

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-188-197

КОМПЛЕКС АКТИВАТОРОВ ЧРЕСКОЖНОГО ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛИМЕРНЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Е.Г. Кузнецова¹, Л.А. Саломатина¹, О.М. Курылева¹, Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Подбор комплекса активаторов переноса (КАП) лекарственных веществ (ЛВ) для включения в состав матричных трансдермальных терапевтических систем (ТТС) является первостепенной задачей при разработке новой лекарственной формы с чрескожным введением. **Целью** данной работы была разработка биологически безопасного КАП, способного регулировать чрескожную диффузию низкомолекулярных ЛВ из полиакрилатной матрицы ТТС и не оказывать отрицательного воздействия на кожный покров. **Материалы и методы.** В состав КАП входили вещества, положительно влияющие на функциональные свойства полимерных ТТС: масло ядер косточек абрикоса, диоктилсульфосукцинат натрия, дигидрокверцетин и альфа-токоферола ацетат. В качестве активных веществ были использованы низкомолекулярные спирторастворимые ЛВ (хлорпропамид, кофеин-бензоат натрия и лидокаина гидрохлорид), применяемые для лечения заболеваний различной этиологии. Исследования чрескожного переноса ЛВ *in vitro* проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла в стеклянных диффузионных ячейках Франца с использованием анализатора диффузии лекарственных препаратов. Концентрацию ЛВ в водных растворах и в плазме крови лабораторных животных определяли методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Оценка раздражающего действия полимерной матрицы ТТС лидокаина была проведена на половозрелых молодых кроликах-самцах породы Новозеландские белые. **Результаты.** При введении КАП в полимерную матрицу наблюдали существенное усиление чрескожной диффузии ЛВ – с $2,1 \pm 0,4$ до $9,2 \pm 1,4$ мг за 24 ч эксперимента для ТТС хлорпропамида и с $9,2 \pm 1,2$ до $35,2 \pm 7,5$ мг для ТТС кофеина, а также уменьшение времени достижения постоянной концентрации ЛВ в крови в 1,7 и 2,9 раза и увеличение ее значения в 2,3 и 2,7 раза для ТТС хлорпропамида и ТТС кофеина соответственно. На примере ТТС лидокаина и ТТС хлорпропамида показано, что наличие в полимерной матрице КАП не вызывает раздражения кожи и срок годности трансдермальной формы увеличивается с 1 года до трех лет. **Заключение.** Введение в состав полимерных матриц трансдермальных терапевтических систем предложенного комплекса активаторов переноса приводит к усилению чрескожной диффузии исследованных в работе ЛВ, снижению раздражающего воздействия компонентов ТТС на кожу, а также увеличению срока годности готовых лекарственных форм.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, полимерная матрица, активаторы чрескожного переноса, хлорпропамид, кофеин-бензоат натрия, лидокаина гидрохлорид.

Для корреспонденции: Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@yandex.ru

Corresponding author: Evgeniya Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@yandex.ru

TRANSCUTANEOUS PERMEATION ENHANCER COMPLEX FOR POLYMER-BASED TRANSDERMAL PATCHES

E.G. Kuznetsova¹, L.A. Salomatina¹, O.M. Kuryleva¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Selecting a permeation enhancer complex (PEC) for inclusion in a matrix-type transdermal patch (TP) is a primary task in creating a new dosage form with percutaneous administration. **Objective:** to develop a biologically safe PEC capable of regulating percutaneous diffusion of low-molecular-weight drugs from the polyacrylate matrix of a TP and without causing adverse skin reactions. **Materials and methods.** The PEC contained apricot kernel oil, dioctyl sodium sulfosuccinate, dihydroquercetin and alpha-tocopherol acetate – substances that have a good impact on the functional properties of polymer-based TPs. Low-molecular alcohol-soluble drugs (chlorpropamide, caffeine and sodium benzoate and lidocaine hydrochloride) used to treat diseases of various etiologies were used as active ingredients. *In vitro* studies of percutaneous drug delivery were carried out on male Chinchilla rabbits in Franz glass diffusion cells using a drug diffusion analyzer. Using spectrophotometry and high-performance liquid chromatography, concentrations of drugs in aqueous solutions and in the blood plasma of the laboratory animals were measured. The irritant effect of the lidocaine-loaded transdermal polymeric matrix was tested on sexually mature young male New Zealand White rabbits. **Results.** When PEC was introduced into the polymer matrix film, percutaneous diffusion of the drugs increased significantly from 2.1 ± 0.4 to 9.2 ± 1.4 mg over 24 hours of experiment for the chlorpropamide-loaded TP and from 9.2 ± 1.2 to 35.2 ± 7.5 mg for the caffeine-loaded TP. Additionally, there was a 1.7- and 2.9-fold decrease and a 2.3- and 2.7-fold increase in the time to reach a constant drug concentration in blood for the chlorpropamide- and caffeine-containing TPs, respectively. Using the lidocaine- and chlorpropamide-loaded TPs, it was shown that the presence of PEC in the polymer matrix film causes no skin irritation and that the shelf life of the transdermal form increases from 1 to 3 years. **Conclusion.** Introduction of the proposed PEC into the polymeric matrixes of TPs enhanced percutaneous diffusion of the drugs, reduced skin irritation from the TP components, and increased the shelf life of the finished dosage forms.

Keywords: transdermal patches, polymer matrix film, transcutaneous permeation enhancers, chlorpropamide, caffeine and sodium benzoate, lidocaine hydrochloride.

ВВЕДЕНИЕ

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) – это лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки действующего вещества (веществ) в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу [1]. ТТС в виде пластырей с успехом используют в настоящее время в различных областях медицины для лечения преимущественно хронических заболеваний. Удобство в применении и простая технология изготовления полимерных матричных систем, особенно подтипа «лекарство в адгезиве», делает их более предпочтительными для производителей и потребителей [2].

Состав ТТС подбирают таким образом, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию ЛВ в крови в течение всего срока действия ТТС [3–5].

Большинство выпускаемых в настоящее время ТТС изготовлены на основе полимерных адгезивных матриц, которые не только обеспечивают контакт ТТС с кожей, но и служат в качестве депо для лекарственных (ЛВ) и вспомогательных веществ (ВВ). Полимерная матрица должна быть биосовместимой, т. е. не вызывать местнораздражающего и аллергизи-

рующего действия. Наиболее подходящими адгезивами являются полисилоксановые полимеры, а также полиизобутиленовые и акриловые [3]. В настоящее время самыми распространенными акриловыми адгезивами являются DURO-TAK и GELVA фирмы Henkel (Германия) [6].

В состав матрицы ТТС кроме формообразующих компонентов вводятся активаторы чрескожного переноса, способствующие усилению проникновения ЛВ через кожу. Активаторами переноса могут служить различные химические соединения – спирты, моно-терпены, сульфоксиды, фосфолипиды, жирные кислоты и их эфиры, поверхностно-активные вещества [7–9]. Все ВВ, входящие в состав ТТС, не должны вызывать токсического, раздражающего и аллергического действия, а также вступать в реакцию с ЛВ.

Часто при разработке состава ТТС используют одновременно несколько ВВ, которые могут как усиливать и дополнять действия друг друга, так и обеспечивать сохранение функциональных свойств ЛВ при длительном хранении лекарственной формы, снижать раздражающее воздействие компонентов ТТС на кожный покров [8].

Целью работы была разработка биологически безопасного КАП, способного регулировать чрескож-

ную диффузию низкомолекулярных ЛВ из полиакрилатной матрицы ТТС и не оказывать отрицательного воздействия на кожный покров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В качестве активных веществ в ТТС были использованы следующие лекарственные субстанции: гипогликемическое средство хлорпропамид (ММ 276,74) (Dipharma Francis, Испания), психостимулятор кофеин-бензоат натрия (ММ 338,29) (Shandong Xinhua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай), местный анестетик лидокаина гидрохлорид (ММ 234,34) (АО «Пептек», Россия).

Для изготовления лабораторных образцов полимерных ТТС использовали акриловый адгезив Duro-Tak 87-4287 (Henkel Chemical Company, Германия), который обладает способностью образовывать прочное адгезионное соединение с кожей, не препятствует высвобождению ЛВ, при этом легко удаляется после применения. Данный адгезив имеет низкое сдвиговое сопротивление, что позволяет использовать его в ТТС без добавления пластификаторов. Его вязкость составляет 8000 мПа·с [10].

При изготовлении ТТС в полимерную матрицу вносили комплекс ВВ, положительно влияющих на функциональные свойства полимерных ТТС: масло ядер косточек абрикоса (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США), альфа-токоферола ацетат (BASF SE, Германия), дигидрокверцетин (ЗАО «Научно-производственная фирма «ФЛАВИТ»), диоктилсульфосукцинат натрия (Sigma, США).

В табл. 1 приведены диапазоны варьирования содержания активаторов чрескожного переноса в полимерной матрице для ТТС.

Лекарственные субстанции для введения в полимерную матрицу предварительно растворяли в спирте этиловом 95% (АО «РФК», Россия).

Лабораторные образцы ТТС хлорпропамида, ТТС кофеина, ТТС лидокаина были изготовлены на основе пленочных материалов: Cotran 9715 film (3М, США) в качестве подложки и Scotchpack 1022 pet film (3М, США) в качестве защитной пленки. Для первич-

ной упаковки лабораторных образцов использовали саше (Proflex company, Россия).

Оборудование

Количественное определение ЛВ в водных растворах и плазме крови лабораторных животных проводили методами спектрофотометрического анализа (спектрофотометр UV-2600, Shimadzu, Япония) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США), оснащенном насосом G1311A, диодно-матричным детектором G1314B, термостатом колонок и программным обеспечением Chem Station (Agilent, США).

Диффузию ЛВ исследовали на анализаторе диффузии HDT 1000 (Copley Scientific Ltd., Великобритания). Также были использованы следующие приборы: ультразвуковая ванна Elmasonic S 60 H (Elma, Германия), весы аналитические GH-200 (AND, Япония), центрифуга Rotina 38R (Hettich, Германия), система очистки воды Simplicity (Millipore, Германия).

Алгоритм исследования

В работе предложен и экспериментально обоснован алгоритм для создания безопасных и эффективных полимерных ТТС с комплексом активаторов переноса низкомолекулярных ЛВ (рис.). Алгоритм состоит из теоретического этапа, исследований *in vitro* и *in vivo*. Для каждой лекарственной субстанции был проведен полный цикл лабораторных исследований.

Лабораторные животные

Исследования были проведены на кроликах-самцах породы Шиншилла весом от 3,5 до 4,0 кг и породы Новозеландские белые весом от 2 до 3,7 кг. Кролики получены из питомника лабораторных животных ООО «КролИнфо». Производитель предоставил ветеринарное свидетельство последнего контроля здоровья животных. Все экспериментальные животные разведены специально и ранее не участвовали в исследованиях. Все манипуляции не причиняли животным боли и проводились согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986), и в соответствии с российским законодательством: ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию лабораторных животных и уходу за ними. Правила оборудования помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по размещению лабораторных животных и уходу за ними. Правила содержания лабораторных грызунов и кроликов и ухода за ними).

Таблица 1

**Состав полимерной матрицы
для трансдермальных терапевтических систем**
**Composition of the polymer matrix film
of transdermal patches**

№	Наименование компонентов матрицы	Масс.%
1	Альфа токоферола ацетат	0,02–0,1
2	Дигидрокверцетин	0,04–0,14
3	Диоктилсульфосукцинат натрия	0,06–0,14
4	Масло ядер косточек абрикоса	4,0–9,6
5	Акриловый адгезив	до 100%

Исследования чрескожного переноса лекарственных веществ *in vitro*

Диффузию ЛВ через неконсервированную кожу кроликов из ТТС с полимерной матрицей, содержащей КАП, и без активаторов переноса исследовали в стеклянных диффузионных ячейках Франца с использованием анализатора диффузии лекарственных препаратов. Приемную камеру ячеек заполняли дегазированным 0,9% раствором натрия хлорида. Дегазацию раствора осуществляли в ультразвуковой ванне. Через 24 часа инкубации при 32 °С из приемной камеры диффузионных ячеек проводили отбор проб и анализировали их.

Количественное определение хлорпропамида в водных растворах осуществляли методом ВЭЖХ при следующих условиях: колонка NF28948 (длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм), подвижная фаза ацетонитрил : вода : трифторуксусная кислота 250 : 750 : 1, изократический режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 0,8 мл/мин, температура термостата колонки 25 °С, объем вводимой пробы 5 мкл, длина волны детектирования 240 нм, время удерживания 2,3 мин.

Оптическую плотность водных растворов кофеина определяли методом спектрофотометрического анализа на длине волны 273 ± 2 нм, соответствующей максимуму спектра поглощения определяемого вещества.

Количественное определение лидокаина в водных растворах проводили методом ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Hypersil BDS-C18 (длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм), подвижная фаза: ацетонитрил : (вода + 0,05 М KH_2PO_4 + трифторуксусная кислота) 30 : 70, изократический режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата

колонки 25 °С, объем вводимой пробы 20 мкл, длина волны детектирования 254 нм, время удерживания 3,8 мин.

Определение концентрации лекарственных веществ в плазме крови лабораторных животных при чрескожном введении *in vivo*

Концентрацию высвобождаемых из ТТС ЛВ в плазме крови изучали в экспериментах на кроликах-самцах породы Шиншилла. Животные были разделены на две группы по 3 особи. Первой группе животных в течение 24 часов проводили аппликацию ТТС, содержащей КАП, на выбритый участок кожи спины у основания шеи, второй группе – ТТС без КАП в тех же условиях.

Кровь животных из краевой ушной вены забирала в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия (НПО «РЕНАМ», Россия) до аппликации ТТС, а также в дискретные интервалы времени: 1, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 20 и 24 ч аппликации ТТС. Плазму крови получали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 10 минут. Образцы перед хроматографическим исследованием фильтровали через политетрафторэтиленовую мембрану с размером пор 0,45 мкм (Supelco, США).

Концентрацию ЛВ в плазме крови кроликов определяли с помощью метода ВЭЖХ.

Количественное определение хлорпропамида в плазме лабораторных животных осуществляли при следующих условиях: колонка Диабонд C16T (Элсико, Россия), подвижная фаза ацетонитрил (Merck, Германия) и 0,03% водный раствор фосфорной кислоты (Merck, Германия), градиентный режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата колонки 25 °С, объем



Рис. Алгоритм создания трансдермальных терапевтических систем с комплексом активаторов переноса

Fig. Algorithm for creating transdermal patches with a permeation enhancer complex

вводимой пробы 5 мкл, длина волны детектирования 240 нм, время удерживания 2,3 мин.

Определение количества кофеина-бензоата натрия в плазме крови лабораторных животных при аппликации ТТС проводили при следующих условиях: колонка Hypersil ODS C18 (Элсико, Россия), подвижная фаза ацетонитрил (Merck, Германия) и 0,03% водный раствор фосфорной кислоты (Merck, Германия), градиентный режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата колонки 25 °С, объем вводимой пробы 5 мкл, длина волны детектирования 254 нм.

Оценка местнораздражающего действия при применении трансдермальной терапевтической системы

Оценка местнораздражающего действия ТТС лидокаина была проведена в соответствии с ГОСТ ISO 1099-10-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10 – Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия». Кроликам, разбитым на две группы по 3 особи, наклеивали ТТС лидокаина с полимерной матрицей размером 2,5×4,0 см² (первая группа – ТТС с КАП, вторая – без КАП) на выбритый участок кожи по обе стороны спины животного и фиксировали повязкой. Через 24 ч образцы ТТС удаляли и оценивали состояние кожи через 1, 24, 48 и 72 ч.

Количественное определение содержания ЛВ в лабораторных образцах трансдермальных терапевтических систем

Для определения содержания хлорпропамида в лекарственной форме образцы ТТС без защитного и покровного слоя помещали в коническую колбу с 200 мл 0,01 Н раствора кислоты хлористоводородной. Колбу выдерживали в течение 1 часа в кипящей водяной бане. Через 1 час полученный раствор переносили в мерную колбу вместимостью 2000 мл через бумажный фильтр. Извлечение повторяли еще 4 раза в тех же условиях.

Количество хлорпропамида определяли спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность полученного раствора на длине волны 231 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 Н раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание хлорпропамида в ТТС в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_x \cdot m \cdot 2000 \cdot 5}{D_0 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{2D_x \cdot m}{D_0},$$

где D_x – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца хлорпропамида; m – навеска хлорпропамида, взятая для приготовления раствора стандартного образца, г.

Опыт повторяли шесть раз, рассчитывали средний результат.

Статистическая обработка данных

Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента (стандартный программный пакет Microsoft Excel 2010). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика веществ, входящих в комплекс активаторов чрескожного переноса

Разработанная полимерная матрица для ТТС включала акриловый адгезив и КАП: масло ядер косточек абрикоса, диоктилсульфосукцинат натрия, дигидрокверцетин, альфа токоферола ацетат [11]. Состав КАП был выбран на основе анализа свойств каждого из ВВ, предлагаемых к включению в матрицу.

Используемые в составе КАП альфа-токоферола ацетат и дигидрокверцетин известны своими антиоксидантными свойствами [12, 13]. Кроме того, эти вещества обладают рядом уникальных свойств, снижающих возможное неблагоприятное воздействие полимерных композиций на кожу при аппликации ТТС. Так, альфа-токоферола ацетат (витамин Е) при местном применении улучшает водосвязывающую способность кожи. Витамин Е оптимизирует доставку питательных веществ в дерму и эпидермис, осуществляя детоксикацию, способствует заживлению и восстановлению кожных тканей, а также улучшению микроциркуляции крови [14].

Дигидрокверцетин может оказывать ангиопротекторное, регенерирующее, дезинтоксикационное, противоотечное, антибиотическое, радиопротекторное и иммуномодулирующее действие [13].

Альфа-токоферола ацетат и масло ядер косточек абрикоса в составе КАП при взаимодействии положительно влияют на сохранение функциональных свойств друг друга, предохраняя от окисления. Растительные масла помогают коже восполнить недостаток утраченных эпидермальных липидов, восстанавливают ее барьерные функции и активизируют липидный обмен [15]. Масло ядер косточек абрикоса за счет высокого содержания олеиновой кислоты хорошо впитывается в кожу и усиливает проникновение других активных компонентов [16].

Диоктилсульфосукцинат натрия – синтетический аналог фосфолипидов липофильно-гидрофильной природы. Это анионное поверхностно-активное вещество склонно к спонтанному мицеллообразованию в водных и органических средах и способно менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя [17]. Прохождение мицелл с ЛВ через роговой слой эпидермиса облегчается за счет того, что их внешняя поверхность

образована гидрофобными группами переносчика. При последующей диффузии мицелл через гидрофильную дерму молекулы докузата натрия начинают разворачивать свои гидрофильные группы в сторону окружающей среды, высвобождая при этом ЛВ, которое затем диффундирует через стенки капилляров в кровоток [17]. Ранее было показано, что использование в качестве активатора переноса диоктилсульфосукцината натрия значительно усиливает чрескожную диффузию бромокаина в составе эмульсионной ТТС [18]. Позднее появилась публикация о разработке микроэмульсии с докузатом натрия для трансдермальной доставки незаменимых аминокислот [19, 20]. В данной работе мы использовали диоктилсульфосукцинат натрия в составе КАП для усиления диффузии ЛВ из полимерной матрицы.

Исследование чрескожной диффузии лекарственных веществ через неконсервированную кожу *in vitro* из полимерных матриц разного состава

В предварительных исследованиях был выбран оптимальный состав КАП для ТТС хлорпропамида, ТТС кофеина и ТТС лидокаина, обеспечивающий необходимую скорость чрескожной диффузии при площади лекарственной формы 10 см².

В табл. 2 и 3 представлены результаты исследования чрескожной диффузии хлорпропамида и кофеина из ТТС в течение 24 ч *in vitro*. Компоненты КАП отмечены *.

Из табл. 2 и 3 видно существенное ($p < 0,05$) усиление чрескожной диффузии ЛВ из ТТС с полимерной матрицей с КАП – с $2,1 \pm 0,4$ до $9,2 \pm 1,4$ мг для хлорпропамида и с $9,2 \pm 1,2$ до $35,2 \pm 7,5$ мг для кофеина за 24 часа эксперимента.

Таблица 2

Влияние комплекса активаторов переноса на чрескожную диффузию хлорпропамида из трансдермальной терапевтической системы (15 мг, 10 см²)

Effect of the permeation enhancer complex on percutaneous diffusion of chlorpropamide from the transdermal patch (15 mg, 10 cm²)

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Масса ЛВ, прошедшая через кожу, мг, n = 20	Выход ЛВ из ТТС, %
1	Акриловый адгезив	95,88	0,155	$9,2 \pm 1,4$	61,3
	Масло ядер косточек абрикоса*	4,0			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,02			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,06			
	Дигидрокверцетин*	0,04			
	Спирт этиловый		0,100		
2	Хлорпропамид		0,015	$2,1 \pm 0,4$	14,0
	Акриловый адгезив	100	0,155		
	Спирт этиловый		0,100		
	Хлорпропамид		0,015		

Таблица 3

Влияние комплекса активаторов переноса на чрескожную диффузию кофеина из трансдермальной терапевтической системы (50 мг, 10 см²)

Effect of the permeation enhancer complex on percutaneous diffusion of caffeine from the transdermal patch (50 mg, 10 cm²)

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Масса ЛВ, прошедшая через кожу, мг, n = 15	Выход ЛВ из ТТС, %
1	Акриловый адгезив	90,02	0,12	$35,2 \pm 7,5$	70,4
	Масло ядер косточек абрикоса*	9,6			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,10			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,14			
	Дигидрокверцетин*	0,14			
	Спирт этиловый		0,10		
2	Кофеин-бензоат натрия		0,05	$9,2 \pm 1,2$	18,4
	Акриловый адгезив	100	0,12		
	Спирт этиловый		0,10		
	Кофеин-бензоат натрия		0,05		

Аналогичные результаты улучшения диффузии ЛВ через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из ТТС, содержащих КАП, были продемонстрированы при исследовании ТТС лидокаина (табл. 4).

Отметим, что при разработке ТТС для конкретного ЛВ необходим индивидуальный подбор соотношения компонентов КАП в зависимости от свойств ЛВ и требуемой терапевтической концентрации в крови.

Влияние комплекса активаторов переноса на концентрацию лекарственного вещества в крови при чрескожном введении лабораторным животным

Результаты изучения влияния КАП на концентрацию ЛВ в крови кроликов *in vivo* при аппликации ТТС хлорпропамида (15 мг ЛВ, 10 см²) приведены в табл. 5. Компоненты КАП отмечены *.

Время достижения постоянной концентрации кофеин-бензоата натрия в крови и время его поддержания на постоянном уровне при аппликации ТТС (50 мг ЛВ, 10 см²), содержащей КАП и без КАП, представлены в табл. 6. Компоненты КАП отмечены *.

Использование КАП в составе полимерной ТТС обеспечивает уменьшение времени достижения постоянной концентрации ЛВ в крови (для ТТС хлорпропамида в 1,7 раза, для ТТС кофеина в 2,9 раза) и увеличение ее значения (для ТТС хлорпропамида в 2,3 раза, для ТТС кофеина в 2,7 раза).

Расчеты показывают, что для достижения необходимой концентрации ЛВ в крови кролика для ТТС хлорпропамида с полимерной матрицей без КАП контактная площадь должна составлять 23 см², что в 2,3 раза больше, чем для ТТС хлорпропамида с полимерной матрицей с КАП. Для ТТС кофеина с полимерной матрицей без КАП необходимая кон-

Таблица 4

Влияние комплекса активаторов переноса на чрескожную диффузию лидокаина из трансдермальной терапевтической системы (50 мг, 10 см²)

Effect of the permeation enhancer complex on percutaneous diffusion of lidocaine from the transdermal patch (50 mg, 10 cm²)

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Масса ЛВ, прошедшая через кожу, мг, n = 15	Выход ЛВ из ТТС, %
1	Акриловый адгезив	94,76	0,12	21,8 ± 3,0	43,6
	Масло ядер косточек абрикоса*	5,0			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,1			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,06			
	Дигидрокверцетин*	0,08			
	Спирт этиловый		0,10		
2	Лидокаина гидрохлорид		0,05	9,1 ± 0,2	18,2
	Акриловый адгезив	100	0,12		
	Спирт этиловый		0,10		
	Лидокаина гидрохлорид		0,05		

Таблица 5

Результаты изучения содержания хлорпропамида в крови лабораторных животных *in vivo*

Results of the study of chlorpropamide content in the blood of laboratory animals *in vivo*

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Время (ч) достижения постоянной концентрации, n = 3	Постоянная концентрация (мкг/мл) в крови, n = 3
1	Акриловый адгезив	95,88	0,155	4,4 ± 0,5	1,73 ± 0,16
	Масло ядер косточек абрикоса*	4,0			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,02			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,06			
	Дигидрокверцетин*	0,04			
	Спирт этиловый		0,100		
2	Хлорпропамид		0,015	7,3 ± 0,3	0,75 ± 0,11
	Акриловый адгезив	100	0,155		
	Спирт этиловый		0,100		
	Хлорпропамид		0,015		

тактная площадь должна составлять 27 см², что в 2,7 раза больше, чем для ТТС кофеина с полимерной матрицей с КАП. Таким образом, использование КАП в полимерных матрицах позволяет существенно уменьшить контактную площадь ТТС.

Результаты проведенных фармакокинетических исследований ТТС лидокаина показали, что ЛВ обнаруживается в крови лабораторных животных в количествах, близких к пределу обнаружения методом ВЭЖХ, что характерно для препаратов местного действия.

Влияние введения комплекса активаторов переноса в составе матрицы на возможность местнораздражающего действия трансдермальной терапевтической системы

Оценка возможности раздражения кожи при применении полимерной ТТС представлена на примере лабораторных образцов ТТС лидокаина (50 мг,

10 см²) как препарата местного действия. Степень кожной реакции кроликов на аппликацию ТТС лидокаина представлена в табл. 7.

Из табл. 6 видно, что у всех трех кроликов из второй группы через час после открепления ТТС лидокаина с полимерной матрицей без КАП была обнаружена слегка заметная эритема на обеих областях аппликации, которая сохранялась у двух кроликов еще в течение суток.

В последующие сутки эти признаки раздражения исчезли.

В группе животных, у которых применяли ТТС лидокаина с полимерной матрицей, содержащей КАП, в месте аппликации на протяжении всего периода исследования отмечено отсутствие раздражения.

Аналогичные результаты ослабления местнораздражающего действия были получены при исследовании ТТС кофеина и ТТС хлорпропамида.

Таблица 6

Результаты изучения содержания кофеин-бензоата натрия в крови лабораторных животных *in vivo*

Results of the study of caffeine and sodium benzoate content in the blood of laboratory animals *in vivo*

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Время (ч) достижения постоянной концентрации, n = 3	Постоянная концентрация (мкг/мл) в крови, n = 3
1	Акриловый адгезив	90,02	0,12	2,2 ± 0,4	2,63 ± 0,15
	Масло ядер косточек абрикоса*	9,6			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,10			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,14			
	Дигидрокверцетин*	0,14			
	Спирт этиловый		0,10		
2	Кофеин-бензоат натрия		0,05	6,3 ± 0,9	0,96 ± 0,10
	Акриловый адгезив	100	0,12		
	Спирт этиловый		0,10		
	Кофеин-бензоат натрия		0,05		

Таблица 7

Степень кожной реакции кроликов на аппликацию трансдермальной терапевтической системы лидокаина

Extent of skin reaction in rabbits to the lidocaine-containing transdermal patch

Состав ТТС	№ кролика	Время после открепления ТТС							
		1 ч		24 ч		48 ч		72 ч	
Полимерная матрица с КАП: – масло ядер косточек абрикоса – 5,0%, – альфа-токоферола ацетат – 0,1%, – диоктилсульфосукцинат натрия – 0,06%, – дигидрокверцетин – 0,08%	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Полимерная матрица без КАП	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	2	1	1	1	1	0	0	0	0
	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Примечание. 0 – отсутствие раздражения; 1 – слегка заметная эритема.

Note. 0 – no irritation; 1 – faint erythema.

Таблица 8

Количество хлорпропамида в трансдермальной терапевтической системе на разных сроках хранения**Quantity of chlorpropamide in the transdermal patch at different storage periods**

Состав ТТС	Количество хлорпропамида в ТТС, г			
	Сразу после изготовления (n = 6)	Через 1 год (n = 6)	Через 2 года (n = 6)	Через 3 года (n = 6)
Полимерная матрица с КАП: – масло ядер косточек абрикоса – 5,0%, – альфа-токоферола ацетат – 0,1%, – диоктилсульфосукцинат натрия – 0,06%, – дигидрокверцетин – 0,08%	0,0151 ± 0,0006	0,0148 ± 0,0009	0,0148 ± 0,0006	0,0146 ± 0,0003
Полимерная матрица без КАП	0,0150 ± 0,0010	0,0148 ± 0,0006	0,0142 ± 0,0003	0,0120 ± 0,0008

Влияние комплекса активаторов переноса в составе полимерной матрицы на срок годности трансдермальных терапевтических систем

В качестве иллюстрации влияния КАП в составе полимерной матрицы на срок годности ТТС приведены результаты исследования количественного содержания хлорпропамида в ТТС на протяжении 3 лет (табл. 8).

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания отклонение содержания действующего вещества/веществ в трансдермальном пластыре от заявленного не должно превышать 15% [1]. Таким образом, содержание хлорпропамида в одной ТТС должно быть не менее $0,0150 \pm 0,00225$ г. По результатам проведенного исследования видно, что срок годности ТТС хлорпропамида с КАП увеличивается до 3 лет в отличие от ТТС хлорпропамида без КАП, для которого срок годности составил всего один год.

Аналогичные исследования показали, что введение КАП в состав ТТС кофеина и ТТС лидокаина также способствует увеличению срока годности этих лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что использование в полиакрилатных матрицах ТТС предложенного КАП, включающего в себя масло ядер косточек абрикоса, диоктилсульфосукцинат натрия, дигидрокверцетин и альфа-токоферола ацетат, приводит к улучшению функциональных свойств этих лекарственных форм, а именно:

- происходит усиление чрескожной диффузии ЛВ, что в свою очередь позволяет значительно уменьшить контактную площадь лекарственной формы;
- наблюдается уменьшение времени, необходимого для достижения постоянной равновесной концентрации ЛВ в крови (по сравнению с составом матрицы без КАП);

- снижается риск раздражения кожи в месте аппликации ТТС;
- увеличивается срок годности лекарственной формы.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Общая фармакопейная статья «Трансдермальные пластыри» ОФС.1.4.1.0016. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV издание. General Pharmacopoeia Article «Transdermal Patches» OFS.1.4.1.0016 State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition.
2. Лосенкова СО, Тюнина ЕД, Павлюченкова НА, Лосенков ПВ, Емельянов АА, Махотина МВ. Современный ассортимент трансдермальных лекарственных форм на фармацевтическом рынке России. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022; 21 (1): 152–159. Losenkova SO, Tunina ED, Pavluchenkova NA, Losenkov PV, Emelyanov AA, Machotina MV. Modern range of transdermal dosage forms in the pharmaceutical market of Russia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022; 21 (1): 152–159. [In Russ, English abstract]. doi: 10.37903/vsgma.2022.1.20.
3. Басок ЮБ, Кузнецова ЕГ, Курьева ОМ, Перова НВ, Рыжикова ВА, Саломатина ЛА и др. Трансдермальные терапевтические системы / Под ред. В.И. Севастьянова, Е.Г. Кузнецовой. СПб.: Научно-технологические, 2023; 276. Basok YuB, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Perova NV, Ryzhikova VA, Salomatina LA et al. Transdermal therapeutic systems / Ed. V.I. Sevastyanov, E.G. Kuznetsova. SPb.: Science-intensive technologies, 2023; 276. [In Russ].
4. Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, Patil D, Agrawal M, Alexander A. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *J Control Release*. 2022; 351: 361–380. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.09.025. PMID: 36169040.
5. Севастьянов ВИ, Саломатина ЛА, Кузнецова ЕГ, Серегина МВ, Басок ЮБ. Трансдермальная лекарственная форма ацизола – антидота угарного газа. *Перспективные материалы*. 2008; 6: 55–59. Sevastyanov VI, Salomatina LA, Kuznetsova EG, SerEGINA MB, Basok YUB. Transdermal drug form of acizol – antidote of carbon monoxide gas. *Perspektivnye materialy*. 2008; 6: 55–59.

- nov VI, Salomatina LA, Kuznetsova EG, Seregina MV, Basok YuB. Transdermal dosage form of acycol – carbon monoxide antidote. *Perspective materials*. 2008; 6: 55–59. [In Rus].
6. Maciejewski B, Dłabiszewska J, Mikolaszek B, Sznirowska M. The Impact of Liquid Components on Alteration of the Adhesion of Polyacrylate and Silicone Patches. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (22): 4355. doi: 10.3390/polym15224355. PMID: 38006080. PMCID: PMC10674843.
 7. Кузнецова ЕГ, Рыжикова ВА, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способ его усиления. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 152–162. Kuznetsova EG, Ryzhikova VA, Salomatina LA, Sevastianov VI. Transdermal drug delivery and methods to enhance it. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 152–162. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-152-162.
 8. Kováčik A, Kopečná M, Vávrová K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020; 17 (2): 145–155. doi: 10.1080/17425247.2020.1713087. PMID: 31910342.
 9. Vasyuchenko EP, Orekhov PS, Armeev GA, Bozdaganyan ME. CPE-DB: An Open Database of Chemical Penetration Enhancers. *Pharmaceutics*. 2021; 13 (1): 66. doi: 10.3390/pharmaceutics13010066. PMID: 33430205. PMCID: PMC7825720.
 10. Henkel-adhesives.com [Internet]. Product selection guid. Henkel. DURO-TAK and GELVA Transdermal Pressure Sensitive Adhesives [cited 2022 March 21]. Available from: <https://www.henkel-adhesives.com/content/dam/uai/AIH/master/images/drug-delivery-polymers/duro-tak-gelva-production-guide-US-4pager-160920.pdf>.
 11. Севастьянов ВИ, Кузнецова ЕГ, Саломатина ЛА, Курьева ОМ, Басок ЮБ, Готье СВ. Патент RU2812184C1. Матрица на основе акрилового адгезива с комплексом активаторов чрескожного переноса для трансдермальных терапевтических систем. Опубликовано 24.01.2024. Sevastianov VI, Kuznetsova EG, Salomatina LA, Kuryleva OM, Basok YuB, Gautier SV. Patent RU2812184C1. Matrix based on acrylic adhesive with complex of transdermal transfer activators for transdermal therapeutic systems. Published 24.01.2024.
 12. Гаврилов АС. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов (учебное пособие). Глава 5. Вспомогательные вещества / Под ред. А.С. Гаврилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 624. Gavrilov AS. Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicinal products (study guide). Chapter 5. Excipients / Ed. A.S. Gavrilov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 624. [In Rus].
 13. Тутельян ВА, Кравченко ЛВ, Авреньева ЛИ, Морозов СВ. Оценка антиоксидантной и антитоксической эффективности природного флавоноида дигидрокверцетина. *Токсикологический вестник*. 2005; 1: 14–20. Tutelyan VA, Kravchenko LV, Avrenyeva LI, Morozov SV. Evaluation of antioxidant and antitoxic efficiency of natural flavonoid dihydroquercetin. *Toxicological Bulletin*. 2005; 1: 14–20. [In Rus].
 14. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol*. 2002; 41 (3): 146–150. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01423.x. PMID: 12010339.
 15. Быкова СФ, Давиденко ЕК, Ефименко СГ. Перспективы развития сырьевой базы производства новых типов пищевых растительных масел. *Масла и жиры*. 2014; 1: 20–24. Bykova SF, Davidenko EK, Efimenko SG. Prospects for the development of the raw material base for the production of new types of edible vegetable oils. *Oils and fats*. 2014; 1: 20–24. [In Rus].
 16. Lin T-K, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci*. 2017; 19 (1): 70. doi: 10.3390/ijms19010070. PMID: 29280987.
 17. Севастьянов ВИ. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (3): 69–80. Sevastianov VI. Biomaterials, drug delivery systems, and bioengineering. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (3): 69–80. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-69-80>.
 18. Ryzhikova VA, Tikhobayeva AA, Salomatina LA, Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Sevastianov VI. Effect of the Transfer Activator on Functional Properties of the Bromocain Matrix Transdermal Therapeutic Systems. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2014; 5 (5): 498–503. doi: 10.1134/S2075113314050177.
 19. Саутина НВ, Рыбакова АИ, Губайдуллин АТ, Галяметдинов ЮГ. Жидкокристаллическая мезофаза системы вода / АОТ / изопропилмиристат в процессах трансдермальной доставки аминокислот. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. 2020; 20 (2): 91–99. Sautina NV, Rybakova AI, Gubaidullin AT, Galyametdinov YuG. Liquid crystal mesophase of the water / AOT / isopropylmyristat system in the processes of transdermal delivery of amino acids. *Liquid crystals and their application*. 2020; 20 (2): 91–99. doi: 10.18083/LCAppl.2020.2.91. [In Russ, English abstract].
 20. Саутина НВ, Рыбакова АИ, Галяметдинов ЮГ. Кинетика массопереноса L-лизина в обратных микроэмульсиях, стабилизированных АОТ. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. 2019; 19 (1): 26–32. Sautina NV, Rybakova AI, Galyametdinov YuG. Kinetics of l-lysine mass transfer in reverse microemulsions, stabilized by AOT. *Liquid crystals and their application*. 2019; 19 (1): 26–32. doi: 10.18083/LCAppl.2019.1.26. [In Russ, English abstract].

Статья поступила в редакцию 27.08.2024 г.
The article was submitted to the journal on 27.08.2024