

ДОСЛІДЖЕННЯ АДГЕЗІЙНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛПІРРОЛІДОНУ ДЛЯ СТВОРЕННЯ МАТРИЧНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: трансдермальна терапевтична система, мерказоліл, адгезійна композиція, полівінілпірролідон

Створення інноваційних лікарських препаратів у вигляді трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) є одним з найперспективніших наукових напрямів сучасної фармацевтичної технології у всьому світі [2–10].

Розробка нового складу ТТС вимагає проведення комплексних досліджень щодо обрання оптимального складу системи. При цьому питання вибору адгезійної композиції є одним з ключових при розробці нових матричних систем [2, 4, 6, 7].

З літературних джерел відомо [2, 3, 7], що використання полівінілпірролідону (ПВП) у певному поєднанні з пластифікаторами та розчинниками дає змогу отримати адгезійні композиції, які відповідають усім необхідним фізико-хімічним та технологічним вимогам та можуть бути використані в якості носія лікарської речовини (ЛР) при створенні матричної ТТС. Незважаючи на універсальність уже існуючих подібних складів, використання яких дає змогу вводити у склад системи різні діючі речовини, науковий пошук з метою розробки нових композицій може не тільки розширити перелік ЛР, придатних для трансдермальної подачі, а й суттєво поліпшує як технологію одержання матричних ТТС, так і фармакокінетичні показники діючого початку системи [6, 7, 9, 10].

Метою даної роботи є створення та дослідження перспективних адгезійних композицій на основі полімеру полівінілпірролідону для створення ТТС матричного типу.

Об'єкти та методи дослідження

Для створення перспективних адгезійних композицій нами були вивчені композиції на основі ПВП таких молекулярних модифікацій: середньомолекулярний ПВП (ПВПс) фірми Sigma–Aldrich (США) та низькомолекулярний ПВП (ПВПн) фірми Merck (Німеччина). Також для створення композицій нами були обрані два пластифікатори (№ 1 – поліетиленоксид 400, № 2 – гліцерин), які згідно з літературними джерелами [3, 5] сприяють penetрації ЛР крізь шкіру людини та використовуються при розробці ТТС, а також розчинники з ряду неводних гідрофільних розчинників (етанол, пропіленгліколь) та вода очищена. Адгезійні композиції були одержані шляхом нанесення ракельним способом клейких розчинів на основі ПВП на плівку поліетилентерефталату завтовшки 20 мкм. Для нанесення на підкладку використовували лабораторний пристрій для нанесення мас. Пристрій складається з металевої станини, верхня поверхня якої є робочим столом для протягування підкладки. З одного боку пристрою розташовано вузол нанесення, який має валик з плівкою-підкладкою, бункер для маси та робочий ніж-ракель. Протягування тканини здійснюється за допомогою протягувального механізму. У ході експерименту величину зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, яка становила 300 мкм, встановлювали за допомогою метричного шупу. Швидкість руху

підкладки становила 0,015 м/с. Одержані системи висушували при кімнатній температурі та покривали захисним антиадгезійним покриттям.

Дослідивши різноманітні сполучення обраних речовин ми отримали такі адгезійні композиції (табл. 1):

Т а б л и ц я 1

Досліджувані адгезійні композиції

№ складу	Використаний полімер	Пластифікатор	Розчинник	Опис та технологічні характеристики адгезійної композиції
Склад №1	ПВПс	Пластифікатор №1	Етанол	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар не стабілізований, при висушуванні спостерігається «збігання» від країв плівки
Склад №2	ПВПс	Суміш пластифікатора №1 та пластифікатора №2	Етанол	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар нанесений більш рівномірно, стабілізований
Склад №3	ПВПн	Пластифікатор №1	Етанол	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар не повністю стабілізований, після висушування частково перейшов на захисне покриття
Склад №4	ПВПн	Суміш пластифікатора №1 та пластифікатора №2	Пропілен-гліколь	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар нанесений більш рівномірно, але після висушування також частково перейшов на захисне покриття
Склад №5	Суміш ПВПс та ПВПн	Суміш пластифікатора №1 та пластифікатора №2	Суміш гідрофільних неводних розчинників та води очищеної	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар нанесений рівномірно. Після висушування повністю стабілізований, трансферу на захисне покриття не спостерігається

У ході дослідження запропонованих композицій, нами були вивчені такі показники: сила адгезії, еластичність та рН.

Визначення величини адгезії системи проводили на розривній машині МТ-140/RV2. Для цього систему, звільнену від захисного шару, наклеювали на попередньо протерту етиловим спиртом металеву пластину (чистота обробки поверхні за 8-м класом) розміром 50x100±0,1 мм, таким чином, щоб система виступала за край пластини на 7–10 мм. Систему накручували до пластини ручним катком масою 800±50 г, роблячи п'ять подвійних ходів катка, не чинячи додаткового тиску. Виступаючий край системи нарощували з боку підкладки смужкою лейкопластиру. Пластину із системою закріплювали в нерухомому затиску розривної машини, а в рухливому – кінець стрічки лейкопластиру. Відшаровування системи від пластини закінчували, не доходячи до кінця пластини 5–10 мм. Величину зусилля відшаровування визначали за шкалою навантажень розривної машини в Н.

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

Величину адгезії А (Н/см) визначали за формулою: $A = F/L$

де: F – зусилля відшаровування згідно зі шкалою навантажень розривної машини, Н;
L – ширина системи, см.

При вивченні адгезійних властивостей композицій ми взяли до уваги, що величина адгезії до металічної пластини не адекватна величині адгезії до шкіри, що потребує кореляції між цими величинами. У результаті для зручності розрахунку сили адгезії нами була використана п'ятибальна шкала, де інтервал кожного балу відповідає значенню А від 1 до 50 Н/см. Так, найменший бал – 1 (значення 150-200 Н/см), а найбільший – 5 (350–400 Н/см відповідно).

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

Запропоновані методики аналізу вже використовувались раніше при розробці полімерних композицій ТТС [2,3].

Визначення рН досліджуваних складів проводили таким чином: 2,0 г препарату поміщали у хімічний стакан місткістю 50 мл, додавали 20 мл води, перемішували протягом 10 хв і вимірювали рН одержаного розчину потенціометрично (ДФУ І вид., 2.2.3) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Компоненти адгезійної композиції крім наявності липких властивостей мають бути біосумісними зі шкірою, мати хімічну сумісність з діючою речовиною та забезпечувати ефективну доставку ЛР у системний кровообіг [2, 3]. Для створення адгезійних композицій матричної ТТС ми використовували речовини, які широко застосовують у медицині (дерматології) та у фармацевтичній технології [2, 7]. Крім того, вони є хімічними посилювачами проникності шкіри для гідрофільних речовин [3, 5].

Адгезія є однією з основних показників трансдермальної системи. Вона має забезпечувати достатній рівень контакту ТТС зі шкірою протягом тривалого часу, що впливає як на час утримання системи, так і на швидкість вивільнення діючої речовини. Згідно з нашими розрахунками рівень задовільної адгезії починається від значення А 150 Н/см. Однак слід зазначити, що адгезія не має бути занадто великою, щоб при видаленні системи з поверхні шкіри не з'являлись больові відчуття. Дослідження показали, що при значенні $A > 400$ Н/см адгезійні властивості систем вже не є оптимальними.

Еластичність дає змогу ТТС моделювати рельєф ділянки шкіри, на яку вона кріпиться. При низьких значеннях еластичності система не буде в достатній мірі прилягати до шкіри, що впливатиме на час вивільнення діючої речовини та, як наслідок, на ефективність фармакотерапії.

Ще одним важливим показником ТТС є величина рН. Система, яка має сильні кислотні чи лужні властивості, викликає різноманітні подразнення шкіри. Щоб цього уникнути необхідно, щоб значення рН перебували в інтервалі 5.5–7.0.

Т а б л и ц я 2

Фізико-хімічні властивості композицій

Склад	Адгезія, бал	Еластичність	рН
Склад №1	4	8	6,15
Склад №2	4	10	6,10
Склад №3	3	8	6,12
Склад №4	2	10	6,17
Склад №5	5	8	6,25

Результати свідчать, що у всіх розроблених складах рівень адгезії виявився оптимальним, однак у композиціях на основі ПВПс (склади № 1 та №2) він є вищим, ніж у системах на основі ПВПн (склади №3 та №4). Також слід зазначити, що у складі №5, де були поєднані обидва полімери, був зафіксований найбільш високий показник адгезії.

Еластичність усіх досліджених систем відповідає встановленим вимогам. Аналізуючи композиції №1,3,5 можна констатувати, що молекулярна маса полімеру практично не впливає на еластичність, однак при збільшенні кількості пластифікатора (склад №2), пластичність системи значно поліпшується.

Усі системи мають задовільний показник рН, який практично не змінюється при використанні різних пластифікаторів та розчинників.

В и с н о в к и

1. Проведено дослідження перспективних адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону різних молекулярних мас.

2. Доведено, що всі розроблені композиції мають оптимальні показники адгезії, еластичності та рН і можуть бути використані для подальшої розробки матричної ТТС. До кожного складу можна вводити ЛР, які не реагують з компонентами основи та відповідають усім вимогам трансдермальної доставки.

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

2. Ратушний С.В. Розробка складу та оптимізація технології полімерної композиції трансдермальної терапевтичної системи / С.В.Ратушний, І.А.Єгоров, Т.О.Шитєєва, А.А.Асланьянц / Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 60–63.

3. Тохмачи В.Н. Трансдермальные терапевтические системы на основе полимерной гидрофильной матрицы: Дисс... к. фармацев. н.: 15.00.01. – М., 2008. – 255 с.

4. Anna M. Wokovich. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute / Anna M. Wokovich, Suneela Prodduturi, William H. Doub, Ajaz S. Hussain, Lucinda F. Buhse / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2006. – 64. – P. 1–8.

5. Anubhav Arora. Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better / Anubhav Arora, Edward Kisak, Pankaj Karande, John Newsam, Samir Mitragotri / Journal of Controlled Release. – 2010. – 144. – P. 175–180.

6. Eva Gutschke. Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation / Eva Gutschke, Stefan Bracht, Stefan Nagel, Werner Weitschies / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2010. – 75. – P. 399–404.

7. Piyush Jain. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches / Piyush Jain, Ajay K. Banga / International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – 394. – P. 68–74.

8. Qiuxi Fan. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane / Qiuxi Fan, Kamallesh K. Sirkar, Bozena Michniak / Journal of Membrane Science. – 2008. – 321. – P. 240–249.

9. Xiaoping Zhan. A new poly(2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate, 4-hydroxybutyl acrylate, diethyl maleate) membrane controlled clonidine linear release in the transdermal drug delivery system / Xiaoping Zhan, Sijing Chen, Guochun Tang, Zhenmin Mao / European Polymer Journal. – 2007. – 43. – P. 1588–1594.

10. Yasuko Obata. A statistical approach to the development of a transdermal delivery system for ondansetron / Yasuko Obata, Yuriko Ashitakaa, Shingo Kikuchia, Koichi Isowab, Kozo Takayamaa / International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – 399. – p. 87–93.

Надійшла до редакції 24.11.2011.

С.В.Ратушный, В.Е.Буцкая, Т.А.Шитеева

ИССЛЕДОВАНИЯ АДГЕЗИВНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ
ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАТРИЧНОЙ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, мерказолил, адгезивная композиция, поливинилпирролидон

В статье приведены результаты исследований адгезивных композиций на основе поливинилпирролидона разных молекулярных масс. Доказано, что все разработанные основы имеют оптимальные показатели адгезии, эластичности и pH. Композиции могут быть использованы для последующей разработки матричной трансдермальной терапевтической системы. В каждую из них можно вводить лекарственные вещества, которые не реагируют с компонентами основы и соответствуют всем условиям трансдермальной доставки.

S.Ratushnyi, V.Butcka, T.Shiteeva

INVESTIGATION OF THE ADHESIVE COMPOSITIONS
INCLUDING POLYVINYLPIRROLIDONE FOR TRANSDERMAL
DRUG DELIVERY SYSTEM'S CREATION

Key words: transdermal drug delivery system, adhesive composition, thiamazolium, polyvinylpyrrolidone

S U M M A R Y

The aim of the article was investigation of the adhesive polymer composition which including polyvinylpyrrolidone. According to our results, all of them have optimal adhesive force, stretchability and pH. Compositions could be used as a basis of new medicine in transdermal drug delivery system form.