

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Олефір Анастасія Ігорівна

УДК: 615.014.2:615.454:615.276

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології лікарського препарату протизапальної дії
у формі трансдермальної терапевтичної системи**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. І. Олефір

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Наукова керівниця Вишнеvsька Лілія Іванівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Олефір А. І. Розробка складу та технології лікарського препарату проти-запальної дії у формі трансдермальної терапевтичної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена науковим дослідженням щодо фармацевтичної розробки оригінального трансдермального пластира на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження протизапальної дії на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

На основі бібліосемантичного, аналітичного та системних методів досліджень під час проведення аналізу наукових джерел літератури можна зробити висновок, що розроблення оригінальних м'яких лікарських форм (ЛФ) нового покоління – трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) – є актуальним. Теоретично на основі даних літератури та експериментальних досліджень попередніх років обґрунтовано вибір верби білої кори, шавлії лікарської, листя, кверцетину та гірчичного порошку як АФІ для створення ТТС протизапальної дії. За результатами проведеного аналізу джерел літератури вивчено сучасний стан використання допоміжних речовин для розроблення ТТС.

Маркетинговим аналізом визначено, що на фармацевтичному ринку України асортимент ТТС представлений 10 найменуваннями. За фармакотерапевтичною групою переважають засоби, що застосовуються за нікотинової залежності (6 позицій), як гормональні контрацептиви (3 позиції) та з нестероїдними протизапальними засобами (1 позиція). Оригінального трансдермального пластиру протизапальної дії на основі субстанцій природного походження вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України немає.

За результатами аналізу даних наукової літератури та попередніх наукових досліджень власних та інших науковців обґрунтовано доцільність застосування сухих екстрактів верби білої кори та шавлії лікарської листя і кверцетину як АФІ для створення оригінального препарату та їх концентрацію.

Здійснено фармацевтичне розроблення трансдермального пластира протизапальної дії. На основі допоміжних речовин було складено 43 композиції. Отримували експериментальні зразки, основними компонентами яких є адгезиви, формоутворювальні речовини, розчинники, емульгатори, енхансери. В основі кожного складу – силіконові адгезиви полісилоксан та Н-полісилоксан у співвідношенні 1 : 1. Як формоутворювальні компоненти використовували гідрофільні гелеві основи з аристофлексом, карбополом, альгінатом натрію. З метою однорідного змішування гідрогелів з гідрофобним адгезивом використовували емульгатор – цетеариловий спирт. З огляду на недостатньо позитивні результати, отримані під час розроблення пластирної маси з гелевими структуроутворювачами, було розроблено низку експериментальних зразків складів суто гідрофобних адгезійних композицій з використанням есилон-аеросильної основи у різних співвідношеннях. Для отримання експериментальних зразків використовували таку технологію: після відважування та відмірювання всіх компонентів розчиняли адгезійні речовини у підходящому розчиннику, додавали пластифікатор, за допомогою гомогенізатора (Daihan HG-15A) перемішували масу до однорідності, шпателем наносили тонким шаром на полімерну основу розміром 10x10 см, висушували за встановленим для кожного адгезиву режимом, після повного охолодження наносили антиадгезивний лайнер. З метою вибору зразка для подальших досліджень проводили візуальне порівняння органолептичних властивостей модельних композицій одразу після виготовлення та після висушування. Критеріями оцінки властивостей були консистенція, однорідність, легкість нанесення на полімерну основу (поліетилентерфталатна плівка товщиною 50 мкм), рівномірність розподілу по полімерній основі, зовнішній вигляд після висушування.

Для визначення оптимальних показників температури та часу, висушування проводили в термостаті за температурних режимів, які є характерними

для кожного адгезиву, підбираючи оптимальний час, який забезпечує повне та рівномірне висушування: для зразків, до складу яких входять полівінілпіролідон (ПВП) та полівініловий спирт (ПВС), – 75 °С протягом 15, 20, 25, 30, 35, 40 та 45 хв, для зразків, які містять еудрагіт, – 50 °С протягом 5, 10, 15, 20 хв. Експериментально визначено оптимальний режим висушування адгезійних композицій: на основі ПВП – 75 °С протягом 30 хв, на основі ПВС – 75 °С протягом 35 хв, композиції з еудрагітом – 50 °С протягом 10 хв. Утримування зразків у термостаті довше ніж 10 хв за температури вище 50 °С призводить до значного пересушування адгезійної основи, утворюється позбавлена адгезійних властивостей плівка, яка повністю відстає від полімерної основи.

Комплексними фізико-хімічними, фармакотехнологічними, структурно-механічними, біофармацевтичними і мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано оптимальний склад і кількісний вміст у пластирній масі допоміжних речовин (ПВП – 48,0, еудрагіт – 7,5, ПЕО-400 – 10,0, ізопропіловий спирт – 27,5 %). Експериментальним шляхом визначено оптимальний тип опорного покривного шару (поліетилентерефталатна плівка товщиною 50 мкм).

На підставі фармакологічного скринінгу експериментально обґрунтовано вибір АФІ та розроблено склад пластира протизапальної дії: екстракт сухий верби білої кори – 3,0, екстракт сухий шавлії лікарської листя – 1,0, кверцетин – 3,0 %. За результатами досліджень, усі експериментальні зразки матриці, що досліджувались, мають прийнятні органолептичні характеристики, є стабільними, однорідними, жодних ознак хімічної реакції (зміни забарвлення, утворення осаду, виділення газу тощо) у разі сумісної присутності інгредієнтів не виявлено.

У результаті комплексу експериментальних досліджень було визначено оптимальний склад АФІ та допоміжних речовин матриці для трансдермального пластира під умовною назвою «Фітопласт», г: екстракт сухий верби білої кори – 3,0, екстракт сухий шавлії лікарської листя – 1,0, кверцетин – 3,0, ПВП – 48,0, еудрагіт – 7,5, ПЕО-400 – 10,0, ізопропіловий спирт – 27,5 %.

Отримані нами результати досліджень адгезії (1,26 Н за 100 мм/хв та 1,45 Н за 300 мм/хв), еластичності (10 мм), рН (6,1), в'язкості (15270 mPas),

втрати в масі під час висушування (7,3 %), осмотичної активності (148 %) є оптимальними і розроблений препарат буде комфортним для пацієнтів.

Під час розроблення раціональної технології трансдермального пластиру «Фітопласт» нами проаналізовано вплив на його якість таких чинників: спосіб уведення АФІ; спосіб отримання розчину допоміжних речовин; температурний режим; час і тривалість перемішування, які підбирали експериментальним шляхом. На підставі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень розроблено та обґрунтовано раціональну технологію виробництва в лабораторних умовах трансдермального пластиру протизапальної дії «Фітопласт» і розроблено технологічну схему його одержання. Обґрунтовано спосіб уведення АФІ в пластирну масу, визначено критичні параметри процесу виробництва, встановлено допустимі межі відхилення. Розроблено проєкт лабораторного регламенту та технологічну інструкцію виготовлення трансдермального пластиру «Фітопласт» в умовах аптеки.

За результатами проведених досліджень одержано патент України на копію модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів». Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022. Бюл. № 29.

Згідно з вимогами ДФУ до трансдермальних пластирів визначено основні органолептичні, фізичні-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні показники якості розробленого оригінального трансдермального пластиру «Фітопласт»: опис, рН, однорідність, ідентифікація, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, мікробіологічна чистота, а також додатково адгезія, еластичність, втрата в масі під час висушування, маса вмісту упаковки.

Хімічними реакціями з розчином заліза (III) хлориду, спиртовим розчином калію гідроксиду та мінеральними кислотами і методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) порівняно зі стандартними зразками саліцином та лютеоліном доведено наявність похідних саліцилової кислоти, схожих за будовою

із саліцином, речовин поліфенольної (схожих за будовою з хлорогеновою кислотою) та флавоноїдної будови, схожих за будовою з лютеоліномі кверцетином.

Розроблено методики визначення кількісного вмісту флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (не менше 0,25 мг) та речовин поліфенольної будови у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 2,2 мг) рослинних сухих екстрактів кори верби білої і шавлії листя спектрофотометричним методом після попереднього вилучення з пластиру водою, кверцетину (від 28,5 до 31,5 мг) – після попереднього вилучення 96 % етанолом і подальшого проведення реакції комплексоутворення зі спиртовим розчином алюмінію хлориду. Вивчено валідаційні характеристики лінійність, прецизійність, правильність та робастність, які дозволяють зробити висновок, що обидві спектрофотометричні методики є коректними (з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту +5,0 %).

Умови, підібрані для проведення фармакотехнологічного випробування тесту «Розчинення», свідчать, що вивільнення біологічно активних речовин (БАР) із розробленого трансдермального пластиру в умовах проведення експерименту показали поступове їх вивільнення вже через 10 хв та вивільнення ≥ 90 % активних сполук упродовж перших 30 хв.

На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проєкт методів контролю якості (МКЯ) на оригінальний препарат трансдермальний пластир «Фітопласт».

Враховуючи вимогу ДФУ, що трансдермальні пластирі зберігають за кімнатної температури (якщо немає інших зазначень), дослідження стабільності розробленого препарату проводили лише за температури (25 ± 2) °C та відносної вологості повітря (60 ± 5) % через 3, 6, 9, 12, 18, 24 і 27 міс. спостереження. Експериментальні зразки розробленого трансдермального пластиру були закладені на зберігання в запаяних саше, по 10 саше в картонному контейнері. За результатами спостереження, рекомендований термін та умови зберігання розробленого трансдермального пластиру – 24 міс. у запакованих саше за температури не вище 25 °C.

На основі досліджень мікробіологічної чистоти аналізованих експериментальних зразків трансдермального пластиру встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ: загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО / г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 КУО / г, не виявлено *Ps. aeruginosa* та *S. aureus* в 1,0 г. Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. О. С. Калюжної.

Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антиексудативну активність трансдермального пластиру, а також його безпечність.

Лабораторну технологію трансдермального пластиру «Фітопласт» апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів (ЛЗ). Розроблено та апробовано в умовах аптеки № 6 ТОВ «Леда» та аптеки № 80 технологічну інструкцію «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості трансдермального пластира «Фітопласт»».

Наукова новизна роботи підтверджена свідоцтвом № 118350 про реєстрацію авторського права на науковий твір «Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії».

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

Ключові слова: кверцетин, екстракт сухий верби білої кори, екстракт сухий шавлії лікарської листя, трансдермальний пластир, склад, технологія, стабільність, аптечна практика.

Список публікацій здобувача

1. Vyshnevskaya 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. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877> (*Skopus*). (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40–44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

3. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38–42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних та написання статті).

4. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик визначення біологічно активних речовин у трансдермальному пластирі проти-запальної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 66–73. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14376>. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

5. Патент на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів» / Вишневська Л. І., Олефір А. І. Зубченко Т. М., Зуйкіна С. С., Крюкова А. І., Боднар Л. А. // Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022. Бюл. № 29. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних, написання патенту на корисну модель).

6. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 170–174. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних, написання статті).

7. Olefir A. I., Vyshnevskaya L. I., Bodnar L. A. General characteristics of transdermal patches and prospectivity of their manufacture. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy*: VIII International Scientific Conference of young scientists and students Shemkent, Republic of Kazakhstan

(December 9–10, 2021 p.). *Республиканский научный журнал «VESTNIK» № 4 (94), 2021. Том 4. Р. 47–50.* (Особистий внесок: проведення бібліосемантичних досліджень, аналіз та узагальнення одержаних даних, написання статті).

8. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Огляд сучасного стану фармацевтичного ринку пластирів трансдермальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 387–393. (Особистий внесок: проведення досліджень, аналіз та обробка одержаних даних, написання статті).

9. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Перспективність розробки пластирів протизапальної дії. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф. (м. Харків, 19 бер., 2021 р.). Х.: НФаУ. 2021. С. 71.

10. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки складу препарату протизапальної дії у формі пластира. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 79.

11. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Сучасний стан розробки трансдермальних терапевтичних систем. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 406–408.

12. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні дослідження у розробленні складу трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10–11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 186.

13. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Деякі експериментальні дослідження з розробки складу пластира протизапальної дії на основі природних компонентів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів*

різної направленості дії: матер. VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24–25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 331.

14. Anastasia Olefir, Liliia Vyshnevskia. The prospects of the development of an anti-inflammatory patch on a natural base. 3. *International dicte scientific research and innovation congress* (Turkey, 25-28 November 2022). P. 1343.

15. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Аналіз особливостей технологічних параметрів трансдермальних терапевтичних систем. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (м. Харків, 10–11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 179.

16. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Пластирі трансдермальні на сучасному фармацевтичному ринку. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19–20 груд. 2023 р.). Київ, 2023. С. 356–357.

ANNOTATION

Olefir A. I. Development of the composition and technology of an anti-inflammatory drug in the form of a transdermal therapeutic system. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation is devoted to scientific research on the pharmaceutical development of an original transdermal patch based on active pharmaceutical ingredients (APIs) of natural origin with anti-inflammatory action based on a complex of pharmacotechnological, physicochemical, rheological, biopharmaceutical and biological studies.

Based on bibliosemantic, analytical and systematic research methods during the analysis of scientific sources of literature, it can be concluded that the development of original soft dosage forms of the new generation – transdermal therapeutic systems (TTS) – is relevant. Theoretically, based on data from the literature and experimental studies of previous years, the choice of white willow bark, sage medicinal leaves, quercetin, and mustard powder as APIs for creating TTS with anti-inflammatory action is justified. According to the results of the analysis of the literature sources, the current state of the use of auxiliary substances for the development of TTS was studied.

The marketing analysis determined that the TTS assortment is represented by 10 names on the pharmaceutical market of Ukraine. According to the pharmacotherapeutic group, medicines used for curing nicotine addiction (6 items), as hormonal contraceptives (3 items) and with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (1 item) prevail. There is no original transdermal anti-inflammatory patch based on substances of natural origin domestically produced on the pharmaceutical market of Ukraine. Based on the results of the analysis of scientific literature data and previous scientific research by our own and other scientists, the feasibility of using dry extracts of white willow bark and sage medicinal leaves and quercetin as an API for creating an original drug and their concentration were substantiated.

The pharmaceutical development of a transdermal anti-inflammatory patch was carried out. 43 compositions were made based on excipients. Experimental samples were obtained, the main components of which are adhesives, mold-forming substances, solvents, emulsifiers, enhancers. Each composition is based on silicone adhesives polysiloxane and H-polysiloxane in a ratio of 1:1. Hydrophilic gel bases with aristoflex, carbopol, sodium alginate were used as form-forming components. For the purpose of homogeneous mixing of hydrogels with hydrophobic adhesive, an emulsifier – cetearyl alcohol was used. Due to the insufficiently positive results obtained during the development of plaster mass with gel structurants, a number of experimental samples of purely hydrophobic adhesive compositions using esilon-aerosil base in various ratios were developed. To obtain experimental samples, the

following technology was used: after weighing and measuring all components, the adhesive substances were dissolved in a suitable solvent, a plasticizer was added, the mass was mixed until homogeneous with the help of a homogenizer (Daihan HG-15A), a thin layer was applied with a spatula to a polymer base measuring 10x10 cm, and dried according to the regime established for each adhesive, after complete cooling, an anti-adhesive liner was applied. In order to select a sample for further research, a visual comparison of the organoleptic properties of the model compositions was performed immediately after production and after drying. The criteria for evaluating the properties were consistency, homogeneity, ease of application on a polymer base (polyethylene terephthalate film with a thickness of 50 μm), uniformity of distribution on the polymer base, appearance after drying.

To determine the optimal temperature and drying time, drying was carried out in a thermostat at temperature conditions that are characteristic for each adhesive, choosing the optimal time that ensures complete and uniform drying: for samples that include polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyvinyl alcohol (PVA), $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15, 20, 25, 30, 35, 40 and 45 min, for samples containing eudragite, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5, 10, 15, 20 min. The optimal mode of drying adhesive compositions was determined experimentally: based on PVP $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, on the basis of PVA $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 35 minutes, compositions with eudragit $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 minutes. Keeping the samples in the thermostat for longer than 10 minutes at a temperature above $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ leads to significant overdrying of the adhesive base, a film devoid of adhesive properties is formed, which completely lags behind the polymer base.

Complex physico-chemical, pharmaco-technological, structural-mechanical, biopharmaceutical and microbiological studies substantiated their optimal composition and quantitative content in the plaster mass (PVP – 48.0, eudragit – 7.5, PEO-400 – 10.0, isopropyl alcohol – 27.5 %). The optimal type of supporting covering layer (polyethylene terephthalate film with a thickness of 50 μm) was determined experimentally.

Based on pharmacological screening studies, the choice of API was experimentally substantiated, and the composition of the anti-inflammatory patch was

developed: extract of dry white willow bark – 3.0, extract of sage leaves – 1.0, quercetin – 3.0. According to the research results, all the experimental samples of the studied matrix have acceptable organoleptic characteristics, are stable, homogeneous, no signs of a chemical reaction (colour changes, sediment formation, gas release, etc.) were detected in the case of the simultaneous presence of ingredients.

As a result of a complex of experimental studies, the optimal composition of the API and auxiliary substances of the matrix for the transdermal patch under the conventional name «Fitoplast» was determined, g: dry extract of white willow bark – 3.0, dry extract of medicinal sage leaves - 1.0, quercetin - 3, 0, PVP – 48.0, eudragit – 7.5, PEO-400 – 10.0, isopropyl alcohol – 27.5.

We obtained the results of adhesion studies (1.26 n at 100 mm/min and 1.45 at 300 mm/min), elasticity (10 mm), pH (6.1), viscosity (15270 mPas), mass loss during drying (7.3%), osmotic activity (148%) is optimal and the developed drug will be comfortable for patients.

During the development of the rational technology of the «Fitoplast» transdermal patch, we analyzed the influence of the following factors on its quality: the method of API administration; method of obtaining a solution of auxiliary substances; temperature regime; time and duration of mixing, which were selected experimentally. Based on the conducted pharmacotechnological, physico-chemical and structural-mechanical studies, a rational production technology of the anti-inflammatory transdermal patch «Fitoplast» in laboratory conditions was developed and substantiated, and a block diagram of its production was developed. The method of introduction of API into the plaster mass is substantiated, the critical parameters of the production process are determined, and permissible limits of deviation are established. The project of laboratory regulations and technological instructions to produce transdermal patch «Fitoplast» in the conditions of a pharmacy have been developed.

According to the results of the research, a Ukrainian patent was obtained for the invention «Method of obtaining a combined medicinal product in the form of a patch for local use in the treatment of acute and chronic joint diseases». Application No. u 2021 07328. Publication date 07/20/2022. Bul. No. 29.

According to SPhU requirements for transdermal patches, the main organoleptic, physico-chemical, pharmacotechnological and biopharmaceutical quality indicators of the developed original transdermal patch «Fitoplast» are defined: description, pH, uniformity, identification, quantification, uniformity of dosage units, uniformity of content, microbiological purity, and also additionally adhesion, elasticity, loss in mass during drying, weight of the contents of the package.

Chemical reactions with a solution of ferrum (III) chloride, an ethanol solution of potassium hydroxide and mineral acids and the method of thin-layer chromatography (TLC) in comparison with standard samples of salicin and luteolin proved the presence of salicylic acid derivatives similar in structure to salicin, polyphenolic substances (similar in structure to chlorogenic acid) and flavonoid structure, similar in structure to luteolin, quercetin and rutin.

Methods for the quantitative content of flavonoids in terms of luteolin (at least 0.25 mg) and polyphenolic substances in terms of chlorogenic acid (at least 2.2 mg) of plant dry extracts of white willow bark and sage leaves by spectrophotometric method have been developed after preliminary extraction from the patch with water, quercetin (from 28.5 to 31.5 mg) – after preliminary extraction with 96% ethanol and subsequent complexation reaction with an alcoholic solution of aluminium chloride. The validation characteristics of linearity, precision, correctness, and robustness were studied, which allow us to conclude that both spectrophotometric methods are correct (using acceptance criteria for content tolerances of +5.0 %).

The conditions selected for conducting the pharmacotechnological test of the «Dissolution» test indicate that the release of biologically active substances (BAS) from the developed transdermal patch under the conditions of the experiment showed their gradual release already after 10 min and the release of ≥ 90 % of active compounds during the first 30 min.

Based on a complex of experimental studies, a project of quality control methods (QC) was developed for the original drug transdermal patch «Fitoplast».

Considering the SPhU requirement that transdermal patches be stored at room temperature (unless otherwise specified), the study of the stability of the developed

drug was carried out only at a temperature of (25 ± 2) °C and a relative humidity of air (60 ± 5) % after 3, 6, 9, 12, 18, 24 and 27 months of observation. Experimental samples of the developed transdermal patch were stored in sealed sachets, 10 sachets in a cardboard container. According to the results of observation, the recommended term and conditions of its storage are 24 months for packed sachets at a temperature not higher than 25 °C.

Based on microbiological purity studies of the analyzed experimental samples of the transdermal patch, it was established that they fully meet the SPhU requirements: the total number of aerobic microorganisms is no more than 10^2 CFU / g, the total number of yeast and mold fungi (TYMC) is no more than 10 CFU / g, neither *Ps. aeruginosa*, no *S. aureus* in 1.0 g was detected. Microbiological studies were performed at the Department of Biotechnology of NUPh under the supervision of assoc. O. S. Kalyuzhnaya.

Pharmacological studies have established the anti-inflammatory and anti-exudative activity of the transdermal patch, as well as its safety.

The laboratory technology of the transdermal patch "Fitoplast" has been tested in pharmacies with extemporaneous production of medicinal products. The technological instruction «Extemporaneous production and quality control of the transdermal patch «Fitoplast»» was developed and tested in the conditions of pharmacy No. 6 of LLC Leda and pharmacy No. 80.

The scientific novelty of the work is confirmed by the certificate No. 118350 on the registration of the copyright for the scientific work «Development of the composition of the adhesive composition for the transdermal therapeutic system of anti-inflammatory action».

Fragments of the work have been implemented in the educational process of a number of Ukrainian higher education institutions of the medical (pharmaceutical) profile.

Keywords: quercetin, dry extract of white willow bark, dry extract of sage leaves, transdermal patch, composition, technology, stability, pharmacy practice.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБЛЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ	
(Огляд літератури)	28
1.1 Сучасний стан захворювань опорно-рухового апарату	28
1.2 Трансдермальні пластири – історія створення та класифікація ...	30
1.3 Сучасний стан, дослідження та перспективи розроблення інноваційних лікарських форм – трансдермальних терапевтичних систем	35
1.4 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження протизапальної дії.....	47
Висновки до розділу 1	48
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
2.1 Дизайн досліджень у фармацевтичній розробці трансдермального пластиру протизапальної дії	50
2.2 Об’єкти дослідження	51
2.2.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів, експериментальних зразків трансдермального пластиру.....	52
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин	53
2.2.3 Характеристика допоміжних матеріалів	60
2.3 Методи дослідження.....	60
Висновки до розділу 2	70
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБґРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ	71
3.1 Маркетинговий аналіз асортименту трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку України	71

	17
3.2 Дослідження з розроблення складу лікарського шару трансдермального пластиру.....	77
3.2.1 Вхідний контроль екстрактів сухих верби білої кори та шавлії лікарської листя.....	77
3.2.2 Розроблення складу і технології виготовлення гідрофобної адгезійної композиції для трансдермального пластиру.....	80
3.2.3 Розроблення складу і технології виготовлення гідрофільної адгезійної композиції для трансдермального пластиру	88
3.3 Експериментальні дослідження з визначення концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів та їх сумісності з допоміжними речовинами.....	93
Висновки до розділу 3	100
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТИРУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ	102
4.1 Експериментальне обґрунтування вибору опорного покриття для трансдермального пластиру	103
4.2 Фізико-хімічні та технологічні дослідження експериментальних зразків трансдермального пластиру.....	105
4.3 Викладення технологічного процесу виготовлення трансдермального пластиру.....	110
Висновки до розділу 4	117
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТИРУ. ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	119
5.1 Дослідження з розроблення методик контролю якості трансдермального пластиру.....	120
5.1.1 Дослідження з розроблення методик ідентифікації біологічно активних речовин трансдермального пластиру	120

5.2	Дослідження з розроблення методик кількісного визначення біологічно активних речовин трансдермального пластиру.....	123
5.3	Біофармацевтичні дослідження трансдермального пластиру	134
5.4	Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти трансдермального пластиру.....	135
5.5	Обговорення результатів фармакологічних досліджень експериментальних зразків трансдермального пластиру «Фітопласт» протизапальної дії	136
5.6	Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання трансдермального пластиру «Фітопласт»	139
	Висновки до розділу 5	148
	ВИСНОВКИ.....	151
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	154
	ДОДАТКИ.....	173

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АГП 3 – ацетилгексапептид 3
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАР – біологічно активні речовини
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
- ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
- ГФ – гідроксифеніл
- ДД – дієтична добавка
- ДСТУ – Державний стандарт України
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ЕВА – етилен та вінілацетат
- ЄФ – Європейська фармакопея
- ІПС – ізопропіловий спирт
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛП – лікарський препарат
- ЛРС – лікарська рослинна сировина
- ЛФ – лікарська форма
- МБЧ – мікробіологічна чистота
- МКЯ – методи контролю якості
- НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет
- ОРА – опорно-руховий апарат
- ПАР – поверхнево-активні речовини
- ПАА – поліакриламід
- ПВС – полівініловий спирт
- ПВП – полівінілпіролідон
- ПЕГ-400 – поліетиленгліколь-400 (макрогол-400)
- РМ – розчинні мікроголки

РСЗ – розчин стандартного зразка

СЗ – стандартний зразок

ТТС – трансдермальна терапевтична система

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Запальні захворювання сполучної тканини, а саме артрити, є досить поширеними з-поміж людей різного віку, але найчастіше спостерігаються у осіб, старше 40 років, при цьому жінки хворіють у 3 рази частіше, ніж чоловіки. Загалом на артрити різної етіології хворіє близько 5 % населення всього світу. Здебільшого випадки артриту мають хронічний перебіг та потребують проведення тривалої етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії. В основу патогенетичної терапії покладено принцип боротьби із запаленням на різних його стадіях. З цією метою застосовують ліки, діючими речовинами яких зазвичай є нестероїдні протизапальні засоби, основний недолік яких – наявність ульцерогенного ефекту [16, 102, 158]. Враховуючи тривалий перебіг терапії, актуальною є заміна класичних синтетичних протизапальних АФІ альтернативними природного походження [103].

Враховуючи переваги перед пероральним та ін'єкційним шляхами введення (відносно високий комплаєнс; уникнення інактивації або зниження активності через відсутність метаболізму в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і печінці; тривала і безперервна подача ліків і, як наслідок, зниження частоти призначень; зміна кількості лікарської речовини відбувається за рахунок модифікації площі та складу основи; можливість легкої ідентифікації АФІ в надзвичайних ситуаціях; контроль за швидкістю проникнення лікарської речовини крізь шкіру; можливість постійно підтримувати концентрацію АФІ в крові; за необхідності зменшення дози лікарської речовини; зручність застосування), актуальним є розроблення трансдермальних пластирів на основі субстанцій природного походження, зокрема для застосування у фармакотерапії захворювань з хронічним перебігом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини»

(№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розроблення оригінального складу і технології ЛП протизапальної дії на основі речовин природного походження у формі ТТС.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо сучасного стану розповсюдженості запальних захворювань сполучної тканини, зокрема артритів, та актуальності застосування рослинних екстрактів у їх фармакотерапії;
- на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень обґрунтувати склад діючих і допоміжних компонентів трансдермального пластиру;
- розробити й обґрунтувати технологію трансдермального пластиру в аптечних і промислових умовах; визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу;
- провести фізико-хімічні, реологічні, біофармацевтичні та біологічні дослідження розробленого препарату;
- провести стандартизацію розробленого трансдермального пластиру;
- дослідити стабільність трансдермального пластиру методом довгострокових випробувань, установити умови зберігання та обрати раціональне упакування;
- проаналізувати та узагальнити дані результатів біологічних досліджень розробленого препарату;
- розробити технологічну інструкцію на трансдермальний пластир та апробувати технологію його отримання в аптечних умовах;
- розробити проєкт МКЯ на отриманий трансдермальний пластир.

Об'єкт дослідження: фармацевтична розробка трансдермального пластиру протизапальної дії з рослинними екстрактами.

Предмет дослідження: теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології, методик контролю якості оригінального трансдермального пластиру; дослідження його фізико-хімічних, структурно-механічних властивостей; обґрунтування умов та терміну придатності; розроблення технологічної інструкції і проєкту МКЯ.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичний, аналітичний, логічний, порівняння та системного аналізу, узагальнення даних (використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar), маркетингового аналізу, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, в'язкість, втрата в масі під час висушування, кристалографічні властивості експериментальних зразків, ТШХ, спектрофотометрія), структурно-механічні (адгезія, еластичність), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*), фармакотехнологічні (однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ, тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів, маса вмісту контейнера), мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти та концентрації АФІ) і математичні (статистичне оброблення результатів) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик препаратів на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і біологічних досліджень розроблено, науково та експериментально обґрунтовано оригінальний склад і запропоновано для практичної медицини ЛП у вигляді трансдермального пластиру із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя і кверцетином під умовною назвою «Фітопласт» протизапальної дії.

Уперше встановлено ефективну концентрацію АФІ у розробленому трансдермальному пластирі.

Розроблено та проаналізовано технологічну схему виробництва трансдермального пластиру із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя і кверцетином та допоміжними речовинами.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень всебічно вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості розробленого препарату та запропоновано методики його стандартизації.

Визначено критерії оцінки якості, умови і термін зберігання та обрано первинне упакування розробленого трансдермального пластира.

Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антиексудативну активності трансдермального пластиру «Фітопласт», а також його безпечність.

За результатами проведених досліджень одержано патент України на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів». Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022. Бюл. № 29 (Додаток В).

Наукова новизна роботи підтверджена свідоцтвом № 118350 про реєстрацію авторського права на науковий твір «Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії».

Практичне значення отриманих результатів. Створено і запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний склад і раціональну технологію ЛП у формі трансдермального пластиру.

Обрано критерії оцінки якості розробленого трансдермального пластиру, визначено термін придатності й умови зберігання – 2 роки за кімнатної температури в оптимальному первинному упакуванні – запаяному саше.

Розроблено проєкт МКЯ на трансдермальний пластр (Додаток Г).

Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення трансдермального пластиру в умовах аптеки № 6 ТОВ Леда (м. Харків) та аптеки № 80 (м. Слов'янськ) (додаток Д).

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (м. Харків); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, а також у роботу аптеки № 6 ТОВ Леда (м. Харків), аптеки № 80 (м. Слов'янськ) (Додаток Е).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Дисертанткою особисто проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз та узагальнено дані літературних джерел з питань сучасних тенденцій щодо розроблення ТТС у світі, а також маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо присутності на ньому препаратів у такій ЛФ.

Дисертанткою Анастасією Олефір разом з науковою керівницею визначено мету роботи та розроблено й обґрунтовано загальний дизайн досліджень. Проведено планування експерименту, виконано усі експериментальні дослідження з обґрунтування складу і технології оригінального препарату – трансдермального пластиру. Узагальнено, систематизовано і статистично оброблено отримані результати експериментальних досліджень.

До комплексних досліджень з розроблення трансдермального пластиру, проведених особисто дисертанткою та колективом співавторів публікацій, залучено комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; відпрацьовано та валідовано методики ідентифікації та кількісного аналізу препаратів, встановлено термін їх придатності; розроблено проекти технологічного регламенту та МКЯ і технологічну інструкцію на препарат.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з Л. І. Вишневською, О. С. Калюжною, Т. М. Зубченко, С. С. Зуйкіною, Д. В. Литкіним, А. І. Крюковою, Л. А. Боднар, дисертанткою виконано дизайн та підготовку до проведення експериментальних досліджень,

розроблено МКЯ ЛП, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до публікації.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких міжнародних науково-практичних конференціях: ІХ Міжнародна науково-практична internet-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); VIII International Scientific Conference of young scientists and students «Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy» (Шимкент, Казахстан, 2021); V Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 2021); ІХ Міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2022); VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2022); International dicle scientific research and innovation congress (Turkey, 2022); III Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала» (Харків, 2023); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича» (Харків, 2023); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (Київ, 2023).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 143 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 40 таблицями, 34 рисунками. Бібліографія містить 178 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБЛЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ (Огляд літератури)

1.1 Сучасний стан захворювань опорно-рухового апарату

До опорно-рухового апарату (ОРА) входять м'язи, кістки, суглоби та прилеглі сполучні тканини. Нещодавній аналіз даних глобального тягаря захворювань за 2019 рік показав, що приблизно 1,71 млрд людей у всьому світі живуть із захворюваннями ОРА, включаючи біль у попереку, шії, переломи, інші травми, остеоартрит, ампутацію та ревматоїдний артрит, на який хворіє близько 5 % населення всього світу (жінки хворіють у 3 рази частіше, ніж чоловіки) [16, 108, 130, 178]. Хоча поширеність захворювань ОРА залежить від віку та діагнозу, в усьому світі хворіють люди будь-якого віку. У країнах з високим рівнем доходу найбільше постраждали за кількістю людей – 441 млн, у Західно-Тихоокеанському регіоні – 427 млн, у регіоні Південно-Східної Азії – 369 млн. Прогнози показують, що кількість людей із захворюваннями ОРА зростатиме і в майбутньому [55, 111].

Порушення ОРА охоплюють понад 150 різних захворювань та характеризуються порушеннями м'язів, кісток, суглобів і прилеглих сполучних тканин, що призводять до тимчасових або довічних обмежень у функціонуванні. Захворювання ОРА зазвичай характеризуються болем (часто постійним) і обмеженнями рухливості та спритності, що знижує здатність людей працювати і брати участь у житті суспільства. Біль, який відчувається в кістково-м'язових структурах, є найпоширенішою формою неонкологічного болю.

Розлади ОРА актуальні протягом усього життя – від дитинства до старшого віку. Вони варіюються від станів, які виникають раптово та є короткочасними (наприклад, переломи, розтягнення зв'язок, пов'язані з болем і обмеженнями у функціонуванні), до таких тривалих станів, як хронічний первинний біль у попереку та остеоартрит.

До захворювань ОРА належать стани, які впливають на суглоби (остеоартрит, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, подагра, спондилоартрит); кістки (остеопороз, остеопенія та пов'язані з ними переломи крихкості, травматичні переломи); м'язи (саркопенія); численні ділянки тіла або системи – регіональні (наприклад, біль у спині та шиї) та поширені (наприклад, фіброміалгія) больові стани; запальні захворювання (захворювання сполучної тканини та васкуліти), які мають прояви ОРА (системний червоний вовчак, або ампутація в результаті хвороби або травми).

Захворювання ОРА часто співіснують з іншими неінфекційними захворюваннями та підвищують ризик розвитку таких неінфекційних захворювань, як серцево-судинні [48, 108, 129, 130]. Люди із захворюваннями ОРА також мають більший ризик розвитку психічних проблем.

У 2017 році, щоб привернути увагу до глибокої незадоволеної потреби в реабілітації в усьому світі та підкреслити важливість посилення реабілітації в системах охорони здоров'я, ВООЗ запустила ініціативу «Реабілітація 2030». Ініціатива відзначає новий стратегічний підхід для глобальної реабілітаційної спільноти, наголошуючи на тому, що реабілітація є важливою послугою охорони здоров'я та вирішальною для досягнення загального охоплення медичним обслуговуванням і має бути доступною для всього населення на всіх етапах життя й упродовж усього періоду догляду. Ініціатива «Реабілітація 2030» була започаткована, щоб наголосити на існуючих потребах у реабілітації, включно з людьми із захворюваннями ОРА, а також на прогнозоване зростання внаслідок медичних і демографічних тенденцій [111, 129, 130].

В основу патогенетичної терапії ОРА покладено принцип боротьби із запаленням на різних його стадіях. Основними стадіями запалення є альтерація, ексудація та проліферація. Більшість топічних препаратів протизапальної дії спрямовано на усунення запального процесу саме на стадії ексудації. З цією метою застосовують ліки, діючими речовинами яких зазвичай є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), основним недоліком яких є наявність ульцерогенного ефекту [30, 48, 91, 102].

Враховуючи тривалий перебіг терапії, актуальною є заміна класичних синтетичних протизапальних АФІ їх альтернативами природного походження [103].

Для місцевої терапії артритів застосовують ЛЗ у формі мазей, кремів, гелів, пластирів, примочок тощо. Найбільш перспективними з-поміж них є засоби у формі ТТС, здатні чинити не лише місцеву, а й системну дію [93, 104, 150].

1.2 Трансдермальні пластири – історія створення та класифікація

Метою будь-якої системи доставки ліків є забезпечення та підтримка терапевтичних концентрацій ліків у цільовому місці. Системи доставки ліків використовуються для транспортування лікарських препаратів в організмі з метою безпечного досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Вони призначені для поліпшення розчинності у воді та хімічної стабільності активних агентів, підвищення фармакологічної активності та зменшення побічних ефектів.

Шкіра є доступним та зручним місцем для введення ліків. Вона є найбільшим органом людського тіла за масою, її площа у дорослих становить від 1,5 до 2,0 м². Механізм вивільнення лікарських речовин з ТТС насамперед пов'язаний з морфологічною будовою шкіри. АФІ проникають в організм крізь кератиновий шар шкіри шляхом абсорбції, частково крізь волосяні фолікули і сальні залози, розчиняючись у воді та ліпідах. Непошкоджений кератиновий шар виступає в ролі депо, з якого АФІ проникають у глибші шари шкіри [66, 91, 128, 163].

Ліки наносили на шкіру для лікування поверхневих розладів, для трансдермального введення терапевтичних засобів для лікування системних захворювань і як косметичні засоби, починаючи з найдавніших часів, що відображено в існуючих медичних записах людини. Наприклад, використання мазей, мікстур і пластирів, що склалися з рослинних, тваринних або мінеральних екстрактів, було популярним уже в Стародавньому Єгипті та у вавилонській медицині (близько 3000 р. до н. е.) (Magner, 2005; Geller). Однак рутинне

використання трансдермальних систем доставки стало звичайною практикою лише в другій третині 20-го ст., коли була розроблена технологія доставки ліків, яка дозволяє точно та відтворюване введення крізь шкіру з метою отримання системних ефектів [74, 164, 166].

Пластирі (*Emplastra*) є однією з найстаріших ЛФ для зовнішнього застосування, що володіє здатністю після розм'якшення за температури тіла прилипати до шкіри.

За визначенням Державної фармакопеї України (ДФУ) та Європейської фармакопеї (ЄФ) трансдермальні пластирі – еластичні ЛЗ різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Їх призначення – перенесення діючої речовини (речовин) крізь шкірний бар'єр у системний кровообіг у разі аплікації на непошкоджену шкіру [13, 51, 99].

Німецька фармакопея 1872 року містить 28 рецептур *Emplastra* [166].

Сучасні системи доставки ліків постійно прогресували з 1950-х років, коли була представлена перша форма пролонгованого вивільнення препарату Декседрин [146].

У 1979 році у США з'явився перший трансдермальний пластир зі скополаміном для лікування морської хвороби; у 1985 р. – не менш популярний – нікотиновий. Десятиріччями трансдермальні пластирі привертали увагу і використовувалися для доставки таких речовин, як нікотин, фентаніл, нітрогліцерин і клонідин, для лікування різних захворювань або станів [65, 142, 156].

Пластирі класифікують за агрегатним станом (тверді і рідкі), дисперсністю систем (сплави, розчини, суспензії, емульсії, комбіновані системи), складом мас пластирів (смоляно-воскові, каучукові, свинцеві та рідкі), медичним призначенням та глибиною терапевтичної дії (епідерматичні, ендерматичні і діадерматичні) (рис. 1.1) (Додаток Б).

За типом будови трансдермальні пластирі поділяють на пластирі мембранного та матричного типу (рис. 1.1). У пластирів мембранного типу особливістю будови системи є наявність спеціальної полімерної мембрани під резервуаром, яка обмежує рух діючої речовини з резервуара. Адгезійний шар,

розташований на поверхні мембрани, забезпечує контакт зі шкірою та надійне прикріплення пластиру. У трансдермальних пластирах матричного типу діюча речовина може перебувати у полімерному носії-матриці [10, 18, 54, 60, 81, 143, 163].

Матричний тип – АФІ рівномірно розподілений у матриці на основі гелю чи полімерної плівки (матрично-дисперсійний тип) або в окремому резервуарі, який, зі свого боку, розташований у липкому полімері (клеювого типу з АФІ).

Мікрорезервуарний тип – комбінація мембранної і матрично-дисперсної систем. Першим утворюється резервуар з АФІ шляхом суспендування його у водному розчині полімеру, далі відбувається диспергування гомогенного розчину в ліпофільному полімері з утворенням мікроскопічних сфер з АФІ.

Епідерматичні пластири, здебільшого, не містять лікарських речовин; застосовуються як перев'язувальний матеріал. До складу діадерматичних – входять лікарські речовини, що проникають крізь шкіру і далі діють на тканини або мають загальну лікувальну дію, це і трансдермальні пластири.

До смоляно-воскових пластирів відносять мозольний (*Emplastrum ad clavos pedum*). До свинцевих – свинцевий простий (*Emplastrum Plumbi simplex*), пластр свинцевий складний (*Emplastrum Plumbi compositum*), пластр епіліновий 4 % (*Emplastrum Epilini 4 %*), пластр ртутний (*Emplastrum hydrargyri*), пластр акрихіновий (*Emplastrum acrichini*). До групи каучукових - належать лейкопластр, лейкопластр бактерицидний, пластр перцевий, Капсипласт, Мініфол, Престовіс, Престофор, Саліпод, Феракрил, пластр болезаспокійливий, Житонг, очний пластр, гірчичники. До пластирів рідких (шкірні клеї) належать: Колодій (*Collodium*), Колодій еластичний (*Collodium elasticum*), Рідина мозольна (*Liquor ad clavos*), Колапласт (*Collaplastum*), Мікропласт (*Microplastum*), Рідина Новікова (*Liquor Novicovi*), Фуропласт (*Furoplastum*), Клей БФ-6, Клеол (*Cleolum*), Церигель (*Cerigelum*). Новинкою групи рідких пластирів є гідроколоїдні пластири (напр., *Adhesan*), які не містять тканини у своїй основі, а їх лікувальний ефект полягає в набуханні гідроколоїду під час контакту з рідким середовищем. Особливістю гідроколоїдних

пластирів є їх здатність поглинати ексудат ранової поверхні, перетворюючись на гелеподібну речовину, водночас перешкоджаючи пересиханню рани, що сприяє швидкому її загоєнню без утворення рубців. До пластирів також можна умовно віднести гемостатичні і ранозагоювальні препарати з тканин тварин у вигляді плівок і губок [10, 34, 35, 132, 149, 177]. Склад клею звичайного пластиру: каучук натуральний – 25,7 ч.; каніфоль – 20,35 ч.; оксид цинку – 32 ч.; ланолін безводний 9,9 ч.; парафін рідкий – 11,3 ч.; неозон Д – 0,75 ч. Каніфоль пластирній масі надає більшої липкості. Для нейтралізації смоляних кислот, що містяться в каніфолі і мають подразливу дію на шкіру, вводять оксид цинку, за рахунок чого утворюються резинати. Ланолін і вазелінове масло – пластифікатори. Речовини, які сповільнюють процес окиснення каучуку – неозон Д (феніл-Р-нафтиламін), параоксидефініламін, еджрайт (альдол- α -нафтиламін). Розчинник – бензин [57].

Склад клею ТТС «Евра-Janssen» (Бельгія), виробниками якої заявлено, що вона тримається на шкірі 24 год: поліізобутилен (синтетичний каучук), полібутен (для поліпшення механічних властивостей), кросповідон (для збільшення в'язкості), лаурил лактат (поверхнево-активна речовина (ПАР)) (взято з інструкції).

Склад клею та інші допоміжні речовини ТТС «Олфен-Тева» (Німеччина): макроголу лауриловий ефір, діізопропіладипат, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіту розчин, що кристалізується, натрію поліакрилат, натрію кармелоза, співполімер бутилметакрилат основний, кремнію діоксид колоїдний безводний, каолін легкий натуральний, натрію сульфат безводний, дибутилгідрокситолуол, алюмінію-калію сульфат сухий, винна кислота (взято з інструкції).

Гідрогелеві пластирі. У світі існують дві основні технології виготовлення гідрогелів для таких пов'язок. Перша використовує хімічні реакції протягом декількох годин, друга – кілька секунд електронно-променевого оброблення за допомогою потужного прискорювача електронів.

Першу технологію при виготовленні пов'язо використовує одна з найстаріших фірм Європи «PaulHartmann» (Німеччина). Другу, більш сучасну, - польська фірма «KiKgel», яка випускає пов'язки торгової марки «Aqua-Gel», однак їх вартість є досить високою [20]. Матеріал: полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та агар у воді очищений. Тримається на рані близько 12 год.

Гідроколоїдні пов'язки Comfeel, Dermiflex, Granuflex, складаються із самоприлипної маси желатиною, пектином, карбоксиметилцелюлозою або хітозаном [15].

На відміну від інших, в українську гідрогелеву пов'язку, яку розробили компанія «Укртехмед» у співавторстві з НУ «Львівська політехніка», вмонтована поліпропіленова хірургічна сітка, яка не впливає на абсорбційні здатності гідрогелю і не зменшує його еластичні властивості.

Науковці з Інституту НАН України з метою підвищення якості пластирів запропонували радіаційне зшивання гідрогелів. На відміну від хімічного, радіаційне зшивання гідрогелів відбувається значно швидше та однорідніше, також отримана пов'язка є відразу стерильною [20].

З метою стимуляції дифузії у ГТС другого покоління використовуються фізіотерапевтичні методи: електрофорез, іонофорез, сонофорез (некавітаційний ультразвук).

Електрофорез передбачає використання високовольтного мілісекундного імпульсу з метою створення в роговому шарі транзитних шляхів для великих молекул лікарських речовин. Основний недолік – зовнішній високовольтний імпульс може спричинити пошкодження шкіри.

Іонофорез – електрохімічний метод, який засновано на використанні зовнішнього електричного поля для транспортування зарядженої молекули лікарської речовини крізь шкіру. Основний недолік – це ризик розриву шкіри за великої густини струму.

Під час сонофорезу ультразвукові хвилі розривають роговий шар, викликають розкриття пор і тим самим суттєво полегшують трансдермальний транспорт лікарських речовин. Їх особливістю є відсутність руйнівної дії на

роговий шар шкіри порівняно з ТТС третього покоління. Методи, які використовують для підвищення проникності у ТТС третього покоління: мікродермабразія, теплова абляція, мікроголки [45, 132].

Термоабляція – нагрівання поверхні шкіри, внаслідок чого в роговому шарі відбувається мікронна перфорація. В експериментальних дослідженнях на тваринах була доведена можливість застосування цього методу в трансдермальній доставці метформи (2018, Японія) [10].

Мікродермабразія належить до методів механічного впливу на епідерміс і також працює на рівні рогового шару епідермісу. Очищення шкіри приводить до підвищення функції трансдермальної дифузії, тому покращується транспорт активних компонентів.

Враховуючи високий інтерес до ТТС, до них висувається низка вимог: АФІ мають мати достатню проникність крізь шкіру, щоб досягати кровотоку в необхідних кількостях; лікарські речовини мають бути високоефективними в невеликих концентраціях; мають бути толерантними до шкіри та придатними для тривалого застосування або профілактичної терапії [37, 74, 145, 146, 152].

Разом з тим варто також враховувати деякі недоліки цієї ЛФ: існує ризик виникнення подразнення чи контактної сенсibiliзації шкіри, обмеження у використанні (АФІ володіють певними фізико-хімічними властивостями для проникнення в шкіру в терапевтично активному вигляді), більш тривалий термін настання терапевтичної активності порівняно з ін'єкційними формами.

1.3 Сучасний стан, дослідження та перспективи розроблення інноваційних лікарських форм – трансдермальних терапевтичних систем

На сьогодні трансдермальна доставка ЛЗ набуває великого значення через потенційні переваги перед іншими ЛФ.

Трансдермальні пластири належать до м'яких ЛФ нового покоління та мають низку переваг порівняно з оральними та парентеральними препаратами,

які мають традиційні шляхи доставки діючих речовин до системного кровообігу за допомогою процесів дифузії: зручний та простий спосіб застосування для пацієнтів різних вікових груп – від немовлят до людей похилого віку, які мають різні клінічні показання, неінвазивність, відсутність травматичних ефектів, низька ймовірність передозування, зниження частоти прийому та простота дотримання режиму прийому препарату (лікування може тривати кілька днів і може бути припинено в будь-який час). Зазначені переваги ТТС забезпечуються складною багат шаровою структурою ЛФ і можуть бути різних розмірів. Зазвичай вони складаються з основи – зовнішнє світлозахисне покриття, яке є непроникним для води та лікарських речовин; носія ЛЗ, що містить АФІ (резервуар або матриця залежно від типу структури ТТС); лайнера – тимчасової захисної плівки, яка видаляється перед застосуванням ТТС (на лайнер з одного чи двох боків має бути нанесене антиадгезійне покриття) [50, 118, 122, 141, 148, 152, 157, 176].

Використання трансдермальних пластирів може уникнути таких проблем, пов'язаних з пероральною доставкою ліків, як метаболізм першого проходження крізь печінку, атака ферментативного перетравлення, гідроліз і деградація ліків у кислому середовищі, подразнення ШКТ.

Незважаючи на те, що трансдермальні пластири вже мають медичне застосування для відмови від куріння, полегшення болю, остеопорозу, контрацепції, морської хвороби, стенокардії та серцевих розладів, прогрес у розробці препаратів триває, щоб зробити трансдермальні пластири здатними доставляти більш складні ліки. Трансдермальні пластири можна адаптувати та розробляти відповідно до фізико-хімічних властивостей активних і неактивних компонентів. Тому досліджується низка хімічних підходів і фізичних методів з розроблення стабільних трансдермальних пластирів для застосування у терапії різних захворювань [4, 68, 73, 79, 86, 100, 152, 156, 165].

Нижче наведено сучасні інноваційні розробки науковців різних країн у лікарській формі пластирів.

Мікроголки, які використовуються в технології трансдермальних пластрів, є досить довгими, щоб проникнути крізь зовнішній шар шкіри, але досить малими, щоб викликати больові відчуття. На сьогодні вже розроблені мікроголки з водорозчинних полімерів, що інкапсують різні сполуки всередині матриксу голки. Ці мікроголки розчиняються в шкірі впродовж декількох хвилин, не залишаючи ніяких гострих медичних відходів після використання.

Найбільшою популярністю з-поміж них користуються ТТС з мікроголками, розробки проводяться в багатьох країнах світу: Австрія, Велика Британія, Китай, США, Чехія, Японія та ін. Вивчається можливість уведення до складу таких ТТС лікарських речовин, що за звичайних умов володіють низькою проникністю (гідрофільні субстанції та речовини, що мають великий розмір молекул) (суматриптан (2019, США), азенапін, хлорпромазин, галоперидол (2019, США)) [42, 88, 107, 132].

Авторами, завдяки належному дизайну й упровадженню методів активного обходу рогового шару, зокрема технології мікроголок, було показано здатність системи трансдермальної доставки доставляти ліки як з низькою, так і з високою молекулярною масою. Технологічні платформи з мікроголками виявилися більш універсальними, ніж інші трансдермальні системи, з можливостями внутрішньошкірної доставки ліків/біотерапевтичних засобів і терапевтичного моніторингу препаратів. Тобто мікроголки є перспективною стратегією для удосконалення трансдермальних систем доставки [92, 172].

Пероральне введення ліків, зокрема галантаміну гідроброміду для лікування хвороби Альцгеймера, може спричинити такі побічні ефекти, як нудота, блювання та шлунково-кишкові розлади. Учені розробили трансдермальний пластр з галантаміну гідробромідом у гелевому резервуарі. Дослідження *in vitro* показали, що на вивільнення ЛЗ з донорської камери в рецепторну камеру дифузійної клітини Франца впливає кількість полімеру, нейтралізатора, ЛЗ, типи та кількість підсилювача проникнення [101].

Тверді наночастинки ліпідів, навантажені диклофенаком натрію, були сформовані з використанням ліпиду Гутгула як основного ліпідного компонента

з використанням ультразвуку з розплаву-емульсії методом затвердіння за низької температури й охарактеризовані за фізичними параметрами, дослідженням вивільнення препарату *in vitro* та дослідженнями стабільності методом прискореного старіння і сформовані у гель. Порівняно з емульгелем та гелем на основі карбополу розроблений гель був стабільним з оптимальними фізичними параметрами. Гель наночастинок ліпідів Гутгула 3 показав у 104,68 рази більший вміст препарату, ніж гель у рецепторній рідині [137].

Вивчення фармакокінетики мелатоніну, що входить до складу твердих ліпідних наночастинок, що вводяться оральним і трансдермальним шляхом, продемонстрували його тривале вивільнення. Оскільки дозування та концентрації ліків можливо змінювати, можна отримати різний профіль рівня ліків у плазмі, що розкриває нові можливості для систем постійної доставки [151].

Гіпертонія є однією з найважливіших причин смертності, захворюваність на яку і поширеність зростає навіть з-поміж молодих людей. Традиційні ліки мають такі недоліки, як метаболізм у печінці, погана розчинність у воді, знижена біодоступність і підвищені побічні ефекти. Застосування нанотехнологій у сфері медицини забезпечує альтернативний і новий напрям лікування серцево-судинних захворювань і демонструє відмінні результати у сфері таргетної лікарської терапії. Доступні такі різні системи доставки ліків на основі нанотехнологій, як тверді ліпідні наночастинок, наносуспензії, наноемульсії, ліпосоми, самоемульгувальні системи та полімерні наночастинок [133, 147, 155].

Наприклад, аванафіл використовується для лікування еректильної дисфункції, але має погану розчинність у воді. Тверді наночастинок ліпідів є носіями ліпідів, які можуть значно підвищити розчинність та біодоступність ліків. Учені оптимізували аванафіл твердими наночастинками ліпідів із подальшим завантаженням у плівки гідрогелю для його трансдермальної доставки. Оцінювали гідрогелеві плівки щодо проникнення *ex vivo* шкіри щурів за допомогою автоматизованих дифузійних комірки Франца. Підготовлені зразки проникали глибше в шари шкіри [150].

Також була розроблена та оцінена система трансдермальної доставки резервуарного типу буфаліну для таких змінних рецептури, як різні підсилювачі проникнення, матриця рецептури, мембрани, що контролюють швидкість, а також біофармацевтичні характеристики. Дослідження проникнення шкіри *in vitro* показало, що терпени, особливо d-лімонен, були найефективнішим підсилювачем, коли етанол та поліетиленгліколь (ПЕГ) використовувались як носії із синергетичним ефектом. З-поміж мембран, що регулюють швидкість проникнення речовин, мембрана етиленвінілацетату, яка містить 19 % вінілацетату, продемонструвала більш придатну швидкість вивільнення буфаліну, ніж інші. Швидкість вивільнення буфаліну *in vivo* та кумулятивна кількість, проаналізована методом деконволюції, була стабільною, поки пластир залишався на тварині – щонайменше протягом 12 год [158].

Трансдермальний пластир піроксикаму був виготовлений з використанням гідрофільних та ліпофільних полімерів з уповільненим вивільненням (комбінації полімерів, гідроксипропілметилцелюлози Е15, ПВП К30 та етилової целюлози в різній концентрації з лаурилсульфатом натрію як підсилювачем проникнення, а для пластифікатора використовували ПЕГ 400 як пластифікатор), що містив гідрофільні та ліпофільні полімери (співвідношення 3 : 1), продемонстрував максимальне вивільнення та проникнення препарату протягом 12 год, що зробило його придатним для розроблення лікарського препарату з уповільненим вивільненням [104].

Рецептура трансдермального пластиру, що містить диклофенак і терифлуномід для лікування ревматоїдного артриту, була оптимізована підсилювачем проникнення та навантажувальної дози ліків. Фармакокінетичну поведінку ЛФ досліджували на кролях, а протизапальну та знеболювальну дію – за допомогою моделі ад'ювантного артриту у щурів та моделі болю у мишей відповідно. Результат показав, що солі диклофенактріетиламіну проникають у шкіру краще, ніж інші органічні амінові солі [85].

Було виготовлено три трансдермальні пластири з диклофенаком натрію та використанням різних концентрацій етилцелюлози за методом ртутної

підкладки. Оцінювали такі фізико-хімічні параметри, як товщина, зміна ваги, поглинання води, вміст води, адгезійність та значення вмісту ЛЗ. У міру концентрації полімеру збільшується товщина пластиру, рівномірність ваги та міцність складу. Відсоток вмісту та поглинання води зменшується зі збільшенням концентрації полімеру [102].

Також була досліджена можливість використання активованого вуглецевого волокнистого наноматеріалу як матриці для гормону інсуліну з метою подальшого створення інсулінового пластиру медичного призначення. Як вуглецеву матрицю використовували активовані вуглеграфітові волокнисті наноматеріали, отримані на основі гідратцелюлозних волокон шляхом їх спеціального хіміко-термічного оброблення піролізом. Активовані вуглеграфітові волокнисті наноматеріали завдяки своїм адсорбційно-десорбційним властивостям активно мобілізували інсулін, тобто є перспективним матеріалом для подальшого розроблення трансдермального пластиру. Активно інсулін переходив у водний розчин з поверхні вуглецевої матриці протягом першої години. Плівка «3m Tegaderm Друга шкіра» (США) уповільнює виділення інсуліну з поверхні вуглецевої матриці в ~ 1,5 рази, що забезпечує пролонговану дію гормону. Висловлено припущення, що, підбираючи плівку з різною пористістю, близькою до проникності епідермісу людини, можна забезпечити дозоване пролонговане виділення гормону в розчин [22].

Розроблено пластирі для трансдермальної доставки інсуліну крізь шкіру та в кровотік новими методами, включаючи використання іонних рідин, бікарбонату холіну та геранової кислоти, ліпосом, наноматеріалів, сферичною двошаровою мікроголкою для лікування діабетиків. Зазвичай пластири, призначені для вивільнення постійної дози інсуліну протягом певного періоду часу, наносять на шкіру живота, плеча або стегна [63, 115, 131, 70].

У пластирі, розробленому «Gale» і «Berggren», використовують мембрану з етиленвінілацетату, що контролює швидкість вивільнення. На сьогодні доступні кілька препаратів у вигляді трансдермальних пластирів, включаючи естрадіол, клонідин, фентаніл, нікотин, скополамін (гіосцин) та естрадіол з

ацетатом норетистерону. Місце нанесення може змінюватись залежно від терапевтичної категорії препарату [165]. Наприклад, нітрогліцерин можна нанести навколо грудей, а естрадіол – навколо сідниць або живота. Тривалість вивільнення препарату також різна залежно від застосування – від найкоротшої (до 9 год) до найдовшої (до 9 діб) [144].

Нещодавно розроблені розумні пластирі, які оснащені датчиками, вони можуть контролювати стан пацієнтів і відповідно регулювати доставку ліків. У 2014 р. група дослідників розробила сенсорну платформу на основі мікроголок для безболісного та безперервного внутрішньошкірного вимірювання рівня глюкози для діабетиків. Цей пластир використовує головний полімер полі(3,4-етилендіокситіофен) як електричний медіатор для виявлення глюкози та іммобілізувальний – для глюкозоспецифічного ферменту глюкозооксидази [116, 125]. Також було розроблено інтелектуальний пластир, що виділяє інсулін та складається зі 121 мікроголки з наночастинками з інсуліном у кожній [174]. Іверсен та інші розробили датчики-сенсори, що складаються з різних електродів, надрукованих на підкладці з полідиметилсилоксану для вимірювання рН і вологості в ранах [117].

Ученими (Н. Liu та інші) також винайдено розумний пластир для моніторингу та лікування діабетичної виразки стопи з електропровідних гідрогелевих пластирів з полімерною сіткою надвисокої прозорості [71].

Ще однією інноваційною розробкою є пластирі, що розчиняються (чи розкладаються) на шкірі, тобто їх не потрібно знімати та викидати. Вони виготовляються з біорозкладаних матеріалів, які після використання засвоюються організмом. Дослідники успішно ввели антибіотик гентаміцин за допомогою розчинного пластиру в мишачій моделі бактеріальної інфекції *Klebsiella pneumoniae*. У мишей було знижено бактеріальне навантаження на лімфоїдну тканину носа та легені порівняно з контрольною групою [82].

Загалом було розроблено чотири основні типи пластирів на основі мікроголок, а саме: тверді, порожнисті, розчинні та покриті мікроголками. Вибір типу мікроголки залежить від конкретного застосування та вимог користувача.

Суцільні мікроголки – це найпростіший тип мікроголок, що складається з твердих голок, які проникають у шкіру, створюючи крихітні канали. Тверді мікроголки зазвичай використовуються для доставки ліків і косметичних процедур. Порожнисті мають порожнисту серцевину, яка дозволяє доставляти рідини або ліки в шкіру. Їх часто використовують для трансдермальної доставки ліків і взяття зразків інтерстиціальної рідини. Мікроголки з покриттям мають покриття, яке розчиняється під час проникнення у шкіру, дозволяючи вивільнити ліки або інші речовини. Розчинні мікроголки (РМ) виготовлені з матеріалів, які розчиняються у шкірі, що дозволяє контролювати вивільнення ліків або інших речовин. Часто використовуються під час доставки низько проникних препаратів, вакцин та інших засобів доставки ліків [144].

Відносна фармакологічна доступність і відносна біодоступність інсуліну з пластирів РМ становили 95,6 і 85,7 % відповідно. Це свідчить про те, що використання розчинних пластирів для доставки інсуліну забезпечує задовільну відносну біодоступність порівняно зі звичайними підшкірними ін'єкціями, демонструючи ефективність розчинних пластирів для лікування діабету [105].

Також було розроблено біорозкладаний пластир з мікроголками, який доставляє кон'югати антиген-пептид гіалуронової кислоти у профілактичній імунотерапії раку. Цитотоксичний Т-клітинний епітопний пептид кон'югований з біорозкладними мікроголковими пластирами для ефективної доставки антигенів до імунної системи шкіри [76].

У дослідженні з розроблення косметичного препарату використали біологічно розкладану полімолочну кислоту. Композит полімолочна кислота / фікоціанін-альгінат, виготовлений зі співвідношенням фікоціанін / альгінат 40 / 60 при 20 °С протягом 20 год мав найкращі властивості з погляду гнучкості плівки та вивільнення [87].

У дослідженні Jang зі співавторами за допомогою 3D-біопринтера, у якому гідрогелеві чорнила мають здатність розріджуватися під час зсуву, на основі желатинометакрилату був виготовлений та протестований пластир з регульованими фізичними даними. Тривимірна структура гідрогелевого пластиру мала

високу пористість і водопоглинальні властивості. Пептид, який повільно вивільнюється з гідрогелевих пластирів, може сприяти життєздатності клітин, проліферації та формуванню трубчастої структури, що свідчить про те, що гідрогелевий пластир можна використовувати для загоювальної пов'язки на рану [94].

У дослідженні (М. Nasrollahzadeh, С. Caudill та співавтори) використовували флуоресцентні мітки та зображення живих тварин, щоб оцінити *in vivo* збереження заряду та біодоступність у мишей як функцію шляху доставки. Трансдермальне введення поліпшило не тільки утримання заряду шкіри, а й активацію імунних клітин у дренажних лімфатичних вузлах. Надруковані на 3D-принтері мікроголки, покриті компонентами вакцини, забезпечували корисну платформу для неінвазивної самостійної вакцинації [89, 167, 168].

Дослідження *in vivo* введення рифампіцину за допомогою 3D-друкованого пластиру за технологією стереолітографії із запатентованою смолою класу I продемонструвало ефективне проникнення та бажану біодоступність високомолекулярного антибіотика рифампіцину (який хімічно нестабільний у шлунку, має знижену біодоступність та сильну гепатотоксичність) через шкіру свиней [89, 169].

Модельні препарати з різною термічною поведінкою (ібупрофен і диклофенак натрію) досліджували щодо універсальності використання допоміжних речовин різних марок кополімерів етилену та вінілацетату (ЕВА) у виробництві пластирів для індивідуальної трансдермальної терапії. Різні композиції ЕВА поєднували з 30 % (мас./мас.) кожного модельного препарату. Дослідження показало, що, обравши тип ЕВА з відповідним вмістом вінілацетату, можна друкувати препарати з різними температурами плавлення, зберігаючи термічну стабільність. Крім того, можуть бути досягнуті бажані профілі вивільнення і проникнення ліків, що є важливим з погляду персоналізованої медицини [169].

Lim та співавт. повідомили про використання 3D-друкованих персоналізованих пластирів, які відповідають поверхні шкіри для доставки ацетилгексапептиду 3 (АГП-3). Вони вперше використали два рідкі мономері, діакрилат

ПЕГ і ПВП у різних пропорціях для поліпшення механічної міцності, швидкості полімеризації та швидкості набухання кінцевого полімеру. Оптимальне навантаження препарату на смолу показало, що АГП-3 залишався стабільним протягом усього виробничого процесу і не впливав на фізичні властивості кінцевого полімеру. Використовуючи 3D-скановану модель обличчя, персоналізований патч був розроблений у програмному забезпеченні CAD (комп'ютерне проектування) та виготовлений з оптимізованої смоли за допомогою 3D-принтера з цифровою обробкою світла. Це перше дослідження, яке демонструє персоналізовані пластирі, виготовлені з використанням фотополімерів, і може бути новим підходом до поліпшення трансдермальної доставки ліків для ефективного лікування зморщок [113].

Щоб покращити змішуваність ЛЗ з полімером і досягти його контролюваного вивільнення, був розроблений новий чутливий до тиску адгезив, модифікований гідроксифенілом (ГФ). Результати показали, що подвійні іонні Н-зв'язки між препаратами є оборотними та відносно міцними, на відміну від іонних і нейтральних Н-зв'язків. Це дозволило пластирам значно збільшити навантаження препарату від 1,5 до 7 разів і контролювати швидкість вивільнення препарату від 1/5 до 1/2 без зміни загального профілю вивільнення. Результати фармакокінетики показали, що пластир з високим навантаженням на цій основі досягав стійких концентрацій препарату в плазмі, не вивільнявся раптово, збільшував площу під кривою концентрація–час і середній час перебування понад 6 разів, що вказує на потенціал для доставки препаратів тривалої дії. Тобто висока ефективність завантаження ліків і здатність їх контролюваного вивільнення сприятимуть розробці трансдермальних систем доставки ліків тривалої дії, зокрема і у неполярних середовищах [112].

Ще можна зазначити, що група дослідників [90] використала нову стратегію іонної рідини для збільшення навантаження ліків. Як модельний полімер було обрано чутливий до тиску клей на карбоксильній основі. Результати показали п'ятикратне збільшення лікарського навантаження, що було зумовлено синергічним ефектом сильних іонних і нормальних водневих зв'язків, що

утворюються між карбонільними групами препарату та карбоксильної основи. Це дослідження продемонструвало абсолютно новий механізм дії та забезпечило потужний інструмент для розробки пластирів з високим навантаженням ліків і високим вивільненням [90, 161]. Також було сконструйовано трансдермальний пластир високої ємності та високого вивільнення з поліакрилатним полімером COOH для доставки НПЗП, а саме ібупрофену [127].

З метою доставлення вакцини крізь шкіру як більш зручна та менш болюча альтернатива ін'єкціям розроблено трансдермальні пластири проти віспи на основі мікроголок [120]. Також було розроблено літичний пластир з мікроголками для вакцинації проти грипу з використанням біосумісного полімеру, який інкапсулює інактивовану вакцину для введення та розчинення в шкірі протягом декількох хвилин [84].

Було досліджено трансдермальні пластири за допомогою двоетапної процедури лиття (матриця – гіалуронова кислота) як спосіб забезпечення генної терапії для доставки генетичного матеріалу до дефектних клітин [162]. Пластир продемонстрував чудовий протипухлинний ефект *in vivo* завдяки синергічному ефекту генної терапії та фототермічних агентів [140].

Розумні пластири також використовуються для доставки природних сполук, зокрема куркуміну. Матеріал складається з парафінового воску та поліпропіленгліколю як фазоперемінного матеріалу, який був поєднаний з нагрівальними елементами на основі графену [119]. Трансдермальні пластири з наночастинками куркуміну були отримані методом випаровування під час лиття. Їх виготовляли з використанням комбінацій гідроксипропілметилцелюлози та етилцелюлози у різних співвідношеннях. За результатами досліджень проведено оцінку фізичної характеристики (органолептичні властивості, рН, однорідність ваги, однорідність товщини, відсоток вологості та міцність на розрив). Усі пластири відповідали вимогам фізичної характеристики трансдермального пластиру [103, 152].

Дослідженнями авторів [123, 134] доведено, що метаболізм першого проходження пропранололу крізь печінку, який є неселективним β -адреноблокатором, дуже змінюється у разі перорального прийому, а його біодоступність

становить приблизно 23 %. Розроблений трансдермальний пропранололовий пластир досяг рівноважної концентрації в плазмі через 8 год початкового часу затримки, зафіксувавши біодоступність на 74,8 % вище, ніж пероральний пропранолол.

Був досліджений трансдермальний пластир *Bisono*[®]*Tape*, який містить бісопролол для лікування розшарування аорти, передчасного скорочення шлуночків, ортостатичної гіпотензії внаслідок серцевої недостатності та серцевої недостатності [72, 77].

Останнім часом з-поміж сучасних систем доставки ліків наночастинки, як носії, показали великий потенціал. Інкапсуляція ліків у наночастинки, включаючи міцели, ліпосоми, дендримери, нанокапсули, наносфери тощо, покращує терапевтичний індекс і зменшує побічні ефекти [146].

Трансдермальний клонідиновий пластир був представлений у 1983 році і схвалений FDA у 1984 році. Результати досліджень показали відсутність різниці між пероральним (0,39 мг/мл) і трансдермальним (0,3 мг/мл) клонідіном, але період напіввиведення трансдермального клонідину був довшим, ніж перорального (31,9 проти 10,8 год) [109, 110].

Спроби трансдермального введення гормонів робилися ще з 1938 року, коли вперше була нанесена мазь із тестостероном на шкіру кастрованих самців морських свинок. Перший трансдермальний пластир з естрадіолом був представлений як резервуар у 1984 році. Пластир у дозі 0,05 мг/день, який застосовували двічі на тиждень протягом 3 тижнів, показав середню рівноважну концентрацію естрадіолу в плазмі 0,038 мг/мл. *Менорест*[®] був розроблений з використанням трансдермальної матричної системи доставки [75, 124].

На сьогодні також розробляються трансдермальні системи доставки ЛЗ, що впливають на центральну нервову систему, з метилфенідатом, ротиготином, селегіліном, азенапіном, донепезилом, ривастигміном тощо [31, 127, 138].

Наприклад, метилфенідат блокує пресинаптичний норадреналін і зворотне захоплення дофаміну, створюючи стимулювальні ефекти в нейронах преко́ртексу, сьогодні у складі трансдермального пластиру використовується для лікування хвороби Паркінсона [106, 175].

Під час розроблення трансдермального пластиру цефалексин був включений у тверді ліпідні наночастинки, що показало стійкий антибіотичний ефект при мінімальному застосуванні антибіотиків [89, 114, 144].

Отже, розроблення трансдермальних терапевтичних систем є перспективним напрямом технології ліків [142, 152, 170].

1.4 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження протизапальної дії

Протизапальні ТТС представлені на ринку синтетичними діючими речовинами [137], тому використання рослинних діючих речовин у пластирах протизапальної дії надзвичайно перспективне. Діючі речовини потрапляють безпосередньо в системний кровообіг шляхом пасивної дифузії крізь напівпроникну мембрану, рушійною силою якої є різниця концентрацій. При цьому перебування АФІ в крові відбувається у три етапи: накопичення в дозі, трохи вищій, ніж терапевтична, але нижчій, ніж токсична (найкоротший етап); врівноваження концентрації АФІ в крові та забезпечення необхідного терапевтичного ефекту; припинення подачі АФІ та поступове зниження його концентрації в крові.

Як АФІ доцільно використовувати рослинні екстракти або інші природні речовини протизапальної дії. Наприклад, перспективними з цього погляду є ЛРС, яка має вікову історію у фармації: кора верби білої, листя шавлії лікарської тощо [5, 6, 9].

Властивості кори верби білої пов'язані із вмістом саліцину в її хімічному складі. Саліцин має жарознижувальну, знеболювальну, потогінну дію, а також перешкоджає тромбоутворенню. Порівняно із синтетичними саліцилатами, ефект настає повільніше, але триває довше і не чинить негативного впливу на шлунково-кишковий тракт. Відсутність ульцерогенної дії, природне походження, а також наявність додаткових ефектів, кровоспинного, дезінфекційного, антиревматичного тощо, є беззаперечними перевагами використання сухого екстракту кори верби білої як діючої речовини [53, 126, 135].

Листя шавлії лікарської володіє потужною протизапальною, а також знеболювальною, жарознижувальною, спазмолітичною, антисептичною активністю за рахунок вмісту рослинного антибіотика сальвіну. Листя шавлії широко використовується як у народній, так і в традиційній медицині (препарат Сальвін) [33, 53, 58, 160].

Нас зацікавив також кверцетин – флавоноїд рослинного походження, для якого характерна протинабрякова, спазмолітична, антигістамінна, протизапальна дія; є антиоксидантом, діуретиком. Входить до групи вітаміну Р. Сприяє полегшенню проявів різного роду алергій, астматичних нападів, а також шкірних проявів алергії. У комбінації з нестероїдними протизапальними засобами може застосуватися для посилення ефекту останніх та мінімізації ульцерогенної дії [11, 17, 21, 139, 159].

З метою прискорення дії трансдермального пластиру на початковому етапі доцільно використовувати гірчичний порошок. Гірчиця володіє подразнювальним ефектом, що приводить до розширення судин у місці нанесення препарату і може сприяти швидшому потраплянню АФІ до кровотоку [21, 173]. Препарати з гірчичним порошком мають місцеву подразнювальну, обволікальну, антисептичну, протизапальну дію [21].

Висновки до розділу 1

1. На основі бібліосемантичного, аналітичного та системних методів досліджень під час проведення аналізу наукових джерел літератури можна зробити висновок, що розроблення оригінальних м'яких лікарських форм нового покоління – трансдермальних терапевтичних систем – актуальне.

2. Теоретично на основі даних літератури та експериментальних досліджень попередніх років обґрунтовано вибір верби білої кори, шавлії лікарської листя, кверцетину та гірчичного порошку як АФІ для створення трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії.

3. За результатами аналізу джерел літератури вивчено сучасний стан використання допоміжних речовин для розроблення трансдермальних терапевтичних систем.

4. Останнім часом було досягнуто прогресу в технології трансдермальних пластирів, включаючи розробку інтелектуальних, розчинних/біорозкладаємих, з високим навантаженням/вивільненням і надрукованих 3D-друком.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Olefir A. I., Vyshnevskaya L. I., Bodnar L. A. General characteristics of transdermal patches and prospectivity of their manufacture. VIII Internat. Scientific Conference of young scientists and students «*Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy*» (9-10 decemb. 2021, Shemkent). Shemkent. 2021. *Республиканский научный журнал «VESTNIK» № 4 (94), 2021, Том 4. Р. 47-50.*

2. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневіська Л. І. Огляд сучасного стану фармацевтичного ринку пластирів трансдермальних. Матер. III Міжнар. наук.-практ. конф. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100- річчю з дня народження Д. П. Сала :* (24 листоп. 2023 р., м. Харків). Х.: НФаУ. 2023. С. 387-393.

3. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Сучасний стан розробки трансдермальних терапевтичних систем. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії:* матер. VI Міжн. науково-практичної інтернет-конференції (11-12 листоп. 2021 р., м. Харків). Х. : НФаУ. 2021. С. 406-408.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн досліджень у фармацевтичній розробці трансдермального пластиру протизапальної дії

Фармацевтична розробка – комплексне дослідження компонентного складу лікарського препарату (ЛП) (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми (ЛФ), розроблення або оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також експериментальне обґрунтування показників якості й опрацювання його специфікації. Основними об'єктами досліджень фармацевтичної розробки є складові компоненти ЛП, безпосередньо ЛФ, технологічний процес, паковальні матеріали, розроблення методик якості, їх валідація і валідація виробничого процесу [56].

Розроблення нових препаратів регламентується нормативними документами, прийнятими міжнародними організаціями, зокрема: Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011; Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація: настанова 42–01–2003; Лікарські засоби. Випробування стабільності: настанова 42–3.3:2004; Лікарські засоби. Допоміжні речовини: настанова 42–3.6:2004; Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності: настанова 42–3.2:2004; Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Документація: настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2: 2011 [24-29].

Методологія досліджень передбачала виконання інформаційно-пошукового, дослідно-технологічного та дослідно-стандартизаційно-біологічного етапів, на підставі яких нами були визначені основні напрями роботи. Узагальнений дизайн проведення досліджень із розроблення на основі субстанцій природного походження трансдермального пластиру полягав:

- в експериментальному обґрунтуванні АФІ;
- у обґрунтуванні виду лікарської форми;

- у обґрунтуванні композиції допоміжних речовин;
- у дослідженні сумісності АФІ та допоміжних речовин;
- в обґрунтуванні концентрації АФІ за результатами фармакологічних досліджень;
- в оптимізації складу препарату з використанням біофармацевтичних чинників;
- у розробленні раціональної технології лікарського препарату;
- у розробленні нормативної документації на виготовлення препарату;
- у визначенні показників якості трансдермального пластиру та встановленні критеріїв прийнятності;
- у розробленні і валідації основних методик проведення аналізу препарату;
- розробленні проекту методів контролю якості;
- розробленні технологічної інструкції;
- у дослідженні терміну придатності та умов зберігання трансдермального пластиру.

Дотримання розробленого дизайну досліджень забезпечить отримання оригінального, ефективного, безпечного та доступного препарату протизапальної дії.

2.2 Об'єкти дослідження

Для розроблення складу трансдермального пластиру використовували дозволені до медичного застосування речовини (згідно з наказами МОЗ України від 15.01.2003 р. № 8 та 19.06.2007 р. № 339). У дослідженнях були використані екстракти сухі верби білої кори та шавлії лікарської листя, кверцетин і допоміжні речовини: гелеутворювачі, есхантери, емульгатори, пенетратори, що широко застосовуються у фармацевтичній технології, а також інші допоміжні матеріали [32].

2.2.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів, експериментальних зразків трансдермального пластиру

Сухий екстракт листя шавлії лікарської. Порошок коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність агломератів частинок. Добре розчиняється у воді, водно-етанольних розчинах і важко – в етанолі 95 %. Вміст суми флавоноїдів у 1,0 г сухого екстракту, в перерахунку на лютеолін, має бути не менше 2,5 %.

Препарати шавлії мають протизапальну дію та помірно виражені антисептичні властивості, зміцнюють стінки кровоносних судин, підвищують секреторну діяльність органів шлунково-кишкового тракту.

Сухий екстракт кори верби білої. Порошок жовтуватого-коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність агломератів частинок. Добре розчиняється у воді, водно-етанольних розчинах і важко – в етанолі 95 %. Вміст суми флавоноїдів у 1,0 г сухого екстракту, в перерахунку на лютеолін, має бути не менше 1,5 %. Вміст суми саліцилових похідних, у перерахунку на саліцин, має бути не менше 5,0 %

Містить хімічний попередник ацетилсаліцилової кислоти – саліцин, з яким пов'язані її властивості: жарознижувальна, знеболювальна, потогінна і що запобігає тромбоутворенню. Додатково має в'язучу, кровоспинну, сечогінну, дезінфікувальну, антиревматичну дію. Порівняно із синтетичними саліцилатами дія настає повільніше, але триває довше. Перевагою є те, що відсутня виражена ульцерогенна дія [5].

Кверцетин (2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4Н-хромен-4-он). Входить до CAS №117-39-5. Флавоноїд рослинного походження. Зовні жовтий кристалічний порошок. $T_{пл.} - 316\text{ }^{\circ}\text{C}$, розчинність в етанолі – 0,345 г / 100 мл, розчинність в оцтовій кислоті – 4,35 г / 100 мл [99, 171].

Виявляє протинабрякову, спазмолітичну, антигістамінну, протизапальну дію; антиоксидант, діуретик.

Гірчичний порошок. Порошок темно-жовтого кольору. Запах відсутній, смак гіркий, пекучий. Розчиняється у гарячій воді, не розчиняється у 95 % етанолі [21].

Препарати мають місцеву подразнювальну, обволікальну, антисептичну, протизапальну дію.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Альгінат натрію (Sodium alginate, Natrii alginas). Входить до USP, BP, PhEur. Сіль альгінової кислоти – полісахарид, що складається із залишків D-мануранової і L-гулуранової кислот, отриманих β-глікозидними зв'язками. Порошок молочного кольору, без запаху, легко розчиняється у воді.

Гелі, що утворює натрію альгінат, є прозорими, світло-жовтими або безбарвними, зі специфічним запахом, мають різну в'язкість, що залежить від концентрації гелеутворювача. Альгінат натрію має широкий діапазон рН від 4,0 до 10,0, його диспергованість майже не залежить від температури. Сумісний з багатьма речовинами: Na-КМЦ, пектином, натрію хлоридом тощо. Рекомендована концентрація – 0,1–10 % [99].

Аеросил (кремнію діоксид колоїдний, Aerosilum, Silica colloidalis anhydrica, Colloidal silicon dioxide, Colloidal anhydrous silica, Silica). Входить до PhEur, USP, BP, CAS № 7631-86-9. Аморфний діоксид кремнію безводний, належить до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів. Білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпошується, містить 99,3 % SiO₂; має високу дисперсність. Питома адсорбційна поверхня – 50–450 м² / г; насипний об'єм – 50 г / л, щільність – 2,36 г/см³; рН водної суспензії – 4,0. Не розчиняється у воді, кислотах і розбавлених лугах, має гідрофобні властивості. Має добрі сорбційні властивості, поглинає від 15 до 60 % різних рідин залежно від їх природи, не змінюючи зовнішнього вигляду й сипкості порошку [13, 99, 171].

У фармації використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, поліпшує плинність таблеткових, мазевих, гелевих та інших мас. Має загущувальну здатність у концентрації від 8 до 16 %.

Аристофлекс (Ammonium polyacryloyldimethyl taurate) CAS: 121601-24-9. Білий аморфний порошок з незначним характерним запахом, легко розчиняється у воді з утворенням прозорого безбарвного гелю.

Вода очищена (Aqua purificata). Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, JP. Прозора безбарвна рідина без смаку та запаху. рН – 5,0-7,0. Отримують воду очищену методом дистиляції, іонного обміну або будь-яким іншим підходящим способом з питної води. Використовується як розчинник, є хімічно та фармакологічно індиферентною речовиною [13, 171].

Гідроксипропілметилцелюлози фталат (ГПМЦ фталат, Hypromellose phthalas, Cellulose hydrogen 1,2-benzenebicarboxylate 2-hydroxypropil metil ether). Входить до PhEur, USP NF, BP. Білі або майже білі порошкоподібні пластівці або гранульований порошок без запаху або з легким кислуватим запахом і ледве помітним смаком. Є декількох марок: HP-50, HP- 55, HP-55S. Ми використовували HP-50. Розчинність у суміші ацетону та метанолу або етанолу (1 : 1), у суміші метанолу та дихлорметану (1 : 1), у водних розчинах лугів. Практично не розчиняється у воді й дуже мало – в ацетоні. Нахил природного кута – 37°, густина – 1,82 г/см³, T_{пл.} – 150 °С. ГПМЦ фталат гігроскопічний містить 2–5 % вологи (залежно від температури і вологості повітря) [99, 171].

Гліцерин (гліцерол, Glycerolum, Glycerol, Glycerin). Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP. Триатомний спирт, містить не менше 98,0 % і не більше 101,0 % пропан-1,2,3-тріолу, у перерахунку на безводну речовину. Молекулярна маса – 92,09, T_{пл.} = 17,9 °С, T_{кип.} = 290 °С, показник заломлення – 1,4740. У чистому вигляді безбарвна, прозора, в'язка рідина без запаху, на смак солодкувата, дуже гігроскопічна. Змішується з водою і 96 % етанолом, мало розчиняється в ацетоні, практично не розчиняється в етері, жирних і етерних оліях.

Широко застосовують у фармації як зволожувальний та пом'якшувальний компонент, який також сприяє покращанню проникності шкіри. Спирто-

водно–гліцеринову суміш (1 : 6 : 3) використовують для попереднього розтирання сухих і густих екстрактів для виготовлення екстемпоральних ЛЗ. Рекомендована концентрація – 1–10 % [13, 98, 171].

Димексид (диметилсульфоксид, ДМСО, Dimethylis sulfoxidum). Входить до PhEur, USP, BP, CAS № 67-68-5. Безбарвна прозора рідина або безбарвні кристали без запаху або зі слабким специфічним запахом. $T_{пл.} - 184\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{кип.} - 189\text{ }^{\circ}\text{C}$, густина – 1,11 г/см³. Використовується як АФІ та допоміжна речовина (код АТС М02А Х03 – ЛП місцевої дії у формі аплікацій). Має властивість проникати крізь біологічні мембрани, виявляє протизапальну, знеболювальну, антисептичну та фібринолітичну дію. Має здатність розчиняти речовини різної природи, швидко проникати крізь неушкоджені бар'єри організму та проводити із собою АФІ, також має здатність утворювати асоціати та сполуки домішок [13, 21, 56].

Ізопропілміристан (Isopropylis myristas, 1-Methylethyl tetradecanoate, isopropyl ester of-myristic acid). Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, CAS № 110–27–0. Суміш етерів пропан-2-олу та насичених жирних кислот (міристинової). $T_{кип.} - 140,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, застигає за $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, динамічна в'язкість 5–7 мПа·с за $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Розчиняється в ацетоні, хлороформі, етанолі (95 %), етилацетаті, жирних спиртах, жирах, нелетких оліях, рідких вуглеводнях, практично не розчиняється у гліцерині, гліколях, воді. Є розчинником для різних видів восків, ланоліну.

У фармацевтичній технології використовують як пом'якшувальну речовину, яка легко абсорбується шкірою, та складовий компонент напівтвердих основ, як розчинник багатьох АФІ у засобах для місцевого застосування. Входить до складу кремів (1–10 %), вушних суспензій (0,024 %), вагінальних кремів, мікроемульсій (< 50 %). Використовується як пенетрант для трансдермальних препаратів [13, 99, 171].

Есилон-4 (Polydiethylsiloxane) CAS: 63148-61-8. Олігоетилсилоксанова рідина з четвертим ступенем конденсації. В'язка прозора безбарвна або з жовтуватим відтінком рідина, без запаху [32].

Етанол (96 %) (етанол, Ethanolum per centum, Spiritus aethylicus, Ethanolum, Alcohol). Входить до ДФУ, Ph Eur, USP, ВР. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, що містить $\geq 95,1$ % об./об. ($92,6$ % м/м) і $\leq 96,6$ % об./об. ($95,2$ % м/м) C_2H_6O та воду; має характерний запах та пекучий смак.

У фармації найчастіше використовують як екстрагент для одержання екстракційних фітопрепаратів (настойок, екстрактів тощо), як допоміжна речовину в технологічному процесі різних ЛП: для консервування деяких емульсій (у концентрації 10–12 % від водної фази) [13, 97, 171].

Еудрагіт (CAS 25086-15-1) – співполімер акрилової та метакрилової кислот. У великих концентраціях (50-70 %) володіє потужними плівкоутворювальними властивостями, має волого-, термо- та світлозахисну здатність. У малих концентраціях (5-10 %) володіє адгезійними та структуроутворювальними властивостями, але потребує додаткового введення до складу речовин, які будуть підсилювати адгезійні властивості (ПВП, ПВС, ПВА тощо) [32].

Карбопол 940 (Sodium Carbomer, Carbopol) (USP). Білий дрібнодисперсний порошок. Високомолекулярний полімер акрилової кислоти. Містить від 56 до 68 % карбоксильних груп у перерахунку на суху речовину. Гігроскопічний. Гелеутворювач, який використовується для регулювання в'язкості кремів і гелів, стабілізатора емульсій, біологічно не активний, не вступає у взаємодію з іншими компонентами та зі шкірою, стабілізує суміші вода / спирт у співвідношенні 70 : 30, не токсичний [171].

Ланолін (Adeps Lanae, Lanolin, Woolfar, Anhydrous lanolin). Входить до PhEur, USP, ВР, CAS № 8006–54–0. Воскоподібна речовина вовни овець, яка була очищена знебарвлена та дезодорована. Густи в'язка маса коричнево-жовтого кольору зі специфічним запахом. Погано розчиняється у воді, етанолі, добре – в етері, бензолі, хлороформі, частково – в ацетоні. $T_{пл}$ – 36–40 °С, щільність за 20 °С – 1,07 г/см³, рН – 6–8. У фармацевтичній практиці використовують ланолін безводний, водний, гідрогенізований, етерифікований спиртами,

конденсований із закисом етилену, з високим вмістом холестерину та інші модифікації, найчастіше як емульгатор [13].

Олеїнова кислота (Oleic acid). Входить до CAS №112-80-1. Масляниста безбарвна рідина без запаху, інколи має жовтуватий відтінок. Належить до мононенасичених жирних кислот і з-поміж них є найбільш поширеною в природі, особливо в рослинних оліях (оливковій, пальмовій, соняшниковій) і жирах тваринного походження. Молярна маса – 282,4614 г / моль, густина – 0,895 г/мл, $T_{пл.}$ – 13–14 °С, $T_{кип.}$ – 360 °С. Не розчиняється у воді, розчиняється в етанолі. Має широку сферу застосування в медицині і фармації.

Повідон (полівінілпіролідон) (Povidonum, Povidone). Входить до ДФУ, PhEur, ВР, USP, JP. Синтетичний полімер, утворений лінійними 1-вініл-2-піролідоновими групами, від ступеня полімеризації яких залежить молекулярна маса. Насипна щільність – 0,29–0,39 г/см³, коефіцієнт щільності – 0,39–0,54 г/см³, справжня щільність – 1,180 г/см³, сипкість 16–20 г/с [13, 171].

Порошок білий або жовтувато-білий, аморфний, зі специфічним запахом, гігроскопічний, термопластичний, легко розчиняється у воді та деяких органічних розчинниках: метанолі, етанолі, фенолі, поліетиленгліколі, тощо. Водні розчини полівінілпіролідону мають слабкокіслу реакцію (рН 5,0). Сумісний із поліспиртами, простими та складними естерами, амідами, гліцеридами, ланоліном, рициновою олією, природними смолами і камеддю, целюлозою та її похідними, силіконами. Використовується як носій АФІ, стабілізатор, пролонгатор, сольобілізатор, диспергатора, плівкоутворювач, для прискорення всмоктування АФІ.

Залежно від концентрації водний розчин ПВП має гелеву структуру різної в'язкості та використовується у виробництві аерозолів, мазей, очних, дерматологічних, стоматологічних лікарських плівок, суспензій [56].

Поліетиленгліколь (макрогол, Polyethylene glycol, Macrogols) (ПЕГ-400), поліетиленоксид–400 (Polyethylene Oxide). Входить до ДФУ, ВР, PhEur, JP, CAS № 25322–68–3. Неіонний гомополімерний етиленоксид, представлений формулою $(CH_2-CH_2O)_n$, де n – середнє число оксіетиленових груп. Може мати

до 3 % діоксиду кремнію. ПЕГ–400 – низькомолекулярний клас поліетиленгліколю, прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна рідина зі слабким запахом аміаку. Щільність – 1,3 г/см³; $T_{пл.} = 65–70\text{ }^{\circ}\text{C}$; вміст води < 1 %. Гігроскопічний, розчиняється у воді, ацетоні, спиртах, бензолі, гліцерині та ароматичних вуглеводах; несумісний із сильними окисниками. Має високу розчинювальну здатність щодо речовин як гідрофільного, так і гідрофобного характеру [97].

Зберігають у герметичних контейнерах у прохолодному сухому місці. Високі температури можуть призвести до зниження в'язкості. Має добрі адгезивні властивості [56].

Виконує функції гелеутворювача, загущувача, стабілізатора, емульгатора. У фармацевтичній промисловості використовують для виготовлення таблеток, супозиторіїв, мазей та інших лікувальних і профілактичних засобів [97].

Полівініловий спирт (ПВС, Polyvinil alcohol, PVA) (USP, PhEur, CAS № 9002–89–5). Синтетичний водорозчинний полімер аліфатичного ряду, що має гідроксильні групи і належить до полімерів і співполімерів вінілацетату. Білий кристалічний порошок, розчиняється під час нагрівання у воді та інших полярних розчинниках [98, 171].

У фармацевтичній промисловості ПВС застосовують як дезінтоксикатор, емульгатор, загущувач і стабілізатор суспензій, пролонгатор дії АФІ, в ЛЗ з контрольованим вивільненням АФІ, в трансдермальних ЛЗ у концентрації від 0,5 до 30 %.

Поліакриламід (Polyacrylamide). Білий гранульований порошок. Швидко розчиняється у воді, майже не розчиняється в органічних розчинниках. Гелеутворювач, який використовується у технології кремів, гелів, мазей [32].

Полісилоксани (CAS: 9011-19-2). Високомолекулярні кремнійорганічні сполуки. Прозорі безбарвні в'язкі рідини, гідрофобні [32].

Пропіленгліколь (1,2-пропандіол, Propylenglycolum) (ДФУ, USP, ВР, JP, Ph Eur, CAS № 57–55–6). Двоатомний спирт аліфатичного ряду. $T_{пл.} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{кип.} = 187,4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Безбарвна із солодким смаком густа рідина, добре змішується

з водою, етиловим, бензиловим спиртами, змішується з більшістю органічних розчинників (ацетоном, хлороформом тощо), погано розчиняється в етері (1 : 6), петролейному етері, бензолі, не змішується з жирними оліями. У фармації використовують як розчинник багатьох нерозчинних у воді АФІ, запобігає висиханню водної фази в мазях, гелях, кремах о/в, пом'якшує консистенцію полімерних плівок, сприяє всмоктуванню багатьох АФІ. Має стабілізуючі, осмотичні, антиоксидантні та дещо консервуючі властивості [13, 99].

Спирт ізопропіловий (Alcohol isopropylicus, Isopropanol, Propan-2-ol) (ДФУ, PhEur, ВР, USP, JP, CAS № 67-63-0). Безбарвна летка легкозаймиста рідина з характерним спиртовим запахом, що нагадує суміш етанолу та ацетону, має гіркуватий смак. Змішується з бензолом, хлороформом, етанолом (95 %), етером, гліцерином і водою, розчиняється в ацетоні, не розчиняється у розчинах солей. $T_{\text{кип.}}$ – 82,4 °С, вміст води – 0,1–13 %, показник заломлення $n_{D20} = 1,3776$, питома вага – 0,786; динамічна в'язкість – 2,43 мПа•с при 20 °С [13].

Використовують у фармації здебільшого як розчинник, завжди лише зовнішньо. Володіє антибактеріальними властивостями.

Полісорбат 80 (PhEur, USP, CAS № 9005–65–6). Синтезується з поліоксіетильованого сорбітану та олеїнової кислоти. Розчиняється в етанолі та воді, не розчиняється в мінеральній та жирних оліях.

Показники якості: кислотне число – 2,0 %, гідроксильне число – 65-80, вміст води – 3,0, точка омилення – 45–104, поверхневий натяг – 42,5, питома вага – 1,08, гідрофільно-ліпофільний баланс – 15,0, в'язкість – 425 мПа•с.

Належить до неіоногенних поверхнево-активних речовин. Являє собою в'язку рідину бурштинового / золотистого кольору. Використовують як емульгатор у харчовій промисловості, фармації, косметології; окрім того, як диспергатор, солюбілізатор, стабілізатор [99, 171].

Трометамол (Trometamolum). Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді Р, помірно розчинний в етанолі (96 %) Р, дуже мало розчинний в етилацетаті Р [13].

Цетеариловий спирт. Біла або блідо-жовта воскова маса, пластинки, пластівці або гранули. Практично не розчиняється у воді, розчиняється в етанолі (96 %) і бензині. Розплавлюючись, змішується з жирними оліями, рідким парафіном, ланоліном [99, 171].

2.2.3 Характеристика допоміжних матеріалів

Бавовна водонепроникна. Розмір 30 см х 2,5 м, товщина 0,1 мм. Тканина білого кольору, яка на 100 % складається з бавовни та має водонепроникні властивості.

Бавовна. Розмір 100 х 100 см, товщина 50 мкм. Колір білий. Склад: 90 % – бавовна, 10 % – еластан [32].

Поліетилентерепфталатна плівка, прозора безбарвна товщиною 50 мкм. Стійка до дії киплячої води, мінеральних кислот, органічних рідин, сонячного світла; середньостійка – до лугів та ультрафіолетових променів, розчиняється у фенолах та сульфатній кислоті. Рекомендований температурний діапазон експлуатації від – 65 до + 155 °С [32].

Антиадгезійний силіконізований папір. Папір білого кольору, антиадгезійне покриття одностороннє, товщина матеріалу 30 мкм, товщина покриття від 0,3 до 2,0 г/м² [32].

2.3 Методи дослідження

Визначення і контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей зразків (колір і запах) проводили за візуальним і органолептичним методами згідно з ДФУ 2.0 (п. 2.2.3) [13].

Важкі метали. Не більше 0,001 % ДФУ2.0 (п. 2.4.8, метод А) [13].

В'язкість. Визначення в'язкості пластирних мас проводили згідно з ДФУ 2.0. Т. 1 (2.2.8) [13].

Мікроскопічні дослідження. Кристалографічні дослідження екстрактів сухих верби білої кори, шавлії лікарської листя та кверцетину, а також експериментальних зразків розробленого трансдермального пластиру проводили за допомогою мікроскопа Granum та фотодокументування відеокамерою Tourcam UCMOS із системою виводу зображення на монітор комп'ютера (за збільшення у 400 разів).

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу визначали за ДФУ 2.0 (п. 2.9.5). За загальними фармакопейними вимогами до твердих дозованих ЛЗ, припустиме відхилення маси окремої дози не має перевищувати $\pm 5\%$ від значення, наведеного на упаковці [13].

Однорідність дозованих одиниць визначали за ДФУ, 2.0. Т. 1 (2.9.40) [13].

Однорідність вмісту проводили за методикою ДФУ, 2.0. Т. 1 (2.9.6) [13].

Розчинення. Випробовування проводили за статтею «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» (ДФУ 2.0, 2.9.4) [13].

Втрата в масі при висушуванні (ДФУ 2.0, т. 2, п. 2.2.32) [13]. Для визначення втрати в масі під час висушування зважують смужку пластиру розміром 5 см^2 та висушують за температури $40\text{ }^\circ\text{C}$ і знову зважують. Втрату в масі у відсотках визначають за формулою:

$$X (\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100, \quad (2.1)$$

де X – втрата в масі під час висушування, %;

m_1 – маса опорного покриття та пластирної маси, г;

m_2 – маса пластиру після висушування, г.

pH 10 % водної витяжки зразка пластира визначали потенціометрично за методикою ДФУ 2.0 (2.2.3) на рН-метрі 150 МИ [13].

Осмотичні властивості експериментальних зразків пластирних мас вивчали в досліді *in vitro* методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Наважку пластирної маси розробленого трансдермального пластиру (близько 10,0 г) наносили рівномірним шаром на поверхню мембрани (інертний

пористий целюлозний матеріал Suprophan, Type 150 pm), поміщали внутрішню ємність разом із досліджуваним зразком у діалізаторну камеру з розрахованою кількістю води [57, 61]. Вивільнення проводили за температури $(37 \pm 1,0) ^\circ\text{C}$. Вимірювання маси внутрішньої ємності проводили через рівні проміжки часу (1 год) до встановлення постійної незмінної маси на п'яти паралельних визначеннях.

Концентрацію отриманих проб (г/мл) обчислювали за формулою, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, отриманих під час будівництва графіка:

$$C = \frac{A \times C_{ст.} \times b}{A_{ст.}}, \quad (2.2)$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{ст.}$ – оптична густина стандартного розчину;

$C_{ст.}$ – концентрація стандартного розчину, г/мл;

b – розведення.

Масу матриці пластиру визначали за методикою: трансдермальний пластир звільняли від захисної плівки, вирізали 5 смужок і зважували їх всі разом на аналітичних вагах з точністю до 0,01 г. Зважені смужки обробляли у порцеляновій чашці 95 % етанолом до повного видалення лікарської маси. Після цього опорний покривний шар висушували та зважували.

Масу матриці розробленого трансдермального пластиру (г), у перерахунку на 1 м^2 , обчислювали за формулою:

$$M (\%) = \frac{m_1 - m_2}{5} \times 2000, \quad (2.3)$$

де M – кількість матриці на 1 м^2 , г;

m_1 – середня маса 5 пластирів (маса матриці та маса опорного покривного шару), г;

m_2 – середня маса опорного покривного шару 5 пластирів, г;

Методики ідентифікації основних БАР пластиру.

Методика ідентифікації саліцину.

Випробовуваний розчин а. 0,25 см² досліджуваного зразка збовтують з 5 мл води, додають 5 мл метанолу і перемішують. До 5 мл отриманого розчину додають 1 мл розчину 50 г/л натрію карбонату безводного, нагрівають на водяній бані за температури близько 60 °С протягом 10 хв і охолоджують.

Випробовуваний розчин б. 0,015 г сухого екстракту кори *Salix alba* L. розчиняють у 5 мл води, додають 5 мл метанолу і перемішують. До 5 мл отриманого розчину додають 1 мл розчину 50 г/л натрію карбонату безводного, нагрівають на водяній бані за температури близько 60 °С протягом 10 хв і охолоджують.

Розчин порівняння. 2 мг саліцину і 2 мг хлорогенової кислоти розчиняють в 1 мл метанолу.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю F₂₅₄ (25 мкм).

Рухома фаза: вода Р – метанол Р – етилацетат Р (8 : 15 : 77).

Об'єм проби, що наноситься – 10 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза – 15 см від лінії старту.

Висушування: у потоці теплого повітря.

Виявлення: обробляють сумішшю сірчана кислота – метанол (5 : 95), нагрівають за температури 100–105 °С протягом 5 хв і переглядають у денному світлі.

Методика ідентифікації речовин флавоноїдної природи.

Випробовуваний розчин а. 0,25 см² досліджуваного пластиру розчиняють у 5 мл води, додають 5 мл метанолу і перемішують.

Випробовуваний розчин б. 2,5 мг сухого екстракту кори *Salvia officinalis* L., 7,5 мг сухого екстракту кори *Salix alba* L. і 7,5 мг кверцетину розчиняють у 5 мл води, додають 5 мл метанолу і перемішують.

Розчин порівняння. 5,0 мг лютеоліну Р, 5,0 мг рутину Р, 5,0 мг кверцетину Р і 5,0 мг хлорогенової кислоти Р розчиняють у 5 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю F₂₅₄ (25 мкм).

Рухома фаза: *n*-бутанол *P* – кислота оцтова льодяна *P* – вода *P* (4 : 1 : 2).

Об'єм проби, що наноситься – 10 мкл, смугами 10 мм.

Відстань, що має пройти рухома фаза – 13 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку обприскують борно-цитратним реактивом, нагрівають за температури від 100 до 105 °С протягом 3 хв і відразу переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 і 366 нм.

Приготування борно-цитратного реактиву: 0,5 г борної кислоти і 0,5 г лимонної кислоти розчиняють у 20 мл метанолу.

Методики кількісного визначення основних БАР пластиру.

Методика кількісного визначення суми речовин флавоноїдної природи.

Випробовуваний розчин. У мірну колбу місткістю 25 мл вносять 1 см² досліджуваного пластиру, збовтують з водою впродовж 10 хв і доводять розчин тим самим розчинником до мітки. Отриманий розчин фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату. 5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 25 мл, додають 2 мл реактиву алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Компенсаційний розчин. 5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 25 мл і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Розчин порівняння. Близько 0,025 г (точна наважка) ФСЗ лютеоліну вносять у мірну колбу ємністю 100 мл, розчиняють у метанолі, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують. 1 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу ємністю 25 мл, додають 2 мл реактиву алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Компенсаційний розчин. 1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 25 мл і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Оптичну густину досліджуваного розчину і розчину порівняння вимірюють на спектрофотометрі за довжини хвилі 396 нм.

Вміст суми речовин флавоноїдної природи, у перерахунку на лютеолін, у відсотках (X) обчислювали методом стандарту за формулою:

$$X, \% = \frac{A \cdot m_{ст} \cdot 25 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 1000}{A_{ст} \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5}, \quad (2.4)$$

де A – оптична густина розчину, що досліджувався;

$A_{ст}$ – оптична густина розчину порівняння;

$m_{ст}$ – маса наважки ФСЗ лютеоліну;

25 і 100 – об'єми розведення, мл.

Методика кількісного визначення кверцетину.

Випробовуваний розчин. 1 см² досліджуваного пластиру кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50 мл, збовтують з 15 мл 96 % етанолу, доводять до позначки тим же розчинником та перемішують. Отриманий розчин фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату. 1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 2 мл реактиву алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Компенсаційний розчин. 1 мл отриманого випробовуваного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Приготування розчину порівняння. 0,050 г СЗ кверцетину розчиняють у 96 % спирті етиловому і доводять об'єм тим самим розчинником до 100 мл. 1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 2 мл реактиву алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Компенсаційний розчин. 1 мл вихідного розчину порівняння поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину 5 % розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі.

Оптичну густина випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють через 30 хв після приготування на спектрофотометрі за довжини хвилі 430 нм відносно компенсаційних розчинів.

Вміст кверцетину, у грамах, у 100,0 г пластирної маси обчислюють за формулою:

$$x, \text{ г} = \frac{A_1 \cdot 25,0 \cdot 25,0 \cdot m_0 \cdot 1,0 \cdot 1 \cdot 1000}{A_0 \cdot 0,5 \cdot 1,0 \cdot 100,0 \cdot 25,0}, \quad (2.5)$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 430 нм;

A_0 – оптична густина розчину порівняння СЗ кверцетину за довжини хвилі 430 нм;

m_0 – маса наважки СЗ кверцетину, г.

Розчинення. Випробовування проводили за статтею «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів»» (ДФУ 2.0, 2.9.4) [13].

Для визначення часу розчинення, по 1,0x1,0 см досліджуваного пластиру поміщали в 500 мл середовища розчинення (вода), попередньо нагрітого до температури $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ і відбирали проби кожні 10 хв упродовж 60 хв. Випробування проводили з використанням приладу з лопаттю (Pharma Test RTDT 70, Німеччина), швидкість обертання якого складала 100 об / хв [13].

Розраховували кількість суми поліфенольних сполук, у мг, в перерахунку на хлорогенову кислоту за формулою:

$$x, \text{ мг} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 500 \cdot 1,0 \cdot 1000}{A_0 \cdot 100,0 \cdot 50,0}, \quad (2.6)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння за довжини хвилі 271 нм;

m_0 – маса наважки СЗ хлорогенової кислоти, г.

Методика проведення тесту «Розчинення для трансдермальних пластирів». Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці (2.2.25, метод стандарту).

Середовище розчинення: вода, 500 мл.

Обладнання: прилад з лопаттю, швидкість обертання – 100 об/хв.

Час розчинення: 40 хв.

Випробовуваний розчин: у середовище розчинення поміщають пластир розміром 1,0x1,0 см. Використовують фільтрат.

Розчин порівняння: готують розчин ФСЗ хлорогенової кислоти у воді з концентрацією хлорогенової кислоти 0,001 %.

Компенсаційний розчин: вода.

Оптичну густина випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 271 нм відносно компенсаційного розчину.

Нормування: не менше 75 % від номінальної кількості суми речовин поліфенольної будови у перерахунку на хлорогенову кислоту.

Мікробіологічну чистоту трансдермального пластиру визначали за методикою, наведеною в загальній статті «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів і субстанцій для фармацевтичного застосування» (ДФУ 2.6, 5.1.4) [13]. Під час підготовки до проведення випробувань та власне випробувань використовували середовища, рекомендовані ДФУ: для підготовки тест-штамів бактерій та тест-штамів грибів – соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний бульйони відповідно; для визначення ТАМС та ТУМС – соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний бульйони відповідно; для випробування на окремі види мікроорганізмів *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* – манітно-сольовий та цетримідний агари відповідно.

Згідно із вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ та придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин. Контролем у визначенні ростових якостей середовища було стандартне середовище з гарантованими ростовими властивостями, на якому правильно виявляється кількісне та якісне зростання мікроорганізмів (морфологія колоній). Перед початком досліджень проводили перевірку ростових властивостей живильних

середовищ. Живильні середовища відповідали за ростовими властивостями та витримували випробування на стерильність, а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Для контролю умов випробування проводили негативний контрольний дослід, використовуючи обраний розчинник (буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0) замість випробовуваного зразка. Зростання мікроорганізмів не спостерігалось. Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин полягає у порівнянні результатів підрахунку числа тест-мікроорганізмів, отриманих у присутності випробовуваного препарату, і на контрольних висіваннях. Живильні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідних тест-штамів мікроорганізмів ($10\text{-}10^2$ КУО/мл): *S. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231, *As. brasiliensis* ATCC 16404. Для тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів, які вирощували кожний окремо на відповідному живильному середовищі. Для приготування робочих суспензій тест-мікроорганізмів використовували буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0, досягаючи відповідного навантаження ($10\text{-}10^2$ КУО/мл) методом послідовних кратних розведень. Використовували по дві чашки Петрі для кожного тест-штаму, інкубували чашки за таких умов: бактерії – 30-35 °С, 18–24 год, гриби – 20-25 °С, 48–72 год (*C. albicans*), 120–178 год (*A. brasiliensis*); підраховували число колоній тест-штамів, обчислювали середнє арифметичне значення числа колоній та визначали число КУО в 1 зразку. За результатом перевірки метод поверхневого висівання з використанням типового нейтралізувального розчинника придатний для визначення кількості мікроорганізмів у зразках (у присутності та за відсутності випробовуваного зразка результати відрізняються не більш ніж в 1,2 разу, що відповідає критерію прийнятності).

Для випробовування мікробіологічної чистоти пластиру використовували метод поверхневого висівання у чашки Петрі із соєво-казеїновим (для ТАМС) та Сабуро-декстрозним (для ТУМС) агаром. Готували випробовуваний зразок, використовуючи методику, придатність якої була доведена. Для випробування використовували 10 пластирів, які звільняли від захисного покриття та поміщали у стерильні пластикові лотки клейкою поверхнею догори. Покривали клейку поверхню стерильною марлею для запобігання злипанню та переносили пластири у буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7.0 з інактиватором – полісорбатом-80, струшували протягом 30 хв.

Для кожного розведення зразка готували по 2 чашки Петрі з кожним живильним середовищем. Чашки із соєво-казеїновим агаром інкубували за температури 30-35 °С протягом 3–5 діб, чашки із Сабуро-декстрозним агаром інкубували за температури 20–25 °С протягом 5–7 діб. Для кожного живильного середовища обчислювали середнє арифметичне значення числа колоній та визначали число КУО в 1 пластирі.

Вивчення протизапальної активності проводили на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННІПФ) НФаУ.

Фармакологічні дослідження проведено на 60 статевозрілих щурах самцях з масою тіла 160-180 г. Дизайн дослідження полягав у формуванні 6 груп по 6 тварин у кожній: 1 – позитивний контроль (ПК) – неліковані тварини з відтвореною патологією; 2, 3, 4, 5, 6 – тварини, яким на тлі патології застосовували об'єкти № 1, 2, 3, 4, 5 відповідно.

Трансдермальні пластири під шифрами № 1-5 наносили на ушкоджену лапу за 1 год до введення флогогену в емпіричній дозі 250 мг/кг. Ефективність застосування зразків оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці через 1, 2, 3, 4 та 5 год порівняно з тваринами групи КП та препаратами порівняння.

Результати подавали як різницю об'ємів стопи в момент виміру та їх вихідного значення у мл. Об'єм стопи визначали за допомогою плетізометра (PanLabLE7500, Spain). Для інтегральної оцінки ефективності застосування

досліджуваних об'єктів за такої патології визначали показник їх антиексудативної активності (АЕА, %) за формулою:

$$АЕА = \frac{\Delta V_{к} - \Delta V_{д}}{\Delta V_{к}} \times 100 \%, \quad (2.6)$$

де АЕА – антиексудативна активність, показник пригнічення розвитку набряку у дослідних тварин порівняно з тваринами групи КП, %.

$\Delta V_{д}$ і $\Delta V_{кп}$ – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої стопи у досліді і в контролі відповідно, мл.

Реактиви, які використовували під час проведення фізико-хімічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень, відповідали вимогам ДФУ [13].

Статистичну обробку результатів експериментальних даних проводили відповідно до вимог статей ДФУ 5.3. «Статистичний аналіз біологічних випробувань та кількісних визначень», 5.3.N. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [13, 23].

Висновки до розділу 2

1. Розроблено дизайн проведення досліджень стосовно наукового й експериментального обґрунтування складу і технології виготовлення трансдермального пластиру протизапальної дії.

2. Наведено стислу характеристику об'єктів дослідження: активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин і допоміжних матеріалів, що використовувались під час проведення досліджень.

3. Наведено та опрацьовано методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень, що були застосовані у фармацевтичній розробці трансдермального пластиру та дозволяють отримати повні і достовірні результати.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

3.1 Маркетинговий аналіз асортименту трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку України

Ми дослідили асортимент трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку України станом на 01.01.2023 р., їх фармакотерапевтичну дію та застосування.

Аналіз асортименту пластирів проводився згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС ВООЗ [14]. Джерелами інформації були Компендіум 2023 – лікарські препарати та Державний реєстр лікарських засобів України [14, 21].

Асортимент пластирів, присутніх на вітчизняному фармацевтичному ринку, виробник, країна-виробник та властивості наведено в додатку А.

Отже, як видно з даних табл. 3.1 (Додаток Б), загалом на вітчизняному фармацевтичному ринку асортимент пластирів представлений 138 найменуваннями 27 виробників, 11 з яких є вітчизняними. Розподіл трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку за компаніями, країнами-виробниками, призначенням та типом основи наведений на рис. 3.1–3.5.

За результатами, наведеними на рис. 3.2, на фармацевтичному ринку України переважають вітчизняні виробники трансдермальних пластирів (30,43 %).

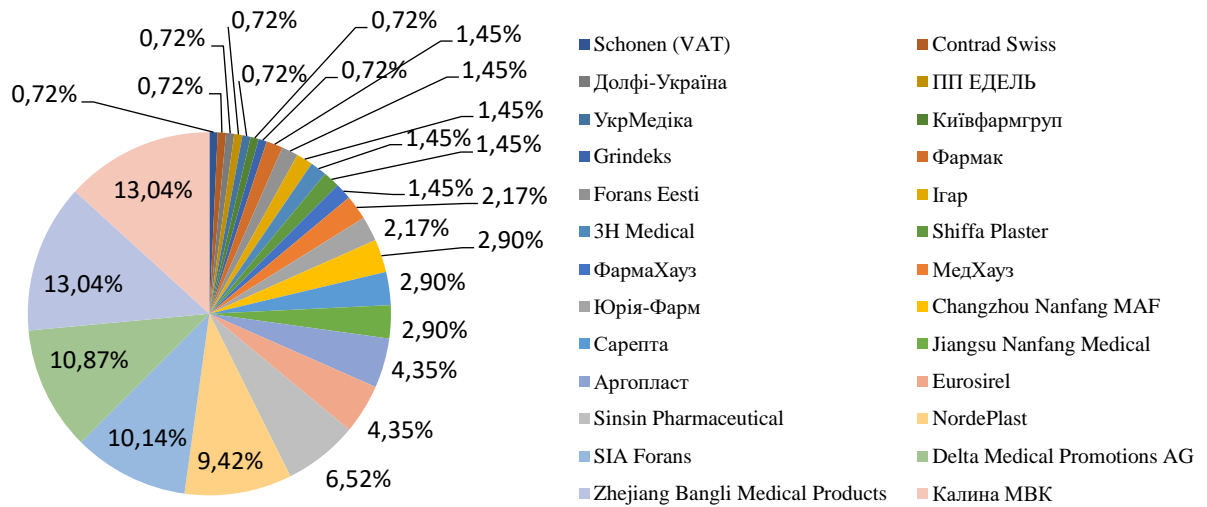


Рис. 3.1 Розподіл трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку за компаніями-виробниками

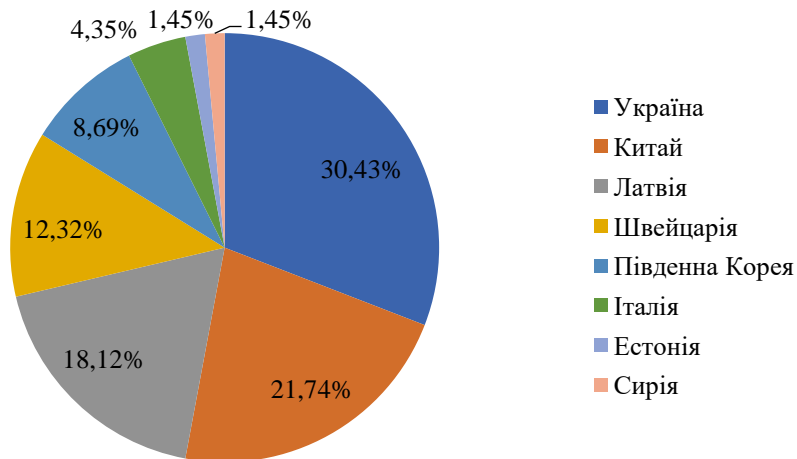


Рис. 3.2 Розподіл трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку за країнами-виробниками

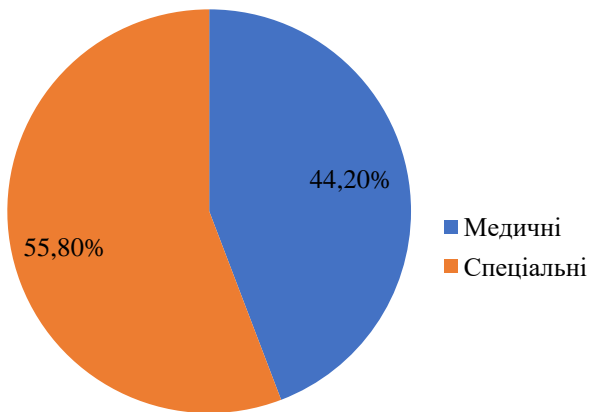


Рис. 3.3 Розподіл трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку за призначенням (медичні, спеціальні)

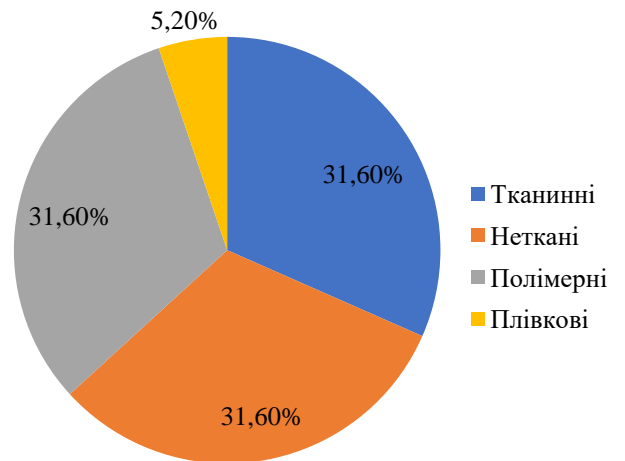


Рис. 3.4 Розподіл трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку медичних пластирів за характером основи

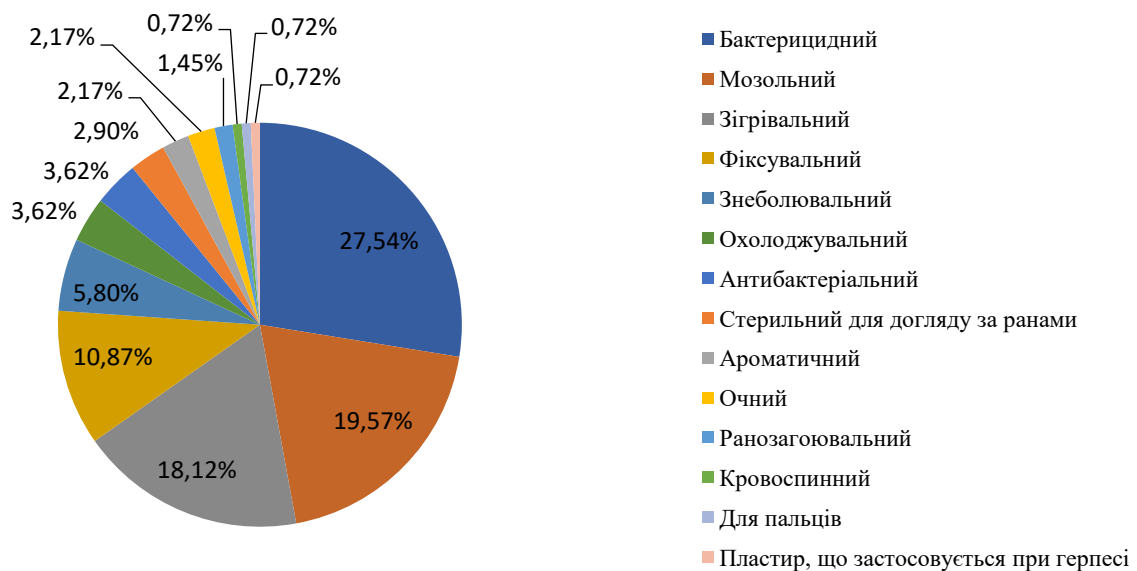


Рис. 3.5 Розподіл трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку пластирів за призначенням

Як видно з рис. 3.3, на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено 55,8 % спеціальних трансдермальних пластирів та 44, 2 % – медичних; з них на тканинній, нетканій та полімерній основах – по 31,60 %, на плівковій – 5,12 % (рис. 3.4); за напрямом дії чи функцією пластирі поділяються на бактеріцидні, фіксувальні, ранозагоювальні, антибактеріальні, мозольні, охолоджувальні, зігрівальні, ароматичні, стерильні (для догляду за ранами), знеболювальні, очні, кровоспинні, для пальців та пластир, що застосовується для лікування герпесу (рис. 3.5).

Вітчизняний ринок трансдермальних терапевтичних систем представлений лише 10 найменуваннями (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Аналіз фармацевтичного ринку трансдермальних терапевтичних систем в Україні

Комерційна назва	МНН	Фармакотерапевтична група	Виробник	Країна
1	2	3	4	5
Олфен	Диклофенак натрію	Нестероїдні протизапальні засоби	Merkle GmbH	Німеччина
Нікоретте	Нікотин	Засоби, що застосовуються у разі нікотинової залежності	LTS Lohmann Therapie-Systeme AG	Німеччина
Ніквітин	Нікотин	Засоби, що застосовуються у разі нікотинової залежності	GlaxoSmith Kline Dungarvan Limited	Ірландія
Евра	Норелгестромін, етинілестрадіол	Гормональні контрацептиви для системного застосування	LTS Lohmann Therapie – Systeme AG, Janssen Pharmaceutica NV	Німеччина, Бельгія
Аплік	Етинілестрадіол, гестоден	Гормональні контрацептиви для системного застосування	Bayer AG	Німеччина
Фентавера	Фентаніл	Аналгетики, опіоїди	Acino Pharma AG	Швейцарія
Естрамон 50	Естрадіол	Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують для лікування патології статевої сфери	Sandoz	Німеччина

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Дюрогезик	Фентаніл	Аналгетики, опіоїди	Janssen Pharmaceutica NV	Бельгія
Фентаніл М Сандоз	Фентаніл	Анальгетики, опіоїди	Sandoz	Німеччина
Нікотинелл	Нікотин	Засоби, що застосову- ються у разі нікотино- вої залежності	Novartis	Швейцарія

Як видно з даних табл. 3.2, 5 пластирів виготовлені в Німеччині, 2 – у Швейцарії та по 1 – в Німеччині/Бельгії, Ірландії і Бельгії. За фармакотерапевтичною групою переважають засоби, що застосовуються у разі нікотинової залежності (3 позиції), діючою речовиною у яких є нікотин, та опіоїдні анальгетики (3 позиції) з фентанілом. ТТС, що застосовуються як гормональні контрацептиви (2 позиції), містять комбінації етинілестрадіолу з норелгестроміном та гестоденом. Також ТТС з препаратом статевих гормонів, який застосовується для лікування патології статевої сфери (1 позиція) з естрадіолом. До складу ТТС з нестероїдними протизапальними засобами (1 позиція) входить диклофенак натрію. Однак ТТС протизапальної дії на основі АФІ природного походження не виявлено.

На світовому ринку зареєстровано понад 100 найменувань ЛЗ у формі ТТС, усі вони відносяться до ТТС першого покоління, що мають або матричну, або мембранну структуру [34, 35, 157, 163]. Деякі з них наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Огляд асортименту трансдермальних терапевтичних систем
на світовому фармацевтичному ринку**

Комерційна назва	МНН	Фармакотерапевтична група	Компанія- виробник	Країна- виробник
1	2	3	4	5
Secuado	Азенапін	Атиповий анти- психотик	Noven Pharma- ceuticals Inc.	США
Buvalor	Бупренорфін	Наркотичні анальге- тики, опіоїди	MundiPharma A.G.	Швейцарія
Artho-Touch	Кетопрофен	Нестероїдні протиза- пальні засоби	Sparsha Pharma	Індія

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
NuPatch	Диклофенак натрію	Нестероїдні протизапальні засоби	Zydus Cadila	Індія
Silvia	Фітоестрогени	Природні нестероїдні сполуки з естрогеноподібною дією	AltaCare	Італія
Nitroglycerin Transdermal System	Нітрогліцерин	Периферичні вазодилататори, нітрати	Zydus Pharmaceuticals	Індія
Transtec	Бупренорфін	Наркотичні анальгетики, опіоїди	MundiPharma A.G.	Швейцарія
Fentanyl MTX Patch	Фентаніл	Наркотичні анальгетики, опіоїди	Sandoz	Німеччина
Nicorette	Нікотин	Засоби, що застосовуються у разі нікотинової залежності	LTS Lohmann Therapie-Systeme AG	Німеччина
Evra	Норелгестромін, Етинілестрадіол	Гормональні контрацептиви для системного застосування	LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Janssen Pharmaceutica NV	Німеччина, Бельгія
MuTrans	Бупренорфін	Наркотичні анальгетики, опіоїди	Healthcare Pvt. Ltd.	
Vue-Touch	Бупренорфін	Наркотичні анальгетики, опіоїди	Sparsha Pharma	Індія
NiQuitin	Нікотин	Засоби, що застосовуються у разі нікотинової залежності	HealthWise	США
Estalis	Норетістерон, естрадіол	Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують у разі патології статевої сфери	Novartis	Швейцарія
Trivacin	Ривастигмін	Антихолінестеразні засоби	Berlin-chemie	Німеччина
Practi-nitroglycerin Patch	Нітрогліцерин	Периферичні вазодилататори, нітрати	Wallcur	США
Zeldinac	Диклофенак натрію	Нестероїдні протизапальні засоби	Kachhela Medex Pvt. Ltd.	Індія
Nitroderm TTS	Нітрогліцерин	Периферичні вазодилататори, нітрати	Novartis	Швейцарія
Norspan	Бупренорфін	Наркотичні анальгетики, опіоїди	MundiPharma A.G.	Швейцарія
Lidocaine Patch	Лідокаїн	Місцевий анестетик, протиаритмічний препарат	Watson	США
Sancuso	Гранісетрон	Протиблювотний засіб, антагоніст серотонінових рецепторів	ProStrakan Pharma GmbH	Німеччина

За даними табл. 3.3, лідирують на світовому ринку США, Німеччина та Швейцарія – по 5, Індія – 4, Італія та Бельгія – по 1 позиції. Розподіл ринку за фармакотерапевтичними групами показує, що переважають опіюїдні аналгетики – 6 препаратів, НПЗЗ та нітрати – по 3 позиції. Два представника мають засоби, що застосовуються у разі нікотинової залежності. По одному представнику мають групи антипсихотики, М-холіноблокатори, антихолінергічні засоби, антагоністи серотонінових рецепторів, місцеві анестетики, природні нестероїдні сполуки з естрогеноподібною дією, гормональні контрацептиви для системного застосування та гормони статевих залоз і препарати, які застосовують для лікування патології статевої сфери.

Отже, за результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що розроблення нових оригінальних ЛЗ у формі ТТС дозволить розширити асортимент вітчизняних препаратів цієї категорії.

3.2 Дослідження з розроблення складу лікарського шару трансдермального пластиру

3.2.1 Вхідний контроль екстрактів сухих верби білої кори та шавлії лікарської листя

Екстракти сухі (1 : 2) верби білої кори та шавлії лікарської листя були отримані співробітниками кафедри фармакогнозії НФаУ. Вхідний контроль на них базувався на вимогах загальної статті ДФУ «Екстракти» [13, 58, 121, 135, 136].

Для визначення оптимального способу розроблення матриці пластира, ми дослідили розчинність екстрактів сухих верби білої кори та шавлії лікарської листя у розчинниках, які нас цікавили в технології отримання трансдермального пластиру (у воді очищеній, етанолі 96 %, ПС та гліцерині) (табл. 3.4).

Результати вивчення розчинності екстракту сухого верби білої кори

Розчинник	Результат розчинності
Вода очищена	Розчинний
Етанол 96 %	Практично не розчинний
Гліцерин	Розчинний
Ізопропіловий спирт	Розчинний

Як видно з даних, наведених у табл. 3.4, екстракт сухий верби білої кори розчинний у воді очищеній, гліцерині, спирті ізопропіловому, практично не розчинний в етанолі 95 %.

Органолептичні і фізико-хімічні показники: опис, ідентифікація, втрата в масі під час висушування, рН, вміст важких металів, кількісне визначення в одержаному екстракті (табл. 3.5) нами було визначено за загальновідомими методиками згідно з ДФУ [13], описаними в розд. 2.

Таблиця 3.5

Вхідний контроль на верби білої кори екстракт сухий

Показники	Характеристика та допустимі межі показника якості	Значення показників
1	2	3
Опис	Порошок жовтувато-коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність агломератів частинок	Відповідає
Ідентифікація: <i>флавоноїди</i>	На хроматограмі випробовуваного і розчину порівняння має бути жовтувато-коричнева (лютеолін) зона, що флуоресціює.	Відповідає
<i>саліцин</i>	На хроматограмі випробовуваного і розчину порівняння має бути червонувато-фіолетова (саліцин) зона, що флуоресціює. Можуть спостерігатись й інші зони	Відповідає
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %	Відповідає
Важкі метали	Не більше 0,01 %	Відповідає

Продовження табл. 3.5

1	2	3
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС. Критерій прийнятності: не більше 10^5 КУО / г. Загальне число дріжджових та пліснявих грибів, ТУМС. Критерій прийнятності: не більше 10^4 КУО / г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1,0 г препарату	Відповідає
Кількісне визначення	Вміст суми флавоноїдів у 1,0 г сухого екстракту, в перерахунку на лютеолін, має бути не менше 1,5 % (абсорбційна спектрофотометрія). Вміст суми саліцилових похідних, у перерахунку на саліцин, має бути не менше 5,0 % (рідинна хроматографія)	Відповідає Відповідає

За результатами досліджень, наведеними у табл. 3.5, екстракт сухий верби білої кори відповідає вимогам, викладеним у ДФУ.

Результати вивчення розчинності екстракту сухого шавлії лікарської листя наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Результати вивчення розчинності екстракту сухого шавлії лікарської листя

Розчинник	Результат
Вода очищена	Добре розчинний
Гліцерин	Розчинний
Етанол 96 %	Практично не розчинний
Ізопропіловий спирт	Розчинний

Як видно з даних, наведених у табл. 3.6, екстракт сухий шавлії лікарської листя добре розчинний у воді очищеній, розчинний у гліцерині, ізопропіловому спирті, практично не розчинний у етанолі 95 %.

Органолептичні і фізико-хімічні показники: опис, ідентифікація, втрата в масі під час висушування, рН, вміст важких металів, кількісне визначення в екстракті сухому шавлії лікарської листя (табл. 3.7) нами було визначено за загальновідомими методиками згідно з ДФУ [13], описаними в розділі 2.

Вхідний контроль на екстракт сухий шавлії лікарської листя

Показники	Характеристика та допустимі межі показника якості	Значення показників
Опис	Порошок коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність агломератів частинок	Відповідає
Ідентифікація <i>Флавоноїди</i>	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають відповідати жовтава (рутин) та жовто-коричнева зони, що флуоресціюють (лютеолін)	Відповідає
<i>Гідроксикоричні кислоти</i>	Слабка зона блакитної флуоресценції (галова кислота), блакитна зона, що флуоресціює (хлорогенова кислота)	
<i>Поліфенольні сполуки</i>	Реакція із 3 % розчином заліза (III) хлориду; утворюється зелене забарвлення	Відповідає
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %	Відповідає
Важкі метали	Не більше 0,01 %	Відповідає
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС. Критерій прийнятності: не більше 10^5 КУО / г. Загальне число дріжджових та пліснявих грибів, ТУМС. Критерій прийнятності: не більше 10^4 КУО / г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1,0 г препарату	Відповідає
Кількісне визначення	Вміст суми флавоноїдів у 1,0 г сухого екстракту, в перерахунку на лютеолін, має бути не менше 2,5 %	Відповідає

За результатами досліджень, наведеними у табл. 3.7, екстракт сухий шавлії лікарської листя відповідає вимогам, викладеним у ДФУ.

3.2.2 Розроблення складу і технології виготовлення гідрофобної адгезійної композиції для трансдермального пластира

За ДФУ, ТТС складаються з опорного покривного шару (опорного покриття), лікарського шару (матриці), захисної плівки, яку видаляють перед аплікацією [13].

Одним із перших етапів розроблення складу ТТС є вибір оптимального складу адгезійної композиції, яка б відповідала всім вимогам щодо належних органолептичних, адгезійних, еластичних властивостей.

Тому подальша робота полягала у комплексних дослідженнях з розроблення лікарського шару трансдермального пластиру.

З огляду на те, що в Україні немає широкого асортименту вітчизняних матричних основ для трансдермальних систем, ми вирішили напрацювати експериментальні зразки на основі і гідрофобних, і гідрофільних композицій [34, 35]. Факторами, які впливають на проникність шкіри для лікарських речовин, є стан гідроліпідного бар'єра шкіри, гормональний баланс, механічні пошкодження шкіри, використання енхансерів (речовин, які сприяють проникненню діючих речовин у глибокі шари шкіри), фізико-хімічні властивості діючих речовин, зовнішні фактори (ультрафіолетове опромінення). До складу ТТС можна вводити речовини, які відповідають таким вимогам: висока проникність крізь шкіру, нейтральність молекули, оскільки наявність заряду може перешкоджати її проникненню крізь гідрофобний шар шкіри, достатнє розчинення у гідрофобному та гідрофільному середовищі, відносно невелика молекулярна маса, висока ефективність за низьких доз [2, 57, 90, 93].

Вибір допоміжних речовин для фармацевтичної розробки проводиться з урахуванням гіпоалергенності, легкої аплікації на шкіру та безболісності зняття без ознак адгезії, відсутності токсичної дії і взаємодії з АФІ, рівня стабільності й технологічності, високої швидкості подачі АФІ на шкіру, відсутності взаємодії з матеріалами первинного упакування і технологічного обладнання, впливу на органолептичні властивості ЛП і відповідності за показниками хімічної та мікробіологічної чистоти. Допоміжні речовини мають утворювати єдину з АФІ систему, властивості якої мають бути передбачувані та визначаються і спрямовані на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності ЛЗ, що розробляється. Тобто вибір допоміжних речовин, їх кількісні та якісні характеристики мають відповідати передбачуваному застосуванню, технологічному процесу, умовам і терміну зберігання ЛП [1, 3, 12, 52, 56].

Допоміжні речовини використовують у виготовленні трансдермальних пластирів як розчинники, а також співрозчинники та посилювачі проникності шкіри, це вода очищена, етанол, диметилсульфоксид, метиловий етер етиленгліколю

тощо. Адгезиви: полівінілпіролідон, полівініловий спирт, полівінілакрилат тощо. Як енхансери зазвичай використовують диметилсульфоксид, лаурокап-рам, кремнію діоксид (аеросил), олеїнову кислоту, поліетиленгліколь, насичені та ненасичені жирні кислоти, етанол, 1,2-пропандіол з метою покращання penetрації АФІ. Пластифікатори для надання необхідних еластичних властивостей: пропіленгліколь, дибутилфталат, цетиловий спирт, поліетиленоксиди тощо [36, 39, 41, 57, 164, 170]. Забезпечення необхідної міцності та адгезії досягається шляхом підбору оптимального складу основи. Для цього як допоміжні речовини використовуються природні полімери: тваринні (колаген, еластин, желатин, хітозан), рослинні (агар-агар, альгінат, целюлоза), мікробіологічного походження (декстран, природні полісахариди), а також напівсинтетичні (метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій КМЦ) та синтетичні (ПВП, полівініловий спирт, поліакриламід, поліпропілен, поліметилакрилати, полівінілхлорид, поліаміди) полімери [3, 10, 12, 18, 60, 80, 81, 164].

Перевагою колагену та еластину є їх біорозчинність. Желатин, хітозан та агар-агар забезпечують міцність. Альгінати легко розчиняються у воді будь-якої температури з утворенням в'язких розчинів, які швидко перетворюються на плівку. Похідні целюлози здатні сповільнювати вивільнення діючої речовини. Синтетичні полімери, окрім плівкоутворювальних, виявляють також хороші адгезивні властивості, забезпечують міцність, еластичність, термостійкість, стабільність під час використання. Проте вони можуть викликати алергійні реакції.

Для підвищення проникності крізь шкіру використовують спирти, гліколи, естери, сульфоксиди, жирні кислоти, терпени, полівінілпіролідон, аніонні, катіонні та неіоногенні ПАВ [7, 10, 18, 43, 60, 81, 164].

Для проведення дослідження отримували модельні зразки, основними компонентами яких є адгезиви, формоутворювальні речовини, розчинники, емульгатори, енхансери. В основі кожного складу – силіконові адгезиви полісилоксан та Н-полісилоксан у співвідношенні 1 : 1. Як формоутворювальні компоненти використовували гідрофільні гелеві основи з аристофлексом,

карбополом, альгінатом натрію. З метою однорідного змішування гідрогелів з гідрофобним адгезивом використовували емульгатор – цетеариловий спирт [36, 38, 39, 41] (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Результати досліджень модельних зразків з гелевими
структурутворювачами та гідрофобним адгезивом**

№	Склад, г	Особливості технології	Результат досліджу
1	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аристофлекс 0,05 Вода очищена 5,0 Цетеариловий спирт 0,15	Виготовлення гелю аристофлексу. Змішування з емульгатором полісілоксану, змішування їх з гелем та додавання Н-полісілоксану. Гомогенізація	Утворюється прозора безбарвна маса; консистенція густа, в'язка. Нанесення маси на опорне покриття утруднене через надмірну густоту
2	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Альгінат натрію 0,25 Вода очищена 5,0 Цетеариловий спирт 0,15	Виготовлення гелю альгінату натрію. Змішування з емульгатором полісілоксану, змішування їх з гелем та додавання Н-полісілоксану. Гомогенізація	Утворюється прозора безбарвна маса, але має багато бульбашок повітря невеликого розміру, Має щільну структуру, через що утруднене нанесення маси на опорне покриття
3	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Карбопол 940 0,075 Трометамол 0,075 Вода очищена 5,0 Цетеариловий спирт 0,15	Виготовлення гелю карбополу. Змішування з емульгатором полісілоксану, змішування їх з гелем та додавання Н-полісілоксану. Гомогенізація	Утворюється густа прозора безбарвна маса, яка дещо легше, ніж попередні зразки, наноситься на опорне покриття, але все ж має великі втрати в масі під час нанесення

За результатами, наведеними у табл. 3.8, отримані пластирні маси мають занадто щільну структуру, через що утруднено їх нанесення на опорне покриття.

Через недостатньо позитивні результати, отримані під час розроблення пластирної маси з гелевими структурутворювачами, ми розробили низку експериментальних зразків складів суто гідрофобних адгезійних композицій з використанням есилон-аеросильної основи у різних співвідношеннях (табл. 3.9).

**Результати досліджень експериментальних зразків гідрофобних
адгезійних композицій**

№	Склад, г	Особливості технології	Результати досліджень
1	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,25	Розчинення аеросилу в полісилоксані. Змішування до однорідності з Н-полісилоксаном	Утворюється прозора безбарвна маса; консистенція густа, в'язка. Досить легко наноситься на опорне покриття, але має великі втрати в масі під час нанесення
2	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Есилон-аеросильна основа 5,0	Виготовлення есилон-аеросильної основи у співвідношенні 84 : 16. Змішування до однорідності з полісилоксаном, потім – з Н-полісилоксаном	Утворюється не надто густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Утруднено нанесення маси на опорне покриття через її розрідження, що імовірно пов'язано з великою кількістю есилон-аеросильної основи
3	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Есилон-аеросильна основа 2,5	Виготовлення есилон-аеросильної основи у співвідношенні 84 : 16. Змішування до однорідності з полісилоксаном, потім з Н-полісилоксаном	Утворюється не надто густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Зменшення кількості есилон-аеросильної основи не сприяло поліпшенню консистентних властивостей
4	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,5	Змішування аеросилу з есилоном. Змішування до однорідності з полісилоксаном та Н-полісилоксаном	Утворюється густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Корекція співвідношення аеросил : есилон дала змогу покращити консистентні властивості композиції, проте нанесення на опорне покриття все ще утруднено
5	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0	Змішування аеросилу з есилоном. Змішування до однорідності з полісилоксаном та Н-полісилоксаном	Утворюється густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Значне зменшення кількості есилону, порівняно з попередніми зразками, дало змогу отримати масу, яка має необхідні консистентні властивості та легко наноситься на опорне покриття

Результати, отримані в попередньому дослідженні, свідчать, що необхідними консистентними властивостями: легко наноситься на опорне покриття, розподіляється рівномірно, тонким шаром та добре тримає форму (не витікає за межі основи), водночас майже не має втрат у масі під час нанесення, володіє зразок № 5.

Тому подальші дослідження, зокрема вплив енхансерів на властивості композиції проводили зі зразком № 5. Як енхансери було обрано пропіленгліколь (рекомендований відсоток уведення від 1 до 10 %), диметилсульфоксид (1-2 %), ізопропілмірилат (3–10 %) та олеїнову кислоту (0,5–3 %). Спостереження за зміною органолептичних властивостей адгезійної композиції було проведено з мінімальним, середнім та максимальним відсотковим вмістом енхансерів. Результати досліджень наведено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Результати впливу енхансерів на органолептичні властивості експериментальних зразків

№ зразка	Склад, г		Результати досліджень
1	2		3
5.1	Полісилоксан	5,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, проте через деякий час виходить за його межі
	Н-полісилоксан	5,0	
	Аеросил	0,35	
	Есилон-4	1,0	
	Олеїнова кислота	0,05	
5.2	Полісилоксан	5,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, проте швидко виходить за його межі
	Н-полісилоксан	5,0	
	Аеросил	0,35	
	Есилон-4	1,0	
	Олеїнова кислота	0,15	
5.3	Полісилоксан	5,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Через занадто рідку консистенцію нанесення на опорне покриття неможливе
	Н-полісилоксан	5,0	
	Аеросил	0,35	
	Есилон-4	1,0	
	Олеїнова кислота	0,3	
5.4	Полісилоксан	5,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, проте швидко виходить за його межі
	Н-полісилоксан	5,0	
	Аеросил	0,35	
	Есилон-4	1,0	
	Диметилсульфоксид	1,0	
5.5	Полісилоксан	5,0	
	Н-полісилоксан	5,0	
	Аеросил	0,35	
	Есилон-4	1,0	
	Диметилсульфоксид	1,5	

Продовження табл. 3.10

1	2	3
5.6	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Диметилсульфоксид 2,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Через занадто рідку консистенцію нанесення на опорне покриття неможливе
5.7	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Ізопропілміристант 0,3	Утворилась густувата прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, але все ж має дещо рідшу консистенцію, ніж зразок без енхансеру
5.8	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Ізопропілміристант 0,65	Утворилась не надто рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, проте через деякий час виходить за його межі
5.9	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Ізопропілміристант 1,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, проте через деякий час виходить за його межі
5.10	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Пропіленгліколь 0,1	Утворилась густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на опорне покриття, розподіляється рівномірно. Консистенція не відрізняється від консистенції зразка № 5
5.11	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Пропіленгліколь 0,5	
5.12	Полісілоксан 5,0 Н-полісілоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Пропіленгліколь 1,0	

Як видно з результатів, наведених у табл. 3.10, уведення до складу адгезійних композицій диметилсульфоксиду та олеїнової кислоти призводить до значного розрідження маси, як наслідок, до зменшення адгезійних властивостей композиції, й утруднює її нанесення на основу. Ізопропілміристант незначно розріджує адгезійну композицію, а пропіленгліколь взагалі не чинить негативного впливу на її властивості. З результатів досліджень слідує, що як енхансер доцільно використовувати пропіленгліколь [52, 69].

Далі визначали оптимальні температуру та час висушування отриманих експериментальних зразків у термостаті за різних режимів (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Результати дослідження висушування експериментальних зразків трансдермального пластиру за різних умов

Зразок	t, °C	t, хв	Результати спостереження	
5.10, 5.11, 5.12	60	5	Такого температурного режиму недостатньо для висушування пластирної маси, вона залишається занадто вологою, липкою	
		10		
		15		
	80	5		
		10		
		15		
	100	5		Пластирна маса еластична, тримає форму, зберігає адгезійні властивості, у разі торкання шпателем липне, але не тягнеться за ним
		10		
		15		
120	5	Пластирна маса еластична, тримає форму, зберігає адгезійні властивості, у разі торкання шпателем липне, але не тягнеться за ним		
	10			
	15			

Отже, враховуючи результати проведених досліджень (табл. 3.11), ми обрали для експериментальних зразків 5.10, 5.11 і 5.12 режим висушування 120 °C протягом 5 хв. Означені експериментальні зразки заклали на зберігання за кімнатної температури. На 5 добу спостереження усі досліджувані зразки втратили адгезійні властивості, через що у подальших дослідженнях не використовувались.

3.2.3 Розроблення складу і технології виготовлення гідрофільної адгезійної композиції для трансдермального пластиру

Склад розробляли з використанням адгезивів ПВП, полівінілового спирту (ПВС), ізопропілового спирту (ІПС), 2 %-го водного розчину поліакриламід (ПАА), еудрагіту, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) та їх комбінацій. В якості розчинників використовували воду очищену, етанол, гліцерин, ІПС, в якості пластифікаторів – ПЕО–400 та гліцерин (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Склад експериментальних зразків гідрофільних адгезійних композицій

Компонент, % Зразок	ПВП	ПВС	ПАА	Еудрагіт	Гліцерин	Вода очищена	Етанол, %	ПЕО-400	ІПС	ГПМЦ
№ 1	30	–	–	–	10	–	60	–	–	–
№ 2	40	–	–	–	10	–	50	–	–	–
№ 3	50	–	–	–	10	–	40	–	–	–
№ 4	60	–	–	–	10	–	30	–	–	–
№ 5	30	–	–	–	–	–	60	10	–	–
№ 6	40	–	–	–	–	–	50	10	–	–
№ 7	50	–	–	–	–	–	40	10	–	–
№ 8	–	5	–	–	90	–	–	5	–	–
№ 9	–	10	–	–	85	–	–	5	–	–
№ 10	–	15	–	–	80	–	–	5	–	–
№ 11	–	20	–	–	75	–	–	5	–	–
№ 12	20	5	–	–	35	–	35	5	–	–
№ 13	20	10	–	–	30	–	35	5	–	–
№ 14	10	20	–	–	30	–	35	5	–	–
№ 15	20	20	–	–	25	–	30	5	–	–
№ 16	5	20	–	–	35	–	35	5	–	–
№ 17	–	10	10	–	75	–	–	5	–	–
№ 18	10	–	10	–	–	–	80	–	–	–
№ 19	10	10	10	–	20	–	50	–	–	–
№ 20	10	10	10	–	20	–	45	5	–	–
№ 21	50	–	–	8	–	–	–	12	30	–
№ 22	–	20	–	10	10	45	–	5	–	–
№ 23	–	10	–	10	10	55	–	–	–	15

Для отримання зразків у лабораторних умовах використовували таку технологію: після відважування та відмірювання всіх компонентів розчиняли адгезійні речовини у підходящому розчиннику, додавали пластифікатор, за допомогою гомогенізатора (Daihan HG-15A) перемішували масу до однорідності, шпателем наносили тонким шаром на полімерну основу розміром 10x10 см, висушували за встановленим для кожного адгезиву режимом, після повного охолодження наносили антиадгезійний лайнер.

З метою вибору зразка для подальших досліджень проводили візуальне порівняння органолептичних властивостей модельних композицій одразу після виготовлення та після висушування. Критеріями оцінки властивостей були консистенція, однорідність, легкість нанесення на полімерну основу (поліетилентерефталатна плівка товщиною 50 мкм), рівномірність розподілу по полімерній основі, зовнішній вигляд після висушування. Для наочності та полегшення вибору зразка була розроблена власна шкала оцінювання показників від 0 до 5 (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Шкала оцінювання модельних зразків гідрофільних адгезійних композицій

Контрольний показник	Бал	Властивість
1	2	3
Консистенція	0	Занадто рідка або занадто густа консистенція, яка унеможлиблює подальше використання модельної композиції
	5	Дотриманий баланс, за якого композиція може легко наноситися на основу і водночас не розтікатися за її межі (як занадто рідка), не мати великих втрат під час нанесення через затримку на шпателі (як занадто густа)
Однорідність	0	Неоднорідна маса з великою кількістю грудочок чи бульбашок повітря, яка розшаровується
	5	Повністю однорідна маса

1	2	3
Легкість нанесення на полімерну основу	0	Маса важко наноситься, тягнеться за шпателем, велика її кількість залишається на шпателі
	5	Маса легко наноситься на основу, рівномірно розподіляється, не затримується на шпателі
Рівномірність розподілу по основі	0	Розподіл нерівномірний, маса в деяких місцях збирається в грудки, формуючи нерівність поверхні
	5	Маса розподіляється рівномірним тонким шаром, формуючи гладеньку рівну поверхню
Зовнішній вигляд після висушування	0	Деформована основа, тьмяна поверхня, наявність тріщин чи недосушених ділянок
	5	Рівномірно просушена, гладенька блискуча поверхня без зміни кольору маси та форми основи

Для визначення оптимальних температури та часу висушування проводили у термостаті за температурних режимів, які є характерними для кожного адгезиву, підбираючи оптимальний час, який забезпечує повне та рівномірне висушування. Для зразків, до складу яких входять ПВП та ПВС – 75 °С протягом 15, 20, 25, 30, 35, 40 та 45 хв. Для зразків, які містять еудрагіт – 50 °С протягом 5, 10, 15, 20 хв.

Під час уведення АФІ до адгезійної основи може спостерігатися її розрідження чи, навпаки, загушення, що в обох випадках призводить до утруднення нанесення маси на полімерну основу. Дослідження впливу введення АФІ проводили також шляхом візуального органолептичного контролю, порівнюючи з первинним зразком.

За результатами оцінки органолептичних властивостей досліджуваних зразків було побудовано пелюсткові діаграми, які дозволяють обрати зразок, який володіє найкращими властивостями (рис. 3.6-3.11).

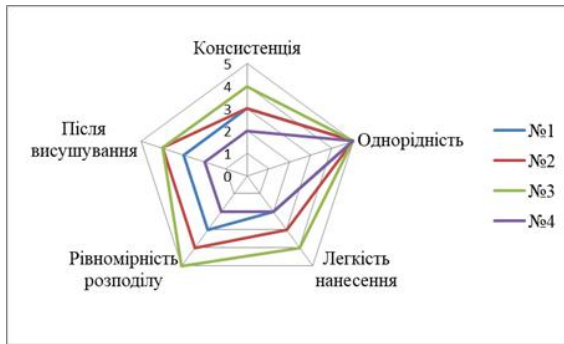


Рис. 3.6 Властивості зразків на основі ПВП з гліцерином

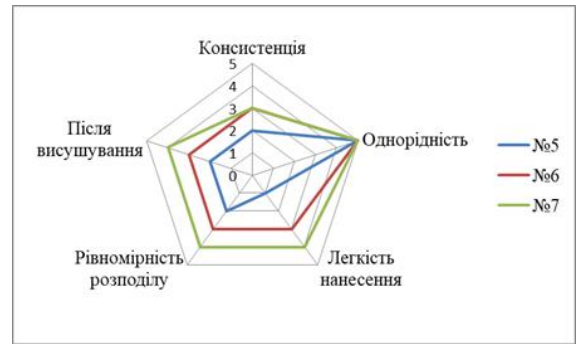


Рис. 3.7 Властивості зразків на основі ПВП з ПЕО-400

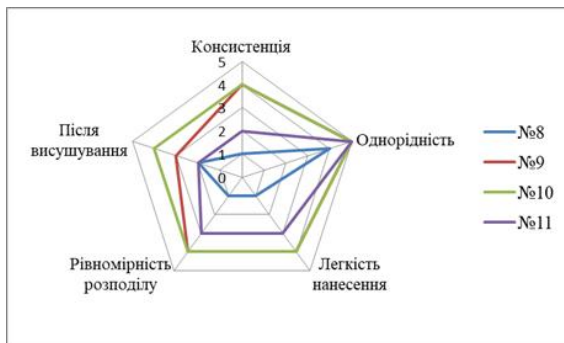


Рис. 3.8 Властивості зразків на основі ПВС

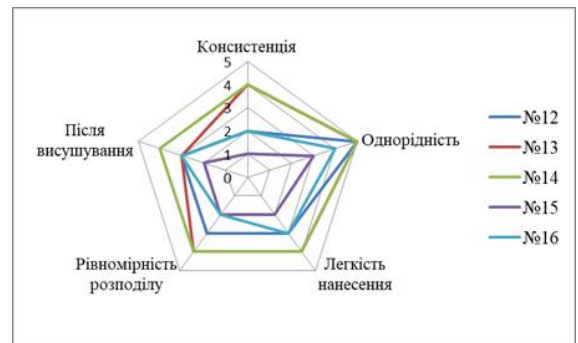


Рис. 3.9 Властивості зразків на основі комбінації ПВП з ПВС

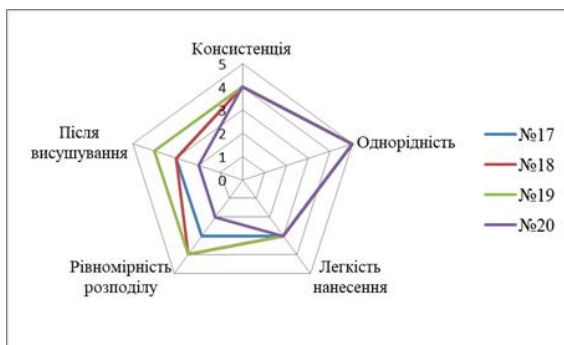


Рис. 3.10 Властивості зразків на основі комбінацій з ПАА

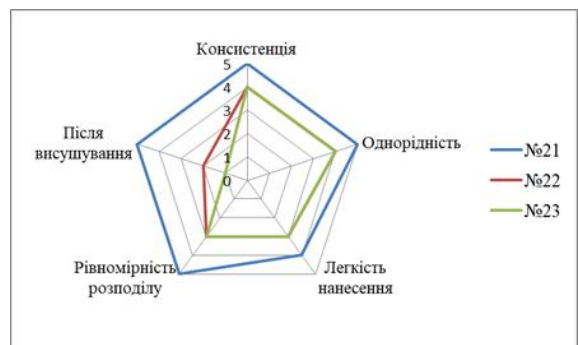


Рис. 3.11 Властивості зразків на основі комбінацій з еудрагітом

На рис. 3.6 та 3.7 видно, що з-поміж зразків на основі ПВП найкращими властивостями володіють зразки, до складу яких входить 50 % ПВП, незалежно від пластифікатора. Чим меншим є вміст адгезиву, тим гіршими – легкість нанесення на полімерну основу та рівномірність розподілу. Збільшення кількості адгезиву негативно впливає на якість зразка після висушування, і вже у

разі додавання 60 % ПВП зразок стає непридатним для подальшого використання (зморщується, твердне та втрачає адгезивні властивості).

Щодо зразків на основі ПВС (рис. 3.8) або його комбінації з ПВП (рис. 3.9) порівняно добре себе зарекомендували зразки із 15 % ПВС (пластифікатор ПЕО-400 у кількості 5 %) та із вмістом ПВП+ПВС – 10+20 % (пластифікатор ПЕО-400 у кількості 5 %). На відміну від решти зразків, до складу яких входить ПВС, вони мали задовільну консистенцію, невеликі втрати під час нанесення, більш рівномірніше розподілялися на полімерній основі. Недоліком є більша товщина нанесеного шару порівняно зі зразками на основі інших адгезивів.

На рис. 3.10 наведені властивості зразків на основі комбінацій ПВП та ПВС з 2 % водним розчином ПАА. Задовільними властивостями володіє зразок, до складу якого входить по 10 % кожного з адгезивів без додавання ПЕО-400 як пластифікатора. Комбінації ПАА тільки з ПВП або тільки з ПВС мають недостатньо рівномірний розподіл під час нанесення на полімерну основу та порівняно низьку якість після висушування (адгезійна композиція стискається від країв до центру полімерної основи під дією високої температури).

На рис. 3.11 зразок № 21 на основі еудрагіту з ПВП має найкращі показники за кожним критерієм, маса однорідна, консистенція помірно густа, що забезпечує легкість нанесення та ідеальний рівномірний її розподіл на полімерній основі, після висушування поверхня рівна, гладенька, без ознак деформації.

Отже, за результатами органолептичного контролю для подальших досліджень ми використовували зразок № 21.

Під час визначення оптимального режиму висушування було враховано властивості та межі допустимих температурних режимів для адгезивів, які входять до складу композицій. Режимом, за якого нанесена на полімерну основу композиція на основі ПВП не втрачає своєї форми й адгезійних властивостей, рівномірно та повністю просушується, є 75 °С протягом 30 хв. В основу процесу висушування у цьому разі покладено «м'яке» випаровування леткого розчинника етанолу до необхідної консистенції адгезійної основи, час менше 30 хв

не забезпечує повноти випаровування етанолу, а більше – пересушує та призводить до втрати адгезійних властивостей. Для зразків на основі ПВС оптимальним є режим 75 °С протягом 35 хв. Тут відіграє роль не випаровування розчинника, оскільки гліцерин не є летким розчинником, головним є процес пластифікації під дією підвищеної температури. Недостатня експозиція не забезпечує належного просушування, маса залишається розрідженою, експозиція понад 35 хв призводить до зниження адгезійних властивостей, а маса набуває гумоподібної консистенції. Уведення до складу адгезійної основи еудрагіту призводить не лише до поліпшення органолептичних властивостей, а й до зниження температури та прискорення висушування. Оптимальним режимом для таких зразків є 50 °С протягом 10 хв. Утримування зразків у термостаті довше ніж 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.

3.3 Експериментальні дослідження з визначення концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів та їх сумісності з допоміжними речовинами

Отже, дизайн наших досліджень полягав у розробленні оптимальної композиції та експериментальному виборі кількісного співвідношення АФІ: екстракту сухого верби білої кори, екстракту сухого шавлії лікарської листя, кверцетину та порошку гірчичного.

Враховуючи різні фізико-хімічні властивості АФІ, до складу пластирної маси ми їх вводили за типом суспензії. Виготовляли зразки АФІ з розчинниками (етанол 96 %, вода очищена, гліцерин, спирт ізопропіловий) у співвідношенні 1 : 0,5 у вигляді тонкої пульпи (за температури 20 °С) та робили мікросвітлинки (рис. 3.12-3.15).

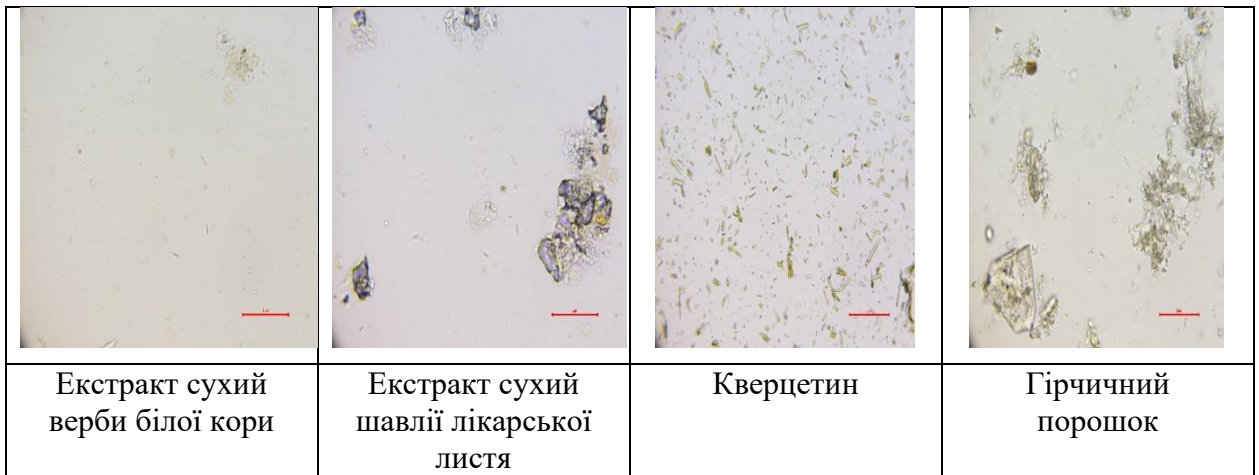


Рис. 3.12 Мікросвітлини зразків АФІ з водою очищеною

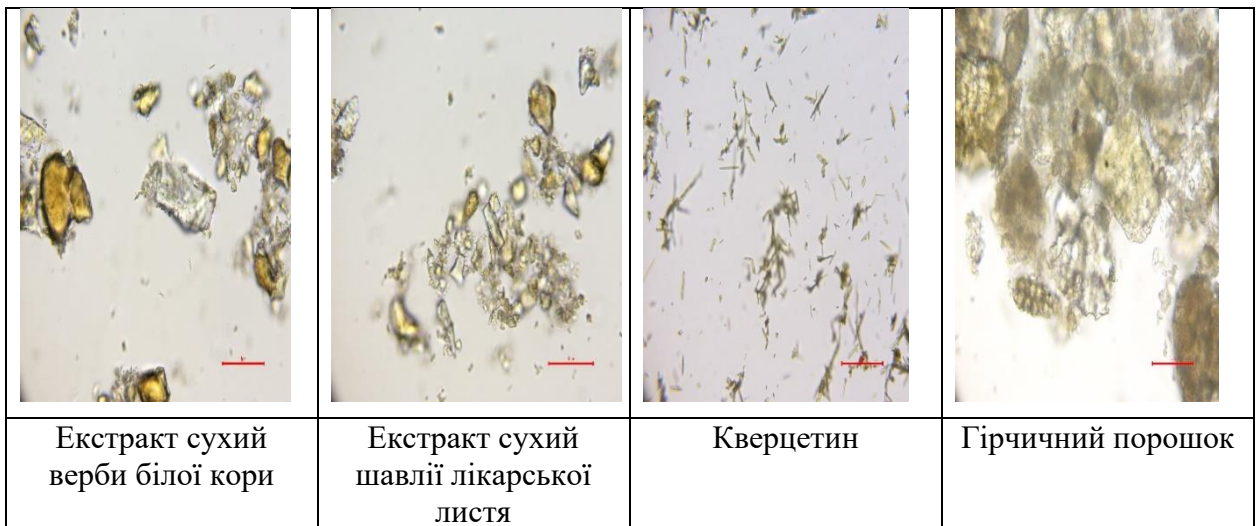


Рис. 3.13 Мікросвітлини зразків АФІ з етанолом 96 %



Рис. 3.14 Мікросвітлини зразків АФІ з гліцерином

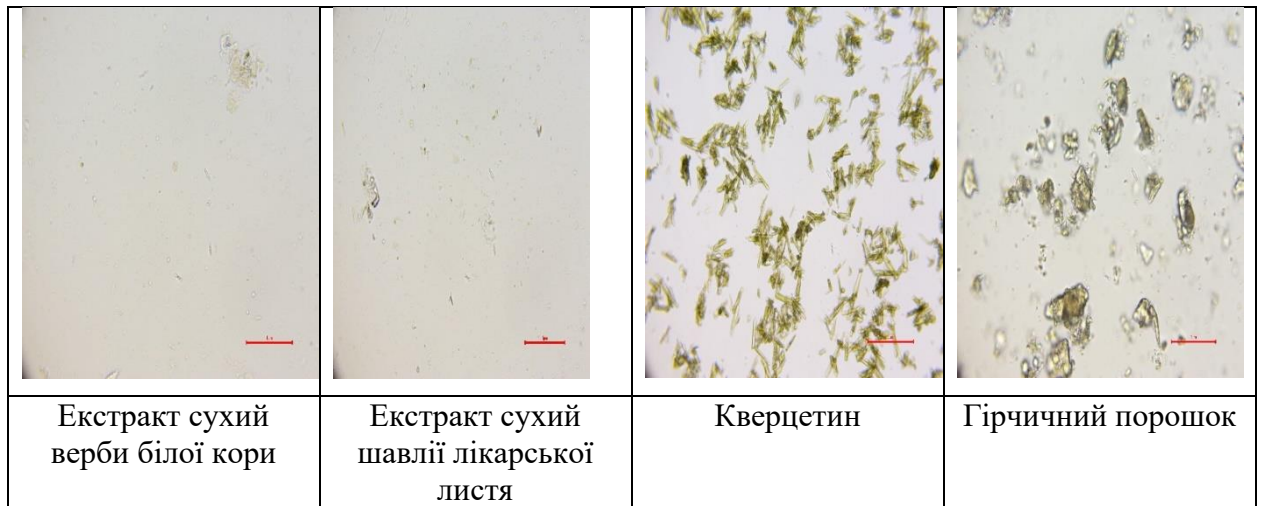


Рис. 3.15 Мікросвітлини зразків АФІ зі спиртом ізопропіловим

Як видно з наведених мікросвітлин, суспензія екстрактів верби білої кори та шавлії лікарської листя з водою очищеною та ізопропіловим спиртом є дуже тонкою, більші та неоднорідні частинки спостерігаються з етанолом 96 % та гліцерином. Кверцетин не розчинився в жодному з використаних у дослідженні розчинників, однак рівномірно розподілився в етанолі 96 %. Гірчичний порошок з водою очищеною і гліцерином збирався в агломерат, важко змочувався і взагалі не розчинявся в жодному з використаних у дослідженні розчинників.

Подальшою роботою стало експериментальне обґрунтування технології виготовлення матриці трансдермального пластиру та уведення до неї сухих екстрактів шавлії лікарської листя, верби білої кори та кверцетину.

Далі ми увели суміш АФІ у вигляді тонкої суспензії з водою очищеною, етанолом 96 %, гліцерином та спиртом ізопропіловим до пластирної маси, утвореної з допоміжних речовин, і проаналізували її (табл. 3.13).

Як видно з результатів, наведених у табл. 3.13, зразок № 4, отриманий зі спиртом ізопропіловим, є в міру вологим, добре наносився на опорне покриття, не сповзав з нього, тому саме його ми використовували у подальших дослідженнях.

**Результати органолептичних досліджень пластирної маси
з різними розчинниками**

№ зразка	Допоміжна речовина	Результати досліджень
1	Етанол 96 %	Етанол швидко випаровувався, пластирна маса ставала густою та погано наносилась на опорне покриття
2	Вода очищена	Вода довго не випаровувалась, пластирна маса залишалась надто вологою
3	Гліцерин	Гліцерин довго не випаровувався, пластирна маса залишалась надто вологою
4	Спирт ізопропіловий	Пластирна маса була якісною та добре наносилась на опорне покриття

На рис. 3.16 наведено мікросвітлинку лікарського шару трансдермального пластиру, а на рис. 3.17 – світлинку лікарського шару розробленого трансдермального пластиру.

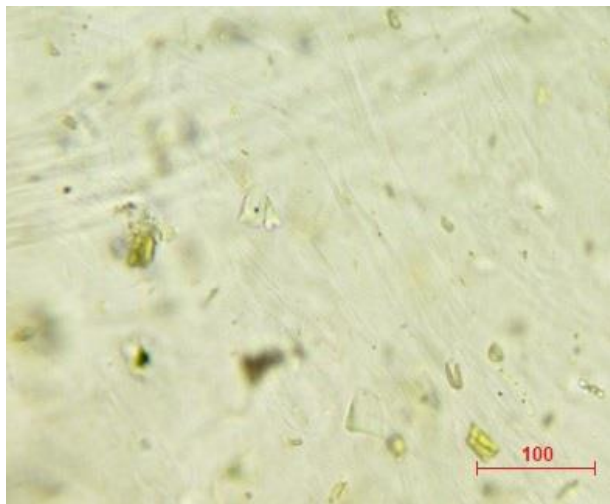


Рис. 3.16 Мікросвітлина лікарського шару трансдермального пластиру

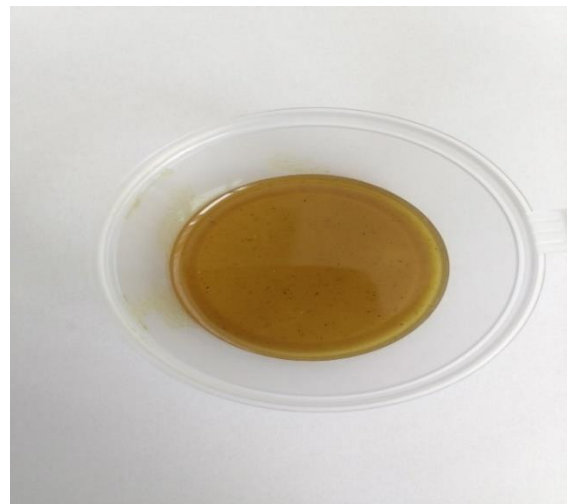


Рис. 3.17 Світлина лікарського шару трансдермального пластиру

Отже, у результаті проведених експериментальних досліджень було визначено, що уводити АФІ до пластирної маси доцільно у вигляді тонкої пульпи, отримуючи її зі спиртом ізопропіловим.

Концентрацію АФІ було обрано згідно з інструкціями існуючих на ринку м'яких лікарських засобів та розчинів для зовнішнього застосування, а також на основі аналізу патентів та публікацій інших науковців [5, 46, 100, 136, 154, 177]. Це 1 % для екстракту листя шавлії та 3 % для екстракту кори верби білої, кверцетину 3 %, гірчичного порошку 0,3-0,5 %, щоб у разі тривалого перебування на шкірі препарат не викликав неприємного відчуття та подразнень (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Склад експериментальних зразків матриці трансдермального пластиру

Компонент, % Зразок	ПВП	Будрагіт	ПЕО-400	ПС	Екстр. кори верби	Екстр. листя шавлії	Кверцетин	Гірчичний порошок
№ 1	48,0	7,5	9,6	27,5	3,0	1,0	3,0	0,4
№ 2	49,5	8,0	11,0	28,1	3,0	1,0	–	0,4
№ 3	48,5	8,0	10,0	27,1	3,0	–	3,0	0,4
№ 4	48,0	7,5	10,0	27,5	3,0	1,0	3,0	–
№ 5	49,5	8,0	11,0	27,1	–	1,0	3,0	0,4

Під час порівняння органолептичних властивостей первинної адгезійної основи без діючих речовин та зразка, до складу якого входять АФІ, встановлено, що вони не чинять негативного впливу на властивості адгезійної основи, незважаючи на те, що її склад було пропорційно скориговано через збільшення кількості сухих речовин. Обидва зразки мають задовільну консистенцію, легко наносяться на полімерну основу, не мають значних втрат під час нанесення, рівномірно і тонким шаром розподіляються по полімерній основі, після висушування з дотриманням оптимального режиму не деформуються, не втрачають адгезійних властивостей, поверхня залишається гладенькою, блискучою (рис. 3.18).



Рис. 3.18 Порівняльна оцінка органолептичних характеристик: *a* – адгезійна основа; *b* – зразок основи з АФІ

Сформовані модельні склади надали для проведення фармакологічних досліджень. Результати фармакологічних досліджень наведено у розділі 5.

За результатами вивчення антиексудативної активності досліджуваних зразків на моделі запалення, зразок № 4 виявився більш ефективним, порівняно з рештою зразків. Уведення до складу пластиру гірчичного порошку, як судинорозширювального компонента, очікуваного ефекту не дало. Тому в подальшій роботі було вирішено використовувати зразок № 4, до складу якого як АФІ входять екстракти сухі верби білої кори, шавлії лікарської листя і кверцетин у концентрації 3, 1 та 3 % відповідно.

Виходячи з того, що немає відомостей про можливу взаємодію АФІ між собою та допоміжними речовинами розробленого складу трансдермального пластиру, ми провели дослідження сумісності всіх його інгредієнтів. Для цього виготовляли експериментальні зразки композиції допоміжних речовин і додавали до них індивідуально екстракт сухий верби білої кори у кількості 3 %, екстракт сухий шавлії лікарської листя у кількості 1 % та кверцетин у кількості 3 % у вигляді тонкої пульпи, отриманої шляхом змішування з ІПС. Виготовлені експериментальні зразки оцінювали візуально за зовнішніми ознаками (розшарування, зміна кольору, консистенція). Результати оцінювання зміни властивостей експериментальних зразків наведено у табл. 3.16.

Результати дослідження сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів з допоміжними речовинами

Зразок	Результат дослідження	Стабільність
Пластирна маса	Однорідна прозора маса без кольору	Стабільний
Пластирна маса з кверцетином	Однорідна маса жовтого кольору	Стабільний
Пластирна маса з екстрактом сухим верби білої кори	Однорідна прозора маса світло-коричнюватого кольору	Стабільний
Пластирна маса з екстрактом сухим шавлії лікарської листя	Однорідна прозора маса коричнювато-зеленуватого кольору	Стабільний
Пластирна маса з кверцетином, екстрактами сухими шавлії лікарської листя та верби білої кори	Однорідна прозора маса жовто-коричнюватого кольору	Стабільний

За результатами досліджень, наведеними у табл. 3.16, усі експериментальні зразки матриці, що досліджувались, мають незмінні органолептичні характеристики, є стабільними, однорідними, жодних ознак хімічної реакції (зміни забарвлення, утворення осаду, виділення газу тощо) у разі сумісної присутності інгредієнтів не виявлено.

У результаті комплексу експериментальних досліджень було визначено оптимальний склад АФІ та допоміжних речовин матриці для трансдермального пластиру розміром 10x10 см під умовною назвою «Фітопласт» за такого їх співвідношення, г:

екстракту сухого верби білої кори	– 3,0
екстракту сухого шавлії лікарської листя	– 1,0
кверцетину	– 3,0
ПВП	– 48,0
еудрагіту	– 7,5
ПЕО-400	– 10,0
спирту ізопропілового	– 27,5
Разом	– 100,0

На запропонований склад трансдермального пластиру отримано патент України на корисну модель [46, 67].

Отже, нами розроблено матрицю для трансдермального пластиру, подальші дослідження полягали в опрацюванні його оптимальної технології.

Висновки до розділу 3

1. Маркетинговим аналізом визначено, що на фармацевтичному ринку України асортимент трансдермальних терапевтичних систем представлений 10 найменуваннями. За фармакотерапевтичною групою переважають засоби, що застосовуються при лікуванні нікотинової залежності (6 позицій), гормональні контрацептиви (3 позиції) та з нестероїдними протизапальними засобами (1 позиція). Оригінального трансдермального пластиру протизапальної дії вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України немає.

2. На основі проведених досліджень було розроблено склад гідрофобної адгезійної композиції, до складу якої входять: полісилоксан – 5,0, Н-полісилоксан – 5,0, аеросил – 0,35, есилон-4 – 1,0, пропіленгліколь – 1,0. Ця композиція володіє задовільними консистентними та органолептичними властивостями, легко наноситься на основу, добре тримає форму (не витікає за межі основи), наноситься тонким шаром та рівномірно розподіляється по основі. Оптимальним режимом висушування гідрофобної адгезійної композиції визначено 120 °С протягом 5 хв. Однак, на 5 добу спостереження експериментальний зразок втратив адгезійні властивості.

3. На основі проведених досліджень було розроблено гідрофільну адгезійну композицію, до складу якої входять ПВП, еудрагіт, ПЕО-400, ППС 50 : 8 : 12 : 30 відповідно. Визначено оптимальний режим висушування адгезійних композицій: на основі ПВП – 75 °С протягом 30 хв, на основі ПВС – 75 °С протягом 35 хв, композиції з еудрагітом – 50 °С протягом 10 хв.

4. На підставі фармакотехнологічних та біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та розроблено склад пластиру протизапальної дії: екстракт сухий

верби білої кори – 3,0, екстракт сухий шавлії лікарської листя – 1,0, кверцетин – 3,0, ПВП – 48,0, еудрагіт – 7,5, ПЕО-400 – 10,0, ІПС – 27,5 %. На запропонований склад трансдермального пластиру отримано Патент України на корисну модель.

5. Експериментальні зразки лікарського шару трансдермального пластиру за сумісної присутності інгредієнтів мають незмінні органолептичні характеристики, є стабільними, однорідними, жодних ознак хімічної взаємодії не спостерігалось.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Vyshnevskaya, 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92> (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

3. Олефір А. І., Вишневіська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.)*. Х.: НФаУ. 2021. С. 170-174.

4. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневіська Л. І. Огляд сучасного стану фармацевтичного ринку пластирів трансдермальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали ІІІ міжнародної наук.-практ. конф., присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.)*. Х.: НФаУ. 2023. С. 387-393.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТИРУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Технологічний процес виробництва є однією з головних складових фармацевтичної розробки якісних, ефективних і безпечних ЛЗ та має забезпечувати їхню якість, а також гарантувати постійні задані функціональні характеристики [27-29, 50].

Технологія має базуватися на сучасних теоретичних і експериментальних дослідженнях та бути науково обґрунтованою, а якісні та кількісні характеристики кожної складової ЛП – обґрунтовані і забезпечені під час виробництва валідованими стадіями технологічного процесу [44, 50].

На основі аналізу даних наукової літератури, практичного досвіду застосування обраних АФІ та безпосередньо нами проведених експериментальних досліджень розроблено склад трансдермального пластиру протизапальної дії (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Склад та призначення інгредієнтів трансдермального пластиру

Інгредієнт	Призначення інгредієнта
Екстракт сухий верби білої кори	Активний фармацевтичний інгредієнт
Екстракт сухий шавлії лікарської листя	Активний фармацевтичний інгредієнт
Кверцетин	Активний фармацевтичний інгредієнт
Повідон	Структуруювальний адгезив
Еудрагіт	Адгезив, енхансер
ПЕО-400	Пластифікатор, підсилювач проникності крізь шкіру
Ізопропіловий спирт	Розчинник, адгезив, консервант (забезпечує стабільність препарату), підсилювач проникності крізь шкіру

Подальша робота полягала у проведенні експериментальних досліджень щодо вибору опорного покриття для трансдермального пластиру та розроблення його технології виготовлення.

4.1 Експериментальне обґрунтування вибору опорного покриття для трансдермального пластиру

Фармацевтична розробка визначає вид і придатність первинного упакування для зберігання, транспортування та використання ЛП. Комплексні дослідження щодо підтвердження цілості первинного упакування, сорбції субстанцій, вивільнення та взаємодії компонентів упакування з лікарськими і допоміжними речовинами, зручності конструкції та експлуатаційні властивості забезпечують безпечне застосування ЛП [56].

За ДФУ, трансдермальні пластирі складаються з опорного покривного шару (опорного покриття), матриці (містить АФІ та допоміжні речовини) та захисної плівки, яку видаляють перед аплікацією [13, 144].

Опорне покриття (матеріал-носіє) є одним із найважливіших компонентів такої ЛФ, як ТТС. Основними критеріями його вибору є: зовнішній вигляд, оклюзія, гнучкість, низький модуль, відсутність взаємодії з АФІ, мінімальна дифузійність АФІ, біосумісність (відсутність місцевопоздразливої 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 [49, 50, 59, 164].

За об'ємами виробництва та споживання всі інші види упакування переважає плівкове завдяки наявності цілого комплексу необхідних властивостей: надійно захищає продукцію від зовнішніх впливів; дає можливість повної автоматизації процесу. Плівка використовується для контурної чарункової та безчарункового упакування твердих ЛФ та супозиторіїв, пакетного пакування перцевих та бактерицидних пластирів, одноразових виробів медичного призначення (шприців, голок, систем для переливання крові, катетерів, трубок, зондів

тощо), а також для групового упакування медичної техніки, тари тощо. Для виготовлення плівкового упакування ЛЗ та виробів медичного призначення широко застосовують целофан, поліетиленову, поліпропіленову, поліетилен-терефталатну, полівінілхлоридну та деякі інші види плівок; комбіновані матеріали на основі полімерних плівок, алюмінієвої фольги та паперу, термоусадкові плівки, дозволені МОЗ для використання в медичній практиці [8]. Щоб уникнути когезії або сповзання матеріалу, адгезія матриці до опорного покриття має бути вищою, ніж до шкіри. Так само це стосується і захисної плівки, яка захищає лікарський шар ТТС, має щільно триматися на матриці до аплікації системи та легко зніматися без пошкодження матричної основи перед аплікацією [144].

З метою визначення оптимального опорного покриття нами були вивчені властивості низки матеріалів: бавовни звичайної, бавовни водонепроникної, плівки поліетилентерефталатної. Для визначення оптимальних температури та часу, висушування експериментальних зразків проводили в термостаті за температурних режимів, які є характерними для кожного адгезиву, підбираючи оптимальний час, який забезпечує повне та рівномірне висушування – 50 °C протягом 5, 10, 15, 20 хв. Результати досліджень органолептичних властивостей одержаних експериментальних зразків ТТС за використання різного опорного покриття наведено у табл. 4.2.

Отже, за результатами досліджень (табл. 4.2), експериментальний зразок пластиру на плівці поліетилентерефталатній за кімнатної температури протягом тривалого терміну зберігав свої початкові властивості, тому саме це опорне покриття ми використовували у подальших дослідженнях.

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

**Результати дослідження властивостей ТТС з різним
опорним покриттям**

Параметр	Опорне покриття		
	бавовна звичайна	бавовна водонепроникна	плівка поліетилен- терефталатна (товщина шару 50 мкм)
Нанесення маси (адге- зиву)	Тканина промокає, антиадгезивний лайнер фіксується занадто щільно	Тканина промокає	Маса наноситься рівномірно, тонким шаром
Сушіння за темпера- тури 50 °С протягом 10 хв	Тканина з нанесе- ним адгезивом під- сихає, однак є сут- тєва липкість із зо- внішнього боку	Тканина з нанесе- ним адгезивом під- сихає, однак відчу- вається липкість із зовнішнього боку	Шар добре підси- хає зі збережен- ням адгезивності
Зберігання за кімнатної темпера- тури протя- гом 6 міс.	Дослідження не проводились	Дослідження не проводились	Адгезійний шар не змінював властиво- стей: поверхня од- норідна, глянцева, адгезія задовільна

На основі проведених експериментальних досліджень як опорне покриття було обрано поліетилентерефталатну плівку. Обраний матеріал має низку переваг: вологостійкий, гнучкий, міцний і довговічний, має велику міцність під час розтягування та хімічно стійкий, стабільний за температури від -70 до $+155$ °С [8, 37, 42].

4.2 Фізико-хімічні та технологічні дослідження експериментальних зразків трансдермального пластиру

Попри те, щоДФУ не висуває вимоги до трансдермальних пластирів щодо проведення таких випробувань, як осмотична активність, адгезія, в'язкість, еластичність, втрата в масі під час висушування та рН, у своїй роботі ми

під час проведення фармацевтичної розробки визначали ці показники з огляду на їх важливість та вплив на якість для цього ЛП.

Адгезивні характеристики ТТС є критичним чинником, безпосередньо пов'язаним з доставкою АФІ, терапевтичним ефектом і комплаєнсом пацієнта. Для забезпечення процесу абсорбції препарату необхідний повний контакт зі шкірою по всій поверхні його доставки протягом усього періоду нанесення пластиру. Тобто якість контакту пластиру зі шкірою безпосередньо відбивається на процесі лікування. Зменшення площі поверхні контакту в результаті ліфтингу пластиру або навіть його відпадання знижує доставку АФІ з нього. Низька адгезія призводить до неправильного дозування препаратів [78, 163, 164]. Занизьке значення адгезії (< 70 г/см) не сприятиме достатньому та тривалому контакту пластиру зі шкірою, а отже, і повному вивільненню АФІ, а за високого (> 150 г/см) можуть виникати болісні відчуття під час його видалення [62].

На адгезійні властивості можуть впливати тип і концентрація добавок, що використовуються для поліпшення адгезійних властивостей, товщина клею, тип і концентрація завантаженого препарату, тип і концентрація підсилювачів, склад і товщина підкладкового шару і залишку розчинника.

Адгезія відшарування вимірює силу, необхідну для відшарування клею після його прикріплення до поверхні. Зазвичай вони вимагають використання випробувальної панелі з нержавіючої сталі як підкладки, кутів відриву 90° або 180° , розрізання зразка на точну ширину, певного часу витримки та швидкості відшарування 300 мм/хв. На вимірювання адгезії відшарування значною мірою впливають такі експериментальні параметри, як час витримки, підкладка (наприклад, нержавіюча сталь, шкіра), кут відшарування, швидкість відшарування тощо. Вимірювання також залежить від основи ТТС і товщини клею. Значення відшарування вказуються на одиницю ширини (наприклад, г/см) і не залежить від довжини зразка [163, 164].

Типова випробувальна панель – нержавіюча сталь – має поверхневу енергію, яка значно відрізняється від людської шкіри (500 і 27 дин/см відповідно);

міцність зв'язку, встановленого між ТТС і випробувальною панеллю з нержавіючої сталі, може бути більшою, ніж міцність на розрив основи ТТС.

Підтримання хорошого контакту зі шкірою протягом усього періоду нанесення має важливе значення для стабільної доставки препарату, а поліпшення контакту зі шкірою може збільшити трансдермальну доставку ліків. Сьогодні показники адгезії *in vivo* продовжують зазвичай базуватися на суб'єктивних спостереженнях дослідників. Стан шкіри до застосування ТТС зазвичай не констатується [164].

Продуктивність отриманого трансдермального пластиру ми оцінювали двома методами: за допомогою системи підрахунку балів, заснованої на патч-ліфті та на скляній пластині.

За методикою системи підрахунку балів, заснованої на патч-ліфті. Адгезію до шкіри оцінювали від 0 до 4, де 0 вказує на те, що пластир не піднявся, а 4 означає, що пластир відпав від шкіри (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Критерії оцінювання досліджень показника адгезії
за бальною шкалою експериментального зразка
трансдермального пластиру (n = 5)**

Контрольний показник	Бал	Результат дослідження
Пластир не піднявся	0	Протягом доби розроблений трансдермальний пластир міцно тримався на поверхні шкіри всією площею
Пластир піднявся на 25 %	1	Розроблений трансдермальний пластир не піднімався
Пластир піднявся на 50 %	2	Розроблений трансдермальний пластир не піднімався
Пластир піднявся на 75 %	3	Розроблений трансдермальний пластир не піднімався
Пластир відпав від шкіри	4	Розроблений трансдермальний пластир міцно тримався на поверхні шкіри

Група добровольців складалася з 6 осіб, 3 чоловічої та 3 жіночої статі різного віку та вагової категорії. За результатами проведеного дослідження, у всіх добровольців експериментальної групи розроблений трансдермальний пластир протягом доби міцно тримався на поверхні шкіри всією площею. Отже, за бальною шкалою табл. 4.3, адгезія експериментального зразка трансдермального пластиру відповідає 0, тобто найвищому балу.

Дослідження адгезії розробленого трансдермального пластиру на скляній пластині: зразок розробленого трансдермального пластиру розміром 1,5 x 6 см наклеювали на протерту етанолом 96 % та просушену скляну пластину. Притискували зразок до пластини ручним катком масою (800 ± 50) г, роблячи 5 подвійних ходів без додаткового тиску. Вимірювали зусилля відриву за допомогою розривної машини РМ-3 [62] (табл. 4.5).

Еластичність системи сприяє модулюванню рельєфу шкіри та кращому вивільненню АФІ. Еластичність системи, яку вимірювали за допомогою пристрою зі сталевими стрижнями різної форми та діаметра [62], складала 10 мм.

Маса матриці є важливим показником для стандартизації трансдермальних пластирів, який визначає однорідність їх дозування. Методика визначення наведена у розд. 2.

Масу матриці розробленого трансдермального пластиру (г), у перерахунку на 1 м², обчислювали за формулою:

$$M (\%) = \frac{m_1 - m_2}{5} \times 100, \quad (4.1)$$

де М – кількість матриці на 1 м², г;

m₁ – середня маса 5 пластирів (маса матриці та маса опорного покривного шару), г;

m₂ – середня маса опорного покривного шару 5 пластирів, г.

За результатами досліджень та розрахунків, маса матриці трансдермального пластиру, у перерахунку на 1 м², становить (997,0 ± 9) г.

Втрата в масі при висушуванні розробленого трансдермального пластира досліджувалась за методикою, наведеною у розд. 2. Втрату в масі при висушуванні, у відсотках, визначали за формулою:

$$X (\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100, \quad (4.2)$$

де X – втрата в масі при висушуванні, %;

m_1 – маса матриці та маса опорного покривного шару, г;

m_2 – маса пластиру після сушіння, г;

За результатами розрахунків, втрата в масі під час висушування трансдермального пластиру склала 7,3 %, що вкладається в оптимальний інтервал значень (5-10) %.

Осмотичну активність експериментальних зразків отриманого лікарського шару (матриці) вивчали в досліджах *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану (методику наведено в розд. 2). Осмотична активність розробленого зразка становить 148 %.

В'язкість матриці визначали за допомогою приладу Реотест-2.

pH системи повинно мати нейтральне значення, оскільки кисле чи лужне можуть викликати подразнення шкіри, а також впливати на ступінь вивільнення тих чи інших АФІ. *pH* отриманої матриці трансдермального пластиру становить 6,1 (методику наведено в розд. 2).

Результати досліджень фізико-хімічних (осмотична активність, адгезія, в'язкість, еластичність, втрата в масі при висушуванні та *pH*) властивостей розробленого оригінального трансдермального пластиру «Фітопласт», проведених за температури ($34 \pm 0,5$) °C наведено в табл. 4.4.

Отримані нами результати (табл. 4,4) адгезії (1,26 Н за 100 мм/хв та 1,45 за 300 мм/хв), еластичності (10 мм), *pH* (6,1), в'язкості (15270 mPas), втрати в масі при висушуванні (7,3 %), осмотичної активності (148 %).

**Результати дослідження фізико-хімічних властивостей
трансдермального пластиру «Фітопласт»**

Показник	Результати дослідження
Сила адгезії, Н: 100 мм/хв 300 мм/хв	1,26 ± 0,04 1,45 ± 0,05
Еластичність, мм	10
В'язкість, mPas	15270 ± 174
Маса матриці, г	10,80 ± 0,24
pH	6,1 ± 0,11
Втрата в масі при висушуванні, %	7,3 ± 0,14
Осмотична активність, %	148 ± 3,7

Отже, у результаті комплексних експериментальних досліджень одержано трансдермальний пластир на основі рослинних екстрактів та кверцетину, який володіє добрими адгезійними властивостями, не викликає подразнення шкіри, хімічно стійкий.

4.3 Викладення технологічного процесу виготовлення трансдермального пластиру

Процес виготовлення трансдермальних пластирів має такі послідовні стадії: відважування інгредієнтів, отримання пластирної маси (з АФІ та допоміжними речовинами), нанесення пластирної маси на опорне покриття, деаерація, висушування, різання, фасування, упаковання. Під час розроблення технології трансдермального пластиру «Фітопласт» нами проаналізовано вплив на його якість таких чинників: спосіб уведення АФІ; спосіб отримання розчину допоміжних речовин, температурного режиму; час і тривалість перемішування, які підбирали експериментальним шляхом.

Враховуючи попередні експериментальні дослідження щодо технологічних прийомів отримання пластирної маси з АФІ та допоміжними речовинами, ми розробили технологію отримання трансдермального пластиру «Фітопласт».

Схематично технологічний процес виготовлення трансдермального пластиру в аптечних умовах викладено на технологічній схемі (рис. 4.6).

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

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

На стадії 3 за допомогою гомогенізатора (Daihan HG-15A) готували розчин інгредієнтів: полівінілпіролідон і еудрагіт розчиняли в решті спирту ізопропілового, додавали ПЕО-400 і перемішували масу до однорідності.

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

На стадії 5 отриманий лікарський шар (стадія 4) наносили на основу (поліетилентерефталатна плівка: товщина – 50 мкм, ширина – 10 см, довжина – 100 см).

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 10x10 см, кожну покривали захисним лайнером (силіконізований папір) відповідного розміру.

Маркування. На етикетці зазначають: загальну кількість діючих речовин у пластирі; дозу, що вивільняється за одиницю часу; площу поверхні вивільнення пластиру.

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

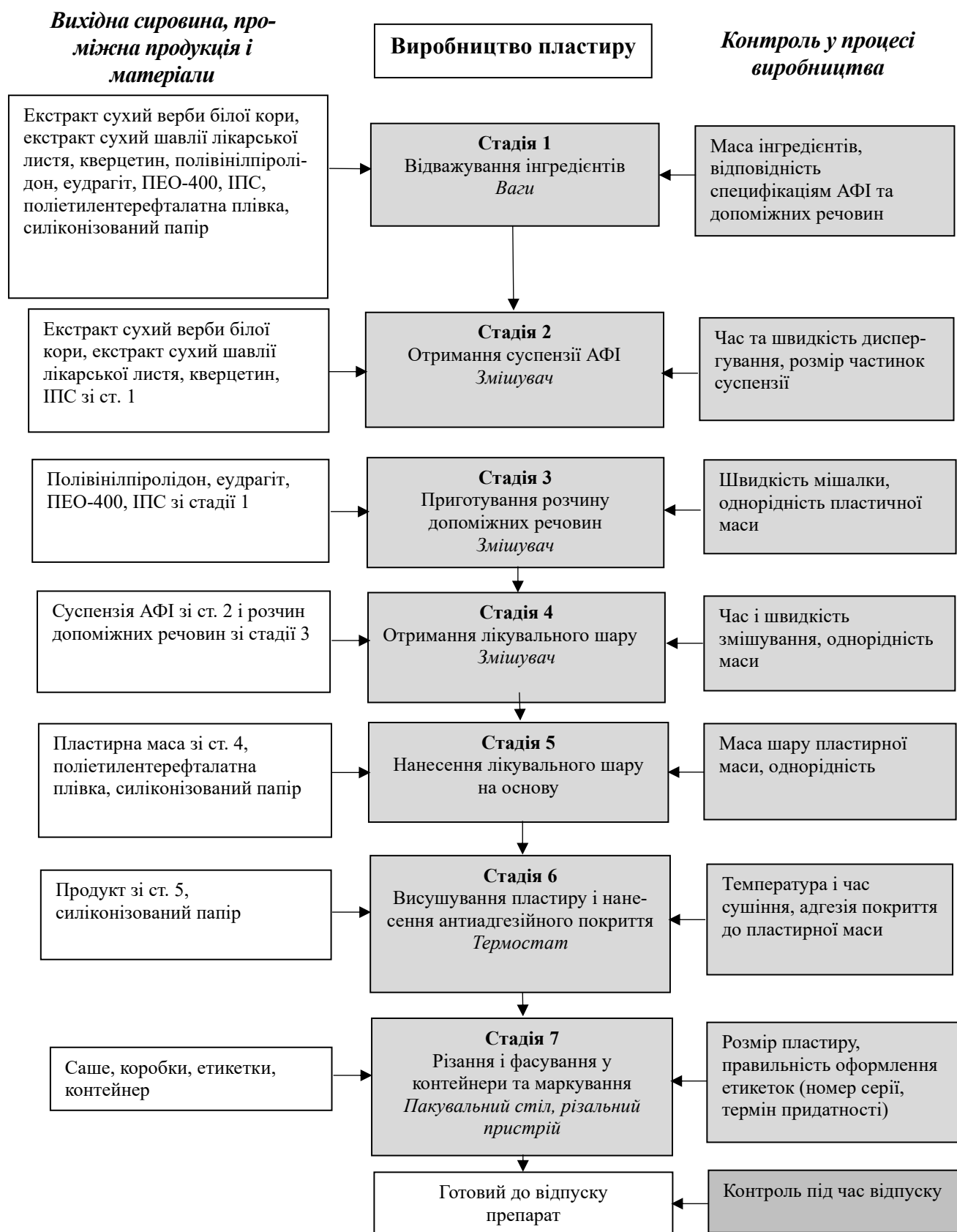


Рис. 4.6 Технологічна схема виробництва трансдермального пластиру «Фітопласт» в умовах аптеки

Лабораторну технологію трансдермального пластиру апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням ЛП. Акти апробації наведено в додатку Е.

Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення трансдермального пластиру протизапальної дії в умовах аптеки.

Однак у промислових умовах технологічний процес отримання трансдермального пластиру «Фітопласт» дещо відрізнятиметься від отримання його в аптечних умовах (це, зокрема, стадія деаерації та сушіння пластиру). Схематично технологічний процес промислового виробництва трансдермального пластира наведено на блок-схемі на рис. 4.7.

Стадія 1. Відважування інгредієнтів

Кожна партія сировини АФІ, допоміжних речовин та паковальних матеріалів перед використанням у виробництві підлягає контролю на відповідність нормативним документам.

Відважують сировину: сухі екстракти листя шавлії та кори верби, кверцетин, ПВП, еудрагіт, ПЕО-400, ІПС.

Відважену сировину передають на стадію 2 «Отримання суспензії АФІ».

Стадія 2. Отримання суспензії АФІ

Готують первинну суспензію активних фармацевтичних інгредієнтів: змішують сухий екстракт листя шавлії, сухий екстракт кори верби білої та кверцетин; диспергують отриману суміш з половинною кількістю від їх маси спирту ізопропілового до однорідної тонкої пульпи.

Стадія 3. Приготування розчину допоміжних речовин

У гомогенізатор завантажують полівінілпіролідон, еудрагіт, решту спирту ізопропілового, ПЕО-400 і перемішують масу до однорідності.

Стадія 4. Отримання лікарського шару

Отриманий на стадії 3 розчин допоміжних речовин частинами переносять до первинної суспензії діючих речовин (стадія 2), перемішують до однорідності.

Стадія 5. Деаерація лікарського шару

Проводять деаерацію отриманої матриці до повної відсутності бульбашок повітря (протягом 12 год).

Стадія 6. Нанесення лікарського шару на опорне покриття

Отриманий лікарський шар наносять на опорне покриття (поліетилентерефталатна плівка: товщина – 50 мкм, ширина – 10 см, довжина – 100 см).

Стадія 7. Висушування пластиру і нанесення антиадгезійного покриття

Отриманий трансдермальний пластир висушують. Покривають захисною плівкою (силіконізованим папером).

Нарізають за допомогою бобинорізальної машини (смугами 10x10), після чого він із захисним покриттям надходить послідовно на фасування, упаковання та маркування.

Проводять контроль препарату на точність дозування та герметичність упаковання, мікробіологічну чистоту за ДФУ та аналізують за основними показниками (ідентифікація, кількісний вміст АФІ, рН, адгезія).

Стадія 8. Фасування, упаковання, маркування готової продукції

Трансдермальний пластир під умовною назвою «Фітопласт» фасують у саше. Саше (по 10) вкладають у картонні пачки, пачки разом з інструкцією складають у картонні коробки.

Маркування. На етикетці зазначають: загальну кількість діючих речовин у пластирі; дозу, що вивільняється за одиницю часу; площу поверхні вивільнення пластиру.

Готова продукція відправляється на карантинний склад.

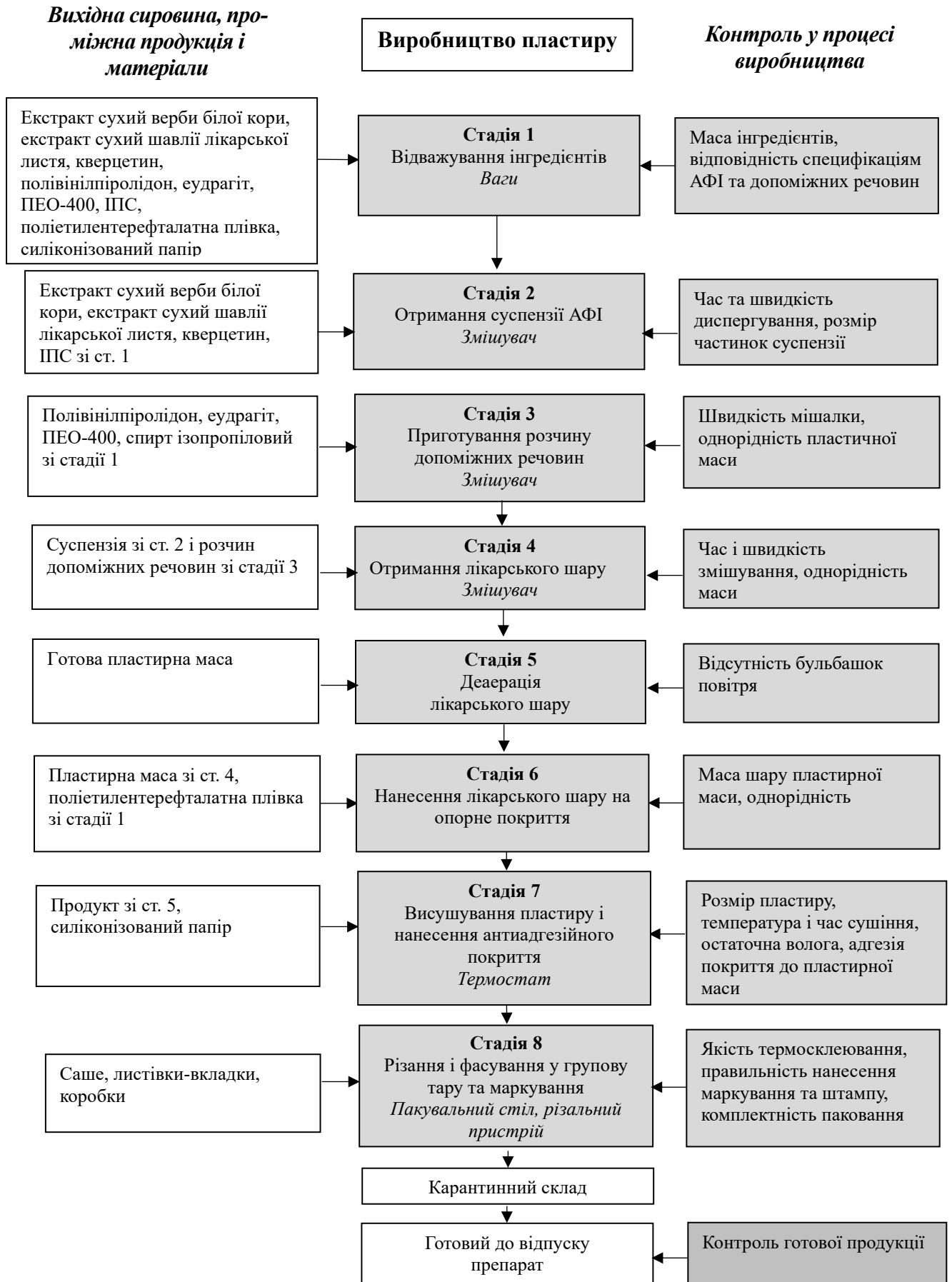


Рис. 4.7 Технологічна схема виробництва трансдермального пластиру «Фітопласт» у промислових умовах

Важливим під час розроблення технології ЛП є визначення критичних параметрів цього процесу, які можуть впливати на їх якість. Результати аналізу стадій технологічного процесу з метою визначення критичних точок, що підлягають моніторингу під час отримання трансдермального пластиру, а також критерії оцінювання, наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Критичні параметри технологічного процесу виготовлення
трансдермального пластиру**

Стадія технологічного процесу	Контрольований параметр	Критерій оцінювання, розмірність
Відважування інгредієнтів	Маса інгредієнтів	Згідно з виробничою рецептурою
Отримання суспензії АФІ	Маса інгредієнтів, час, однорідність і швидкість змішування	(10 ± 2) хв 300 об/хв
Отримання розчину допоміжних речовин	Маса інгредієнтів, послідовність і режим завантаження. Однорідність, час і швидкість змішування	Однорідність системи (7 ± 2) хв 300 об/хв
Отримання лікарського шару	Час і однорідність змішування	(7 ± 2) хв
Деаерація	Відсутність бульбашок повітря	Візуально
Нанесення лікарського шару на опорне покриття	Маса шару пластирної маси	Маса лікарського шару $(10 \pm 0,3)$ г
Висушування пластиру і нанесення антиадгезійного покриття	Параметри сушіння: температура час залишкова вологість	(50 ± 2) °С; (10 ± 1) хв; 6-8 %
	Розмір пластиру	10x10 см
Різання і фасування у групову тару та маркування	Відповідність маркування, герметичність пакування, якість готового продукту	Візуально
Контроль готової продукції	Показники якості за проектом МКЯ	Відповідність показникам якості за проектом МКЯ

Отже, у результаті проведених досліджень ми розробили раціональну технологію пластиру протизапальної дії, обрали оптимальний опорний покривний шар, визначили оптимальний режим деаерації та висушування лікарського шару і критичні параметри цього процесу, що забезпечать його якість у процесі виготовлення та зберігання.

Подальші дослідження полягатимуть у розробленні методик контролю якості пластиру та дослідження його стабільності у процесі зберігання.

Висновки до розділу 4

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір опорного покриття для трансдермального пластиру, а саме плівку поліетилентерефталатну товщиною 50 мкм.

2. Проведено фізико-хімічні дослідження розробленого оригінального трансдермального пластиру (адгезії (1,26 Н при 100 мм/хв та 1,45 при 300 мм/хв), еластичності (10 мм), рН (6,1), в'язкості (15270 mPas), втрати в масі при висушуванні (7,3 %), осмотичної активності (148 %)).

3. Теоретично та експериментально обґрунтовано раціональну технологію виробництва в лабораторних умовах пластиру протизапальної дії на основі природних субстанцій і розроблено технологічну схему його одержання. Лабораторну технологію трансдермального пластиру апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням лікарських препаратів. Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення трансдермального пластиру протизапальної дії в умовах аптеки.

4. Розроблено технологію виробництва трансдермального пластиру в умовах промислового виробництва. Складено технологічну схему його одержання та визначено критичні параметри виробництва і визначено допустимі межі відхилення.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Vyshnevskaya, 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).
2. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2(106). С. 38-42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних та написання статті).
3. Патент на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів» / Вишневська Л. І., Олефір А. І. Зубченко Т. М., Зуйкіна С. С., Крюкова А. І., Боднар Л. А. // Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022, Бюл. № 29. (Особистий внесок: проведення досліджень, написання патенту на корисну модель).
4. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Аналіз особливостей технологічних параметрів трансдермальних терапевтичних систем. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х. : НФаУ. 2023. С. 179.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТИРУ. ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ
ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

На етапі фармацевтичної розробки на основі попередніх досліджень, ми розробили склад трансдермального пластиру «Фітопласт» (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Склад трансдермального пластиру «Фітопласт»

Інгредієнт	Посилання на НД	Склад на 1 пластир	
		г	%
<i>Активний фармацевтичний інгредієнт</i>			
Екстракт сухий верби білої кори	Проект МКЯ	0,3	3,0
Екстракт сухий шавлії лікарської листя	Проект МКЯ	0,1	1,0
Кверцетин	[99, 121]	0,3	3,0
<i>Допоміжні речовини</i>			
Еудрагіт	CAS 25086-15-1	0,75	7,5
ПВП	ДФУ 2.0. Т. 2	4,80	48,0
ПЕО-400	EPH. 8.0	1,00	10,0
Ізопропіловий спирт	ДФУ 2.0. Т. 2	2,75	27,5
Вміст 1 саше		10,00	100,00

За статтю ДФУ «Пластирі трансдермальні», до пластирів, як лікарської форми, висуваються такі вимоги: однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), тест «Розчинення для трансдермальних пластирів» (2.9.4) [13].

Тому, метою нашої подальшої роботи було розробити методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ трансдермального пластиру

«Фітопласт», обґрунтувати показники його безпечності та дослідити стабільність. Проведені дослідження були покладені в основу проєкту МКЯ на розроблений препарат.

5.1 Дослідження з розроблення методик контролю якості трансдермального пластиру

5.1.1 Дослідження з розроблення методик ідентифікації біологічно активних речовин трансдермального пластиру

Методики ідентифікації та кількісного визначення БАР трансдермального пластиру наведено у розд. 2. Результати досліджень основних БАР хімічними реакціями наведено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Результати досліджень основних БАР у трансдермальному пластирі

БАР	Реактив	Спостереження	
		забарвлення	об'єкт
Речовини поліфенольної будови	Реакція з розчином заліза (III) хлориду	Зелене забарвлення	Екстракти і пластир
Речовини флавоноїдної будови	Реакція зі спиртовим розчином калію гідроксиду	Жовто-оранжеве забарвлення	Екстракти, кверцетин і пластир
Речовини флавоноїдної будови	Реакція з мінеральними кислотами	Рожеве забарвлення	Екстракт кори верби
		Яскраво-жовте забарвлення	Екстракт листя шавлії, кверцетин і пластир

Основні БАР, які входять до складу досліджуваного пластиру, ідентифікували та кількісно визначали з використанням методик контролю якості, за допомогою яких стандартизували сухі вихідні екстракти верби білої кори і шавлії лікарської листя [40, 154].

Для ідентифікації БАР рослинних екстрактів у досліджуваній лікарській формі використовували метод ТШХ порівняно зі СЗ саліцину і СЗ лютеоліну відповідно до методик, що запропоновані для стандартизації верби кори за ДФУ [13] та сухих екстрактів кори верби та листя шавлії [154].

Для визначення наявності саліцину попередньо проводили лужний гідроліз вилучення з пластиру й екстракту сухого кори верби та порівняння проводили зі стандартним зразком саліцину. Як рухомої фази використовували суміш розчинників вода – метанол – етилацетат (8 : 15 : 77). Після висушування пластинки детектували сумішшю сірчана кислота – метанол (5 : 95) і після нагрівання переглядали у денному світлі. Методика проведення випробування наведена у розд. 2. На хроматограмі випробовуваних розчинів вилучення з досліджуваного пластиру і сухого екстракту кори верби мають проявлятися основні плями на рівні плям на хроматограмі розчину порівняння СЗ саліцину, що відповідають їм за кольором (рис. 5.1).

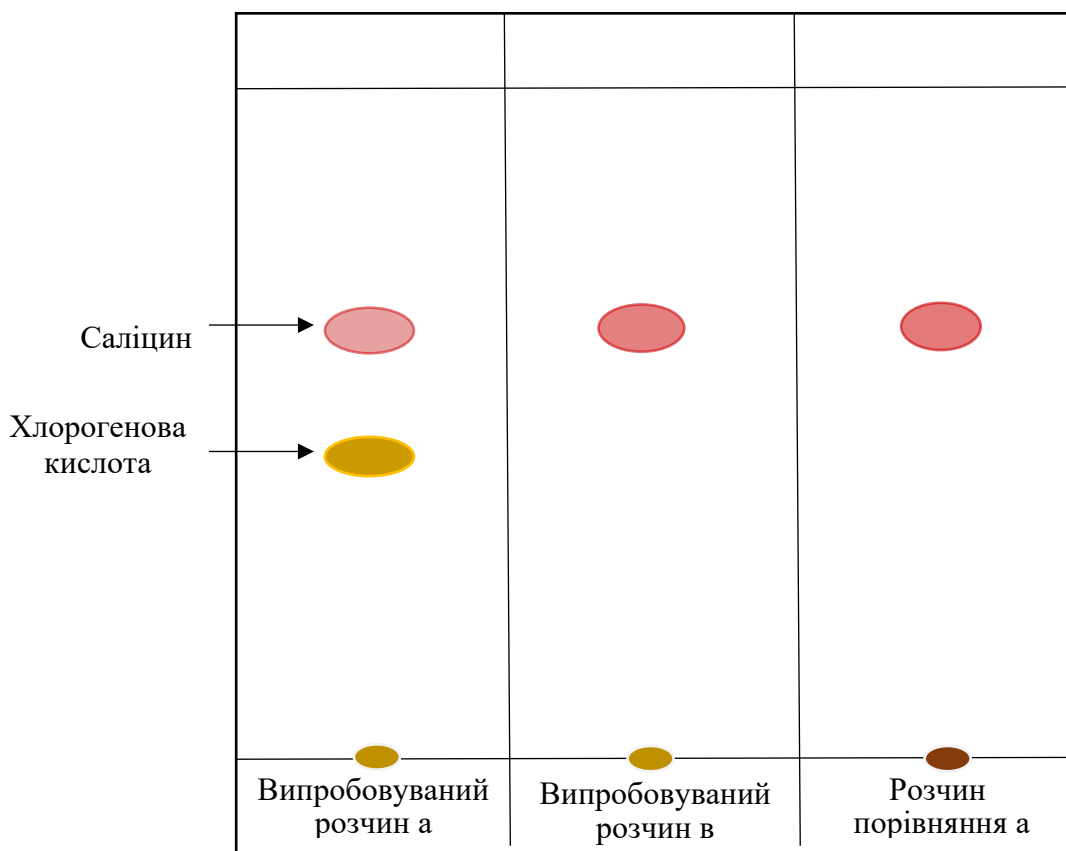


Рис. 5.1 Схема тонкошарової хроматограми тесту «Ідентифікація» екстракту сухого кори верби у випробовуваному пластирі

На хроматограмі (рис. 5.1) розчину порівняння (а) виявляються зони (у порядку зростання R_f) хлорогенової кислоти (коричнювата) і саліцину. На хроматограмі досліджуваного вилучення з пластиру (випробовуваний розчин а) і розчину екстракту *Salix alba* L. (випробовуваний розчин б) наявні зони червонувато-фіолетового кольору, які за величиною утримування та кольором співпадають із зоною саліцину на хроматограмі розчину порівняння, що може свідчити про специфічність методики.

Для ідентифікації речовин флавоноїдної структури використовували метод ТШХ на тонкошарових пластинках із шаром силікагелю GF₂₅₄ фірми «Merk» у рухомій фазі *n*-бутанол – кислота оцтова льодяна – вода (4 : 1 : 2). Після висушування і детектування пластинок борноцитратним реактивом було встановлено, що ця система розчинників дозволяє визначити речовини флавоноїдної будови, які входять до складу ЛФ. Методика проведення випробування наведена у розд. 2.

На хроматограмі випробовуваних розчинів а і б мають проявлятися основні плями на рівні плям на хроматограмі розчину порівняння, що відповідають їм за кольором. На хроматограмі випробовуваних розчинів можуть проявлятися також інші зони, що флуоресціюють (рис. 5.2).

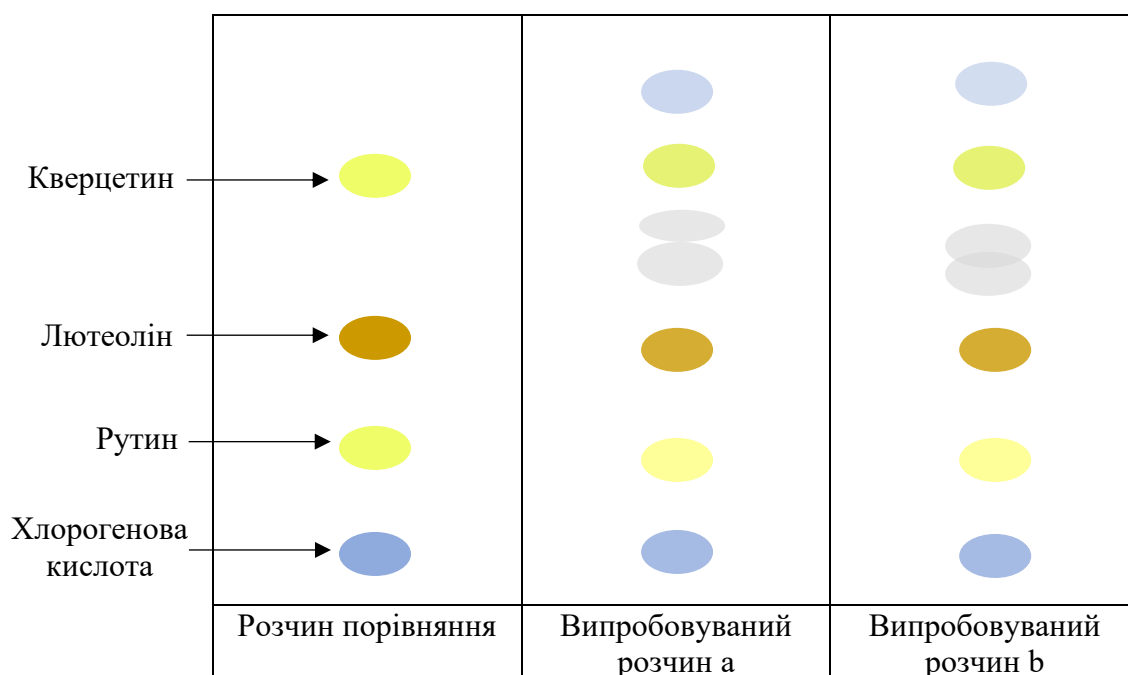


Рис. 5.2 Схема хроматограми тесту «Ідентифікація» речовин флавоноїдної будови у випробовуваному пластирі

На основі отриманих методом ТШХ даних можна стверджувати про наявність у досліджуваній ЛФ суми похідних саліцилатів, переважно схожих за будовою із саліцином, і речовин флавоноїдної будови, схожих за структурою з лютеоліном і кверцетином, і кислот поліфенольної структури, схожих з хлорогеновою кислотою.

5.2 Дослідження з розроблення методик кількісного визначення біологічно активних речовин трансдермального пластиру

Стандартизацію рослинних складових ЛФ здійснювали за речовинами флавоноїдної будови (методика кількісного визначення наведена у розд. 2).

Для підтвердження наявності сполук флавоноїдної будови, що містяться в сухих екстрактах верби білої кори і шавлії листя, використовували здатність утворювати комплексні сполуки з розчином алюмінію хлориду в кислому середовищі. З цією метою верби кори екстракт сухий, шавлії листя екстракт сухий і модельну суміш пластирної маси розчиняли у воді, додавали до отриманих розчинів спиртовий розчин алюмінію хлорид у середовищі оцтової кислоти і записували абсорбційні спектри усіх отриманих розчинів у діапазоні довжин хвиль від 370 до 450 нм. Паралельно записували електронний спектр поглинання забарвленого розчину лютеоліну, отриманого після реакції комплексоутворення (рис. 5.3).

Наведені дані (рис. 5.3) свідчать про те, що у спектрах поглинання розчинів екстракту *Salvia officinalis* L., екстракту *Salix alba* L., модельної суміші ЛФ і лютеоліну спостерігаються доволі пологі максимуми за довжини хвиль 396 нм, який був обраний нами для кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін у досліджуваній ЛФ.

За вимогами ДФУ була проведена валідація методики визначення суми речовин флавоноїдної будови в пластирі у перерахунку на лютеолін методом абсорбційної спектрофотометрії після реакції комплексоутворення з алюмінію хлориду для внесення до аналітичної документації ($\max\Delta_{As}$ 1,60 %). Валідацію

методики проводили за такими показниками: специфічність, лінійність, правильність і прецизійність [13].

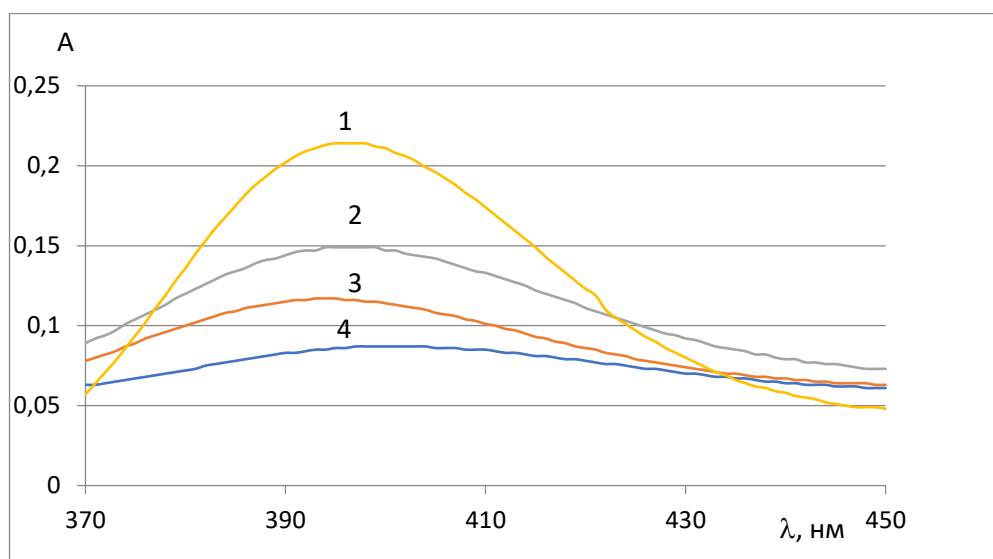


Рис. 5.3 Абсорбційні спектри після реакції з розчином алюмінію хлориду: 1 – лютеоліну; 2 – модельної суміші; 3 – екстракту *Salvia officinalis* L.; 4 – екстракту *Salix alba* L

Специфічність. Специфічність методики підтверджували наявністю на абсорбційних спектрах розчину досліджуваного пластиру після реакції з алюмінію хлоридом максимуму абсорбції за довжини хвилі (396 ± 2) нм. Положення максимуму поглинання досліджуваного розчину відповідало максимуму поглинання розчину порівняння лютеоліну, отриманого в тих самих умовах (рис. 5.4), що стало передумовою для стандартизації сухих екстрактів пластиру за сумою речовин флавоноїдної природи у перерахунку на лютеолін.

Під час перевірки впливу плацебо ЛФ на абсорбцію досліджуваної суми БАР установили, що отримана оптична густина фонового поглинання складає не більше 0,001 ($0,58 \% \leq \Delta_{As} 1,60 \%$). Тобто, фонове поглинання в умовах методики є статистично незначущим і вимоги до специфічності виконуються.

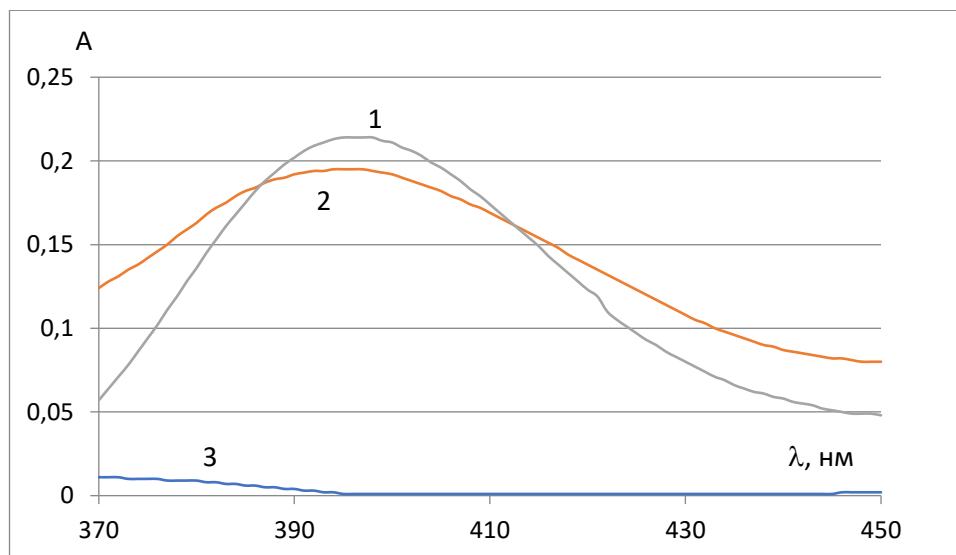


Рис. 5.4 Абсорбційні спектри після реакції з розчином алюмінію хлориду розчинів: 1 – лютеоліну; 2 – модельного зразка досліджуваного пластиру; 3 – плацебо

Лінійність. Дослідження лінійності, правильності і прецизійності вивчали одночасно на 9 модельних розчинах у діапазоні застосування аналітичної методики для кількісного визначення БАР у рослинних екстрактах у перерахунку на лютеолін, яка охоплювала концентрацію від 80 до 120 % від запропонованої за методикою після реакції комплексоутворення з алюмінію хлоридом, була виміряна абсорбція кожного розчину за довжини хвилі 396 нм (табл. 5.3 і 5.4).

Таблиця 5.3

Вихідні дані для розрахунку валідаційних характеристик методики кількісного визначення БАР рослинних екстрактів

Модельний розчин	Уведено (X_i , %)	Абсорбція A_i	Оптична густина A_{st}	Знайдено (Y_i , %)	Знайдено у % до уведеного $Z_i=100(Y_i/X_i)$
1	79,93	0,178	0,224	79,46	99,42
2	84,92	0,191		85,27	100,41
3	90,04	0,202		90,18	100,15
4	95,11	0,214		95,54	100,45
5	99,91	0,223		99,55	99,64
6	105,04	0,235		104,91	99,88
7	109,97	0,247		110,27	100,27
8	115,02	0,258		115,18	100,14
9	120,05	0,269		120,09	100,03

Результати дослідження лінійності методики кількісного визначення

Параметр лінійності	Значення параметра	Критерій	Висновок
B	1,0041		
S _b	0,0079		
A	-0,3583	≤ 2,6	Витримується
S _a	0,7952		
R	0,9998	> 0,9981	Витримується

Графік лінійної залежності у вигляді регресійної прямої наведений на рис. 5.5.

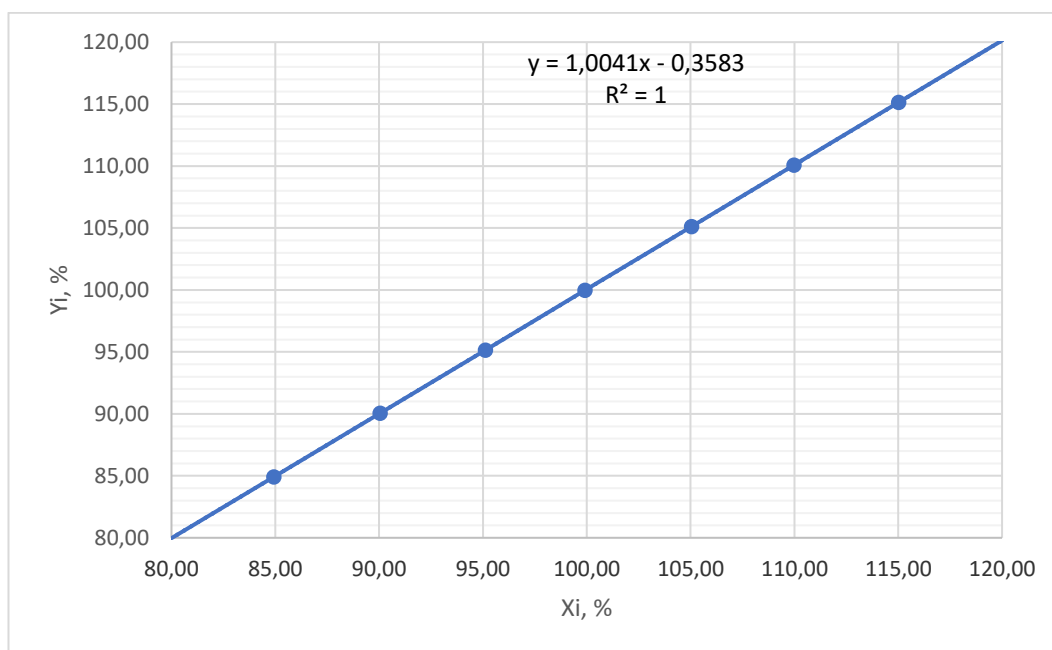


Рис. 5.5 Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації речовин флавоноїдної будови у перерахунку на лютеолін у нормалізованих координатах

За отриманими результатами встановлено, що в обраному діапазоні застосування методики є пряме пропорційне співвідношення між концентрацією речовин флавоноїдної будови в обумовленій пробі й абсорбцією.

Високий коефіцієнт кореляції ($0,9998 > 0,9981$) (табл. 5.3 і рис. 5.5) свідчить про лінійність методики на всьому діапазоні концентрацій 80–120 %.

Для перевірки діапазону використання методики (правильність і прецизійність) було проведено визначення суми речовин флавоноїдної природи у пластиру в перерахунку на лютеолін (в інтервалі 80–120 % від номінальної концентрації) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення**

Параметри		Значення	Критерій 1	Критерій 2	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,65	$\leq 1,60$		
Правильність	$ Z_{\text{сер.}}-100 $	0,04	$\leq 0,51$		Витримується за першим критерієм

Експериментальні результати визначення прецизійності методики характеризуються допустимим розкидом значень стосовно середнього і відносно низьким стандартним відхиленням на всьому діапазоні досліджуваних концентрацій. У ході роботи була перевірена стабільність випробовуваного розчину і стандартного розчину лютеоліну після взаємодії з розчином алюмінію хлориду. Вимірювання абсорбції проводили через 30, 45 і 60 хв після виготовлення. Результати проведених досліджень наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Вивчення стабільності аналітичного розчину

Модельний розчин	Значення абсорбції через t, хв			Середнє значення	Sr	RSDt	Δt	δ_{max} , %
	30	45	60					
Стандартний	0,2243	0,2237	0,2223	0,2234	0,0046	0,4558	1,33	1,60
Досліджуваний	0,2193	0,2183	0,2177	0,2184	0,0018	0,3840	1,21	

Вміст суми речовин флавоноїдної будови у перерахунку на лютеолін має бути не менше 0,25 мг в 1 см² пластиру.

Відтворюваність методики встановлювали на шести зразках ЛФ. Отримані метрологічні характеристики методики наведено в табл. 5.7.

**Метрологічні характеристики кількісного визначення флавоноїдів у
пластирі у перерахунку на лютеолін, $P(t, v) = 2,5706$**

n	Кількість знайдених БАР у перерахунку на лютеолін, мг	$x_{\text{ср}}$	S^2	S	$S_{x_{\text{ср}}}$	Δx	$\varepsilon, \%$
6	0,257	0,261	$8,67 \cdot 10^{-6}$	0,0029	0,0012	0,0076	2,90
	0,265						
	0,259						
	0,261						
	0,259						
	0,263						

Досліджені валідаційні характеристики свідчать про те, що метод абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці може бути використаний для кількісного визначення суми речовин флавоноїдної будови у перерахунку на лютеолін для дослідження БАР рослинних сухих екстрактів у пластирі.

Абсорбційний спектр 0,001 % спиртового розчину кверцетину в ділянці від 220 до 400 нм характеризується наявністю двох максимумів за 257 і 377 нм (рис. 5.6).

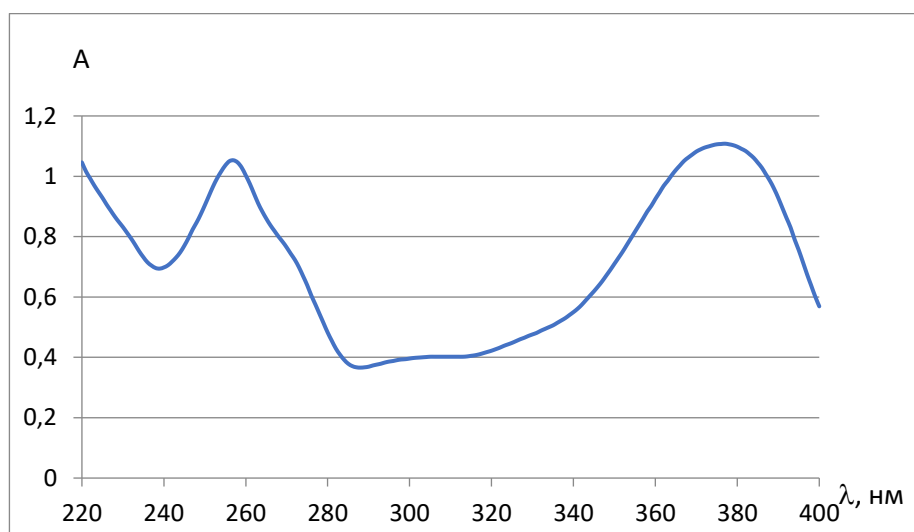


Рис. 5.6 Абсорбційний спектр 0,001 % спиртового розчину кверцетину

Для підвищення специфічності проводили реакцію комплексоутворення спиртового розчину кверцетину зі спиртовим розчином алюмінію хлориду в кислому середовищі [153]. У цих умовах відбувається батохромний зсув і максимум поглинання спостерігається за довжини хвилі 430 нм (рис. 5.7).

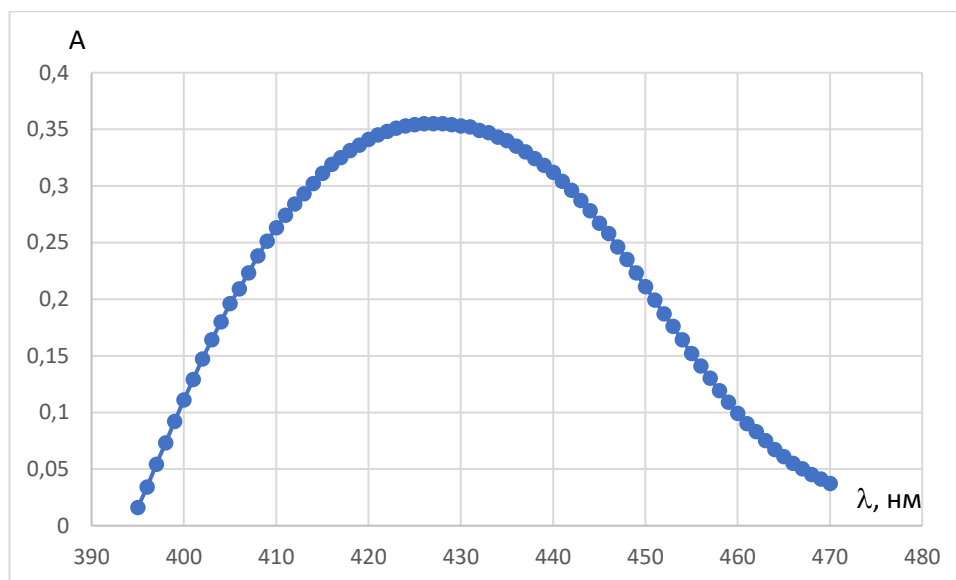


Рис. 5.7 Абсорбційний спектр 0,001 % спиртового розчину кверцетину після реакції зі спиртовим розчином алюмінію хлориду

Для визначення кількісного вмісту кверцетину в пластирній масі збовтували ЛФ з 96 % етанолом, додавали спиртовий розчин алюмінію хлориду в присутності спиртового розчину кислоти оцтової і реєстрували електронний спектр поглинання на ділянці довжин хвиль від 395 до 470 нм (рис. 5.8). Установили, що забарвлений розчин спиртової витяжки пластирної маси після реакції комплексоутворення із солями алюмінію характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 430 нм.

Методика кількісного визначення кверцетину наведена у розд. 2. Вміст кверцетину має бути від до 28,5 до 31,5 мг у 1 см² пластиру (табл. 5.8).

Специфічність методики кількісного визначення доводили шляхом порівняння положення максимумів інтенсивності оптичної густини випробовуваного розчину і розчину порівняння у визначенні спектрофотометричним

методом після реакції з розчином алюмінію хлориду в присутності оцтової кислоти. Забарвлений продукт характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 430 нм (рис. 5.8).

Таблиця 5.8

Результати кількісного визначення кверцетину у пластирі

№ з/п	Оптична густина досліджуваного розчину	Оптична густина розчину порівняння	Вміст кверцетину, мг / см ²	Метрологічні характеристики
1	0,473	0,413	28,92	$\bar{x} = 29,295$ $S^2 = 0,2689$ $S = 0,5186$ $S_{\bar{x}} = 0,2117$ $\Delta x = 1,3330$ $\Delta \bar{x} = 0,5442$ $\bar{\varepsilon} = 1,86\%$ $\varepsilon = 4,55\%$
2	0,484		29,59	
3	0,492		30,08	
4	0,468		28,61	
5	0,481		29,41	
6	0,477		29,16	

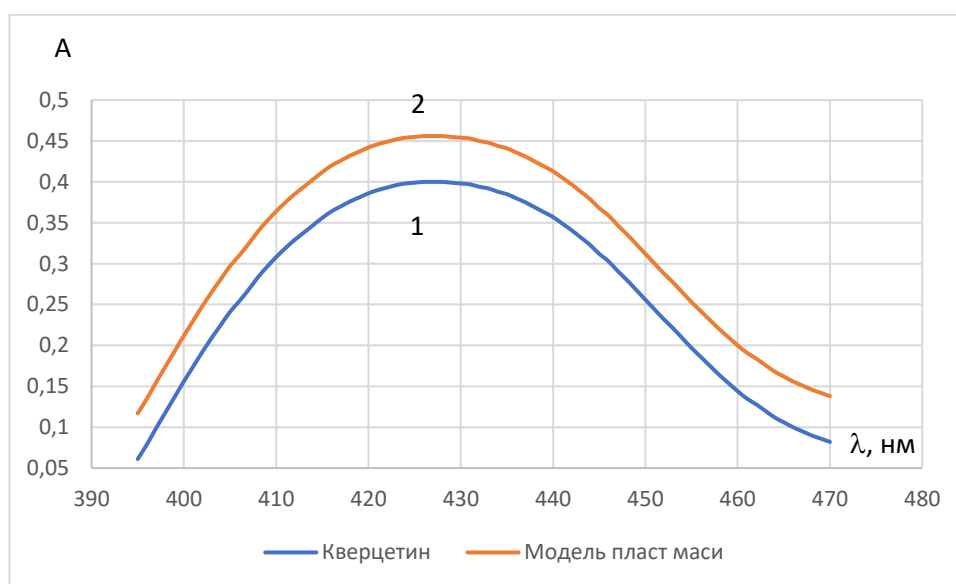


Рис. 5.8 Абсорбційні спектри поглинання: 1 – СЗ кверцетину; 2 – моделі суміші пластиру

Установлено, що інші діючі і допоміжні речовини пластиру не впливають на положення максимуму поглинання кверцетину (рис. 5.8), отримана

абсорбція фонового поглинання складає не більше 0,002 ($0,42 \% \leq \Delta_{As} 1,60 \%$). Тобто, фонове поглинання в умовах методики є статистично незначущим і вимоги до специфічності виконуються.

Селективність спектрофотометричного аналізу кверцетину забезпечували використанням групового реактиву, що застосовується в аналізі сполук флавоноїдної будови, а саме реакції комплексоутворення з алюмінію хлоридом (рис. 5.8).

Для визначення лінійності проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) розчину стандартного зразка кверцетину в концентрації від 80 до 120 % від обраної за методикою. Абсорбцію модельних розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 430 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. За співвідношенням середніх значень абсорбції для кожного з 9 розчинів та обраної концентрації будували градувальний графік залежності (табл. 5.9, 5.10).

Таблиця 5.9

**Вихідні дані для розрахунку валідаційних характеристик методики
кількісного визначення кверцетину**

Модельний розчин	Уведено (X_i , %)	Абсорбція A_i	Абсорбція A_{st}	Знайдено (Y_i , %)	Знайдено у % до уведеного $Z_i = 100(Y_i/X_i)$
1	79,97	0,333	0,413	80,63	100,82
2	84,94	0,351		84,99	100,06
3	90,02	0,372		90,07	100,06
4	95,09	0,393		95,16	100,07
5	100,01	0,415		100,48	100,47
6	105,05	0,436		105,57	100,49
7	110,06	0,454		109,93	99,88
8	115,03	0,477		115,50	100,41
9	120,06	0,498		120,58	100,43

**Результати дослідження лінійності методики кількісного
визначення кверцетину**

Параметр лінійності	Значення параметра	Критерій	Висновок
B	1,0026		
S _b	0,0073		
A	0,0385	$\leq 2,6 $	Витримується
S _a	0,7350		
R	0,9998	$> 0,9981$	Витримується

Графік лінійної залежності у вигляді регресійної прямої наведений на рис. 5.9.

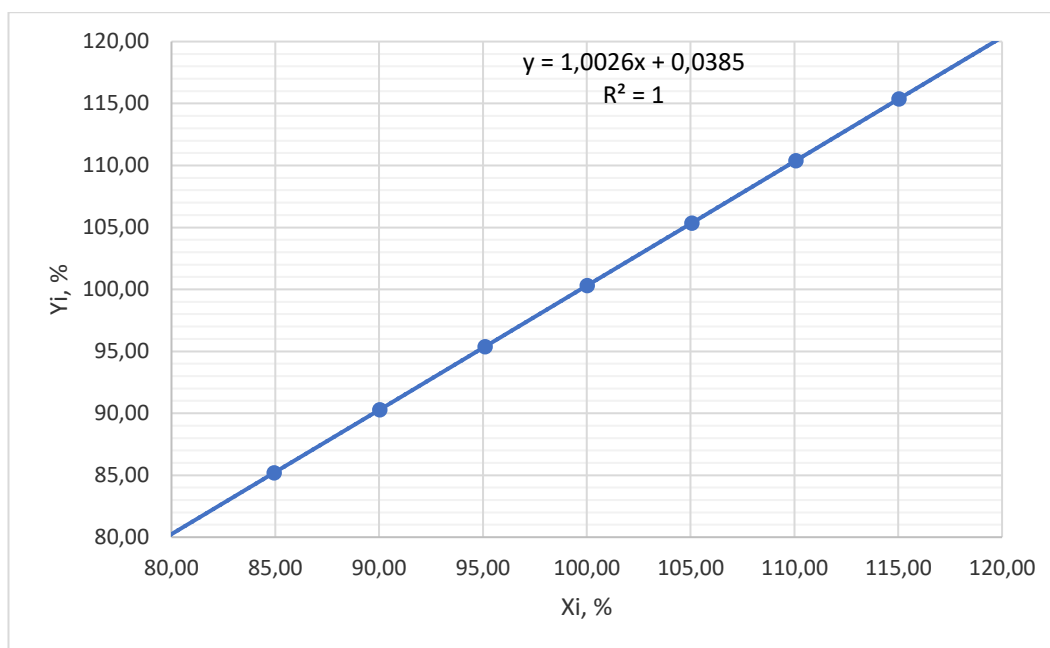


Рис. 5.9 Графік лінійної залежності абсорбції від концентрації кверцетину в нормалізованих координатах

Критерієм прийнятності є лінійна залежність між концентрацією кверцетину в пластирі й абсорбцією з коефіцієнтом кореляції не менше 0,9998.

Правильність і прецизійність методики визначали за результатами, отриманими з визначення лінійності (табл. 5.11).

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення кверцетину в пластирі**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,57	$\leq 1,60$	
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,30	$\leq 0,51$	Витримується

Як видно з даних табл. 5.11, розраховані критерії практичної незначущості не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Фармакотехнологічні випробовування пластиру проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.4. тест «Розчинення», для трансдермальних пластирів» за допомогою приладу з лопаттю, який використовують на ранніх стадіях розробки ЛФ з метою оцінювання впливу таких фармацевтичних чинників, як допоміжні речовини і технологія виготовлення препарату, а також з метою стандартизації готового ЛП.

Як середовище розчинення брали воду, в якій розчиняють рослинні екстракти кори верби білої і шавлії лікарської листя. Через кожні 10 хв відбирали по 50 мл проби, компенсуючи відібраний об'єм рідини. Пробу фільтрували крізь фільтрувальний папір, відкидаючи перші порції фільтрату.

Установлювали спектрофотометричним методом кількісний вміст БАР сухих екстрактів, а саме речовин поліфенольної будови у перерахунку на хлорогенову кислоту, наявність якої визначали методом ТШХ (рис. 5.10).

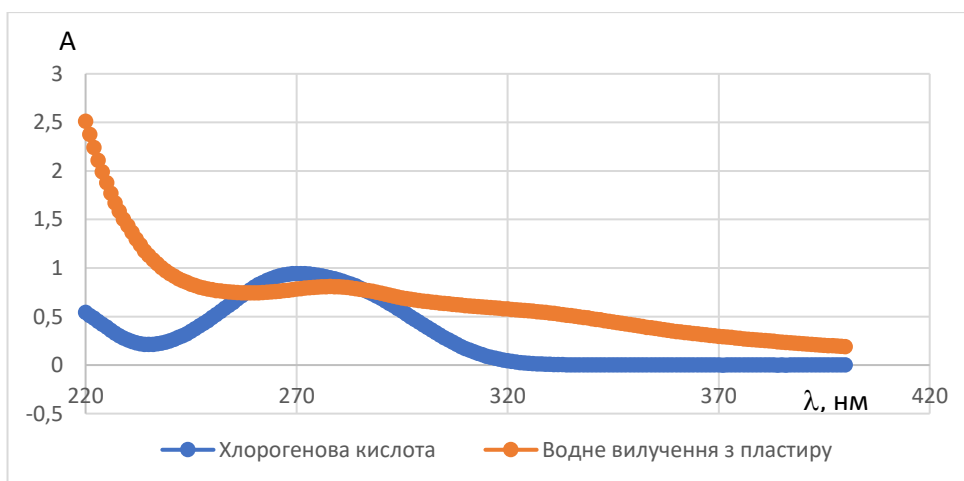


Рис. 5.10 Абсорбційні спектри 0,001 % водного розчину хлорогенової кислоти і водної витяжки з пластиру

Як видно з рис. 5.10, абсорбційний спектр 0,001 % водного розчину хлорогенової кислоти на ділянці від 220 до 400 нм характеризується наявністю максимуму абсорбції за довжини хвилі 270 нм, водна витяжка з пластиру має максимум за довжини хвилі 278 нм.

Отже, було проведено дослідження з розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ кверцетину та БАР рослинних екстрактів – складових пластиру протизапальної дії.

5.3 Біофармацевтичні дослідження трансдермального пластиру

Біофармацевтичні дослідження розробленого трансдермального пластиру проводили за статею «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» ДФУ (2.0, 2.9.4) [13]. Методика досліджень наведена в розд. 2. Результати досліджень наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Результати вивільнення біологічно активних речовин пластиру під час проведення тесту «Розчинення»

№ серії	Час, хв	Оптична густина	Кількість суми поліфенольних сполук, у перерахунку на хлорогенову кислоту	
			мг	%
1	10	0,476	2,20	88,00
	20	0,474	2,16	86,40
	30	0,491	2,46	98,40
	40	0,469	2,08	83,20
	50	0,478	2,23	89,20
	60	0,464	1,99	79,60
2	10	0,486	2,38	95,20
	20	0,487	2,38	95,20
	30	0,483	2,31	92,40
	40	0,476	2,20	88,00
	50	0,471	2,10	84,00
	60	0,462	1,96	78,40
3	10	0,439	1,57	62,80
	20	0,466	2,03	81,20
	30	0,479	2,26	90,40
	40	0,469	2,09	83,60
	50	0,459	1,90	76,00
	60	0,459	1,90	76,00

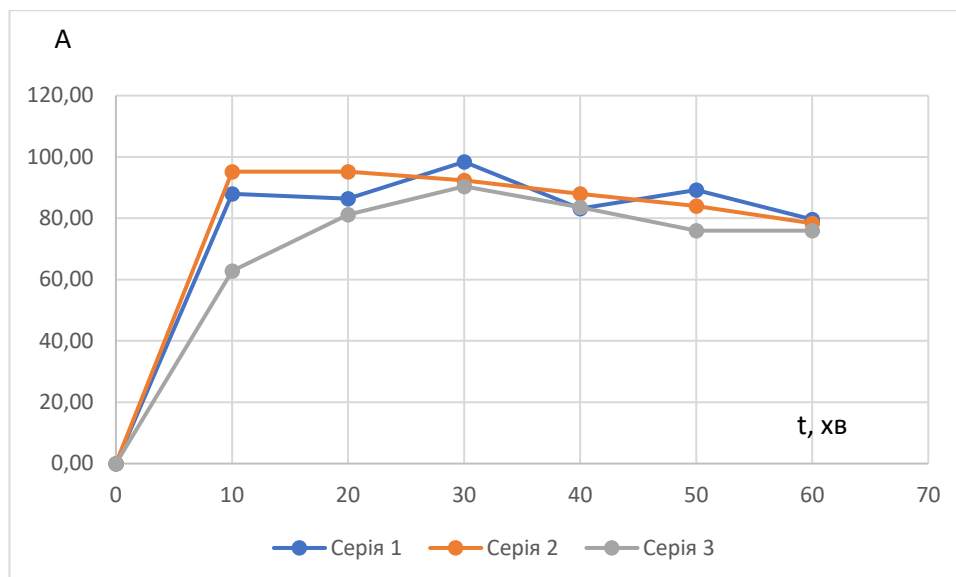


Рис. 5.11 Дослідження ступеня вивільнення суми поліфенольних сполук з пластиру в часі

Результати, наведені в табл. 5.12 та на рис. 5.11 свідчать, що вивільнення БАР пластиру в умовах проведення експерименту показало ступінь розчинення $\geq 90\%$ упродовж перших 30 хв.

5.4 Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти трансдермального пластиру

Згідно з монографією на дозовані форми «Пластирі трансдермальні» (ДФУ 2.5) під час виробництва, пакування, зберігання та дистрибуції пластирів трансдермальних вживають відповідних заходів, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту; рекомендації наведено в загальній статті «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів і субстанцій для фармацевтичного застосування» (ДФУ 2.6, 5.1.4) [13].

Згідно з вимогами цієї статті до нестерильних фармацевтичних засобів, а саме пластирів трансдермальних, критерії прийнятності, що базуються на загальному числі аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та загальному числі дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС), такі: ТАМС – не більше 10^2 КУО, ТУМС –

не більше 10^1 КУО на один пластир, включаючи липкий шар та основу; окремі види мікроорганізмів (*S. aureus* та *Ps. aeruginosa*) в 1 пластирі – відсутні. Критерії прийнятності ґрунтуються на результатах одного випробування або на середньому результаті декількох повторних випробувань.

Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних ЛЗ проводять згідно з методами, наведеними в ст. ДФУ 2.6, 2.6.12 та 2.6, 2.6.13 [13]. Методика досліджень наведена в розд. 2. Результати мікробіологічної чистоти зразків пластиру наведені в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Результати випробування зразків пластиру на мікробіологічну чистоту

	Загальна кількість, КУО / пластир			
	ТАМС	ТУМС	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
Безпосередньо після виготовлення	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Через 27 міс. зберігання	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні

Отже, за результатами досліджень, наведених у табл. 5.13, випробування мікробіологічної чистоти дослідженого засобу показало, що загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) зразка менше 100 КУО/мл, число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) менше 10 КУО/мл, що відповідає вимогам ДФУ для трансдермальних пластирів.

5.5 Обговорення результатів фармакологічних досліджень експериментальних зразків трансдермального пластиру «Фітопласт» протизапальної дії

Дослідження поводити на 6 групах тварин по 6 особин у кожній: 1 – ПК – неліковані тварини з відтвореною патологією; 2, 3, 4, 5, 6 – тварини, яким на тлі патології застосовували об'єкти № 1–5 відповідно (табл. 5.14). Методики досліджень наведено у розд. 2.

Склад експериментальних зразків

№ зразка	Інгредієнт	Вміст, %
1	Екстракт сухий верби білої кори	3,0
	Кверцетин	3,0
	Еудрагіт	7,5
	ПВП	48,0
	ПЕО-400	10,0
	Спирт ізопропіловий	27,5
2	Екстракт сухий шавлії лікарської листя	1,0
	Кверцетин	3,0
	Еудрагіт	7,5
	ПВП	48,0
	ПЕО-400	10,0
	Спирт ізопропіловий	27,5
3	Кверцетин	3,0
	Гірчичний порошок	1,5
	Еудрагіт	7,5
	ПВП	48,0
	ПЕО-400	10,0
	Спирт ізопропіловий	27,5
4	Екстракт сухий верби білої кори	3,0
	Екстракт сухий шавлії лікарської листя	1,0
	Кверцетин	3,0
	Еудрагіт	7,5
	ПВП	48,0
	ПЕО-400	10,0
	Спирт ізопропіловий	27,5
5	Екстракт сухий верби білої кори	1,0
	Екстракт сухий шавлії лікарської листя	1,0
	Кверцетин	1,0
	Еудрагіт	7,5
	ПВП	48,0
	ПЕО-400	10,0
	Спирт ізопропіловий	27,5

Результати фармакологічного скринінгу експериментальних зразків наведено в табл. 5.15.

Таблиця 5.15

Результати впливу експериментальних зразків на активність простагландинів та кінінів за умови карагенінового набряку стопи у щурів ($M \pm m$), $n = 6$

Умови досліджу, зразки		Динаміка розвитку запалення, год					Середнє значення АЕА, %
		1	2	3	4	5	
ПК	ΔV , мл	0,49±0,02	0,94±0,05	1,30±0,07	1,42±0,07	1,46±0,09	–
№ 1	ΔV , мл	0,53±0,07	0,86±0,06	1,06±0,12 ^{1Т}	1,07±0,12 ^{1Т}	1,02±0,13 ¹	14,5
	АЕА, %	-9,3	9,0	18,0	24,8	30,0	
№ 2	ΔV , мл	0,51±0,03 ^{1Т}	0,093±0,08	1,15±0,07	1,13±0,09 ¹	1,11±0,09 ^{1/2Т/3Т}	10,4
	АЕА, %	-4,8	1,6	11,1	20,6	23,5	
№ 3	ΔV , мл	0,54±0,08	0,93±0,05	1,12±0,04 ^{2Т}	1,10±0,08 ¹	1,03±0,09 ¹	11,4
	АЕА, %	-10,3	1,6	13,4	23,0	29,1	
№ 4	ΔV , мл	0,49±0,05	0,78±0,08	0,93±0,07 ^{1/4Т/5Т/6/7}	0,91±0,09 ¹	0,83±0,09 ^{1/6Т}	25,0
	АЕА, %	-0,3	17,8	28,3	36,4	42,3	
№ 5	ΔV , мл	0,55±0,06	0,99±0,07 ^{2Т/4}	1,10±0,04 ¹	1,08±0,05 ^{3Т}	1,06±0,05 ^{1/2/3}	10,0
	АЕА, %	-12,4	-5,1	15,4	24,4	27,4	

Примітка: 1 – відмінності статистично значущі щодо групи зразок 1, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); 2 – відмінності статистично значущі щодо групи зразок 2, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); 3 – відмінності статистично значущі щодо групи зразок 3, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); 4 – відмінності статистично значущі щодо групи зразок 4, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); т – відмінності статистично прямують до вірогідного, $0,05 < p < 0,100$ (критерій Манна-Уїтні); АЕА – антиексудативна активність; ΔV – різниця між об'ємами набряклої і не набряклої лап, мл; n – кількість тварин у кожній групі.

Як видно з даних табл. 5.15, динаміка розвитку набряку в групі ПК характерна для цієї експериментальної моделі [83]. Вже через 1 год після введення флогогену спостерігали розвиток набряку, який поступово наростає. Через 5 год після введення карагеніну спостерігали максимальне значення набряку. Трансдермальний шлях уведення АФІ пластирів під шифрами № 1–5 показало

відсутність активності через 1 год після введення флогогену в усіх досліджуваних об'єктів. Проте через 2 год місцевого використання об'єктів активність пластирів виявляла позитивну динаміку (за виключенням пластиру № 5). У період простагландинової фази (3-5 год) – зразки пластирів за номерами № 1, 2, 3, 4, 5 виявляли таку середню активність: 24,3, 18,4, 21,8, 35,7 і 22,4 % відповідно. Протягом експерименту пластирі під номерами № 1–5 виявляли таку середню антиексудативну дію: 14,5, 10,4, 11,4, 25 і 10 %, відповідно. Зразок пластиру № 4 виявляв кращі результати – середня антиексудативна дія була 25 %.

Отже, вивчення антиексудативної активності досліджуваних зразків на моделі запалення свідчить про наявність лише у пластиру № 4 протизапальних властивостей, у механізмі яких лежить помірний вплив на активність простагландинів – середня антиексудативна дія указанного зразка 25,0 %.

Фармакологічними дослідженнями доведено, що зразок № 4, до складу якого як АФІ входять екстракти сухі верби білої кори, шавлії лікарської листя, кверцетин, ПВП, ПЕО-400, еудрагіт, спирт ізопропіловий, є ефективнішим, порівняно з рештою зразків. Уведення до складу пластиру гірничного порошку, як судинорозширювального компонента, очікуваного ефекту не дало.

5.6 Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання трансдермального пластиру «Фітопласт»

Здатність не втрачати свої властивості у процесі зберігання, не реагувати з носієм, матеріалом упакування, зберігати хімічні властивості та МБЧ, є одним із важливих показників якості ЛП, зокрема і трансдермальних пластирів [24, 26, 29].

На підставі проведених експериментальних досліджень нами було складено проєкт МКЯ на розроблений оригінальний трансдермальний пластир «Фітопласт» за такими показниками: опис, ідентифікація, рН, однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, тест «Розчинення для трансдермальних пластирів», мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Специфікацію на розроблений оригінальний препарат – трансдермальний пластир протизапальної дії наведено в табл. 5.16.

Таблиця 5.16

Специфікація на трансдермальний пластир «Фітопласт»

Показник	Характеристика показника якості
Опис	Пластир жовто-коричнюватого кольору без проявів фізичної нестабільності, без механічних домішок і стороннього запаху
Ідентифікація:	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися:
<i>саліцин</i>	пляма червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (саліцин);
<i>флавоноїди</i>	плями коричнюватого кольору (лютеолін); жовтуватого кольору (рутин);
<i>кверцетин</i>	пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (кверцетин)
<i>хлорогенова кислота</i>	пляма блакитного кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (хлорогенова кислота)
pH	Від 5,50 до 7,00
Однорідність	Має бути однорідним
Втрата в масі при висушуванні, %	7,3
Сила адгезії, Н: 100 мм/хв 300 мм/хв	1,26 1,45
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число ТАМС не більше 10^2 КУО/г; ТУМС не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність <i>S. aureus</i> ; <i>Ps. aeruginosa</i> в 1,0 г
Кількісне визначення (в 1 см ² пластиру)	Вміст кверцетину має бути від 28,5 до 31,5 мг
	Вміст суми речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін має бути не менше 0,25 мг
	Вміст суми речовин поліфенольної будови у перерахунку на хлорогенову кислоту має бути не менше 2,2 мг

Враховуючи вимогу ДФУ, що трансдермальні пластири зберігають за кімнатної температури (якщо немає інших зазначень) [13], свої дослідження ми проводили лише за температури (25 ± 2) °C та відносної вологості повітря (60 ± 5) % через 3, 6, 9, 12, 18, 24 і 27 міс. спостереження. Експериментальні зразки розробленого трансдермального пластиру заклали на зберігання в запаяних саше, по 10 саше в картонному контейнері.

Також проводили додатково деякі фізико-хімічні дослідження, а саме визначали адгезію та еластичність отриманої системи.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків. Установлено, що як після виготовлення, так і в процесі зберігання маса однорідна, жовто-коричнюватого кольору, рівномірно розподілена на полімерній основі, поверхня рівна, гладенька, без ознак деформації. Органолептичний контроль здійснювали неозброєним оком шляхом візуальної оцінки. У модельних зразках пластиру не спостерігалось проявів фізичної нестабільності, наявності механічних домішок і стороннього запаху.

Визначення *однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу* трансдермального пластиру проводили відповідно до методики ДФУ (2.0, 2.9.5). Результати визначення однорідності маси наведено в табл. 5.17.

Таблиця 5.17

**Результати досліджень однорідності маси дозованої одиниці
трансдермального пластиру**

№ зразка	Маса матриці без опорного покриття, г	Відхилення від середньої маси, %
1	2	3
1	10,24	0,98
2	10,35	2,07
3	10,38	2,76
4	10,08	0,59
5	9,78	3,55
6	9,87	2,66
7	10,15	0,01

Продовження табл. 5.17

1	2	3
8	10,27	1,28
9	10,18	0,39
10	10,05	0,89
11	10,41	2,66
12	10,31	1,68
13	10,22	0,79
14	10,12	0,20
15	10,22	0,79
16	10,19	0,49
17	10,02	1,18
18	9,81	3,25
19	10,27	1,28
20	9,85	2,85
	$X_{\text{ср.}} = 10,14$ $S^2 = 0,036119$ $S = 0,042496$ $\Delta x = 0,39$ $\varepsilon = 3,92 \%$	

З наведених у табл. 5.17 даних видно, що відносне відхилення в масі кожного з 20 зразків не перевищує 5 % від середньої маси і трансдермальний пластир відповідає вимогам ДФУ за показником однорідності маси одиниці дозованого ЛЗ.

Визначення однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту АФІ ТТС проводили методом прямого визначення на момент приготування та під час вивчення стабільності розробленого ЛЗ.

Однорідність дозованих одиниць (ДФУ 2.0, 2.9.40) установлювали методом прямого визначення однорідності вмісту. Усі досліджувані зразки пластиру витримують випробування на однорідність дозованих одиниць, оскільки значення максимально припустимого приймального числа не перевищує 15 % для перших 10 одиниць (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Результати дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту одиниці дозованого лікарського засобу трансдермального пластиру під умовною назвою «Фітопласт» за температури (25 ± 2) °С та відносної вологості (60 ± 5) %

Вміст суми флавоноїдів у дозованих одиницях трансдермального пластиру виражений у відсотках до номінального вмісту, %								
Термін зберігання		Початок	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
Номер зразка	1	100,3	100,6	100,1	99,8	100,1	99,2	98,5
	2	100,4	100,8	100,0	98,3	96,2	95,8	93,9
	3	100,5	100,4	99,7	100,4	99,3	100,6	100,1
	4	100,2	99,7	98,6	97,1	95,9	97,3	95,4
	5	100,0	99,8	99,2	98,3	96,8	95,9	94,2
	6	99,8	99,4	98,5	97,7	94,9	93,5	92,6
	7	99,7	99,5	99,1	100,2	100,5	98,4	96,2
	8	100,8	100,6	100,5	100,1	98,1	100,9	99,5
	9	99,6	99,3	98,3	97,2	96,2	94,1	93,5
	10	100,6	100,7	100,1	100,0	100,8	98,7	98,2
Середнє значення 10 вимірювань		100,2	100,1	99,4	98,9	97,9	97,4	96,5
Відносне стандартне відхилення 10 вимірювань		0,40	0,59	0,78	1,34	2,21	2,64	2,83
Значення приймального числа		0,96	1,42	1,86	3,17	5,79	7,27	8,56

Однорідність вмісту (ДФУ 2.0, 2.9.6) установлювали методом прямого визначення. Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ відповідає вимогам ДФУ, оскільки в кожному з досліджуваних зразків її значення лежало у межах 75–125 % від середнього вмісту (табл. 5.18).

Отримані результати (табл. 5.18) свідчать, що трансдермальна система відповідає вимогам щодо однорідності дозованих одиниць, оскільки відносне стандартне відхилення не перевищує 5 %, а значення приймального числа не перевищувало 10 протягом всього терміну дослідження. Так, під час виготовлення показник приймального числа становив 0,96 та 8,56 після 24 міс. зберігання за температури (25 ± 2) °C та відносної вологості (60 ± 5) %. Трансдермальна система задовольняла вимогам ДФУ щодо однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого засобу, оскільки середній вміст 10 пакувань лежав у межах 90-110 % від номінального вмісту і становив наприкінці терміну зберігання 96,5 %.

Розчинення. Випробовування проводили за статтю «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» (ДФУ 2.0, 2.9.4) [13]. Дослідження з вивільнення АФІ проводили методом з використанням набору дисків. Випробування виконується (табл. 5.19).

Враховуючи важливість показника рН, сильні кислотні чи лужні значення якого можуть викликати подразнення шкіри, ми внесли його значення до специфікації на пластир.

рН 10 % водної витяжки експериментального зразка пластиру визначали потенціометрично за методикою ДФУ 2.0 (2.2.3) [13]. За результатами потенціометричного визначення було встановлено, що показник рН усіх серій препарату не виходив за допустимі межі і лежав в інтервалі 5,5–7,0 (табл. 5.19).

Визначення маси вмісту пакування проводили за методикою ДФУ [13]. Маса вмісту одного саше має бути від 9,7 до 10,3 г (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

**Результати дослідження стабільності трансдермального пластиру в процесі зберігання за температури
(25 ± 2) °С, вологість (60 ± 5) %**

Показник	Вимоги проєкту МКЯ	Термін придатності, міс.							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Опис	Пластир жовто-коричнюватого кольору, без проявів фізичної нестабільності, наявності механічних домішок і стороннього запаху								
Ідентифікація (ТШХ)	Кверцетин	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися: - пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (кверцетин)							
	Саліцин	- пляма червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (саліцин)							
	Флавоноїди	- плями коричневатого кольору (лютеолін); жовтуватого кольору (рутин)							
	Хлорогенова кислота	- пляма блакитного кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (хлорогенова кислота)							
рН	5,50–7,00	6,10 ± 0,11	6,09 ± 0,15	6,08 ± 0,18	6,10 ± 0,21	5,95 ± 0,14	6,02 ± 0,18	5,97 ± 0,17	5,99 ± 0,15
Розчинення									
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 10	7,37 ± 0,18	7,38 ± 0,15	7,25 ± 0,19	7,32 ± 0,13	7,24 ± 0,15	7,32 ± 0,21	7,39 ± 0,22	7,44 ± 0,19
Адгезія, Н/м	0,75-1,5								
100 мм/хв	1,26	1,26 ± 0,03	1,25 ± 0,03	1,24 ± 0,02	1,24 ± 0,03	1,23 ± 0,04	1,25 ± 0,05	1,26 ± 0,06	1,23 ± 0,05
300 мм/хв	1,45	1,45 ± 0,05	1,46 ± 0,05	1,47 ± 0,06	1,44 ± 0,06	1,43 ± 0,05	1,45 ± 0,05	1,42 ± 0,06	1,41 ± 0,05

Продовження табл. 5.19

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мікробіологічна чистота	ТАМС не більше 10^2 КУО/г, ТУМС – 10^1 КУО/г. Відсутність <i>S. aureus</i> і <i>Ps. aeruginosa</i> в 1,0 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення, в 1,0 г	Кверцетину – від 28,5 до 31,5 мг	$29,30 \pm 0,45$	$29,15 \pm 0,52$	$28,29 \pm 0,62$	$29,11 \pm 0,35$	$28,95 \pm 0,42$	$28,86 \pm 0,33$	$28,82 \pm 0,47$	$28,92 \pm 0,39$
	Вміст суми речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін – не менше 0,25 мг	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$
	Вміст суми речовин поліфенольної будови у перерахунку на галову кислоту – не менше 2,20 мг	$2,31 \pm 0,05$	$2,30 \pm 0,04$	$2,29 \pm 0,05$	$2,29 \pm 0,05$	$2,28 \pm 0,05$	$2,27 \pm 0,04$	$2,27 \pm 0,05$	$2,26 \pm 0,06$

Стабільність кверцетину, саліцину, лютеоліну та хлорогенової кислоти, що входять до складу розробленого трансдермального пластиру, в процесі зберігання була підтверджена експериментальними дослідженнями методом ТШХ (ідентифікація). Стабільність кількісного вмісту АФІ у процесі зберігання доводили методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці. Установлено специфікаційні норми АФІ: кверцетину (від 28,5 до 31,5 мг), суми речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін (не менше 0,25 мг) та суми речовин поліфенольної будови в перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 2,2 мг) (табл. 5.19).

Мікробіологічну чистоту визначали за ДФУ 2.1 (2.6.12; 5.1.4). Протягом усього терміну спостереження всі експериментальні зразки розробленого трансдермального пластиру відповідали нормам ДФУ (табл. 5.19).

За результатами дослідження *адгезії* розробленого трансдермального пластиру (методика наведена у розд. 4), її значення становить 100 мм/хв – 1,26; 300 мм/хв – 1,45 (табл. 5.19).

Еластичність розроблених експериментальних зразків трансдермального пластиру протягом усього терміну зберігання відповідала початковому показнику і складала 10 мм.

Тобто, проведені фізико-хімічні випробовування трансдермального пластиру дають змогу об'єктивно оцінити його технологічну якість. Установлено, що розроблений препарат «Фітопласт» упродовж 27 міс. спостереження є стабільною системою і відповідає специфікаційним показникам проєкту МКЯ.

Отже, результати проведених досліджень щодо стабільності виготовленого у лабораторних умовах пластиру доводять, що технологія його отримання є раціональною, обране опорне покриття та упакування (запаяні саше) – оптимальними. Ці складові забезпечать якість розробленого пластиру в процесі зберігання – за температури не вище 25 °С протягом 24 міс.

Висновки до розділу 5

1. Згідно з вимогами ДФУ до трансдермальних пластирів визначено основні органолептичні, фізичні-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні показники якості розробленого оригінального трансдермального пластиру «Фітопласт»: опис, рН, однорідність, ідентифікація, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, мікробіологічна чистота, а також додатково адгезія, еластичність, втрата в масі при висушуванні, маса вмісту упаковки.

2. Хімічними реакціями з розчином заліза (III) хлориду, спиртовим розчином калію гідроксиду та мінеральними кислотами, а також методом тонкошарової хроматографії порівняно зі стандартними зразками саліцином та лютеоліном доведено наявність похідних саліцилової кислоти, схожих за будовою із саліцином, речовин поліфенольної (схожих за будовою з хлорогеновою кислотою) та флавоноїдної (схожих за будовою з лютеоліном, кверцетином і рутином) будови.

3. Розроблено методики визначення кількісного вмісту флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (не менше 0,25 мг) та поліфенолів у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 2,20 мг) у рослинних сухих екстрактах кори верби білої і шавлії листя спектрофотометричним методом, а також кверцетину (від 28,5 до 31,5 мг) – після попередньої екстракції 96 % спиртом етиловим і подальшою реакцією комплексоутворення зі спиртовим розчином алюмінію хлориду. Вивчені валідаційні характеристики (лінійність, прецизійність, правильність та робасність) дозволяють зробити висновок, що обидві спектрофотометричні методики є коректними (з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту +5,0 %).

4. Експериментальними дослідженнями доведено, що розроблений оригінальний трансдермальний пластир «Фітопласт» відповідає вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» і є стабільним протягом терміну зберігання упродовж 27 місяців.

5. Умови, підібрані для проведення фармакотехнологічного випробування тесту «Розчинення» свідчать, що вивільнення біологічно активних речовин із пластиру в умовах експерименту показали їх поступове вивільнення вже через 10 хв та вивільнення ≥ 90 % діючих сполук упродовж перших 30 хв. Розроблений трансдермальний пластир відповідає вимогам щодо однорідності дозованих одиниць, оскільки значення приймального числа не перевищує 15,0 для перших 10 одиниць протягом 27 міс., та щодо однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, оскільки вміст діючих речовин у жодному з досліджуваних експериментальних зразків не перевищував 75–125 % від середнього вмісту.

6. Фармакологічними дослідженнями вивчено антиексудативну активність комбінацій активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження й установлено, що кращими протизапальними властивостями (25 %) володіє зразок № 4, до складу якого входять екстракти сухі верби білої кори і шавлії лікарської листя та кверцетин 3 : 1 : 3 відповідно.

7. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проєкт методів контролю якості на оригінальний препарат – трансдермальний пластир «Фітопласт».

8. Досліджено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови його зберігання – 24 місяці в запаяних саше по 10 штук у картонній коробці за температури не вище 25 °С.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Vyshnevskya, L., Olefir, A., Lytkin, D., & Vodnar, 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Дослідження з розроблення методик визначення біологічно активних речовин у трансдермальному пластирі проти-запальної дії. *Медицина та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 66-73. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14376>. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних, написання статті).

3. Патент на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів» / Вишневіська Л. І., Олефір А. І. Зубченко Т. М., Зуйкіна С. С., Крюкова А. І., Боднар Л. А. // Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022, Бюл. № 29. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних, написання патенту на корисну модель).

ВИСНОВКИ

1. Уперше на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і біологічних досліджень розроблено, науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію і запропоновано для практичної медицини оригінальний лікарський препарат у вигляді трансдермальної терапевтичної системи із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя, а також кверцетином під умовною назвою «Фітопласт» протизапальної дії.

2. Маркетинговим аналізом визначено, що на фармацевтичному ринку України асортимент трансдермальних терапевтичних систем представлений 10 найменуваннями. За фармакотерапевтичною групою переважають засоби, що застосовуються при нікотинівій залежності (6 позицій), в якості гормональних контрацептивів (3 позиції) та з нестероїдними протизапальними засобами (1 позиція). Оригінального трансдермального пластиру протизапальної дії на основі субстанцій природного походження вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України немає.

3. Здійснено фармацевтичну розробку трансдермального пластиру протизапальної дії. За результатами аналізу даних наукової літератури та проведених фармакологічних досліджень обґрунтовано доцільність застосування сухих екстрактів верби білої кори і кверцетину (по 3,0 %) та шавлії лікарської листя – 1,0 % як АФІ при створенні оригінального препарату.

4. Комплексними фармакотехнологічними, біофармацевтичними, кристалографічними та мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано тип основи (поліетилентерефталатна плівка) та кількісний вміст допоміжних речовин пластирної маси (полівінілпіролідон – 48,0, еудрагіт – 7,5, ПЕО-400 – 10,0, ізопропіловий спирт – 27,5 %). Експериментально визначено оптимальний режим висушування адгезійних композицій: на основі ПВП – 75 °С протягом 30 хв, на основі ПВС – 75 °С протягом 35 хв, композиції з еудрагітом – 50 °С протягом 10 хв.

5. На підставі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень розроблено та обґрунтовано раціональну технологію виробництва в лабораторних умовах пластиру «Фітопласт» і розроблено блок-схему його одержання. Обґрунтовано спосіб уведення діючих речовин в основу, визначено критичні параметри процесу виробництва, встановлено допустимі межі відхилення. Розроблено технологічну інструкцію виготовлення трансдермального пластира «Фітопласт» в умовах аптеки.

6. Хімічними реакціями з розчином заліза (III) хлориду, спиртовим розчином калію гідроксиду та мінеральними кислотами, а також методом тонкошарової хроматографії порівняно зі стандартними зразками саліцином та лютеоліном доведено наявність похідних саліцилової кислоти, схожих за будовою із саліцином, речовин поліфенольної (схожих за будовою з хлорогеновою кислотою) та флавоноїдної (схожих за будовою з лютеоліном, кверцетином і рутином) будови.

7. Розроблено методики визначення кількісного вмісту флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (не менше 0,25 мг) та поліфенолів у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 2,20 мг) у рослинних сухих екстрактах кори верби білої і шавлії листя спектрофотометричним методом, а також кверцетину (від 28,5 до 31,5 мг) – після попередньої екстракції 96 % спиртом етиловим і подальшою реакцією комплексоутворення зі спиртовим розчином алюмінію хлориду. Вивчені валідаційні характеристики (лінійність, прецизійність, правильність та робасність) дозволяють зробити висновок, що методики є коректними. Умови, підібрані для проведення фармакотехнологічного випробування тесту «Розчинення» свідчать, що вивільнення біологічно активних речовин із пластиру в умовах експерименту показали їх поступове вивільнення вже через 10 хв та вивільнення ≥ 90 % діючих сполук упродовж перших 30 хв.

8. Досліджено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови його зберігання – 24 міс. у запаяному саше за температури не вище 25 °С. Розроблено проєкт МКЯ на трансдермальний пластир «Фітопласт».

9. Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антиексудативну активності трансдермального пластиру, а також його безпечність.

10. Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Боднар Л. А., Половко Н. П. Дослідження з розробки складу самоемулгуювальних композицій з симвастатином. *Вісник Фармації*. 2023. № 1 (105). С. 32-37. doi:<https://doi.org/10.24959/nphj.23.104>
2. Боднар Л. А., Половко Н. П. Дослідження з обґрунтування складу основи самоемулгуючих систем доставки ліків із симвастатином. *Youth Pharmacy Science*: матер. III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Х. НФаУ. 2022 С. 156-157.
3. Боднар Л. А., Половко Н. П. Обґрунтування вибору допоміжних речовин до складу самоемулгуючих композицій. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 26 листоп. 2020 р.). Х.: НФаУ. 2020. С. 110-111.
4. Ващенко О. О. Розробка складу нового лікарського засобу для місцевого лікування мікозу стоп у формі рідкого пластиру. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 19–23.
5. Вишневська Л. І., Кошова О. Ю., Постой В. В. Дослідження протизапальної активності гелю з екстрактом шавлії та верби білої на моделі гострого термічного запалення у мишей. *Сучасні досягнення фарм. технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Х. : НФаУ. 2018. Вип. 5. С. 74–78.
6. Вишневська Л. І., Михайлик Д. О., Постой В. В. Дослідження щодо перспективності розробки лікарських препаратів із корою верби білої. *Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології*: матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 2019 р.). Х. : НФаУ. 2019. С. 120–123.
7. Вишневська Л. І., Постой В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 1 (57). С. 4–10.
8. Великий Л. С., Гончаренко С. Л. Полімерні плівки для упаковки лікарських засобів та виробів медичного призначення. *Вісник фармації*. 1993. № 1–2. С. 60–62.

9. Вовк Г. В., Кошовий О. М., Комісаренко А. М. Визначення параметрів стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської. *Фармаком.* 2016. № 1. С. 28–32.

10. Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А. Трансдермальні системи доставки лікарських речовин. *Фармацевтичний часопис.* 2017. № 2. С. 106-112.

11. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Сучасні підходи до послаблення ulcerогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації. *Запорізький медичний журнал.* 2014. № 2 (83). С. 82–86.

12. Гладух Е. В., Грубник И. М., Кухтенко Г. П. Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 288–295.

13. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2 і 4. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2018 і 2020. 336 с., 600 с.

14. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] // URL: <http://www.drlz.kiev.ua>.

15. Електронний ресурс. Точка доступу: https://med-magazin.ua/ua/item_n2867.htm

16. Запальні захворювання суглобів як актуальна проблема сучасної реабілітації / В. О. Зюзін та ін. *Наукові праці. Екологія.* 2015. Т. 256. № 244. С. 96–98.

17. Застосування кверцетину для корекції порушень функціонального стану ендотелію судин (клініко/експериментальне дослідження) / О. В. Коркушко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* 2020. № 25. С. 321–337.

18. Карпенко О.С., Демченко І. Б. Біологічно активні полімерні системи з лікарськими речовинами. *Полімерний журнал.* 2013. № 4. С. 333-342.

19. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину. *Фармакогнозія та хімія природних сполук*. 2014. С. 9-11.
20. Коваленко К. В., Пальчевська Т. А., Качан Р. В. Перспективи розробки гідрогелевих пов'язок від опіків в Україні та світі. *Сучасні матеріали і технології виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення*. К. 2017. С. 610-611.
21. Компендіум. Лікарські препарати [Електронний ресурс] // URL: <https://compendium.com.ua>.
22. Композиційний матеріал на основі вуглецевої волокнистої матриці з іммобілізованим інсуліном для розробки нової лікарської форми: трансдермального інсулінового пластиру / В. П. Сергеев та ін. *Доповіді нан України*. 2019. Doi.org/10.15407/dopovidi2019.09.041
23. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2001. 320 с.
24. Лікарські засоби. Випробування стабільності : настанова 42–3.3:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 60 с.
25. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : настанова 42–3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.
26. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : настанова 42–3.2:2004. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 42 с.
27. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : настанова 42–01–2003 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2003. 42 с.
28. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.
29. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Документація : настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.2: 2011 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2011. 26 с.

30. Міщенко О. Я., Березняков А. В., Коваленко Є. М. Результати аналізу асортименту та обсягів споживання топічних НПЗЗ на українському фармацевтичному ринку. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: зб. наук. праць Дев'ятої наук.-практ. інтернет-конф. Х. 2017. С. 79–87.

31. Можливість асептичного ведення післяпологових ран промежини за допомогою рідкого пластира / Н. С. Луценко та ін. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 1. Том 5. С. 85–88.

32. Наказ від 25.11.2005 р. № 338 Про затвердження національних нормативних документів, змін до національних стандартів, національних змін до міждержавних стандартів, надання чинності в Україні міждержавному стандарту і змінам до міждержавних стандартів та скасування нормативних документів.

33. Ніженковська І. В., Цуркан О.О., Седько К.В. Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 2. С. 58–61.

34. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Огляд сучасного стану фармацевтичного ринку пластирів трансдермальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 387-393.

35. Олефір А.І., Боднар Л.А., Вишневська Л.І. Пластирі трансдермальні на сучасному фармацевтичному ринку. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця. (м. Київ, 19–20 груд. 2023 р.). К. 2023. С. 356–357.

36. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 45-річчю кафедри АТЛ. Х. : НФаУ. 2021. С. 170–174.

37. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Аналіз особливостей технологічних параметрів трансдермальних терапевтичних систем «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича: матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х. : НФаУ. 2023. С. 179.

38. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні дослідження у розробленні складу трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 186.

39. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Деякі експериментальні дослідження з розробки складу пластира протизапальної дії на основі природних компонентів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ. 2022. С. 331.

40. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик визначення біологічно активних речовин у трансдермальному пластирі протизапальної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 66-73. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14376>

41. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки складу препарату протизапальної дії у формі пластира. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ. 2021. С. 79.

42. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Перспективність розробки пластирів протизапальної дії. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів* (м. Харків, 19 бер. 2021 р.). Х.: НФаУ. 2021. С. 71.

43. Олефір А. І., Вишнеvsька Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>

44. Олефір А. І., Вишнеvsька Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38-42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>

45. Олефір А. І., Вишнеvsька Л. І. Сучасний стан розробки трансдермальних терапевтичних систем. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтерн.-конф. (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.)*. Х. : НФаУ, 2021. С. 406-408.

46. Патент на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів» / Вишнеvsька Л. І., Олефір А. І. Зубченко Т. М., Зуйкіна С. С., Крюкова А. І., Боднар Л. А. Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022, Бюл. № 29.

47. Покращення розчинності важкорозчинних у воді субстанцій: самоемульгувальні системи доставки ліків [Електронний ресурс] : наукові метод. рек. / уклад.: Л. А. Боднар, Н. П. Половко. Електрон. текстові дані. Х. : НФаУ. 2023. 52 с. Загол. з титул. екрана. Бібліогр.: С. 42-51.

48. Проблеми ревматичних захворювань у практиці сімейного лікаря. Ранній діагноз і лікування: навч. посіб. / В. М. Ждан та ін. Полтава. 2013. 250 с.

49. Ракович О. О. Розробка складу та технології пластиру для полегшення симптомів при остеохондрозі. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 верес. 2021 р.). 2021. С. 135-136.

50. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / О. П. Баула та ін. *Bulletin of the Kyiv National*

University of Technologies and Design. Technical Science Series. 2019. № 3. С. 79–87. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vknutdtn_2019_3_10

51. Роїк О. М., Бабенко Н. О. Порівняння вимог світових фармакопей до якості пластирів. *Технології та інжиніринг.* 2023. № 3. С. 67-76. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.7>

52. Рубан О. А., Гриценко В. І., Запорожська С. М. Системи доставки лікарських засобів. Навч. посіб. для студентів спеціальності «Фармація». Харків. НФаУ. 2016. 72 с.

53. Сучасна фітотерапія. Навч. Посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків: Вид-во «Друкарня Мадрид». 2016. 576 с.

54. Сучасні вимоги провідних фармакопей до характеристики, класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм / І. V. Blazhko et al. *Фармацевтичний часопис.* 2021. № 4. С. 73–81.

55. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Ревматоїдний артрит. Затверджено Наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014. 2014. С. 42.

56. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>

57. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. / І. М. Перцев та ін. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова книга. 2007. 641 с.

58. Фітохімічний профіль та протизапальна активність сухих екстрактів з листя шавлії лікарської / М. М. Мига та ін. *Біологія та фармація.* 2019. № 4. С. 38–42.

59. Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Журавльова Л. В. Розробка промислової технології бактерицидного пластиру з густим екстрактом кори дуба. *Запорож. мед. журн.* 2013. № 3. С. 108–110. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1216>

60. Черкас С. С., Баула О. П., Іщенко О. В. Сучасні матеріали і технології виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення «Промислова фармація». Київ. 2018. С. 526-528.

61. Шматенко В. В. Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування ранового процесу. *Вісник фармації*. 2014. № 2(78). С. 20–24. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VPhC_2014_2_7

62. Штогрін В. М., Єгоров І. А. Вивчення адгезійних композицій на основі полімерів для одержання трансдермальних терапевтичних систем. *Вісник фармації*. 2001. № 1(25). С. 33–35.

63. A Comprehensive Review of the Evolution of Insulin Development and Its Delivery Method / V. Sugumar et al. *Pharmaceutics*. 2022;14:1406. doi:10.3390/pharmaceutics14071406

64. Adhesion-to-skin performance of a new transdermal nitroglycerin adhesive patch / K. A. Wick et al. *Clin Ther*. 1989 May-Jun;11(3):417-24. PMID: 2501033

65. Alkilani A. Z., McCrudden M. T. C., Donnelly R. F. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015. Т. 7. №. 4. P. 438–470.

66. 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.

67. Anastasia Olefir, Liliia Vyshnevskya. The prospects of the development of an anti-inflammatory patch on a natural base. 3. *International dicte scientific research and innovation congress* (Turkey, 25-28 November 2022). P. 1343.

68. A Novel Vesicular Approach For Transdermal Administration Of Enalapril Maleate Loaded Nanoproniosomal Gel: Formulation, *Ex Vivo* Evaluation And *In Vivo* Antihypertensive Study / M. Sabareesh et al. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020.12 (5), 190–202. doi: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i5.38463>

69. Aparanjitha R., Sunitha R. M., Sarangapani M. Formulation And *In Vitro* Evaluation of Transfersosomal Patches for Enhanced Drug Delivery of Lisinopril Dihydrate. *Journal of Scientific Research*. 2020.64 (3), 105–109. doi: <https://doi.org/10.37398/jsr.2020.640318>

70. A self-adherent, bullet-shaped microneedle patch for controlled transdermal delivery of insulin / K. Y. Seong et al. *J. Control. Release*. 2017;265:48–56. doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.041

71. A smart hydrogel patch with high transparency, adhesiveness and hemostasis for all-round treatment and glucose monitoring of diabetic foot ulcers / H. Liu et al. *J. Mater. Chem. B*. 2022;10:5804–5817. doi:10.1039/D2TB01048H

72. Assessment of a novel transdermal selective beta1-blocker, the bisoprolol patch, for treating frequent premature ventricular contractions in patients without structural heart disease / M. Shinohara et al. *J. Cardiol*. 2017;70:212–219. doi:10.1016/j.jjcc.2017.01.008

73. Balamurugan Manickam, Rajesh Sreedharan, Kumarappan Chidambaram. Drug/Vehicle Impacts and Formulation Centered Stratagems for Enhanced Transdermal Drug Permeation, Controlled Release and Safety: Unparalleled Past and Recent Innovations-An Overview. *Current Drug Therapy*. 2019, № 3, P. 192-209 <https://doi.org/10.2174/1574885514666190212113754>

74. Bird D., Ravindra N. M. Transdermal drug delivery and patches – An overview. *Medical Devices & Sensors*. 2020. (6). doi:<https://doi.org/10.1002/mds3.10069>

75. Bioavailability of estradiol from two matrix transdermal delivery systems: Menorest and Climara / T. L. Andersson et al. *Maturitas*. 2000;34:57–64. doi:10.1016/S0378-5122(99)00088-2

76. Biodegradable Microneedle Patch Delivering Antigenic Peptide-Hyaluronate Conjugate for Cancer Immunotherapy / H. Kim et al. *ACS Biomater. Sci. Eng*. 2019;5:5150–5158. doi:10.1021/acsbiomaterials.9b00961

77. Bisoprolol transdermal patch improves orthostatic hypotension in patients with chronic heart failure and hypertension / S. Kiuchi et al. *Clin. Exp. Hypertens*. 2020;42:539–544. doi:10.1080/10641963.2020.1723616

78. Cilurzo F., Gennari C. G., Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012 Jan;9(1):33–45. doi: 10.1517/17425247.2012.637107

79. Chandrashekar N., Shobha Rani R. Physicochemical and pharmacokinetic parameters in drug selection and loading for transdermal drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008.70 (1), 94–96. doi: <https://doi.org/10.4103/0250-474x.40340>

80. Characterisation of Drug Delivery Efficacy Using Microstructure-Assisted Application of a Range of APIs / R. Rahbari et al. *Pharmaceutics.* 2020.12(12). 1213. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121213>

81. Chemical penetration enhancers: for transdermal drug delivery systems / Saurabh Vinod Raut et al. *International Journal of Pharmacy Review and Research.* 2014. V. 4(1). P. 33-40.

82. Control of Klebsiella pneumoniae Infection in Mice by Using Dissolving Microarray Patches Containing Gentamicin / A. M. Rodgers et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019;63:e02612-18. doi: 10.1128/AAC.02612-18

83. Di Rosa M., Giround J. P., Willoughby D. A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J. Patol.* 1971. Vol. 104. № 15. P. 29.

84. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination / S. P. Sullivan et al. *Nat. Med.* 2010;16:915–920. doi:10.1038/nm.2182

85. Design and evaluation of a novel transdermal patch containing diclofenac and teriflunomide for rheumatoid arthritis therapy / Zhang Y. et al. *Asian journal of pharmaceutical sciences.* 2014. № 9(5). P. 251–259.

86. Development and Evaluation of Liquid Plaster Loaded with Chromolaena odorata Leaf Extract Endowed with Several Beneficial Properties to Wound Healing / T. Sangnim et al. *Gels.* 2022. № 8(2). P. 72. doi:10.3390/gels8020072

87. Development of biodegradable cosmetic patch using a polylactic acid/phycoyanin-alginate composite / S. A. Adli et al. *Polymers.* 2020;12:1669. Doi:10.3390/POLYM12081669

88. Device-assisted transdermal drug delivery / H. Lee et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018.127, 35–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.08.009>

89. Drug in adhesive transdermal patch containing antibiotic-loaded solid lipid nanoparticles / M. Nasrollahzadeh et al. *J. Biosci. Bioeng.* 2022;134:471–476. doi:10.1016/j.jbiosc.2022.08.003

90. Enhanced Drug Loading in the Drug-in-Adhesive Transdermal Patch Utilizing a Drug-Ionic Liquid Strategy: Insight into the Role of Ionic Hydrogen Bonding / D. Yang et al. *Mol. Pharm.* 2021;18:1157–1166. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c01054

91. Enhancement of skin permeation of bufalin by limonene via reservoir type transdermal patch: formulation design and biopharmaceutical evaluation / Zhen Yang et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. Vol. 447. P. 231–240.

92. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications / D. Ramadan et al. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021 12 (4), 758–791. doi: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00909-6>

93. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications / R. Delly et al. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022. 12(4), 758–791. doi: 10.1007/s13346-021-00909-6

94. Enhanced wound healing using a 3D printed VEGF-mimicking peptide incorporated hydrogel patch in a pig model / M. J. Jang et al. *Biomed. Mater.* 2021;16:045013. doi:10.1088/1748-605X/abf1a8

95. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations / ALM Ruela et al. *Brazilian J Pharm Sci.* 2016;52:527–44.

96. European Pharmacopoeia (5-th edition). Council of Europe, Strasbourg, 2011. P. 2327.

97. European Pharmacopoeia (7-th edition). Council of Europe, Strasbourg, 2011. P. 2402-2404.

98. European Pharmacopoeia (7-th edition). Council of Europe, Strasbourg, 2011. P. 3071-3072.

99. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2013. P. 3655.

100. Experimental research on the development of the composition of the transdermal therapeutic system of anti-inflammatory action based on composition of natural substances / L. Vyshnevskaya, A. Olefir et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 3(37). P. 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>

101. Formulation and evaluation of galantamine gel as drug reservoir in transdermal patch delivery system / Fong Yen et al. *The scientific world journal*. 2015. Article ID 495271 <https://doi.org/10.1155/2015/495271>

102. Formulation and evaluation of transdermal patch of diclofenac sodium / P. Kriplani et al. *Global Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2018. № 4(5). P. 001–004.

103. Formulation and physical characterization of curcumin nanoparticle transdermal patch / F. R. Putri et al. *Int. J. App. Pharm.* 2019. № 11(6). P. 217–221.

104. Formulation development and evaluation of transdermal patch of piroxicam for treating dysmenorrhoea / N. M. Mahajan et al. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2018. № 8(11). P. 35–41.

105. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice / I. C. Lee et al. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2017;105:84–93. doi:10.1002/jbm.a.35869

106. Frampton J. E. Rotigotine Transdermal Patch: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2019;33:707–718. doi:10.1007/s40263-019-00646-y. 2165/00002512-200623050-00001

107. Gaikwad A. K. Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. 1(1), 1-10.

108. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / A. Cieza et al. *The Lancet*. 2021. 396(10267), 2006–2017.

109. Gossop M. Clonidine and the treatment of the opiate withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 1988;21:253–259. doi:10.1016/0376-8716(88)90078-6

110. Groom M. J., Cortese S. Current Pharmacological Treatments for ADHD. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2022;57:19–50. doi:10.1007/7854_2022_330
111. Hartvigsen J., Hancock M. J., Kongsted A. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018; 391: 2356–67.
112. High drug-loading and controlled-release hydroxyphenyl-polyacrylate adhesive for transdermal patch / S. Zhang et al. *J. Control. Release.* 2023;353:475–489. doi:10.1016/j.jconrel.2022.11.058
113. High resolution photopolymer for 3D printing of personalised microneedle for transdermal delivery of anti-wrinkle small peptide / S. H. Lim et al. *J. Control. Release.* 2021;329:907–918. doi:10.1016/j.jconrel.2020.10.021
114. Hydrogel-forming microarray patch mediated transdermal delivery of tetracycline hydrochloride / L. Zhao et al. *J. Control. Release.* 2023;356:196–204. doi:10.1016/j.jconrel.2023.02.031
115. Insulin Transdermal Delivery System for Diabetes Treatment Using a Biocompatible Ionic Liquid-Based Microemulsion / M. R. Islam et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2021;13:42461–42472. doi:10.1021/acsami.1c11533
116. Ivermectin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour / G. Dawei et al. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 2017.46(2), 255–262. doi:https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1307207
117. Iversen M., Monisha M., Agarwala S. Flexible, Wearable and Fully-printed Smart Patch for pH and Hydration Sensing in Wounds. *Int. J. Bioprinting.* 2022;8:447. doi:10.18063/ijb.v8i1.447
118. James Paul Ronnander, Laurent Simon, Andreas Koch. Transdermal Delivery of Sumatriptan Succinate Using Iontophoresis and Dissolving Microneedles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, V. 108, Issue 11. 2019. P. 3649-3656.
119. Lasered Graphene Microheaters Modified with Phase-Change Composites: New Approach to Smart Patch Drug Delivery / V. Gilpin et al. *Micromachines.* 2022;13:1132. Doi:10.3390/mi13071132

120. Live Vaccinia Virus-Coated Microneedle Array Patches for Smallpox Vaccination and Stockpiling / I. J. Choi et al. *Pharmaceutics*. 2021;13:209. doi:10.3390/pharmaceutics13020209
121. Macro- and Microelements in the Branches of some *Salix* Genus Species in the Flora of Ukraine / N. Borodina et al. *Int j pharm res allied sci*. 2020; 9(3):71-80.
122. Mali A. D., Bathe R., Patil M. An updated review on transdermal drug delivery systems. *International Journal of Advances in Scientific Research*. 2015. 1(6), 244–254. doi: <https://doi.org/10.7439/ijasr.v1i6.2243>
123. Mangoni A. A., Jarmuzewska E. A. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: A critical appraisal of the evidence. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2019;85:20–36. doi:10.1111/bcp.13760
124. Marty J. P. Menorest: Technical development and pharmacokinetic profile. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 1996;64:S29–S33. doi:10.1016/0301-2115(95)02354-2
125. Microneedle electrodes toward an amperometric glucose-sensing smart patch / M. A. Invernale et al. *Adv. Healthc. Mater*. 2014;3:338–342. doi:10.1002/adhm.201300142
126. Mohd Shara, Sidney J. Stohs Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytotherapy Research*. 2015. Vol. 29, Is. 8. P. 1112–1116.
127. Molecular mechanism of high capacity-high release transdermal drug delivery patch with carboxyl acrylate polymer: Roles of ion-ion repulsion and hydrogen bond / D. Yang et al. *Int. J. Pharm*. 2020;585:119376. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119376
128. Müncha S., Wohlrabab J., Neubertac R. H. H. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017. Vol. 119. P. 235–242.
129. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Williams A. et al. *BMC Medicine*. 2018;16:167.

130. Musculoskeletal health. World Health Organization. URL: <https://www.who.int>. (Date of access: 14.06.2022).
131. Non-invasive Transdermal Delivery of Human Insulin Using Ionic Liquids: In vitro Studies / L. R. Jorge et al. *Front. Pharmacol.* 2020;11:243. doi:10.3389/fphar.2020.00243
132. Olefir A. I., Vyshnevskaya L. I., Bodnar L. A. General characteristics of transdermal patches and prospectivity of their manufacture. VIII International Scientific Conference of young scientists and students «*Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy*» (Shemkent, Decem. 9-10, 2021). *Республиканский научный журнал «VESTNIK»*. 2021. № 4 (94). Том 4. P. 47-50.
133. Pavan K. Y., Saurabh M. Transdermal patch of an antihypertensive drug: its development and evaluation. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017.6 (4), 1355–1374. doi: <https://doi.org/10.20959/wjpr20174-8214>
134. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure / M. Lainscak et al. *Int. J. Cardiol.* 2016;224:191–198. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.015
135. Phytochemical Research and Antimicrobial Properties of Lipophilic Extracts of Some Species of *Salix* L. Genus from Ukraine / N. Borodina et al. *The Open Agriculture Journal*. 2020, 14: 136-144. doi: 10.2174/1874331502014010136.
136. Phytochemical study of *Salvia grandiflora* and *Salvia officinalis* leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice / M. Myha et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. 1, (23), 23-28.
137. Praveen Kumar Gaur, Shikha Mishra, Suresh Purohit. Solid Lipid Nanoparticles of Guggul Lipid as Drug Carrier for Transdermal Drug Delivery. *BioMed Research International*. 2013. Article ID 750690. 10 p. <https://doi.org/10.1155/2013/750690>
138. Priano L., Gasco M. R., Mauro A. Transdermal treatment options for neurological disorders: impact on the elderly. *Drugs aging*. 2006;23:357–375.
139. Quercetin as a tyrosinase inhibitor: inhibitory activity, conformational changes and mechanism / M. Fan et al. *Food res. int.* 2017. Vol. 100. P. 226–233.

140. Rapidly dissolving microneedle patch for synergistic gene and photo-thermal therapy of subcutaneous tumor / Q. Xu et al. *J. Mater. Chem. B.* 2020;8:4331–4339. doi:10.1039/D0TB00105H
141. Recent advances in transdermal drug delivery system (TDDS): An overview / H. Abdul et al. *Journal of scientific and innovative research.* 2013. № 2(3). P. 695–709.
142. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review / W. Y. Jeong et al. *Biomaterials research.* (2021)25:24. <https://doi.org/10.1186/S40824-021-00226-6>
143. Recent approaches in transdermal drug delivery system / A. Stanekzai et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2019. Vol. 12, № 9. P. 4550–4558.
144. Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery / Won Fen Wong et al. *Medicina.* 2023, 59(4), 78. <https://doi.org/10.3390/medicina59040778>
145. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review / W. Y. Jeong et al. *Biomaterials Research.* 2021.25 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00226-6>
146. Recent progress in drug delivery / C. Li et al. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2019, 9 (6), 1145–1162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.08.003>
147. Revolutionary Blueprint for Mitigation of Hypertension via Nanoemulsion / G. Kumar et al. *Biomed Res Int.* Volume 2022, Article ID 4109874, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/4109874>
148. Singh I., Morris A. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2011. 1 (1), 4–9. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-973x.76721>
149. Solid-in-oil nanodispersions for transdermal drug delivery systems / Kitaoka M. et al. *Biotechnology journal.* 2016.11(11), 1375–1385.
150. Solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of avanafil: optimization, formulation, in-vitro and ex-vivo studies / M. Kurakula et al. *Journal of liposome research.* 2016. № 26(4). P. 288–296.

151. Solid lipid nanoparticles incorporating melatonin as new model for sustained oral and transdermal delivery systems / L. Priano et al. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2007. № 7(10). P. 3596-3601.
152. Solid-State Stability Issues of Drugs in Transdermal Patch Formulations / P. K. Sharma et al. *AAPS PharmSciTech*. 2018. Vol. 19. P. 27–35. DOI:[10.1208/s12249-017-0865-3](https://doi.org/10.1208/s12249-017-0865-3)
153. Spectroscopic and structural study of complexes of quercetin with AL(III) / J. P. Cornard et al. *Journal of inorganic biochemistry*. 2002. Vol. 92. P. 19–27.
154. Study on identification of active ingredients of combined gel with salvia and willow plant extracts / L. Vyshnevskaya et al. *PharmacologyOnline*. 2021. Vol. 1. P. 130-135.
155. Substantiation of Creation of Transdermal Forms of Drug Delivery With Antihypertensive Action / T. Shyteyeva et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023.4 (44), 104–113. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286303>
156. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. / Z. Zhao et al. *Cell*. 2020. 181 (1), 151–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.001>
157. Tin W. W. Electrical, magnetic, photomechanical and cavitational waves to overcome skin barrier for transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2014. Vol. 193. P. 257-269.
158. Thermal ablation of separable microneedles for transdermal delivery of metformin on diabetic rats / Yang Zhang et al. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2019.68:14. P. 850-858.
159. The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine / Koshovyi O. N. et al. *J Appl Biol Biotech*. 2020; 8 (03): 29–36. DOI: [10.7324/JABB.2020.80306](https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80306)
160. The study of the chemical composition and pharmacological activity of *Salvia officinalis* leaves extracts getting by complex processing / O. N. Koshovyi et al. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2015. № 15 (1). P. 30–34.

161. Thin films as an emerging platform for drug delivery / Sandeep Karkia et al. *Asian J. Pharmac. Sci.* 2016. V. 11, Is. 5. P. 559–574.
162. Transdermal delivery for gene therapy / P. Singh et al. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2022;12:2613–2633. doi:10.1007/s13346-022-01138-1
163. Transdermal drug delivery system: a review / D. Patel et al. *The pharma innovation.* 2012. V. 1, (4). P. 66-75.
164. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute / A. M. Wokovich et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006 Aug;64(1):1–8. doi: 10.1016/j.ejpb.2006.03.009. Epub 2006 Apr 15. PMID: 16797171
165. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery / Othman A. Al Hanbali et al. *Acta Pharm.* 2019. Vol. 69. P. 197–215.
166. Transdermal patches: history, development and pharmacology / M. N. Pastore et al. *Br J Pharmacol.* 2015 May;172(9):2179-209. doi: 10.1111/bph.13059. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25560046
167. Transdermal vaccination via 3D-printed microneedles induces potent humoral and cellular immunity / C. Caudill et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118:e2102595118. doi:10.1073/pnas.2102595118
168. 3D-printed EVA-based patches manufactured by direct powder extrusion for personalized transdermal therapies / G. Maurizii et al. *Int. J. Pharm.* 2023;635:122720. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.122720
169. 3D printed hollow microneedles array using stereolithography for efficient transdermal delivery of rifampicin / V. Yadav et al. *Int. J. Pharm.* 2021;605:120815. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120815
170. Type, preparation and evaluation of transdermal patch: a review / Md. Intakhab Alam et al. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences.* 2013. Vol. 2, № 4. P. 2199–2233.
171. United States Pharmacopeia. Rockville: USP Convention Inc. 2013.
172. Vargason A. M., Anselmo A. C., Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature Biomedical Engineering.* 2021. 5 (9), 951–967. doi: <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>

173. Vasodilator Compounds Derived from Plants and Their Mechanisms of Action / J. L.-V. Francisco et al. *Molecules*. 2013. № 18 (5). P. 5814–5857.
174. Veiseh O., Langer R. Diabetes: A smart insulin patch. *Nature*. 2015;524:39–40. doi:10.1038/524039a
175. Verghese C., Abdijadid S. *StatPearls*. NCBI Bookshelf; Treasure Island, FL, USA: 2023. Methylphenidate.
176. Vijay B. M., Vinay K., Rajeev K. An Overview of Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2019. № 9. P. 773–778.
177. Vyshnevskaya 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. (3(37)). P. 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>
178. www.umj.com.ua/uk/novyna-191372-globalnij-tyagar-hvorob-v-ukrayini

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Vyshnevskaya 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877> (Skopus) (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).
2. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40–44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92> (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).
3. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38–42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122> (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних та написання статті).
4. Олефір А. І., Вишневіська Л. І. Дослідження з розроблення методик визначення біологічно активних речовин у трансдермальному пластирі протизапальної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 66–73. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14376> (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).
5. Патент на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів» / Вишневіська Л. І., Олефір А. І. Зубченко Т. М., Зуйкіна С. С., Крюкова А. І., Боднар Л. А. // Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022. Бюл. № 29. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних, написання патенту на корисну модель).

6. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11–12 листоп. 2021). Х. : НФаУ, 2021. С. 170–174. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка одержаних даних, написання статті).

7. Olefir A. I., Vyshnevskaya L. I., Bodnar L. A. General characteristics of transdermal patches and prospectivity of their manufacture. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy: VIII International Scientific Conference of young scientists and students Shemkent, Republic of Kazakhstan (December 9–10, 2021)*. *Республиканский научный журнал «VESTNIK» № 4 (94)*, 2021. Том 4. Р. 47–50. (Особистий внесок: проведення бібліосемантичних досліджень, аналіз та узагальнення одержаних даних, написання статті).

8. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Огляд сучасного стану фармацевтичного ринку пластирів трансдермальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала* : матеріали ІІІ Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 24 листоп., 2023). Х.: НФаУ, 2023. С. 387–393. (Особистий внесок: проведення досліджень, аналіз та обробка одержаних даних, написання статті).

9. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Перспективність розробки пластирів протизапальної дії. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф. (м. Харків, 19 бер., 2021). Х.: НФаУ. 2021. С. 71.

10. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки складу препарату протизапальної дії у формі пластира. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 79.

11. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Сучасний стан розробки трансдермальних терапевтичних систем. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 406–408.

12. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні дослідження у розробленні складу трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10–11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 186.

13. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Деякі експериментальні дослідження з розробки складу пластира протизапальної дії на основі природних компонентів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24–25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 331.

14. Anastasia Olefir, Liliia Vyshnevskia. The prospects of the development of an anti-inflammatory patch on a natural base. 3. *International dicle scientific research and innovation congress* (Turkey, 25-28 November 2022). P. 1343.

15. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Аналіз особливостей технологічних параметрів трансдермальних терапевтичних систем «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича: матер. X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10–11 трав. 2023). Х.: НФаУ, 2023. С. 179.

16. Олефір А. І., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Пластирі трансдермальні на сучасному фармацевтичному ринку. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19–20 груд. 2023 р.). Київ, 2023. С. 356–357.

Апробація результатів дисертації

1. IX Міжнародна науково-практична internet-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021 р., форма участі – публікація статті).
2. VIII International Scientific Conference of young scientists and students «Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy» (Shemkent, 2021 р., форма участі – публікація статті).
3. V Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез).
4. IX Міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез).
5. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез).
6. X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2022 р., форма участі – публікація тез).
7. VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2022 р., форма участі – публікація тез).
8. International dicle scientific research and innovation congress (Turkey, 2022 р., форма участі – усна доповідь).
9. III Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала» (Харків, 2023 р., форма участі – публікація статті).

10. X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича» (Харків, 2023 р., форма участі – публікація тез).

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (Київ, 2023 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б

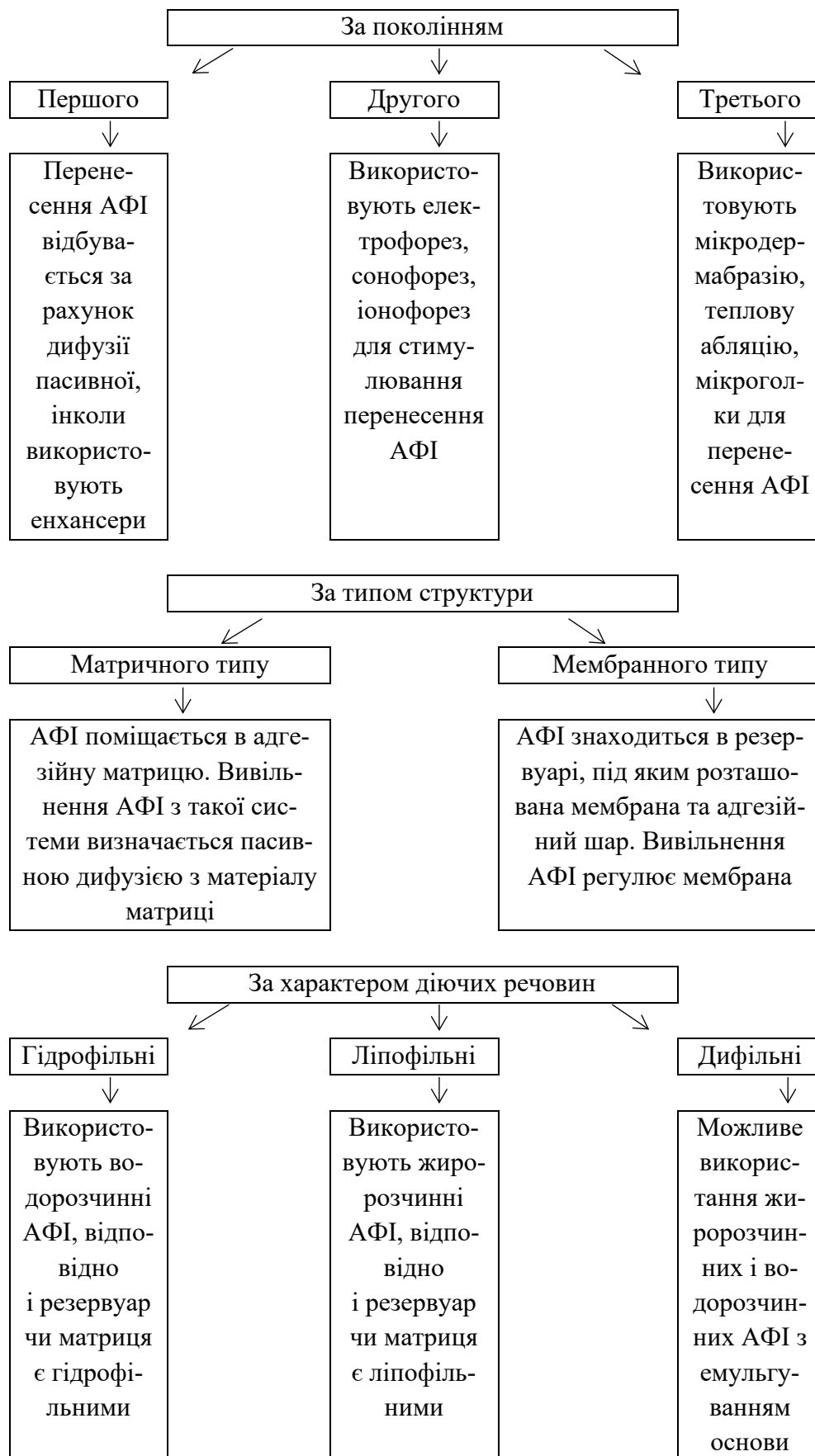


Рис. 1.1 Класифікація трансдермальних пластирів (початок)

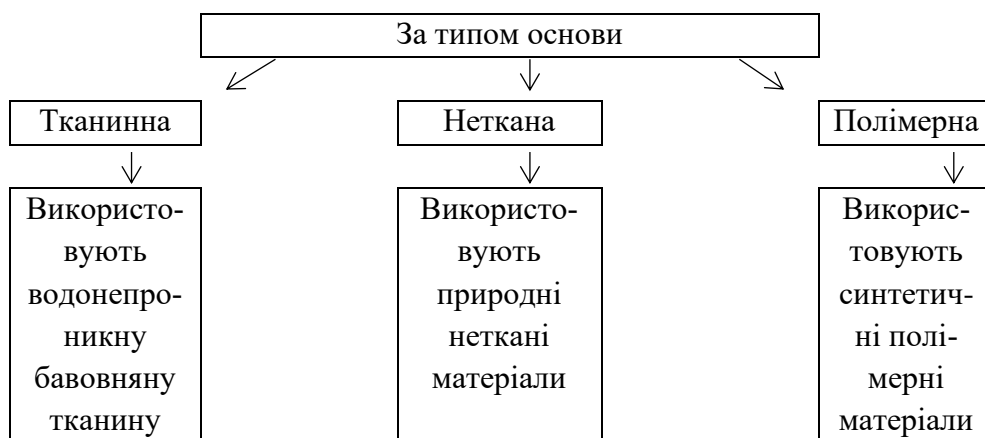


Рис. 1.1 Класифікація трансдермальних пластирів (продовження)

Аналіз асортименту пластирів на фармацевтичному ринку України

№	Назва	Виробник	Країна	Примітки
1	2	3	4	5
Пластирі гідроколоїдні				
1	КЛІфтон cool stiker	Фармак	Україна	Гідрогелевий Охолоджуючий
2	КЛІфтон hot stiker	Фармак	Україна	Гідрогелевий зігріваючий
3	Лейкопластир Алпе хай тек	SCHONEN (VAT)	Швейцарія	Гідроколоїдний для ран
4	Лейкопластир Рівулет	SINSIN Pharmaceutical Co. Ltd.	Південна Корея	Гідрогелевий зігріваючий
Пластирі медичні на тканинній основі				
5	Пластир Ю-фікс	Юрія-Фарм	Україна	Для фіксації
6	Пластир тканий	NordePlast	Латвія	Бактерицидний
7	Пластир тканий еластичний	NordePlast	Латвія	Бактерицидний
8	Пластир на тканинній основі Др. Фрей	МЕДХАУЗ СВІС ГМБХ ООО	Україна	Бактерицидний
9	Пластир Тета на тканинній основі	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Для фіксації, катушковий
10	Пластир Тета	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Бактерицидний
11	Пластир Бі-хелс	Калина медична виробнича компанія	Україна	Бактерицидний
12	Пластир Алпе фемілі ролфікс тканинний	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Для фіксації пов'язок
13	Пластир Алпе медичний	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Бактерицидний
14	Лейкопластир Люкспласт	Sinsin Pharmaceutical Co., Ltd	Південна Корея	Еластичний, вологостійкий, повітропроникний, бактерицидний
15	Пластир-стрічка Веромед	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Для фіксації
16	Лейкопластир Сантавік	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Бактерицидний
17	А-мед текстиль пластир	Forans Eesti	Естонія	Бактерицидний
18	Лейкопластир + 103	Калина Медична Виробнича Компанія	Україна	Бактерицидний Катушковий, для фіксації
19	Лейкопластир Аванті медікал класік	SIA Forans	Латвія	Катушковий для фіксації
20	Лейкопластир Алпе катушковий	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Для фіксації

Продовження дод. Б
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
21	Лейкопластир Фемілі пласт	Аргопласт	Україна	Бактерицидний
22	Лейкопластир Н др. Хаус	Changzhou Nanfang MAF	Китай	Бактерицидний Котушковий для фіксації
Пластирі медичні на нетканій основі				
23	Лейкопластир + 103	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Бактерицидний
24	Лейкопластир Фемілі пласт	Аргопласт	Україна	Бактерицидний
25	Лейкопластир Медрулл на- турал кеа	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний
26	Лейкопластир Медрулл сен- ситив	SIA Forans	Латвія	Котушковий для фіксації
27	Лейкопластир Халіку	Contrad Swiss	Швейцарія	Охолоджуючий
28	Лейкопластир першої допо- моги Сантавик	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Бактерицидний
29	Лейкопластир ПластирОК	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Бактерицидний
30	Лейкопластир Ю-фікс	Changzhou Hualian Health Dressing	Китай	Котушковий для фіксації
31	Лейкопластир Веромед	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Бактерицидний
32	Лейкопластир Люкспласт	Sinsin Pharmaceutical Co., Ltd	Південна Корея	Бактерицидний
33	Пластир Бі-хелс	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Котушковий для фіксації
34	Пластир Медена	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Бактерицидний
35	Пластир на нетканій основі Др. Фрей	МЕДХАУЗ СВІС ГМБХ ООО	Україна	Бактерицидний
36	Пластир нетканий	NordePlast	Латвія	Бактерицидний
37	Пластир Ріверпласт Ігар Лайтпор	Igar	Китай	Для фіксації
38	Пластир Нордепор софт	NordePlast	Латвія	Котушковий для фіксації
39	Фемілі пласт пов'язка плас- тирна на нетканій основі стерильна	Аргопласт	Україна	Стерильний, для догляду за ранами (подушечка сор- бційна та захисна)
40	Ю-фікс пластир рановий	Юрія-Фарм	Україна	Стерильний, для догляду за ранами
Пластирі медичні на полімерній основі				
41	Лейкопластир + 103	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Бактерицидний
42	Лейкопластир Н др. Хаус	Changzhou Nanfang MAF	Китай	Бактерицидний
43	Лейкопластир Леопласт	3N Medical	Китай	Бактерицидний

1	2	3	4	5
44	Лейкопластир Медрулл аква резист	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний, водонепроникний
45	Лейкопластир Медрулл алое вера	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний, за рахунок вмісту алое ранозагоювальний
46	Лейкопластир Медрулл дитячий	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний
47	Лейкопластир Медрулл експрес кеа	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний
48	Лейкопластир Медрулл натурал кеа	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний
49	Лейкопластир Медрулл перфект кеа	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний
50	Лейкопластир Медрулл піратес	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний дитячий
51	Лейкопластир Медрулл хело кітті	SIA Forans	Латвія	Бактерицидний дитячий
52	Лейкопластир Люкспласт	Sinsin Pharmaceutical Co., Ltd	Південна Корея	Бактерицидний
53	Пластир 2В	Долфи-Україна	Україна	Для фіксації
54	Пластир дитячий полімерний Пірат	NordePlast	Латвія	Бактерицидний
55	Пластир для ран Тета полімерна основа	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Стерильний для догляду за ранами
56	Пластир Медена	Калина Медична Виробнича Компанія	Україна	Бактерицидний
57	Пластир першої допомоги дитячий	Калина Медична Виробнича Компанія	Україна	Бактерицидний
58	Ю-фікс пластир рановий	Юрія-Фарм	Україна	Стерильний для догляду за ранами
Пластирі медичні на плівковій основі				
59	Лейкопластир Алпе прозорий	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Бактерицидний з іонами срібла
60	Лейкопластир Веромед	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Бактерицидний з хлоргексидином
61	Лейкопластир Парамед	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Пластир-стрічка для фіксації
Пластирі спеціальні				
62	Аргетт пластир	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Знеболювальний, містить метилсаліцилат, левоментол, камфору, токоферолу ацетат

1	2	3	4	5
63	АФФИДА анти МІГРЕНЬ ПЛАСТИР	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Від головного болю, локально усуває спазм судин
64	КУЧИКУ АРОМАТИЧНИЙ ПЛАСТИР	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	При нежиті та закладеності носа, містить ефірну олію евкаліпту, м'яти і лаванди
65	ЛЕЙКОПЛАСТИР «ПРОТИПРОСТУДНИЙ З ЕВКАЛІПТОМ» С-ПЛАСТ	Сарепта	Україна	При нежиті та закладеності носа, містить ефірну олію евкаліпту, водонепроникний
66	Лейкопластир Leosun	3H Medical	Китай	Перцевий, зігріваючий
67	Лейкопластир Алпе протект	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Охолоджуючий
68	Лейкопластир Алпеев протект	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Зігріваючий
69	Лейкопластир водонепроникний з антисептиком	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Антибактеріальний
70	Лейкопластир захисний ультра Н др. Хаус	ФАРМА ХАУЗ	Україна	Мозольний
71	ЛЕЙКОПЛАСТИР ПЕРЦЕВО-КАМФОРНИЙ С-ПЛАСТ	Сарепта	Україна	Зігріваючий
72	Лейкопластир з ментолом Н др. Хаус	Jiangsu Nanfang Medical Co., Ltd	Китай	Знеболюючий
73	Лейкопластир з ментолом ультра Н др. Хаус	SHIFFA PLASTER	Сирія	Знеболюючий
74	Лейкопластир Медрулл	SIA Forans	Південна Корея	Мозольний
75	Лейкопластир Н др. Хаус	Jiangsu Nanfang Medical Co., Ltd	Китай	Мозольний
76	ЛЕЙКОПЛАСТИР С-ПЛАСТ	Сарепта	Україна	Мозольний
77	Лейкопластир мозольний ультра Н др. Хаус	ФАРМА ХАУЗ	Україна	Мозольний
78	Лейкопластир перцевий Гранум	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Зігріваючий
79	Лейкопластир перцевий	Калина Медична Виробнича Компанія	Україна	Зігріваючий
80	Лейкопластир перцевий Медрулл	SIA Forans	Південна Корея	Зігріваючий
81	Лейкопластир перцевий Н др. Хаус	Jiangsu Nanfang Medical Co., Ltd	Китай	Зігріваючий

1	2	3	4	5
82	Лейкопластир перцевий Парамед	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Зігрівачий
83	Лейкопластир перцевий Помічник	Калина Медична Виробнича Компанія	Україна	Зігрівачий
84	ЛЕЙКОПЛАСТИР ПЕРЦЕВІЙ С-ПЛАСТ	Сарепта	Україна	Зігрівачий
85	Лейкопластир перцевий ультра Н др. Хаус	SHIFFA PLASTER	Сирія	Зігрівачий
86	Лейкопластир Український з перцем №1 Вітапласт	ПП Едель	Україна	Зігрівачий
87	Лейкопластир Урго еластичний з антисептиком	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Антибактеріальний
88	Лейкопластир Урго міцний з антисептиком	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Антибактеріальний
89	Лейкопластир Урго	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Мозольний
90	Лейкопластир Люкспласт	Sinsin Pharmaceutical Co., Ltd	Південна Корея	Мозольний
				Очний для дітей
				Очний для дорослих
				Для пальців
91	Лейкопластир Урго прозорий з антисептиком	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Антибактеріальний
92	Лейкопластир Урго, що міється з антисептиком	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Антибактеріальний
93	Лейкопластир Фемілі пласт ментоловий з перцем	Аргопласт	Україна	Місцевоподразнючий та відволікаючий
94	Лейкопластир Фемілі пласт	Аргопласт	Україна	Мозольний
95	Лейкопластир-компрес Extraplast	УКРМЕДИКА	Україна	Знеболюючий
96	Лейкопластырь Салипод	Верофарм	Росія	Мозольний
97	Лейкопластир Парамед	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Знеболюючий
				Охолоджуючий
				Зігрівачий
98	Медрулл пластир Май літл ноуз	SIA Forans	Південна Корея	Для полегшення дихання при закладеності носа, містить ефірні олії евкаліпту, м'яти, сосни, лимона, апельсина (в більшості випадків використовується в нічний час)
99	Перцевий пластир перфорований	NordePlast	Латвія	Зігрівачий

Продовження дод. Б
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
100	Пластир +103	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Очний стерильний
				Від мозолів, бородавок, натоптишів з саліциловою кислотою
101	Пластир від бородавок Медрул	Eurosirel	Італія	З саліциловою кислотою
102	Пластир гідрогелевий Кап- сикам	Grindeks	Латвія	Знеболюючий, Зігріваючий
103	Пластир Допомога при гер- песі	Eurosirel	Італія	З олією чайного дерева
104	Пластир Др. Вайт	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Мозольний
105	Пластир Друга шкіра від во- логих мозолів	NordePlast	Латвія	Мозольний
106	Пластир захисний мозоль- ний овальний	NordePlast	Латвія	Мозольний
107	Пластир Медрулл	Eurosirel	Італія	Мозольний
108	Пластир ментоловий Тета	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Для фіксації
109	Пластир мозольний	Киевфармгруп	Україна	Мозольний
110	Пластир мозольний + диски захисні Медрул	Eurosirel	Італія	Мозольний
111	Пластир мозольний Др. Вайт	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Мозольний
112	Пластир мозольний Др. Фрей	МЕДХАУЗ СВІС ГМБХ ООО	Україна	Мозольний
113	Пластир мозольний захис- ний Софтдиск	NordePlast	Латвія	Мозольний
114	Пластир мозольний Салі- диск	Eurosirel	Італія	Мозольний
115	Пластир мозольний Саліпад	Eurosirel	Італія	Мозольний
116	Пластир мозольний Саліпласт	NordePlast	Латвія	Мозольний
117	Пластир перцевий «ДОК- ТОР ПЕРЕЦ»	Верофарм	Росія	Зігріваючий
118	Пластир перцевий Бі-хелс	Калина Медична Ви- робнича Компанія	Україна	Зігріваючий
119	Пластир перцевий Др. Вайт	Zhejiang Bangli Me- dical Products Co., Ltd.	Китай	Зігріваючий
120	Пластир перцевий Медена	Калина Медична ВК	Україна	Зігріваючий

1	2	3	4	5
121	Пластир перцевий Медрул	Forans Eesti	Естонія	Зігріваючий
122	Пластир перцевий Табула віта	Аргопласт	Україна	Зігріваючий
123	Пластир перцевий Тета	Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.	Китай	Зігріваючий
124	Пластир перцевий Фаст	Jiangsu Nanfang Medical Co., Ltd	Китай	Зігріваючий
125	Пластир Ріверпласт Ігар перцевий перфорований	Кампанія «Ігар»	Китай	Зігріваючий
126	Пластир Саліпласт плюс	Калина Медична Ви-робнича Компанія	Україна	Косметичний від мозолів, бородавок, натоптишів
127	Пластир Саліфілм	NordePlast	Латвія	Медичний для видалення бородавок з саліциловою кислотою
128	Пластирі на вологі мозолі Екстра захист	NordePlast	Латвія	Мозольний
129	Пластирі на вологі мозолі Комфорт	NordePlast	Латвія	Мозольний

Додаток В



Додаток Г

Додаток

Проект



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**Фітопласт-ТТС, пластир трансдермальний**

Пластир трансдермальний протизапальної дії

Додаток Д

Додаток



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

на виготовлення трансдермального пластира «Фітопласт»
протизапальної дії

Термін дії до 17 січня 2028 р.

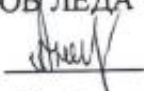
Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 80
Олефір А. І. Підпис:	Вишневіська Л. І. Підпис:	Н. І. Штучна Підпис:
Дата: 15.01.24	Дата: 15.01.24	Дата: 17.01.24

Додаток

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувачка аптеки

ТОВ ЛЕДА

 А. Ю. Несвітайло


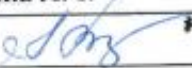
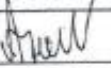
« 29 » лютого 2024 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

на екстемпоральне виготовлення і контроль якості лікарського засобу у формі
трансдермального пластира «Фітопласт» протизапальної дії

Термін дії до 29 лютого 2028 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 6 ТОВ Леда
Олефір А. І.	Вишневська Л. І.	А. Ю. Несвітайло
Підпис: 	Підпис: 	
Дата: 27.02.24	Дата: 27.02.24	Дата: 29.02.24

Додаток Е



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«12» грудня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розроблення складу та отримання трансдермального пластира протизапальної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; асп. А. І. Олефір, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації: 1. Vyshnevskia 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877> (Skopus)

2. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>

3. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38-42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>

4. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ. 2021. С. 170-174.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми».

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків,
д. фарм. н., проф.

Лілія ВИШНЕВСЬКА



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ
проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

« 12 » грудня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розроблення складу та отримання трансдермального пластира протизапальної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; асп. А. І. Олефір, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації: 1. Vyshnevskaya L., Olefir A., Lytkin D., & Vodnar 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877> (Skopus)

2. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>

3. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38-42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>

4. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ. 2021. С. 170-174.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати та М'які лікарські форми».

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів,
д. фарм. н., проф.

Олександр КУХТЕНКО



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

« 12 » грудня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розроблення складу та отримання трансдермального пластира протизапальної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; асп. А. І. Олефір, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації: 1. Vyshnevsk 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877> (Skopus)

2. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>

3. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38-42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>

4. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Ж.: Вид-во НФаУ. 2021. С. 170-174.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри заводської технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати та М'які лікарські форми».

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків,
д. фарм. н., проф.

Олена РУБАН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
А. Г. Шульгай
« 30 » _____ 2023 р.



АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розроблення складу та технології виготовлення трансдермального пластира протизапальної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; асп. А. І. Олефір, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації: 1. Vyshnevskia 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), 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>

2. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92>

3. Олефір А. І., Вишневська Л. І. Розроблення технології трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 38-42. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.122>

4. Олефір А. І., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Розробка складу гідрофільних адгезійних композицій для пластирів протизапальної дії / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ. 2021. С. 170-174.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати» та «М'які лікарські форми».

Завідувачка кафедри
управління та економіки фармації з
технологією ліків,
к. фарм. н., доцент

Наталія БЕЛЕЙ