

В. А. Семененко

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛАСТЫРЯ С ДИКЛОФЕНАКОМ

Научные руководители: канд. фарм. наук Н. С.Голяк, доктор фарм. наук В.М.Царенков

*Кафедра фармацевтической технологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

V. A. Semenenko

DESIGN OF COMPOSITION OF PLASTERS WITH DICLOFENAC

Tutors: candidate of Pharmaceutical Sciences N. S.Golyak, doctor of Pharmaceutical Sciences V.M.Tsarenkov

*Department of Pharmaceutical Technology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Трансдермальная доставка лекарственных веществ особенно привлекательна для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. Изучен состав зарегистрированных на мировом фармацевтическом рынке трансдермальных пластырей с диклофенаком. Приготовлены лабораторные образцы пластырей с диклофенаком натрия различных составов, определено высвобождение диклофенака из приготовленных пластырей и Вольтарен пластыря.

Ключевые слова: пластырь, диклофенак.

Resume. Transdermal drug delivery is particularly attractive for patients suffering from chronic diseases. The composition of diclofenac transdermal patches registered on the world pharmaceutical market has been studied. Laboratory samples of patches with diclofenac sodium of different compositions were prepared, the release of diclofenac from prepared patches and Voltaren patch was determined.

Keywords: plaster, diclofenac.

Актуальность. Трансдермальная доставка лекарственных веществ имеет большие перспективы как альтернатива пероральному и внутривенному назначению и особенно привлекательна для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. В силу того, что трансдермальная доставка является простой в применении, этот подход способствует приверженности, одной из важных проблем лечения пациентов [2,3]. В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрировано только два импортные лекарственные средства с трансдермальной доставкой: Дюрогезик Матрикс (фентанил), производитель Janssen Pharmaceutica, Бельгия и Кетопластин (кетопрофен 30 мг), производитель Sinil Pharmaceutical, Республика Корея [1]. Белорусские фармацевтические предприятия не производят трансдермальные лекарственные формы, поэтому разработка трансдермального пластыря с диклофенаком является актуальной.

Цель: Изучить состав зарегистрированных на мировом фармацевтическом рынке трансдермальных пластырей с диклофенаком. Приготовить лабораторные образцы пластырей с диклофенаком натрия различных составов, определить высвобождение диклофенака из приготовленных пластырей и лекарственного средства Вольтарен пластырь.

Задачи:

1. Изучить строение различных видов ТТС, выявить их достоинства и недостатки.

2. Провести анализ рынка пластырей с диклофенаком в таких странах, как Республика Беларусь, Российская Федерация, Великобритания, Венгрия, Чехия.

3. Приготовить лабораторные образцы пластырей с диклофенаком, изучить высвобождение из них действующего вещества, сравнить с эталонным образцом (Вольтарен, пластырь).

Материал и методы. В качестве действующего вещества была использована субстанция диклофенака натрия (производитель Henan Dongtai Pharm Co, Китай), предоставленная Борисовским заводом медицинских препаратов с соответствующим сертификатом качества производителя и протоколом входного контроля. При изготовлении составов в качестве вспомогательных веществ были использованы: пропиленгликоль, диметилсульфоксид (ДМСО), макроголглицерина гидроксистеарат (гидрированное полиоксильное касторовое масло (ПЭГ-40, Kolliphor®RH40), ланолин, вазелиновое масло, клей НМ-301, клей НМ-308Е, спирт этиловый, ПВП-90, ГПМЦ, тканевая основа, синтетическая пористая основа. Тканевая основа, синтетическая пористая основа и клея были предоставлены ООО «Галтеяфарм». Высвобождение диклофенака из трансдермальных пластырей определяли с использованием тестера растворения ERWEKA DT 800 при температуре 32°C, в отобранных образцах диклофенак определяли количественно спектрофотометрически при длине волны 275 нм на спектрофотометре Cary 50.

Результаты и их обсуждение.

По строению трансдермальные терапевтические системы могут быть резервуарного или матричного типа.

В Республике Беларусь не зарегистрированы трансдермальные пластыри с диклофенаком, в Российской Федерации зарегистрированы 2 лекарственных средства, в Великобритании – одно, в Венгрии – три, в Чехии – одно [1,4,5]. Проанализировав составы трансдермальных пластырей с диклофенаком, установили, что диклофенак может использоваться как в виде диклофенака эполамина, так и в виде диклофенака натрия. Состав вспомогательных веществ достаточно разнообразен.

Расчет количества диклофена натрия, клея и других вспомогательных веществ производили таким образом, чтобы при нанесении на пластику 3 г пластырной массы, содержание диклофена натрия составляло 15 мг в пластыре.

Разработка пластыря с диклофенаком натрия состояла из нескольких вариантов технологии.

Первый вариант заключался в растворении субстанции диклофенака в расплавленном клее НМ-308Е. Диклофенак натрия не растворился в данном клее. Масса была неоднородной.

Второй вариант заключался в растворении диклофенака натрия в диметилсульфоксиде и введение этого раствора в расплавленный клей НМ-308Е. Раствор диклофенака в ДМСО с клеем не смешивался.

Следующий вариант представлял собой введение суспензии диклофенака в вазелиновом масле в расплавленный клей НМ-308Е. При смешивании суспензии с клеем при температуре более 110°C масса становится коричневой, причиной чего является разложение диклофенака натрия.

Четвертый вариант заключался в приготовлении эмульсии из раствора диклофенака натрия в ДМСО и вазелинового масла и дальнейшего ее введения в расплавленный клей НМ-308Е. Однако после нанесения горячей смеси на пластину из тканевой основы в ней наблюдались нерастворенные кристаллы диклофенака натрия.

В ходе неудачных экспериментов был сделан вывод, что ДМСО не подходит как растворитель для данных целей и клей НМ-308Е также не подходит ввиду своей высокой температуры плавления. Было решено использовать в качестве растворителя для диклофенака натрия пропиленгликоль и клей НМ-301, который обладает более низкой температурой плавления. Чтобы пропиленгликоль и вазелиновое масло лучше смешивались, было решено использовать в качестве эмульгатора макроглицерина гидроксистеарат (гидрированное полиоксильное касторовое масло, ПЭГ-40).

Изготовление пластыря состояло из следующих этапов:

Изготовление натянутой тканевой пластины размером 7×12 см.

Приготовление раствора диклофенака натрия в пропиленгликоле. 1г диклофенака натрия растворили в 19,0 г пропиленгликоля. Таким образом, получился раствор диклофенака натрия с концентрацией 50 мг/г.

Прибавление к 5,0 г раствора 0,8 г макроглицерина гидроксистеарата (ПЭГ-40). Прибавление к полученному раствору 5,0 г вазелинового масла.

Приготовление однородной эмульсии из смешанных ингредиентов.

Разогревание 44,2 г клея НМ-301 до температуры 110°C.

Добавление эмульсии в расплавленный клей и перемешивание до однородной массы.

Нанесение горячей массы на тканевую пластину по 3,0 г на каждую.

При данной технологии не появлялось коричневого окрашивания смеси и не наблюдалось кристаллов диклофенака натрия.

Высвобождение диклофенака из лабораторных образцов составило 15 % через 3 часа, и за сутки этот показатель не изменился, то есть пластырь высвобождает только 15 % от введенной дозы.

В качестве сравнения использовали пластырь Вольтарен 15 мг в пластыре. Высвобождение составило 55 % через 1 час, 80 % через 3 часа и 100 % через 24 часа.

Выводы:

1 Диклофенак в составе пластыря может использоваться как в виде диклофенака эполамина, так и в виде диклофенака натрия.

2 Высвобождение диклофена из полученного пластыря через 3 часа составило 15% от введенного количества, из пластыря Вольтарен - 80 %. Поэтому необходимо внести изменения с состав или технологию изготовления пластыря, чтобы добиться высвобождения, сопоставимого с пластырем Вольтарен.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. – Дата доступа: 01.03.2019.
2. Национальный институт фармации и продовольствия [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://www.ogyei.gov.hu/drug_database/. – Дата доступа: 18.03.2019.
3. Национальный институт контроля над лекарствами [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://>

www.sukl.cz/modules/medication/search.php. – Дата доступа: 10.03.2019.

4. Реестры УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.rceth.by/refbank/>. – Дата доступа: 20.03.2019.

5. Search Results – (eMC) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=+transdermal>. – Дата доступа: 10.03.2019.

Репозиторий БГМУ