отриману суміш із половиною кількістю ізопропілового спирту до однорідної пульпи.

Таблиця 1

Результати дослідження властивостей ТТС з різним опорним покриттям

Параметр	Опорне покриття		
	Бавовна звичайна	Бавовна водонепроникна	Плівка поліетилентерефталатна (товщина шару 50 мкм)
Нанесення маси (адгезиву)	Тканина промокає, антиадгезивний лайнер фіксується занадто щільно	Тканина промокає	Маса наноситься рівномірно, тонким шаром
Сушіння за температури 50 °С протягом 10 хв	Тканина з нанесеним адгезивом підсихає, однак є суттєва липкість із зовнішнього боку	Тканина з нанесеним адгезивом підсихає, однак відчувається липкість із зовнішнього боку	Шар добре підсихає зі збереженням адгезивності
Зберігання за кімнатної температури протягом 6 міс.	Дослідження не проводили	Дослідження не проводили	Адгезійний шар не змінював властивостей, які були на початку дослідження: поверхня однорідна, глянцева, адгезія задовільна

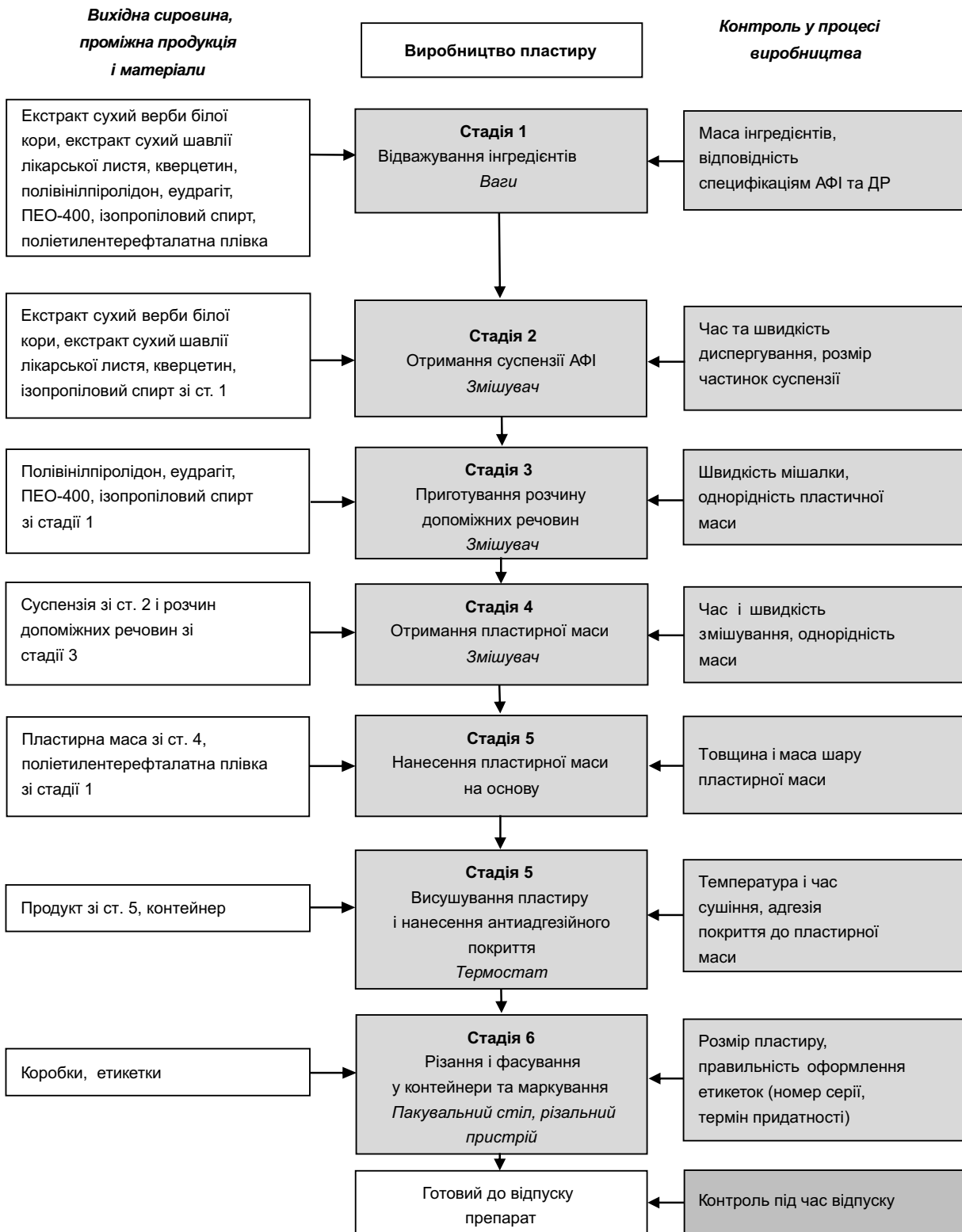


Рис. Технологічна схема виробництва пластиру з екстрактами сухими в умовах аптеки

На стадії 3 готували розчин інгредієнтів: полівінілпіролідон і еудрагіт розчиняли в решті ізопропілового спирту, додавали ПЕО-400.

Стадія 4. Отриманий на стадії 3 розчин частинами переносили до первинної суспензії діючих речовин (стадія 2), перемішували до однорідності.

На стадії 5 отриману пластирну масу (стадія 4) наносили на основу (поліетилентерефталатна плів-

ка – товщина 50 мкм, ширина 10 см, довжина 100 см) шаром завтовшки не більше 300 мкм.

Стадія 6. Отриманий на стадії 4 пластир висушували в термостаті за температури 50 °С протягом 10 хв. Покривали захисним антиадгезійним покриттям.

Стадія 7. Стрічку розрізали на моноدوزи розміром 10 × 10 см, кожну покривали захисним лайнером (силіконізований папір) відповідного розміру.

Таблиця 2

Критичні параметри технологічного процесу виготовлення пластиру

Стадія технологічного процесу	Контрольований параметр	Критерій прийнятності
Відважування інгредієнтів	Маса інгредієнтів	Згідно з виробничою рецептурою
Отримання суспензії АФІ	Маса інгредієнтів, час і однорідність змішування	7 ± 2 хв
Отримання розчину допоміжних речовин	Маса інгредієнтів, час і однорідність змішування	Однорідний прозорий розчин
Отримання пластирної маси	Час і однорідність змішування	5 ± 2 хв
Нанесення пластирної маси на поліетилентерефталатну плівку	Товщина і маса пластирного шару	300 мкм
Сушіння	Температура і час сушіння	(50 ± 2) °C; 10 ± 1 хв
Різання, фасування, пакування, маркування	Відповідність маркування; герметичність пакування; якість готового продукту	Візуально

Проведення внутрішньоаптечного контролю. Вимірювали розміри отриманих зразків та ваговим методом визначали масу пластирного шару, перевіряли правильність оформлення до відпуску.

Важливим у розробленні технології лікарських препаратів є визначення критичних параметрів цього процесу, які можуть впливати на їхню якість. Результати аналізу стадій технологічного процесу з метою визначення критичних точок, що підлягають моніторингу під час отримання пластиру, наведено в табл. 2.

Отже, у результаті проведених досліджень ми розробили раціональну технологію пластиру протизапальної дії, обрали оптимальне опорне покриття, визначили оптимальний режим висушування адгезійної

композиції та критичні параметри цього процесу, що забезпечить його якість у процесі виготовлення і зберігання.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Теоретично та експериментально обґрунтовано раціональну технологію виробництва в лабораторних умовах пластиру протизапальної дії на основі природних субстанцій та вид опорного покриття і розроблено блок-схему його одержання, визначено критичні параметри виробництва та допускні межі відхилення. Подальші дослідження полягатимуть у розробленні методик контролю якості пластиру та у вивченні його стабільності в процесі зберігання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Gaikwad A. K. Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 1 (1). P. 1-10.
2. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery / Othman A. Al Hanbali et al. *Acta Pharm.* 2019. Vol. 69. P. 197–215. DOI: 10.2478/acph-2019-0016.
3. Stanekzai A., Sudhakar C. K., Zhakfar A. M., Karan V. Recent approaches in transdermal drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 12, № 9. P. 4550–4558. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00783.2.
4. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / О. П. Баула та ін. *Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія : Технічні науки*. 2019. № 3. С. 79-87. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vknutdn_2019_3_10.
5. A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification system on the basis of drug skin permeation and skin retention / Qi Tian et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 608. P. 121082. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121082.
6. Олєфір А. І., Вишнеvsька Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>.
7. Vyshnevska L., Olefir A., Lytkin D., Bodnar L. Experimental research on the development of the composition of the transdermal therapeutic system of anti-inflammatory action based on composition of natural substances. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. Vol. 3 (37). P. 12–18. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>.
8. Фітохімічний профіль та протизапальна активність сухих екстрактів з листя шавлії лікарської / М. М. Мига та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 4. С. 38-42.
9. Державна фармакопея України : у 3 т / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-ге вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. Т. 3. 732 с.
10. Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Журавльова Л. В. Розробка промислової технології бактерицидного пластиру з густим екстрактом кори дуба. *Запорозький медичинський журнал*. 2013. № 3. С. 108-110. URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1216>.

REFERENCES

1. Gaikwad, A. K. (2013). Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 1-10.
2. Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm.*, 69, 197–215. doi: 10.2478/acph-2019-0016.

3. Stanekzai, A., Sudhakar, C. K., Zhakfar, A. M., Karan, V. (2019). Recent approaches in transdermal drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12 (9), 4550–4558. doi: 10.5958/0974-360X.2019.00783.2.
4. Baula, O. P., Ishchenko, O. V., Cherkas, S. S., Bessarabov, V. I., Resnytskyi, I. V. (2019). Rozrobka pidkhodiv do formuvannia stratehii kontroliu transdermalnykh terapevtychnykh system. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu tekhnologii ta dyzainu. Seriia : Tekhnichni nauky*, 3, 79-87. Available at.: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vknutdtn_2019_3_10.
5. Qi Tian, Peng Quan, Liang Fang, Hui Xu, Chao Liu (2021). A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification system on the basis of drug skin permeation and skin retention. *International Journal of Pharmaceutics*, 608, 121082. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121082.
6. Olefir, A. I., Vyshnevska, L. I. (2022). Rozrobka skladu adheziinoi kompozytsii dlia transdermalnoi terapevtychnoi systemy protyzapalnoi dii. *Visnyk farmatsii*, 2 (104), 40-44. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>
7. Vyshnevska, L., Olefir, A., Lytkin, D., Bodnar, L. (2022). Experimental research on the development of the composition of the transdermal therapeutic system of anti-inflammatory action based on composition of natural substances. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), P. 12–18. doi:<https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>.
8. Myha, M. M., Verkhovodova, Yu. V., Koshovyi, O. M., Kireiev, I. V., Ilina, T. V. (2019). Fitokhimichniy profil ta protyzapalna aktyvnist sukhykh ekstraktiv z lystia shavlilii likarskoi. *Fitoterapiia. Chasopys*, 4, 38-41.
9. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). Derzhavna farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3; Vol. 2). (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.
10. Khokhlenkova N. V., Yarnykh T. H., Zhuravlova L. V. (2013). Rozrobka promyslovoi tekhnologii bakterytsydnoho plastyru z hustym ekstraktom kory duba. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 3, 108-110. Available at.: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1216>.

Відомості про авторів:

Олефір А. І., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Anastasiy151994@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-652X>

Вишнеvska Л. І., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: liliiavyshnevska@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Information about authors:

Olefir A. I., postgraduate student of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Anastasiy151994@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-652X>

Vyshnevska L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: liliiavyshnevska@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Надійшла до редакції 30.08.2023 р.