

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2022.1.4>

УДК 541.64:
539.2:537.5

ЩЕНКО О. В., БАУЛА О. П., ПЛАВАН В. П., ЛЯШОК І. О.
Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЛІВОК З НІМЕСУЛІДОМ НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНИХ ПОЛІСАХАРИДІВ

Мета. Метою наукової роботи є дослідження фізико-механічних та фармакотехнологічних властивостей плівок з німесулідом на основі модифікованих полісахаридів для одержання дозованої лікарської форми, що здатна забезпечувати пролонгований терапевтичний ефект.

Методика. Для оцінки фізико-механічних властивостей плівок з німесулідом на основі модифікованих полісахаридів визначали розривне навантаження та еластичність при вигині плівок за стандартною методикою. Гравіметричним методом досліджували вплив вмісту німесуліду в полімерній композиції на кінетику сорбції розчину NaCl плівками. Визначали кінетику вивільнення німесуліду з плівок на основі карбоксиметильованого крохмалю та полівінілового спирту з використанням тесту «Розчинення».

Результати. Досліджено фізико-механічні властивості плівок на основі модифікованих полісахаридів з німесулідом. Визначено, що збільшення вмісту німесуліду підвищує розривне навантаження на 115%, а гнучкість зберігається при кількості згинань до 400 разів. Дослідження кінетики сорбції фізіологічного розчину NaCl плівками на основі карбоксиметильованого крохмалю та полівінілового спирту з німесулідом показало зростання набрякання плівок на 270% зі збільшенням вмісту фармацевтичного інгредієнту. Встановлено, що отримані плівки є дозованими лікарськими формами, що здатні забезпечувати терапевтичні концентрації німесуліду. Запропоноване рівняння прогнозування кінетики вивільнення німесуліду в залежності від концентрації АФІ у плівці та часу її використання.

Наукова новизна роботи полягає у встановленні особливостей вивільнення німесуліду з плівок на основі полімерної композиції карбоксиметильованого крохмалю з полівініловим спиртом.

Практичне значення. Встановлено можливість використання плівок на основі карбоксиметильованого крохмалю з полівініловим спиртом у співвідношенні 50/50 для фармацевтичної розробки трансдермальних дозованих лікарських форм з заданими фармакотехнологічними властивостями.

Ключові слова: карбоксиметильований крохмаль; полівініловий спирт; німесулід; трансдермальна терапевтична система; плівка.

Низка фізико-хімічних властивостей, які враховують специфіку кожної галузі, зокрема фармацевтичної, зумовлює використання функціональних полімерних матеріалів [1].

Полімери ефективно застосовують в медицині для лікування ран різного характеру. Це зумовлено, перш за все, їх властивостями: високою сорбційною ємністю, еластичністю, здатністю прилягати до поверхні складної форми, повітропроникністю, легкістю застосування та іншими важливими якостями [2].

Асортимент полімерів для створення функціональних основ лікарських засобів включає як природні, так і синтетичні полімери та їх композиції [3]. Відомо використання природних високомолекулярних сполук для виготовлення плівок: желатину, крохмалю, крохмалю з високим вмістом амілози; похідних пектину, альгілату натрію [4, 5]; серед синтетичних та штучних – похідні крохмалю та целюлози [6, 7], полівініловий спирт, поліетиленоксид, полівінілпіролідон у різних комбінаціях.

Окремим напрямком застосування полімерних матеріалів є розробка лікарських засобів з трансдермальною системою доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які характеризуються сталими фізико-механічними і фармакотехнологічними властивостями [1, 8, 9].

Для забезпечення контрольованої доставки АФІ до системного кровообігу через шкіру та підтримки терапевтичної концентрації в організмі використовують лікарську форму на основі полімерних плівок у вигляді трансдермальної терапевтичної системи (ТТС). До складу матричної основи входять структуроутворюючі речовини, розчинники, пластифікатори, що обумовлюють фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості. Полімери є основою, яка контролює вивільнення АФІ із матриксу, а допоміжні речовини покращують його якість [10–12].

Найбільш сучасним підходом при виробництві лікарських засобів у формі плівок є поєднання природних полімерів та/або їх модифікацій з водорозчинними синтетичними полімерами, що забезпечує експлуатаційні та функціональні властивості матеріалу. Тому для розробки лікарського засобу у формі ТТС на основі німесуліді при створенні матричного шару були використані модифікований крохмаль та полівініловий спирт (ПВС). Такий вибір обумовлений здатністю речовин до плівкоутворення, а також ці полімери здатні до біологічного розкладання, мають сорбційні, кровоспинні та інші спеціальні властивості. В якості пластифікатора використовувався гліцерин (він широко застосовується у виробництві різних косметичних засобів завдяки своїй біологічній дії), а дистильована вода та ізопропіловий спирт використовувалися як розчинники при виробництві матричного шару.

Європейським комітетом з лікарських засобів для людини, обґрунтовано стратегію (вступила в дію в 2015 році) розробки та оцінки якості ТТС як готової лікарської форми [13].

ТТС призначені для забезпечення контрольованої швидкості і ступеню системної доставки АФІ через шкіру, переважно шляхом дифузії. Це є основним фактором поглинання АФІ через шкіру та обмежує їх номенклатуру для використання в ТТС. До основних властивостей належить розчинність АФІ в маслянистих речовинах та у воді, біодоступність, агрегатний стан, дисперсність часток, температура плавлення, рН, поліморфізм, запах. Лікарський засіб не повинен викликати подразнення шкіри чи призводити до її сенсibiлізації. Склад ТТС не повинен чинити негативний вплив на шкіру, викликати побічні реакції чи негативний вплив діючої речовини.

Відповідно до поставлених та обґрунтованих вимог до АФІ, в роботі проводили розробку лікарського засобу у формі ТТС з використанням діючої речовини – німесуліді (N-(4-нітро-2-феноксифеніл) метансульфонамід).

Для того, щоб забезпечити якість лікарського засобу, ТТС повинна мати достатню гнучкість, м'якість, еластичність і хорошу фізико-хімічну стабільність. Це необхідно враховувати при розробці плівок для забезпечення їх ефективності. Дослідження механічної міцності, водопоглинання, вивільнення *in vitro* потрібно для оцінки характеристик плівок.

Застосування модифікованих полісахаридів завдяки наявності певних функціональних груп, які забезпечують функцію полімеру-носія АФІ, дає можливість регулювати швидкість їх дифузії. Актуальність роботи обумовлена необхідністю розширення вітчизняного асортименту лікарських засобів у формі ТТС на основі модифікованих полісахаридів з контрольованою доставкою АФІ, зокрема німесуліді.

Постановка завдання. Результати досліджень дозволяють встановити вплив вмісту німесуліді у плівці на основі полімерної композиції модифікованого полісахариду та ПВС на розривне навантаження та гнучкість, сорбційні властивості до фізіологічного розчину, кінетику вивільнення АФІ.

Метою наукової роботи є розробка технології одержання плівок на основі полімерної композиції з модифікованим полісахаридом, полівініловим спиртом з додаванням німесуліді та дослідження їх фізико-механічних фармакотехнологічних властивостей.

Методологія досліджень. Для одержання плівок використовували карбоксиметильований крохмаль (Карбоксикрин С, ТУ У 6-04872 671.061-96), полівініловий

спирт (ПВС) марки 16/1 (масова частка ацетатних груп, не більше 0,9-1,7%) та АФІ – німесулід – N-(4-нітро-2-феноксифеніл) метансульфонамід (CAS: 51803-78-2).

Готували окремо 10 % розчини карбоксиметильованого крохмалю та ПВС. Для одержання композицій для створення плівок, компоненти з'єднували при температурі 95–98 °С та постійному перемішуванні. Досліджували композиції у співвідношенні КМК/ПВС 50/50 з різними концентраціями німесуліду 1, 5, 10 мас.% з товщиною зразка $h=0,24$ мм.

Розривне навантаження (F_p , Н) плівок визначали, використовуючи розривну машину РТ-250М [14].

Визначали еластичність при вигині плівок згідно з ISO 1519:2011. Досліджували поверхні плівок до появи дефектів, які спостерігали у лупу з 4-кратним збільшенням.

Визначення рН проводили відповідно до вимог загальної статті 2.2.3. «Потенціометричне визначення рН» Державної Фармакопеї України II вид.[15].

Дослідження кінетики вивільнення німесуліду проводили відповідно до вимог загальної статті 2.9.4. «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» Державної Фармакопеї України II вид. [16]. Для проведення тесту «Розчинення» готували плівки на основі полімерної композиції КМК/ПВС з німесулідом розміром 15×15 мм; з концентраціями німесуліду 1; 5; 10 мас.% (від сухих компонентів плівки). У дослідженнях застосовували метод комірки для екстракції та прилад з лопаттю, який відповідав фармакопейним вимогам. Середовищем розчинення було обрано фізіологічний розчин NaCl, об'єм якого становив 200 мл. Тестування проводили при температурі $(32 \pm 0,5)$ °С. Проби відбиралися кожні 15 хв поки кількість діючої речовин, що вивільнилася із плівки, у перерахунку на одиницю площі поверхні вивільнення й одиницю часу за певних умов випробування знаходиться у зазначених межах.

Проведено дослідження кінетики вивільнення німесуліду з плівок на «Проникнення» через мембрану (целофанову плівку марки В-8079) згідно методики дифузійної чарунки за типом чарунки Франца методом діалізу [17]. Вивільнення відбувалось при температурі $(32 \pm 1,0)$ °С, при постійному перемішуванні.

Сорбцію розчину NaCl X (%) плівок на основі полімерної композиції КМК/ПВС з німесулідом оцінювали за гравіметричним методом та розраховували за формулою:

$$X = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \cdot 100\% \quad (1)$$

де m_2 – маса зразка в певний момент часу перебування у розчині NaCl, г;
 m_1 – маса сухого зразка, г.

Концентрацію німесуліду, який перейшов у розчин за тестом «Розчинення» визначали методом кількісного визначення німесуліду за допомогою методу спектрофотометрії у УФ-ділянці спектра при довжині хвилі 298 нм для етанольних розчинів [18].

Вміст німесуліду в абсорбційному розчині розраховували за формулою:

$$C = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 100}{A_0 \cdot m_1}, \quad (2)$$

де C – вміст німесуліду у водній фазі, г/л;

A_1 – абсорбція випробуваного розчину при 298 нм (96% спирт етиловий);

A_0 – абсорбція розчину стандартного зразка німесуліда (0,0017 г в 100 мл етилового спирту);

m_1 – маса наважки випробуваного розчину, г;

m_0 – маса наважки стандартного зразка німесуліду, г.

Результати дослідження. На рис. 1 наведено результати досліджень механічних властивостей плівок КМК/ПВС (50/50) на основі німесулідру. Зразки з концентрацією німесулідру 1 мас.%, були повністю розірвані, а при збільшенні концентрації діючої речовини спостерігалася часткове руйнування або деформація по довжині, але не розрив.

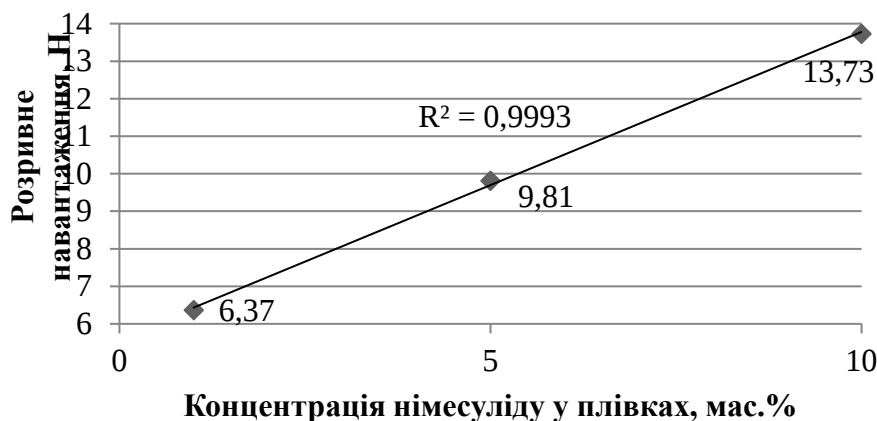


Рис. 1. Механічні властивості плівок КМК/ПВС (50/50) з німесулідом

Розривне навантаження змінюється з 6,37 до 13,73 Н зі збільшенням вмісту німесулідру у плівках.

Тест на еластичність при вигині всі отримані плівки пройшли успішно, пошкоджень поверхні не відбулося. При тестуванні плівок із німесулідом з концентраціями 1, 5, 10 мас.% зразки не зазнали руйнування чи розламу при 300, 350 і 400 згинаннях. Отже плівки на основі полімерної композиції КМК/ПВС відповідають встановленим вимогам, а додавання німесулідру залишає плівки еластичними при вигині. Усі отримані зразки мали задовільний показник рН = 6-6,5.

За характером сорбції розчинів NaCl досліджуваних зразків (рис. 2) встановили, що плівки на основі КМК/ПВС з німесулідом відносяться до систем з обмеженим набряканням.

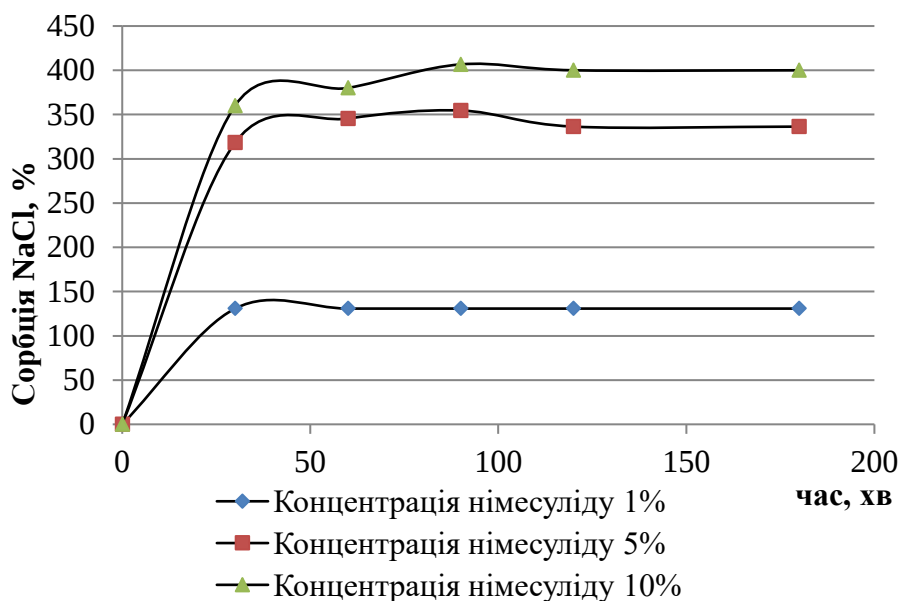


Рис. 2. Кінетика сорбції розчину NaCl плівками на основі КМК/ПВС з німесулідом

Зі збільшенням вмісту німесулід у складі композиції зростає сорбції розчину NaCl плівок від 130 до 400 %.

В значній мірі кінетика вивільнення АФІ з полімерної матриці залежить від фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин, а також від морфології системи. Зміна значення рН чи температурного режиму може призвести до зміни швидкості ерозії чи розчинності полімерів. При контакті з біологічними рідинами полімерна плівка починає набрякати, що супроводжується зміною сили взаємодії між полімерними ланцюгами та призводить до дифузії АФІ.

Для того, щоб діюча речовина потрапляла до системного кровообігу, АФІ має вивільнятися із системи з оптимальною швидкістю. Оцінка вивільнення АФІ з ТТС має важливе значення, оскільки вона являється етапом визначення швидкості в процесі абсорбції. [19, 20].

Встановлено, що німесулід поступово вивільнюється з усіх отриманих плівок (рис. 3).

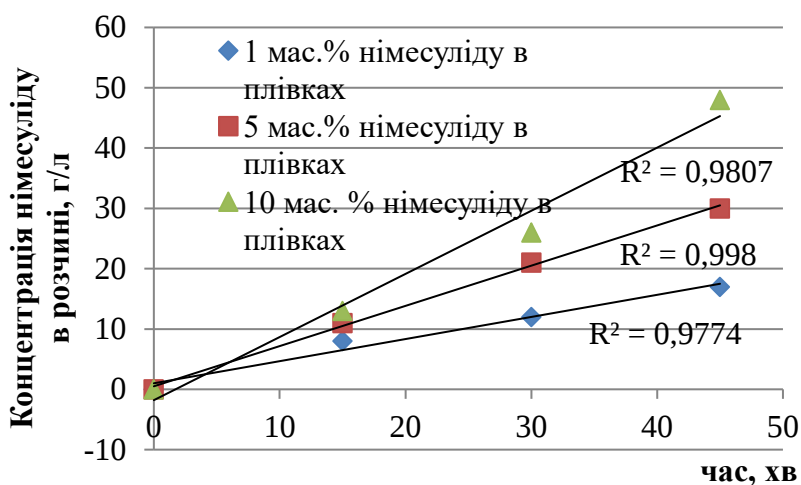


Рис. 3. Кінетика вивільнення німесулід з плівок КМК/ПВС (50/50) за тестом «Розчинення»

Вивільнення німесулід зростає зі збільшенням його вмісту в плівках. Полімерна основа КМК/ПВС (50/50) придатна для отримання ТТС з діючою речовиною німесулід і може бути рекомендована для подальших біофармацевтичних досліджень.

В результаті математичної обробки одержаних експериментальних даних отримали рівняння:

$$K = -10,2 + 0,7 \cdot \tau + 1,8 \cdot C. \quad (3)$$

Представлене рівняння дозволяє встановлювати концентрацію АФІ у плівці на основі КМК/ПВС та прогнозувати кінетику вивільнення німесулід (K, мг/л) в залежності від концентрації АФІ (C, %) у плівці та часу (τ , хв) її використання.

Встановлено, що в умовах тесту «Розчинення» у середовище розчинення за 45 хв. з отриманих плівок на основі КМК/ПВС (50/50) перейшло більше 75% німесулід. Розроблена лікарська форма може забезпечити терапевтичну концентрацію німесулід у системному кровообігу.

Висновки. В роботі доведено можливість отримання плівок на основі полімерної композиції з модифікованим полісахаридом, а саме карбоксиметильованим крохмалем, з ПВС та додавання АФІ – німесулід методом поливу.

Встановили, що отримані плівки мають задовільні механічні властивості на розривне навантаження та гнучкість. Встановлено, що збільшення вмісту німесулід підвищує розривне

навантаження з 6,37 до 13,73 Н, а гнучкість зберігається при кількості згинань до 400 разів. Дослідження кінетики сорбції розчину NaCl плівок на основі КМК/ПВС з німесулідом показало зростання набрякання плівок зі збільшенням вмісту АФІ від 130 до 400 %.

Встановлено, що отримані плівки на основі КМК/ПВС (50/50) з вмістом німесулідів є дозованими лікарськими формами, що забезпечують терапевтичну концентрацію німесулідів у системному кровообігу.

References

Література

1. Pertsev, Y. M., Zupanets Y. A. (2003). Farmatsevticheskiye y medyko-byolohicheskiye aspekty lekarstv [Pharmaceutical and biomedical aspects of a drug]. Kharkov: UkrFA. Vol. 1. P. 106–275 [in Russian].
2. Advanced structural and functional materials for protection. Ed. by W. Lau, S. H. Min, L. N. Sua, M. Jan, A. Tok. Trans Tech Publications, 2008. 202 p.
3. Karpenko, O. S., Demchenko, I. B. (2013). Biolohichno aktyvni polimerni systemy z likarskymy rehovynamy [Biologically active polymer systems with medicinal substances]. *Polimernyi zhurnal = Polymer journal*, № 35 (4), P. 333–342 [in Ukrainian].
4. Davtian, L. L., Holod, A. S. (2013). Vykorystannia polimeriv dlia stvorennia novykh likarskykh zasobiv u formi plivok [The use of polymers to create new drugs in the form of films]. *Farmatsevtichnyi zhurnal = Pharmaceutical Journal*, № (5), P. 51–57 [in Ukrainian].
5. Preis, M., Pein, M., Breitreutz, J. (2012). Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics*, № 4 (4), P. 551–562.
6. Chauhan, S., Lin, S., Madan, P. L. (2012). Preparation and evaluation of nicotine hydrogen tartrate fast dissolving films for smoking cessation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, № 7 (3), P. 181–192.
7. Ding, A., Nagarsenker, M. (2008). Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity. *Aaps Pharmscitech*, № 9 (2), P. 349–356. DOI: 10.1208/s12249-008-9047-7.
8. Kovalchuk, V. P. (1998). Eksperymentalne doslidzhennia vlastyvostei antymikrobnnykh tekstylnykh materialiv [Experimental study of the properties of antimicrobial textile materials]. *Visnyk Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu = Bulletin of Vinnytsia State Medical University*, № 1, P. 134–135 [in Ukrainian].
9. Riabov, S. V., Boiko, V. V., Kobrina, L. V. (2019). Tsyklodekstryny ta funktsionalni polimerni materialy na yikh osnovi: monohrafiia [Cyclodextrins and functional polymeric materials based on them]. IKhVS NANU. Kyiv: Naukova dumka. 128 p. [in Ukrainian].
1. Перцев И. М., Зупанец И. А. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Харьков: УкрФА, 2003. Т. 1. С. 106–275.
2. Advanced structural and functional materials for protection. Ed. by W. Lau, S. H. Min, L. N. Sua, M. Jan, A. Tok. Trans Tech Publications, 2008. 202 p.
3. Карпенко О. С., Демченко И. Б. Биологично активні полімерні системи з лікарськими речовинами. *Полімерний журнал*. 2013. № 35 (4). Р. 333–342.
4. Давтян Л. Л., Голод А. С. Використання полімерів для створення нових лікарських засобів у формі плівок. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № (5). С. 51–57.
5. Preis M., Pein M., Breitreutz J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics*. 2012. № 4 (4). Р. 551–562.
6. Chauhan S., Lin S., Madan P. L. Preparation and evaluation of nicotine hydrogen tartrate fast dissolving films for smoking cessation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. № 7 (3). Р. 181–192.
7. Ding A., Nagarsenker M. Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity. *Aaps Pharmscitech*. 2008. № 9 (2). Р. 349–356. DOI: 10.1208/s12249-008-9047-7.
8. Ковальчук В. П. Експериментальне дослідження властивостей антимікробних текстильних матеріалів. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 1998. № 1. С. 134–135.
9. Рябов С. В., Бойко В. В., Кобріна Л. В. Циклодекстрины та функціональні полімерні матеріали на їх основі: монографія. IXBC НАНУ. Київ: Наукова думка, 2019. 128 с.

10. Sokolova, I. I., Denysova, O. H., Stoian, O. Yu. (2019). *Klinichna parodontologhiia dytiachoho viku* [Clinical periodontology of childhood]: navch. posib. [textbook]. Kharkiv: KhNMU. 96 p. [in Ukrainian].
11. Ishchenko, E. V., Plavan, V. P., Liashok, Y. A. (2017). *Plenky na osnove vodorastvorymykh polymerov medytsynskoho naznachenya* [Films based on water-soluble polymers for medical purposes]. *Innovatsyionnye tekhnolohyy v tekstylnoi y lehkoi promyshlennosti* [Innovative technologies in the textile and light industry]: mat. dokl. mezhdunar. nauch.-tekh. konf., posviashch. Hodu nauky (21–22 noiabria 2017 h., h. Vytebsk, VHTU). Vytebsk. P. 210–212 [in Russian].
12. Rozhnova, R. A., Karpenko, O. S., Rudenchyk, T. V., Halatenko, N. A., Kiselova, T. O. (2016). *Rozrobka plivkovykh materialiv z dekametoksynom na osnovi poliuretansechovyn, yaki mistiat u svoii strukturi frahmenty kopolimeru Nvinilpirolidonu z vinilovym spyrtom* [Development of film materials with decamethoxine based on polyurethaneureas, which contain in their structure fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol]. *Naukovi zapysky NaUKMA. Khimichni nauky i tekhnolohii*, № 183, P. 54–59 [in Ukrainian].
13. Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., Donnelly, R. F. (2015). *Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum*. *Pharmaceutics journal*, № 7 (4), P. 438–470. DOI: 10.3390/pharmaceutics7040438.
14. ASTM D882-18 Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting. URL: <https://standards.globalspec.com/std/13050669/astm-d882>.
15. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Appendix 2. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2018. 336 p. [in Ukrainian].
16. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Appendix 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2016. 360 p. [in Ukrainian].
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on quality of trans dermal patches. European Medicines Agency's (EMA). 2014. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>.
18. Yurchenko, I. O., Buriak, V. P. (2010). *Spektrofotometrychnyi metod kilkisnoho vyznachennia Nimesulidu v substantsii ta likarskykh formakh* [Spectrophotometric method for quantitative determination of Nimesulide in substances and pharmaceutical forms].
10. Соколова І. І., Денисова О. Г., Стоян О. Ю. *Клінічна пародонтологія дитячого віку: навч. посіб.* Харків: ХНМУ, 2019. 96 с.
11. Ищенко Е. В., Плаван В. П., Ляшок И. А. *Пленки на основе водорастворимых полимеров медицинского назначения. Инновационные технологии в текстильной и легкой промышленности: мат. докл. междунар. науч.-тех. конф., посвящ. году науки (21–22 ноября 2017 г., г. Витебск, ВГТУ).* Витебск, 2017. С. 210–212.
12. Рожнова Р. А., Карпенко О. С., Руденчик Т. В., Галатенко Н. А., Кисельова Т. О. *Розробка плівкових матеріалів з декаметоксином на основі поліуретансечовин, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру Нвінілпіролідону з вініловим спиртом. Наукові записки НаУКМА. Хімічні науки і технології.* 2016. № 183. С. 54–59.
13. 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 journal.* 2015. № 7 (4). P. 438–470. DOI: 10.3390/pharmaceutics7040438.
14. ASTM D882-18 Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting. URL: <https://standards.globalspec.com/std/13050669/astm-d882>.
15. *Державна Фармакопея України.* 2-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2018. 336 с.
16. *Державна Фармакопея України.* 2-е вид. Доповнення 1. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2016. 360 с.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on quality of trans dermal patches. European Medicines Agency's (EMA). 2014. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>.
18. Юрченко І. О., Буряк В. П. *Спектрофотометричний метод кількісного визначення Німесулід у субстанції та*

of Nimesulide in substance and dosage forms]. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal = Zaporozhye medical journal*, № 2. P. 148–152 [in Ukrainian].

19. Baula, O. P., Ishchenko, O. V., Cherkas, S. S., Resnytskyi, I. V., Bessarabov, V. I. (2019). Rozrobka pidkhodiv do formuvannia stratehii kontroliu transdermalnykh terapevtychnykh system [Development of approaches to formation of strategy of control of transdermal therapeutic systems]. *Visnyk KNUTD. Seriya Tekhnichni nauky = Bulletin of the KNUTD. Technical Sciences Series*, № 3 (134), P. 79–88. DOI: 10.30857/1813-6796.2019.3.8 [in Ukrainian].

20. СТ-Н МОЗУ Настанова 42-3.2:2004: Nastanovy z yakosti. Likarski zasoby. Spetsyfikatsii: kontrolni vyprobuvannia ta kryterii pryiniatnosti [Guidelines for quality. Medicines. Specifications: control tests and eligibility criteria]. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, 2004. 39 p. [in Ukrainian].

лікарських формах. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. № 2. С. 148–152.

19. Баула О. П., Іщенко О. В., Черкас С. С., Ресницький І. В., Бессарабов В. І. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем. *Вісник КНУТД. Серія Технічні науки*. 2019. № 3 (134). С. 79–88. DOI: 10.30857/1813-6796.2019.3.8.

20. СТ-Н МОЗУ Настанова 42-3.2:2004: Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2004. 39 с.

ISHCHENKO OLENA

Doctor of Technical Sciences, Associate Professor
Department of Applied Ecology, Technology of
Polymers and Chemical Fibers, Kyiv National
University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9510-6005>
Scopus Author ID: 57200013816
E-mail: e.ishchenko5@gmail.com

LIASHOK IRINA

PhD, Associate Professor
Department of Applied Ecology, Technology of
Polymers and Chemical Fibers, Kyiv National
University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9171-1075>
Scopus Author ID: 6508201621
E-mail: liashok77@gmail.com

PLAVAN VIKTORIIA

Doctor of Technical Sciences, Professor Department of
Applied Ecology, Technology of Polymers and Chemical
Fibers Kyiv National University of Technologies and
Design, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0001-9559-8962>
Scopus Author ID: 6603130130
Researcher ID: I-5852-2015
E-mail: plavan.vp@knutd.com.ua

BAULA OLGA

PhD, Associate Professor
Department of Industrial Pharmacy
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>
Scopus Author ID: 57193357927
E-mail: baulapharma@gmail.com

ИЩЕНКО Е. В., БАУЛА О. П., ПЛАВАН В. П., ЛЯШОК И. А.

Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

**ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА ПЛЕНОК С НИМЕСУЛИДОМ НА ОСНОВЕ
МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ**

Цель. Целью научной работы является исследование физико-механических и фармакотехнологических свойств пленок с нимесулидом на основе модифицированных полисахаридов для получения дозированной лекарственной формы, способной обеспечивать пролонгированный терапевтический эффект.

Методика. Для оценки физико-механических свойств пленок с нимесулидом на основе модифицированных полисахаридов определяли разрывную нагрузку и эластичность при изгибе пленок по стандартной методике. Гравиметрическим методом исследовали влияние содержания нимесулида в полимерной композиции на кинетику сорбции раствора NaCl пленками. Определяли кинетику

высвобождения нимесулида из пленок на основе карбоксиметилированного крахмала и поливинилового спирта с использованием теста «Растворения».

Результаты. Исследованы физико-механические свойства пленок на основе модифицированных полисахаридов с нимесулидом. Определено, что увеличение содержания нимесулида повышает разрывную нагрузку на 115%, а гибкость сохраняется до 400 сгибаний. Исследование кинетики сорбции физиологического раствора NaCl пленками на основе карбоксиметилированного крахмала и поливинилового спирта с нимесулидом показало повышение степени набухания пленок на 270% с увеличением содержания фармацевтического ингредиента. Установлено, что полученные плёнки являются дозированными лекарственными формами, способными обеспечивать терапевтические концентрации нимесулида. Предложено уравнение прогнозирования кинетики высвобождения нимесулида в зависимости от концентрации АФИ в пленке и времени ее использования.

Научная новизна работы состоит в установлении особенностей высвобождения нимесулида из пленок на основе полимерной композиции карбоксиметилированного крахмала с поливиниловым спиртом.

Практическое значение. Установлена возможность использования пленок на основе карбоксиметилированного крахмала с поливиниловым спиртом в соотношении 50/50 для фармацевтической разработки дозированных трансдермальных лекарственных форм с заданными фармакотехнологическими свойствами.

Ключевые слова: карбоксиметилированный крахмал; поливиниловый спирт; нимесулид; трансдермальная терапевтическая система; пленка.

ISHCHENKO O. V., BAULA O. P., PLAVAN V. P., LYASHOK I. O.

Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

PHYSICO-MECHANICAL AND PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF NIMESULIDE FILMS BASED ON MODIFIED POLYSACCHARIDES

Purpose. The aim of the research is to study the physico-mechanical and pharmaco-technological properties of nimesulide films based on modified polysaccharides to obtain dosage forms that can provide a prolonged therapeutic effect.

Methodology. To evaluate the physical and mechanical properties of films with nimesulide on the basis of modified polysaccharides, the tensile load and flexural elasticity of the films were determined by standard methods. The effect of nimesulide content in the polymer composition on the sorption kinetics of NaCl solution films was investigated by gravimetric method. The kinetics of nimesulide release from films based on carboxymethylated starch and polyvinyl alcohol were determined using the Dissolution Test.

Findings. Physico-mechanical properties of films based on modified polysaccharides with nimesulide were studied. It is determined that increasing the content of nimesulide increases the tensile load by 115%, and flexibility is maintained at the number of bends up to 400 times. A study of the kinetics of sorption of saline NaCl films based on carboxymethylated starch and polyvinyl alcohol with nimesulide has shown an increase in swelling of the films by 270% with increasing content of the pharmaceutical ingredient. The obtained films were found to be dosage forms capable of providing therapeutic nimesulide concentrations. The equation for predicting the kinetics of nimesulide release depending on the concentration of API in the film and the time of its use is proposed.

Originality. The scientific novelty of the work is to establish the features of the release of nimesulide from films based on the polymer composition of carboxymethylated starch with polyvinyl alcohol.

Practical value. The possibility of using films based on carboxymethylated starch with polyvinyl alcohol in the ratio of 50/50 for the pharmaceutical development of transdermal dosage forms with specified pharmacotechnological properties has been established.

Keywords: carboxymethylated starch; polyvinyl alcohol; nimesulide; transdermal therapeutic system; film.