

Разработка трансдермальной композиции на основе наноцеллюлозы

Л.В. Спатлова, В.А. Петров, М.Р. Гибадуллин, Н.В. Аверьянова
Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Российская Федерация, 420015, Казань, ул. К. Маркса, д. 15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Спатлова Лидия Валентиновна – доцент, Казанский национальный исследовательский технологический университет, кандидат химических наук. Тел.: +7 (960) 031-72-24. E-mail: lidamet@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-3747-6374

Петров Владимир Анатольевич – профессор, Казанский национальный исследовательский технологический университет, доктор технических наук, профессор. Тел.: +7 (917) 396-65-10. E-mail: ptrv@kstu.ru. ORCID: 0000-0003-4292-2575

Гибадуллин Марат Ринатович – доцент, Казанский национальный исследовательский технологический университет, кандидат технических наук. Тел.: +7 (927) 409-30-93. E-mail: GibalullinMR@corp.knrtu.ru. ORCID: 0000-0001-7976-0392

Аверьянова Наталья Владимировна – доцент, Казанский национальный исследовательский технологический университет, кандидат химических наук. Тел.: +7 (917) 223-39-79. E-mail: Natalia.v.averianova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7976-0392

РЕЗЮМЕ

Введение. Во многих странах мира разработаны лекарственные формы дозированного, непрерывного введения лекарственных веществ (ЛВ) в кровотоки через кожный покров, которые минуя желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не имеют недостатков инъекционного введения. В трансдермальных терапевтических системах проницаемость, а также высвобождение ЛВ происходит за счет полимерных слоев мембраны. Среди полимерных соединений для создания пленок одним из перспективных является наноцеллюлоза; она имеет хорошую стабильность, большую площадь поверхности, оптимальные механические и оптические свойства.

Цель работы: разработать составы трансдермальных композиций на основе наноцеллюлозы и лекарственных веществ (5 наименований).

Материал и методы. Нанофибриллярная целлюлоза (хлопковая, древесная, льняная) была получена методом высокоинтенсивной механической обработки волокон хлопковой, древесной и льняной целлюлозы, на гомогенизаторе высокого давления APV2000-Lab, рабочее давление гомогенизации 110 МПа. Субстанции декспантенола, ацикловира, рокситромицина, тетрациклина, левомецитина были предоставлены АО «Татхимфармпрепараты». Скорость высвобождения действующего вещества из пленки проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0017.15 «Растворение для трансдермальных пластырей». Оценка количества высвободившегося ЛВ проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Shimadzu (Япония).

Результаты и обсуждение. Пленки состава наноцеллюлоза (хлопковая) – ДМСО – этиловый спирт – лекарственное вещество получены плотными, устойчивыми, с растворенным и равномерно распределенным лекарственным веществом, без пересыхания и трещин. При оценке высвобождения лекарственного вещества из пленки показано, что тетрациклин, ацикловир, левомецитин хорошо высвобождаются, в отличие от них, рокситромицин не высвобождается и предположительно образует связи с компонентами пленки.

Заключение. Полученные результаты разработки трансдермальной композиции и оценка высвобождения ЛВ позволяют рекомендовать нанофибриллярную целлюлозу для дальнейших исследований в качестве компонента для создания мягких лекарственных форм.

Ключевые слова: трансдермальная лекарственная форма, нанофибриллярная целлюлоза, пленка, мягкая лекарственная форма, антибиотик.

Для цитирования: Спатлова Л.В., Петров В.А., Гибадуллин М.Р., Аверьянова Н.В. Разработка трансдермальной композиции на основе наноцеллюлозы. Фармация, 2022; 71 (1): 39–44. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-06>

DEVELOPMENT OF A TRANSDERMAL FORMULATION BASED ON NANOCELLULOSE

L.V. Spatlova, V.A. Petrov, M.R. Gibadullin, N.V. Averyanov

Kazan National Research Technological University, Russian Federation, 420015, Kazan, st. K. Marksa, 15

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Spatlova Lydia Valentinovna – Associate Professor, Kazan National Research Technological University, Candidate of Chemical Sciences. Tel.: +7 (960) 031-72-24. E-mail: lidamet@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-3747-6374

Petrov Vladimir Anatolievich – Professor, Kazan National Research Technological University, Ph. D. Tel.: +7 (917) 396-65-10. E-mail: ptrv@kstu.ru. ORCID: 0000-0003-4292-2575

Gibadullin Marat Rinatovich – Associate Professor, Kazan National Research Technological University, Candidate of Technical Sciences. Tel.: +7 (927) 409-30-93. E-mail: GibadullinMR@corp.knrtu.ru. *ORCID: 0000-0001-7976-0392*

Averyanova Natalia Vladimirovna – Associate Professor, Kazan National Research Technological University, Candidate of Chemical Sciences. Tel.: +7 (917) 223-39-79. E-mail: Natalia.v.averianova@gmail.com. *ORCID: 0000-0001-7976-0392*

SUMMARY

Introduction. In many countries, dosage forms of dosed, continuous administration of medicinal substances (MS) into the bloodstream through the skin have been developed; they are able to bypass the gastrointestinal tract (GIT) and do not have the disadvantages of injection. In transdermal therapeutic systems, the permeability, as well as the release of MS, occurs due to the polymer layers of the membrane. Nanocellulose is one of the promising materials among polymeric compounds for creating films; it is characterized by good stability, large surface area, optimal mechanical and optical properties.

Objective: to develop the compositions of transdermal formulations based on nanocellulose and medicinal substances (5 items).

Material and methods. Nanofibrillar cellulose (cotton, wood, linen) was obtained by high-intensity mechanical processing of cotton, wood and linen cellulose fibers, on an APV2000-Lab high-pressure homogenizer, working pressure of homogenization 110 MPa. Substances of dexpanthenol, acyclovir, roxithromycin, tetracycline, levomycetin were provided by «Tatkhimfarmpreparaty» JSC. The rate of release of the active substance from the film was carried out in accordance with the requirements of GPM.1.4.2.0017.15 «Dissolution for transdermal patches». The amount of released MS was estimated by UV spectrophotometry using a Shimadzu instrument (Japan).

Results. Films of the composition nanocellulose (cotton) – dimethyl sulfoxide – ethyl alcohol – medicinal substance were obtained; they were dense, stable, with dissolved and evenly distributed medicinal substance, without drying out and cracks. Evaluation of the drug release from the film showed that tetracycline, acyclovir, levomycetin are well released, in contrast to them, roxithromycin is not released, and presumably forms bonds with the film components.

Conclusion. The obtained results of the development of a transdermal formulation and the evaluation of the release of MS make it possible to recommend nanofibrillar cellulose for further research as a component for creating soft dosage forms.

Key words: transdermal dosage form, nanofibrillar cellulose, film, drug substance, soft dosage form, antibiotic.

For reference: Spatlova L.V., Petrov V.A., Gibadullin M.R., Averyanova N.V. Development of a transdermal formulation based on nanocellulose. *Farmatsiya*, 2022; 71 (1): 39–44. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-06>

Введение

Многие лекарственные препараты, вводимые перорально, оказывают влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и часто приводят к его заболеваниям (ацетилсалициловая кислота, индометацин, скополамин, нитроглицерин и др.). Введение лекарственного препарата в кровь с помощью инъекций, хотя и предотвращает их негативное влияние на ЖКТ, но не может обеспечить равномерное, дозированное и длительное введение лекарств. Во многих странах мира разработаны лекарственные формы дозированного, непрерывного введения ЛВ в кровоток через кожный покров, минуя ЖКТ и избегая недостатков инъекционного введения, – это трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Лекарственные вещества, вводимые в организм с помощью ТТС, должны обладать проникаемостью, толерантностью к коже, в малых количествах оказывать терапевтическое действие, быть пригодными для профилактического, длительного применения или для заместительной терапии.

Чтобы расширить возможности применения ТТС, необходимо улучшить проникаемость и высвобождение лекарственного средства за счет разработок полимерных слоев мембраны. Среди полимерных соединений для создания пленок од-

ним из перспективных является наноцеллюлоза, так как имеет хорошую стабильность, большую площадь поверхности, оптимальные механические и оптические свойства, нетоксична [1].

Наноцеллюлоза – это полимер, который способен улучшать свойства самых разных материалов. Основными ее ценными свойствами являются: сверхпрочность, псевдопластичность и сверхлегкость. Даже небольшое добавление наноцеллюлозы улучшает устойчивость и качество свойств материалов

Однако, пленки из чистой наноцеллюлозы являются ломкими, хрупкими, с трещинами. Для улучшения свойств наноцеллюлозы добавляют пластификатор. В работе А.А. Яремчук показано, что декспантенол способен абсорбировать жидкость и обладать осмотической активностью, что позволяет его использовать в качестве наполнителя для разработки пленок на основе наноцеллюлозы [2, 3].

Цель работы – разработать составы трансдермальных композиций на основе наноцеллюлозы и лекарственных веществ (5 наименований).

Материал и методы

Нанофибрилярная целлюлоза (хлопковая, древесная, льняная) была получена методом высокоинтенсивной механической обработки воло-

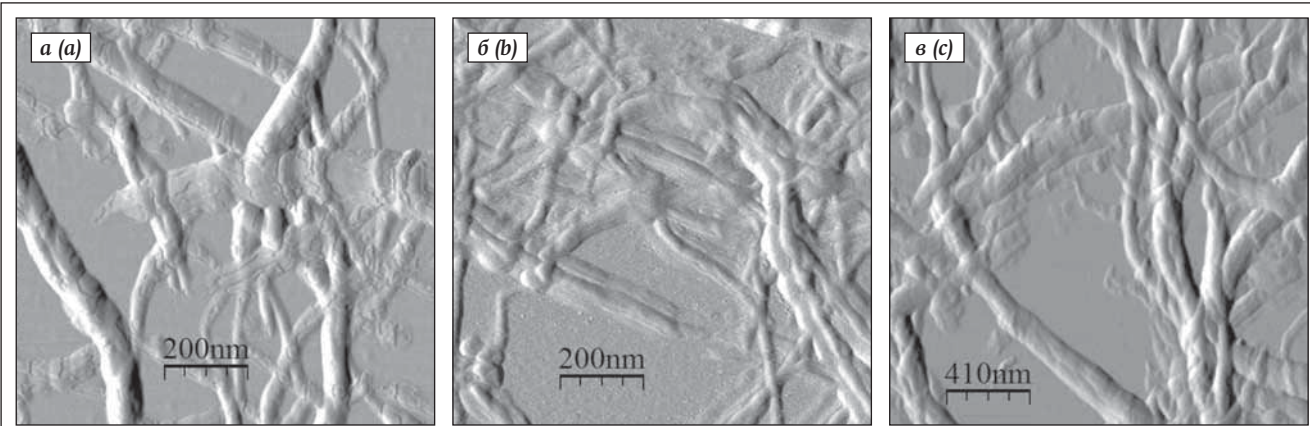


Рис. 1. Электронные микрофотографии пленок наноцеллюлозы, полученной из:

а) древесной целлюлозы, б) льняной целлюлозы, в) хлопковой целлюлозы

Fig. 1. Electron micrographs of nanocellulose films obtained from: a) wood cellulose, b) linen cellulose, c) cotton cellulose

кон хлопковой, древесной и льняной целлюлозы, на гомогенизаторе высокого давления APV2000-Lab [4]. Давление при гомогенизации составляло 110 МПа.

Лекарственные вещества – декспантенол, ацикловир, рокситромицин, тетрацилин, левомецитин были предоставлены АО «Татхимфармпрепараты».

Скорость высвобождения действующего вещества из пленки проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0017.15 «Растворение для трансдермальных пластырей».

Образец размером от 5 до 25 см² наносили на держатель для трансдермального пластыря и опускали в емкость на дно высвобождающей поверхностью вверх параллельно нижнему краю лопасти мешалки на расстояние, между пластырем и мешалкой 25±2 мм и не менялось в течение испытания. Средой растворения была дистиллированная вода объемом 1 л. Скорость вращения мешалки в пределах 100 об/мин. Отбор проб проводили через 5, 15, 30, 45, 60, 75 и 90 мин с помощью пипетки в количестве 10 мл в максимальной близости от пластырной основы.

Оценка количества высвободившегося ЛВ проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Shimadzu (Япония) при длине волны для бесцветных растворов в пределах 190–400 нм, для цветных растворов – в пределах 190–600 нм.

Результаты и обсуждение

Нанофибрилярная целлюлоза была получена при гомогенизации волокон целлюлозы. На рис. 1 представлены электронные микрофотографии пленок, а в табл. 1 – геометрические размеры полученных волокон. Как видно из табл. 1, размеры волокна хлопковой наноцеллюлозы составляет 47,91 нм, что значительно меньше, чем у нанофибрилярной целлюлозы полученной из льняных волокон и древесной целлюлозы.

Первым этапом представленной работы является разработка устойчивой композиции, представляющую собой пленочную однородную систему на основе наноцеллюлозы и декспантенола.

Были изучены композиции, которые включали различные соотношения наноцеллюлозы древесной, хлопковой, льняной и декспантенола, представлены в табл. 2.

Количество пленочной однородной системы выбиралось опытным путем. Критериями оценки пленочных композиций на первом этапе являлись результаты оценки их органолептических свойств:

Таблица 1

Геометрические размеры образцов нанофибрилярной целлюлозы

Table 1

Geometric dimensions of nanofibrillar cellulose samples

Образец	До гомогенизации		После гомогенизации	
	длина, мкм	ширина, мкм	длина, мкм	ширина, нм
Древесная целлюлоза	585	20	46	67,93
Льняное волокно	680	21	62	134,69
Хлопковая целлюлоза	202	23	28	47,91

Таблица 2

**Процентное соотношение компонентов пленок
на основе наноцеллюлозы**

Table 2

**The percentage ratio of the components
in nanocellulose films**

Номер пробы	Процентное соотношение (по массе) раствора хлопковой, древесной и льняной наноцеллюлозы, % (масс.)	Процентное соотношение (по массе) декспантенола, % (масс.)
1	50	50
2	75	25
3	87	12,5
4	93	6,25
5	96	3,12
6	98	1,56
7	99	0,78
8	99,6	0,39
9	99,8	0,19

- однородность;
- отсутствие микротрещин;
- разрывов;
- прозрачность;
- отсутствие пузырьков;
- хорошее отставание от подложки.

С хорошими органолептическими показателями получились пленки состава наноцеллюлоза (хлопковая) – декспантенол (рис. 2, в).

Как видно из рис. 2 (в), образовались пленки из наноцеллюлозы (хлопковая) полноценные, однородные с прозрачным полотном, однако при соотношении 50:50% (масс.) и 75:25% (масс.) пленки данного состава из-за большого количества воды не соответствуют критериям оценки. Не соответствуют критериям оценки пленки из древесной (см. рис. 2, а) и льняной наноцеллюлозы (см. рис. 2, б). Из рис. 2 (а, б) видно, что пленки не имеют цельное полотно, непрозрачны и неоднородны. Скорее всего, это связано не только большим количеством воды и декспантенола в составе пленки, а также на качество пленок может влиять, длина

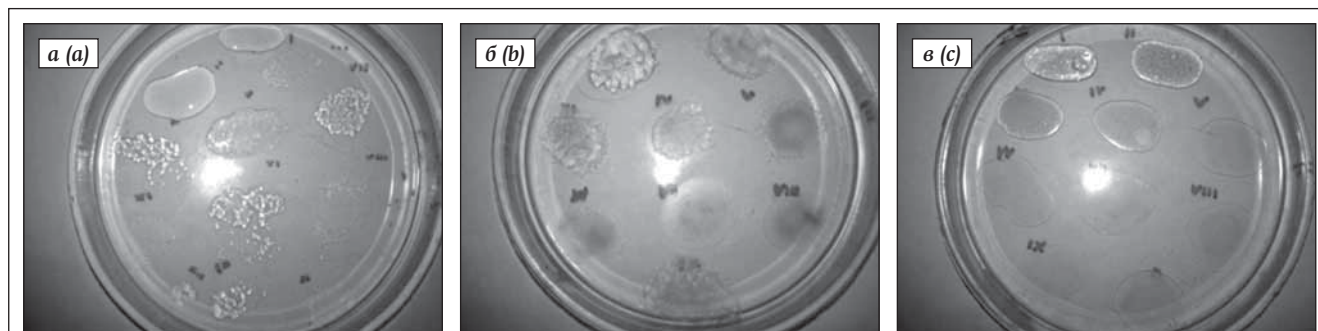


Рис. 2. Пленки состава наноцеллюлоза: а) древесная – декспантенол, б) льняная – декспантенол, в) хлопковая – декспантенол

Fig. 2. Nanocellulose films containing: a) wood nanocellulose – dexpanthenol, b) linen nanocellulose – dexpanthenol, c) cotton nanocellulose – dexpanthenol

**Состав пленки наноцеллюлоза (хлопковая) –
лекарственное вещество**

**The composition of the film nanocellulose (cotton) –
medicinal substance**

№	Наименование фармацевтической субстанции	Количество			
		ЛС, г	декспантенола, г	ДМСО, мл	спирта, мл
1	Ацикловир	0,05	0,114	0,05	0,15
2	Рокситромицин	0,01	0,0594	0,05	0,05
3	Тетрациклин	0,03	0,0776	0,05	0,05
4	Левомецетин	0,0075	0,0496	0,05	0,05

Таблица 3

и структура волокна льняной и древесной наноцеллюлозы по сравнению с хлопковой.

Table 3

Таким образом, для получения стабильных пленок на основе наноцеллюлозы и декспантенола нужно учитывать концентрацию наночастиц в растворе и количество гидрофильного агента, в нашем случае – декспантенола, его процентное соотношение лучше всего брать в пределах от 0,4% (масс.) до 12% (масс.).

Следующий этап работы заключался в разработке состава пленок наноцеллюлоза (хлопковая) – декспантенол – лекарственное вещество. В качестве лекарственного вещества нами были выбраны антибиотики ацикловир, рокситромицин, тетрациклин, левомецетин. Количество лекарственного вещества вводили в состав пленки согласно терапевтической дозе. Нами были подобраны следующие условия, а именно количество декспантенола, для равномерного распределения лекарственного вещества было подобрано количество диметилсульфоксида (ДМСО), для быстрого высыхания пленки – количество этилового спирта. Поскольку данные лекарственные вещества плохо растворимы в воде нами было подобрано количество ДМСО, таким образом, чтобы пленки не были сильно увлажненными. Результаты экспериментальных образцов пленок состава наноцеллюлоза (хлопковая) – лекарственное вещество – ДМСО показал, что увеличение количества ДМСО в составе пленки не позволяет пленкам быстро высохнуть. Нами было найдено оптимальное количество ДМСО в составе пленок, которое составило 0,05 мл на 1 г пленки.

Для того чтобы пленки быстро имели хорошую сухую ровную поверхность нами было принято решение ввести в состав пленки этиловый спирт. Первоначально этиловый спирт вводили вместе с ДМСО для растворе-

ния лекарственного вещества. Такая технология введения растворителя не дала положительных результатов, пленки имели неровную поверхность, трещины и пересыхали. Для улучшения качества пленок этиловый спирт вводился после растворения лекарственного вещества в ДМСО в количестве 0,05 мл. Результаты полученного состава пленки на основе лекарственного вещества представлены в табл. 3.

На рис. 3 видно, что все пленки получились устойчивыми, плотными, с растворенным и равномерно распределенным лекарственным веществом, без пересыханий и трещин. Полученные пленки были изучены на высвобождение действующего вещества в раствор.

Согласно фармацевтической статье ОФС.1.4.1.0016.1 были сделаны образцы пленок с оптимальным составом всех компонентов размером 5 см², высвобождение изучали на установке, которая представляла собой стакана с держателем для пленки, снабженный мешалкой. Были подобраны обороты мешалки около 100 об/мин, мешалка должна быть на расстоянии примерно 25 мм от держателя пленки, отбор проб проводили в ко-

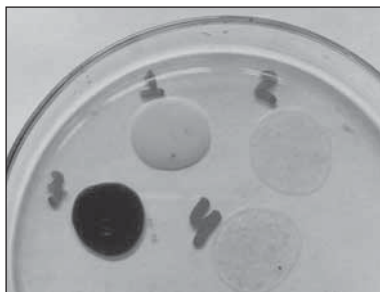


Рис. 3. Пленки состава наноцеллюлоза (хлопковая)-ДМСО-этиловый спирт – лекарственное вещество: 1 – ацикловир, 2 – рокситромицин, 3-тетрациклин, 4 – левомецетин
Fig. 3. Films containing nanocellulose (cotton)-dimethyl sulfoxide-ethyl alcohol – medicinal substance: 1 – acyclovir, 2 – roxithromycin, 3-tetracycline, 4 – levomecetin

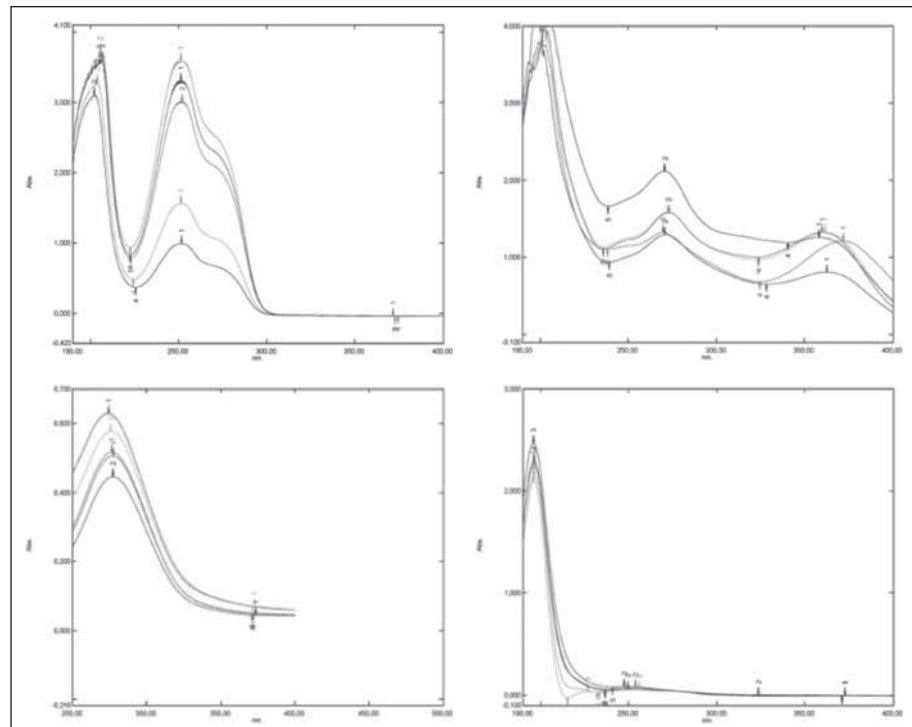


Рис. 4. УФ-спектр высвобождения ацикловира из пленки наноцеллюлоза (хлопковая) – декспантенол при временах 1–5 мин, 2–15 мин, 3–30 мин, 4–45 мин, 5–60 мин с различными лекарственными веществами:
а) ацикловир; б) левомецетин; в) тетрациклин; г) рокситромицин
Fig. 4. UV-spectrum of the release of acyclovir from a film of nanocellulose (cotton) – dexpanthenol in times of 1–5 min, 2–15 min, 3–30 min, 4–45 min, 5–60 min with various drugs: a) acyclovir; b) chloramphenicol; c) tetracycline; d) roxithromycin

личестве 10 мл в отдельные стаканы с крышкой, время отбора проб составляло каждые 5, 15, 30, 45 и 60 мин. Анализ образцов проводили с помощью УФ-спектрофотометрии, для прозрачных бесцветных растворов измерения производили в пределах 190–400 нм, для цветных растворов – в пределах 190–600 нм при концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, раствор сравнения – вода. Результаты спектрального анализа образцов пленки состава наноцеллюлоза (хлопковая) – лекарственное вещество представлены на рис. 4.

На рис. 4, а представлен спектр высвобождения лекарственного вещества ацикловир из пленки состава наноцеллюлоза (хлопковая) – ацикловир, из которого видно, что в спектре присутствует максимум в пределах 251 нм, что соответствует литературными данными для ацикловира, с гликохромным сдвигом максимума с 254 до 251 нм. Исходя из этого, можно предположить, что начиная уже с 5-й минуты, лекарственное вещество ацикловир легко высвобождается из пленки и по истечении времени концентрация его возрастает в растворе. Аналогичные результаты получены при анализе высвобождения лекарственного вещества тетрациклина и левомицетина из пленки (см. рис. 4, в, б) из которых видно, что максимум поглощения находится в пределах 259 нм, что соответствует литературным данным для тетрациклина (254 нм), а также максимум поглощения в пределе 359 нм, что соответствует литературным данным для декспантенола (358 нм). На рис. 4, б максимум поглощения находится в области значения длины волны 277 нм, что соответствует литературным данным по левомицетину (278 нм). В отличие от лекарственных веществ ацикловира, тетрациклина и левомицетина, лекарственное вещество рокситромицин ведет себя по-другому. Из рис. 4, г видно, что в спектре высвобождения пленки состава наноцеллюлоза (хлопковая) – декспантенол – рокситромицин отсутствует максимум поглощения, который бы соответствовал рокситромицину (238 нм). Это, скорее всего, связано с тем, что, возможно, рокситромицин связался химическими связями с наноцеллюлозой или с декспантенолом с такими функциональными группами, как аминогруппа, гидроксильная, карбонильная и лактамная группами и образовалось новое соединение.

Заключение

Проведенные исследования наноцеллюлозы в качестве компонента в мягкой лекарственной форме позволили расширить представления и

применения ее в фармацевтике. Подходы к разработке трансдермальной композиции реализуются при подборе оптимального содержания вспомогательных компонентов, а также размера наночастиц, структуры и длины волокна наноцеллюлозы. Оценка высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы на основе наноцеллюлозы в виде пленки происходит полностью, что обеспечивает биодоступность лекарственных веществ. Исходя из полученных данных, наноцеллюлоза может быть рекомендована для дальнейших исследований в качестве компонента для создания мягких лекарственных форм.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Dufresne A. Nanocellulose: a new ageless bionanomaterial. *Materials today*. 2013; 16 (6): 220–7.
2. Петров В.А., Гибадуллин М.Р., Аверьянова Н.В. Получение наноразмерной целлюлозы области ее применения. *Вестник Казанского технологического университета*. 2014; 17 (20): 58–60.
3. Яремчук А.А., Хишова О.М., Половко Н.П. Изучение осмотических свойств декспантенола. Режим доступа <http://dSPACE.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/7643/1/114.pdf>
4. Петров А.А., Аверьянова Н.В. Гибадуллин М.Р., Хамматов И.А. Структурные особенности микрофибриллярной целлюлозы из различного сырья. *Вестник технологического университета*. 2013; 16 (23): 50–1.

References

1. Dufresne A. Nanocellulose: a new ageless bionanomaterial. *Materials today*. 2013; 16 (6): 220–7.
2. Petrov V., Gibadullin M., Averyanova N. Preparation of nanosized cellulose in the field of its application. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2014; 17 (20): 58–60 (in Russian).
3. Yaremchuk A.A., Hishova O.M., Polovko N.P. Study of osmotic properties of dexpanthenol. Access mode: <http://dSPACE.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/7643/1/114.pdf> (in Russian).
4. Petrov A., Averyanova N., Gibadullin M., Khammatov I. Structural features of microfibrillar cellulose from different raw materials. *Bulletin of technological university*. 2013; 16 (23): 50–1 (in Russian).

Поступила 28 декабря 2021 г.

Received 28 December 2021

Принята к публикации 17 января 2022 г.

Accepted 17 January 2022