

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. Ю. Босякова

Белорусский государственный университет, Минск;

annbos10@mail.com;

науч. рук. – Т. А. Савицкая, д-р хим. наук, проф.

Разработаны методики и получены новые трансдермальные лекарственные формы, в том числе биодиградируемые, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые сегодня применяются только в виде парентеральных (инъекции) и пероральных (таблетки, капсулы). В качестве НПВП использованы ибупрофен (R,S)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота), диклофенак (2-[2-(2,6-дихлорфенил) аминифенил] этановая кислота) и мелоксикам (4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид). Трансдермальные формы доставки НПВП получены в виде гидрофильных мазей (гелей), пленок и матричных пластырей.

Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану Visking Dialysis Tubing 44126.02 проведена оценка релиза лекарственных веществ из полученных лекарственных форм и установлено, что наиболее полное высвобождение обеспечивает пленочный дизайн лекарственной формы по сравнению с гелевым, например, 88 и 91% в случае диклофенака и 62 и 98% соответственно в случае ибупрофена. На примере ибупрофена показано отсутствие существенной разницы в его релизе из пленки и пластыря: 98 и 97 % соответственно. Проведена оценка структурно-механических свойств новых гидрофильных мазей, приготовленных на основе водорастворимого производного целлюлозы – сульфата-ацетата, и показано их преимущество по степени высвобождения лекарственного вещества по сравнению с промышленно выпускаемыми мазями ибупрофена и диклофенака.

Ключевые слова: трансдермальный; диклофенак; ибупрофен; мелоксикам; пленка; мазь; пластырь; релиз.

ВВЕДЕНИЕ

Системы трансдермальной доставки лекарств представляют собой лекарственные формы, предназначенные для доставки терапевтически эффективного количества лекарства через кожу пациента [1]. Трансдермальные формы доставки (ТФД) являются альтернативой парентеральному и пероральному введению лекарственных средств. По сравнению с пероральным приемом трансдермальное введение обеспечивает более быстрое действие препарата и помогает избежать проблем, связанных со снижением его активности в результате

метаболизма в желудочно-кишечном тракте, позволяет снизить частоту назначения лекарства, уменьшить необходимые дозы и минимизировать риск развития гастроинтестинальных побочных реакций [2]. Это особенно важно для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), для которых ассортимент ТФД ограничен. Поэтому разработка новых ТФД для этой группы веществ является актуальной [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Мазевые лекарственные формы диклофенака натрия и мелоксикама были приготовлены на гидрофильной основе. Для этого в 2,5% растворы лекарственных веществ добавляли сульфат-ацетат целлюлозы в форме натриевой соли и карбопол 974Р в массовом соотношении 1:1 до образования однородной суспензии. При введении 2,5% раствора аммиака суспензия превращалась в прозрачный гель. Для сравнения использовали промышленно выпускаемые мази «Диклофенак гель 1%» («Хиперион С.А.», Румыния) и «Мелоксикам» (РУП «БМП», Республика Беларусь).

В качестве полимерной матрицы для приготовления пленочных форм на основе ибупрофена и диклофенака натрия использовали 10–12 % (масс.) растворы поливинилового спирта (ПВС) на водно-спиртовой и водной основе соответственно. Увеличение растворимости ибупрофена в воде было достигнуто с помощью L-аргинина (2-амино-5-гуанидинпентановой кислоты). Образующийся аргинат ибупрофена не только повышает растворимость, но и влияет на степень инверсии и биодоступность активного S(+) энантиомера и терапевтической активности ибупрофена в целом [4]. Из полученных растворов после деаэрации были сформованы пленки на автоматической установке MSK-AFA-L1000 Automatic Thick Film Coater. Готовые пленки сушили на воздухе. Формовочные растворы также наносили на тканевую прослойку промышленно выпускаемого пластыря (Галтеяфарм, Беларусь) с последующим высушиванием нанесенного слоя раствора.

Высвобождение мелоксикама, диклофенака натрия и ибупрофена *in vitro* проводили методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану из регенерированной целлюлозы Visking Dialysis Tubing 44126.02 диаметром 49 мм (размер пор 25 Å). На мембрану помещали образец геля, пленки или пластыря в таком количестве, чтобы содержание ЛВ составляло 10 мг.

Для полученных проб регистрировали оптическую плотность на спектрофотометре Varian Cary®50: для диклофенака натрия при длине волны 275 нм, для ибупрофена – 265 нм, для мелоксикама – 360 нм в

кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм и определяли концентрацию высвободившегося вещества по калибровочным графикам.

Реологию растворов оценивали на реометре Rheotest RN 5.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурно-механические свойства мазей оценивали по результатам реологического исследования. На основании данных рис. 2 исследованные образцы мазей относятся к типу неньютоновских псевдопластических жидкостей, характеризуются уменьшением вязкости с ростом скорости сдвига и по значению эффективной вязкости попадают в реологический оптимум консистенции (намазываемости) [5].

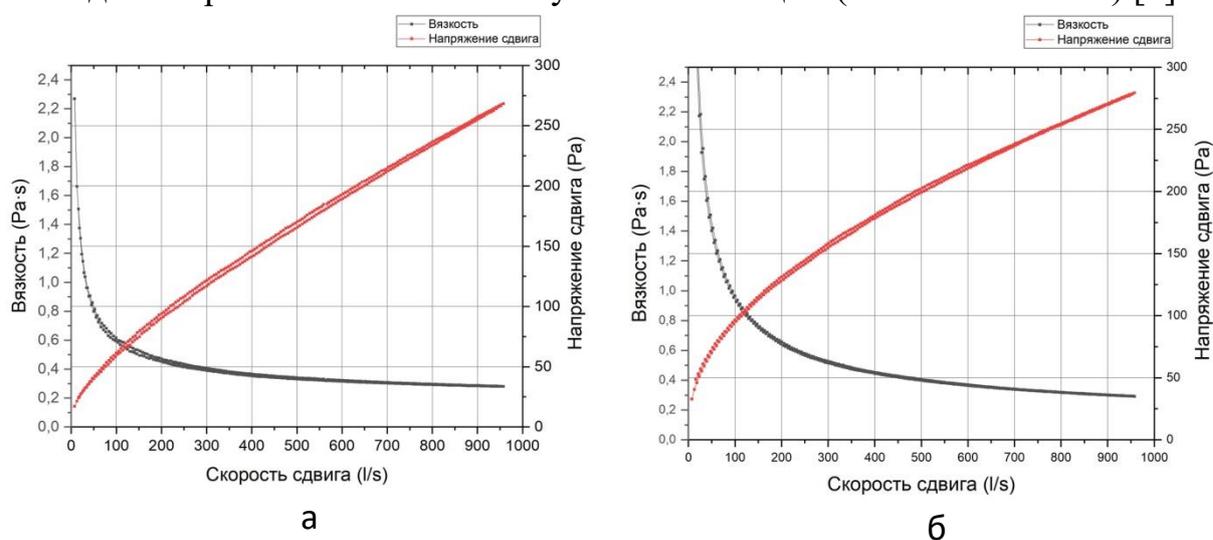


Рис. 1. Реологические кривые экспериментальных гидрофильных мазей.

а – мелоксикам; б – диклофенак

Кинетика высвобождения ЛВ из различных по дизайну трансдермальных лекарственных форм для диклофенака натрия и мелоксикама представлена на рисунке 2а. Видно, что диклофенак натрия из экспериментально полученных гидрофильной мази и пленки высвобождается на 88% (кривая 1) и 91% (кривая 3) соответственно. Релиз мелоксикама из экспериментальной мази составляет 71% (кривая 4). Для сравнения кривая 2 иллюстрирует релиз диклофенака из промышленной мази «Диклофенак гель 1%». Он составляет 80%, что ниже, чем у мази диклофенака, приготовленной нами на гидрофильной основе – 88%.

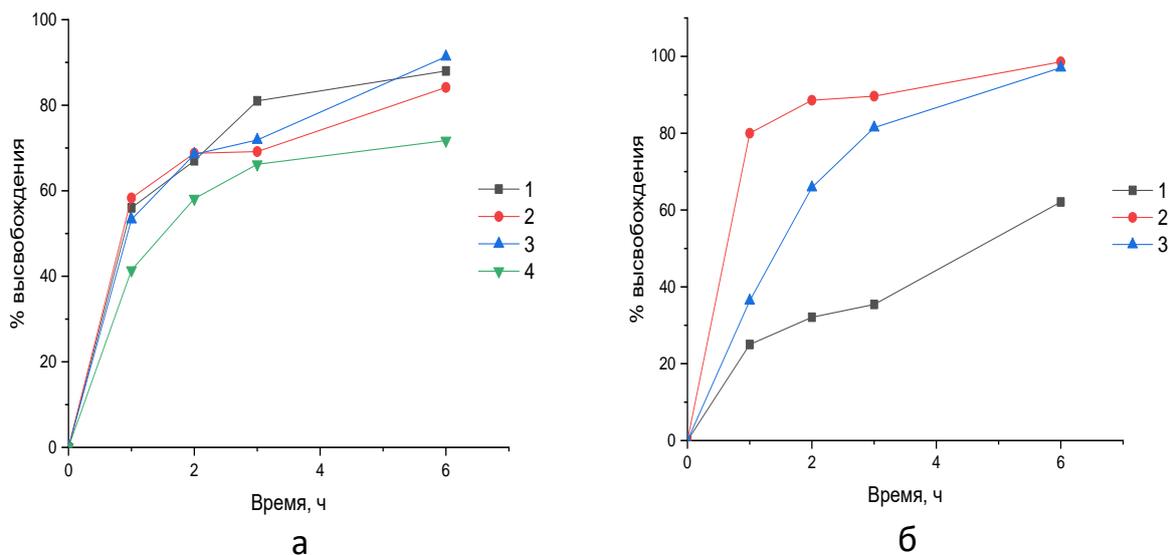


Рис. 2. Кинетика высвобождения ЛВ из трансдермальных лекарственных форм.
 а – 1 – экспериментальная мазь диклофенак; 2 – мазь «Диклофенак гель 1%», Румыния; 3 – пленка на основе диклофенака натрия; 4 – экспериментальная мазь мелоксикама;
 б – 1 – мазь ибупрофен РУП «БМП»; 2 – пленка; 3 – пластырь

Кинетика высвобождения ибупрофена из различных трансдермальных форм представлена на рисунке 2б. Полный релиз ЛВ в течение 6 часов обеспечивают как пленка, так и пластырь. Таким образом, получены новые трансдермальные формы НПВП и *in vitro* проведена оценка релиза из них ЛВ.

Библиографические ссылки

1. Benson NA. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr Drug Deliv.* 2005; 2 (1): 23–33.
2. Bhowmik D., Gopinath H., Kumar B.P., Duraivel S., Kumar K.P.S. Controlled Release Drug Delivery Systems // *The pharma innovation journal* - 2012. Vol.1, No10.-P.24-32.
3. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Тохмахчи В.Н. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) // *Хим.-фарм. журн.* 2001. Т. 35. с. 29–42.
4. Cajaraville J.P. Ibuprofen Arginate for Rapid-Onset Pain Relief in Daily Practice: A Review of Its Use in Different Pain Conditions// *Universitario HM.* -2021. - Vol.14-p.117-126.
5. Яремчук Ан.А. Обоснование состава многокомпонентной мази для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса// *Вестник фармации* 2012, №3 (57), с.1-8.