



УДК 661.1:615.4

ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ СУЧАСНИХ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ

Студ. С.С. Черкас, гр. МГХФ-17
Наукові керівники доц. О.П. Баула
доц. О.В. Іщенко

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета: провести аналіз сучасних поліфункціональних полімерних матеріалів для трансдермальних терапевтичних системи (ТТС), встановити їх біофармацевтичні властивості та вплив на механізми вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), обґрунтувати оптимальний склад полімерів у лікарській формі та вибір технологічного процесу виробництва ТТС.

Завдання: визначити перелік полі функціональних полімерних матеріалів, придатних для застосування у виробництві ТТС; провести їх аналіз щодо технологічних, біофармацевтичних факторів; встановити механізми вивільнення АФІ з ТТС; розробити технологічний процес виробництва, а саме ключові стадії, трансдермальних лікарських форм.

Об'єкт дослідження: поліфункціональні полімерні матеріали, лікарські форми ТТС, активні фармацевтичні інгредієнти для ТТС, технологія виробництва ТТС.

Предмет дослідження: біофармацевтичні властивості поліфункціональних полімерних матеріалів, механізми проникнення АФІ через шкіру із трансдермальних лікарських форм; особливості стадій технологічного процесу виробництва ТТС.

Методи та засоби дослідження. Для визначення основних параметрів систем із трансдермальною доставкою, які б гарантували необхідну біодоступність АФІ, безпеку при застосуванні, зручність у використанні, контрольованість вивільнення АФІ, були застосовані методи системного підходу, бібліографічний, інформаційний пошук, а також узагальнення та аналізу. Для реалізації мети та поставлених завдань у процесі дослідження були враховані вимоги та рекомендації відповідно до настанов з фармацевтичної розробки лікарських засобів та підходи щодо управління ризиками для якості.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Системи з трансдермальною доставкою тільки починають входити на фармацевтичний ринок України і представлені лише закордонними виробниками. Проте така лікарська форма може значно полегшити застосування препаратів, особливо, для хворих геріатричного, педіатричного віку, а також при важких онкологічних, психоневрологічних, вірусних захворюваннях. ТТС вирішують багато проблем при застосуванні лікарських засобів, а саме: частота прийому, алергічні реакції, побічні ефекти, передозування (неусвідомлене), низька біодоступність.

Результати дослідження. На підставі проведених бібліографічного та інформаційного пошуку було виділено групи поліфункціональних полімерів, що, в якості основи, входять до складу сучасних ТТС:

Природні. Похідні целюлози - перешкоджають швидкому вивільненню діючих компонентів. **Желатин** – збільшує взаємне зчеплення маси й обумовлюють міцність, часто є основою для виготовлення губок желатинових. **Віск** – має пролонгуючі властивості та створює гідрофобний шар. **Крохмаль та його похідні** – часто є зв'язувальними компонентами суміші або наповнювачами, проявляють адгезивні

властивості; є біорозчинними полімерами, що використовуються як плівкоутворюючі речовини. Його використання є найбільш зручним при виробництві ТТС і найменш шкідливим для організму людини.

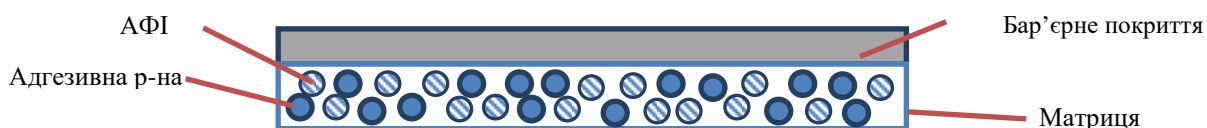
Синтетичні. До них відносяться *полівініловий спирт (ПВС), поліпропілен, поліметилакрилати, полівінілхлорид, полівінілпіролідон, поліаміди та інші*. Всі вони є зручними та технічними при виробництві ТТС, забезпечують міцність, еластичність, термостійкість, стабільність при використанні. Але, в той же час, ці полімери можуть викликати алергічні реакції, відсутня біодеградація структури.

Найбільш сучасним підходом у технології виготовлення ТТС може бути модифікація полімерів природнього походження шляхом синтезу похідних із заданими біофармацевтичними властивостями. До таких модифікованих полімерів відноситься похідні крохмалю, які характеризуються відсутністю токсичності та алергенності, не проявляють фармакологічної дії, взаємодіють з АФІ, мають високий ступінь проникнення відносно тканин організму, забезпечують сталість вивільнення АФІ з лікарської форми.

Поліфункціональні полімери, як основа, забезпечують механізм дії ТТС. Кількість АФІ, що проникає через шкіру в організм, регулюється площею ТТС. Забудову ТТС поділяють на два типи:

Мембранні - складаються з непроникної підкладки, резервуара з АФІ, мембрани, яка регулює вивільнення АФІ і адгезивного шару. АФІ знаходиться в резервуарі у вигляді суспензії в рідині або гелі. Резервуар розташовується між непроникною підкладкою та мембраною з пористої полімерної фольги, яка визначає швидкість вивільнення АФІ. Мембранні ТТС формуються з непроникної підкладки, резервуару з АФІ, мембрани, яка регулює вивільнення АФІ і адгезивного шару.

Матричні - у них АФІ поміщається в матрицю, що складається з гелю або полімерної плівки. Вивільнення АФІ з такої системи визначається його дифузією з матеріалу матриці. Склад матричних ТТС умовно ділиться на частини (рис.1): бар'єрне покриття, резервуар з АФІ в поєднанні з адгезивною речовиною, яка забезпечує контакт зі шкірою – матриця.



Риснок 1 –Трансдермальна терапевтична система матричного типу

Активність таких систем визначається регульованою здатністю тривалого вивільнення АФІ з матрично-адгезивного шару шляхом дифузії через шкіру у системний кровотік. Часто використовується принцип пасивної дифузії. АФІ проникають через шкіру або слизову оболонку завдяки градієнту концентрації по обидва боки напівпроникною мембрани, в якості якої, в даному випадку, виступає шкіра або слизова.

Проведені дослідження свідчать, що найбільш придатними є системи ТТС матричного типу, оскільки особливості механізму дії забезпечують можливість суттєвого зменшення розміру системи, відсутність необхідності введення до резервуара регулюючих елементів, що зменшує витрати часу і коштів при реалізації технологічного процесу, додаткових операцій, обладнання, контролю критичних

параметрів. Особливо актуальними для ТТС матричного типу є вибір основи, яка має біодеградуючі властивості, що забезпечать легкість застосування трансдермальної лікарської форми.

Враховуючи зазначені особливості ТТС, нами були запропоновані підходи до розробки технологічного процесу виробництва матричних плівок, ключовими стадіями якого мають стати: приготування розчину АФІ із застосуванням води для ін'єкцій; приготування основи для ТТС на базі модифікованого поліфункціонального полімеру; змішування розчинів основи і АФІ; деаерація; фільтрування; формування розміру ТТС; сушка ТТС; фасування та пакування.

Таким чином, на підставі проведених досліджень, встановлено, що найбільш придатним для матричного типу ТТС у якості адгезиву є модифікований крохмаль, на основі якого було розроблено склад ТТС та запропоновані підходи до розробки технологічного процесу виробництва.

Ключові слова: трансдермальні терапевтичні системи, ТТС, поліфункціональний полімер, механізм дії, біофармацевтичні властивості.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kazumi Danjo, Fumio Higuchi, Akinobu Otsuka. Release of Lidocaine from Polymer Film Dosage Forms/ Chem.Pharm.Bull.43(10) 1759-1763 (1995)
2. Mohamed S. Padekal, Promod K. Teggnamat. Formulation and evaluation of a bioadhesive path for buccal delivery of tizanidine/Acta Pharmaceutica Sinica B 2012; 2(3): 318-324.
3. Francesco Cilurzo, Chiara G M Gennari, Paola Minghetti. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development/ Expert opinion on Drug Delivery (2012), DOI: 10.1517/174252 47.2012.637107

УДК 615.453

МЕТОД ГАРЯЧОЇ ЕКСТРУЗІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Студ.А.-М. А. Кравець, гр.МгХФ-17
Наукові керівники доц. О.П. Баула
проф. Б.М. Савченко

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання: Провести розробку складу та технології виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах із застосуванням методу гарячої екструзії (МГЕ) для досягнення належної біодоступності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Для досягнення мети вирішувались завдання щодо вибору АФІ, допоміжних речовин, лікарської форми, їх біофармацевтичних аспектів при реалізації технології виробництва методом гарячої екструзії.

Об'єкт дослідження: Важкорозчинні АФІ для МГЕ, допоміжні речовини на основі поліфункціональних полімерів, тверді дозовані лікарські форми, технологічний процес МГЕ

Предмет дослідження: Біофармацевтичні властивості АФІ та готових лікарських засобів у твердих лікарських формах, отриманих МГЕ, особливості стадій технологічного процесу з застосуванням МГЕ.