

УДК 544. 023

## **ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ НАТРУ ТА КРОХМАЛЮ**

**Ищенко О.В.<sup>1</sup>, Плаван В.П.<sup>1</sup>, Ляшок І.О.<sup>1</sup>, Цибенко О.В.<sup>1</sup>,  
Ресницький І.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра прикладної екології, технології полімерів та хімічних волокон, м. Київ, Україна, e-mail: e.ishchenko5@gmail.com

<sup>2</sup>Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: ilya9res@gmail.com

---

**Розглянуто** можливості застосування композицій на основі альгінату натру, крохмалю та карбоксиметильованого крохмалю для одержання трансдермальних систем. Досліджено реологічні властивості композицій альгінату натру з крохмалем або карбоксиметильованим крохмалем у співвідношенні 3:1, 1:1 та 1:3 відповідно. Досліджено вплив вмісту полісахариду на початкову в'язкість композицій з розчинів альгінату натру. Отримані результати можуть бути використані в розрахунках процесів для вибору найбільш раціональних режимів роботи обладнання і оптимальних технологічних схем виробництва трансдермальних систем.

---

**Ключові слова:** трансдермальна система, альгінат натру, крохмаль, карбоксиметильований крохмаль (КМК), в'язкість.

## **TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS BASED ON SODIUM ALGINATE AND STARCH**

**Ishchenko O.V.<sup>1</sup>, Plavan V.P.<sup>1</sup>, Liashok I. O.<sup>1</sup>, Tsybenko O.V.<sup>1</sup>,  
Resnytskyi I.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Applied Ecology, Technology of Polymers and Chemical Fibers, Kyiv, Ukraine, e-mail: e.ishchenko5@gmail.com

---

**Possibilities of using compositions based on sodium alginate, starch and carboxymethylated starch to obtain transdermal systems are considered. Rheological properties of sodium alginate compositions with starch or carboxymethylated starch in the ratio 3:1, 1:1 and 1:3, respectively, are investigated. The impact of polysaccharide content on the initial viscosity of compositions of sodium alginate solutions was studied. The obtained results can be used in the calculation of the process to select the most rational modes of operation of equipment and optimal technological schemes for the production of transdermal systems.**

---

**Key words:** transdermal system, sodium alginate, starch, carboxymethylated starch (CMS), viscosity.

Синтетичні та природні полімерні матеріали використовують для одержання трансдермальних терапевтичних систем для доставки лікарських препаратів: плівки, краплі, гідрогелі [1,2]. Плівка є твердою фармацевтичною формою, призначеною для доставки та швидкого місцевого або системного вивільнення активних інгредієнтів, яка створюється на основі полімерної композиції [3]. Ці форми при взаємодії з водою переходять у полімерні гідрогелі. Для застосування у медичних цілях гідрогелі повинні відповідати наступним вимогам: складатися з біосуміних матеріалів здатних розкладатися на біосумісні продукти; мати м'які та прийнятні умови гелеутворення; мати достатню стабільність та фізико-механічні властивості для пролонгованого вивільнення лікарського інгредієнту; мати прийнятну повітропроникність [4].

Полімерні біологічно активні системи можуть не тільки стимулювати протікання біологічних процесів, а й пригнічувати їх та володіти біоцидною активністю.

Розрізняють дві групи подібних систем: форми з не хімічно введеною біологічно активною речовиною (БАР) та полімерні матеріали, які мають біологічну активність. Системи на основі біологічно активних полімерів, які не зв'язані хімічно, нерозчинні у воді та широко застосовують в медицині.

Як наслідок, за рахунок дифузійних процесів або в результаті розпаду системи, в тому числі ерозійного, відбувається потрапляння включеної в цю систему активної речовини в тканини організму. Існують дві групи таких препаратів: форми, полімерні компоненти яких не впливають на швидкість вивільнення БАР: і форми, в яких полімерний компонент визначає швидкість його вивільнення. Зазвичай в якості таких компонентів використовують крохмаль, полівініловий спирт та інші біологічно нейтральні полімери [5].

Поширення отримали різні високомолекулярні системи, в яких БАР включено в масу полімеру, звідки вона потрапляє в організм за рахунок дифузії або після поступового розчинення носія. Полімерні лікарські плівки, які містять БАР, використовують в офтальмології, в профілактиці ішемічної хвороби [6]. Вони добре зберігаються і легко застосовуються приклеюванням до слизової поверхні. Для доставки лікарських препаратів використовують і полімерні системи у вигляді покриття шовних матеріалів або самі волокна з включеною БАР, катетери, що містять введені в масу антисептики і т.п. Однією з найбільш перспективних та ефективних форм доставки лікарських речовин є трансдермальні системи. У загальному випадку трансдермальні системи складаються з: верхнього покривного шару; дифузійного шару або резервуара, що містить БАР; полімерної плівки, яка контролює за рахунок дифузії надходження активної речовини; адгезійного шару, який утримує систему на шкірі і забезпечує контакт з нею; захисної плівки адгезійного шару, що знімається перед наклеюванням системи на шкіру. БАР з такої системи дифундує через шкірний покрив і, досягаючи підшкірних судин, розноситься по організму.

В даний час в біотехнології, медицині та фармацевтиці спостерігається тенденція до збільшення попиту на нові матеріали на основі поліелектролітних комплексів (ПЕК). Такі комплекси можуть утворюватися з протилежно заряджених біополімерів - білків, полісахаридів і нуклеїнових кислот [7].

В якості таких біополімерів можуть бути використані полісахариди морських бурих водоростей, зокрема фукусових, які містять велику кількість полісахаридів - альгінатів.

Альгінат натру - природний аніонний та гідрофільний полімер з карбоксильними кінцевими групами, які отримують з коричневих водоростей (*Phaeophyceae*) після обробки водним розчином лугу. Це широко досліджений полісахарид і застосовується в медичних цілях, оскільки має біосумісність та низьку токсичність [8].

Класичними полімерами, що знайшли широке застосування в медицині як основний компонент перев'язувальних засобів, є целюлоза та інші похідні полісахаридів. Сучасні покриття з полісахаридним абсорбентом, фактично, являють собою вдосконалені ватно-марлеві пов'язки, які мають поглинальну здатність до 3400 % води.

Крохмаль - гідрофільний з сильними міжмолекулярними водневими зв'язками та гідроксильними групами на поверхні. Гідроксильні групи можуть бути окислені або відновлені та брати участь в утворенні простих та складних ефірів. Модифікований крохмаль є адсорбуючим полісахаридом, але має менший вміст активних функціональних груп на поверхні, ніж білки, тому вмістом модифікованого полісахариду можливо регулювати властивості полімерних систем [9].

**Мета дослідження:** дослідження реологічних властивостей розчинів альгінату натру, крохмалю, КМК, та композицій на їх основі.

**Матеріал і методи дослідження.**

Дослідження проводили з використанням кукурудзяного крохмалю CAS № 9005-25-8, карбоксиметильованого крохмалю (КМК) (ТУ У 6- 04872 671.061-96), альгінату натру CAS № 9005-38-3.

Для приготування розчину крохмалю до 10,0 г сухого крохмалю додавали 90,0 холодної дистильованої води при постійному перемішуванні нагрівали на водяній бані протягом 15-20 хв до загущення та утворення однорідної прозорої маси, охолоджували до кімнатної температури. Для

приготування розчину КМК, та альгілату натру 10,0 г порошку розчиняли у дистильованій воді (90,0 г) при кімнатній температурі протягом 15-20 хв для КМК та 24 год для альгілату. Експериментальні зразки плівок готували методом поливу, формувальний розчин наносили на поліпропіленову поверхню та сушили плівку при кімнатній температурі.

Реологічні властивості досліджували на приладі Brookfield TC 200 при температурі 20 °С водних розчинів крохмалю, КМК, альгілату натру та їх сумішей у співвідношеннях альгілат натру: полісахарид 3:1; 1:1; 1:3 мас.ч. відповідно.

### **Результати дослідження.**

Для створення трансдермальних терапевтичних систем використовуються плівки виготовлені методом поливу. Для вибору найбільш раціональних режимів роботи обладнання і оптимальних технологічних схем виробництва для створення таких систем потрібно дослідити реологічні характеристики полімерних розчинів та композицій.

В'язкість розчинів на основі крохмалю та КМК з ПВС підпорядковується ступеневому закону та характеризується рівнянням Освальда – де Вілла:  $\eta = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1}$ , де  $\eta$  – в'язкість при швидкості зсуву  $\dot{\gamma}$

Значення констант  $K$  та  $n$  рівняння для розчинів крохмалю, КМК, та ПВС та сумішей полімерів наведені в таблиці 1.

Як витікає з отриманих результатів, індекс течії  $n < 1$ , що підтверджує псевдо-пластичний характер течії досліджених систем. Цю реологічну властивість пояснюють тим, що в нерухомому середовищі розташування частинок характеризується значною хаотичністю, а під дією зростаючих зсувних сил відбувається все більша орієнтація частинок в напрямку течії. З підвищенням швидкості також зменшується взаємодія між частинками.

Таблиця 1. Значення констант К та n рівняння  $\eta = K \cdot \gamma^{n-1}$  для розчинів на основі альгінату натру.

Склад розчинів, 10%	К, Па*с	n
Альгінат натру 10%	11,647	0,88
Альгінат натру/крохмаль (3:1)	10,067	0,92
Альгінат натру/крохмаль (1:1)	9,139	0,94
Альгінат натру/крохмаль (1:3)	9,239	0,89
Крохмаль 10%	16,051	0,56
Альгінат натру/КМК(3:1)	11,063	0,81
Альгінат натру/КМК(1:1)	9,462	0,85
Альгінат натру/КМК(1:3)	7,879	0,89
КМК 10%	15,912	0,62

На рис. 1, 2 наведено логарифмічну залежність в'язкості від швидкості зсуву альгінату натру, крохмалю та КМК.

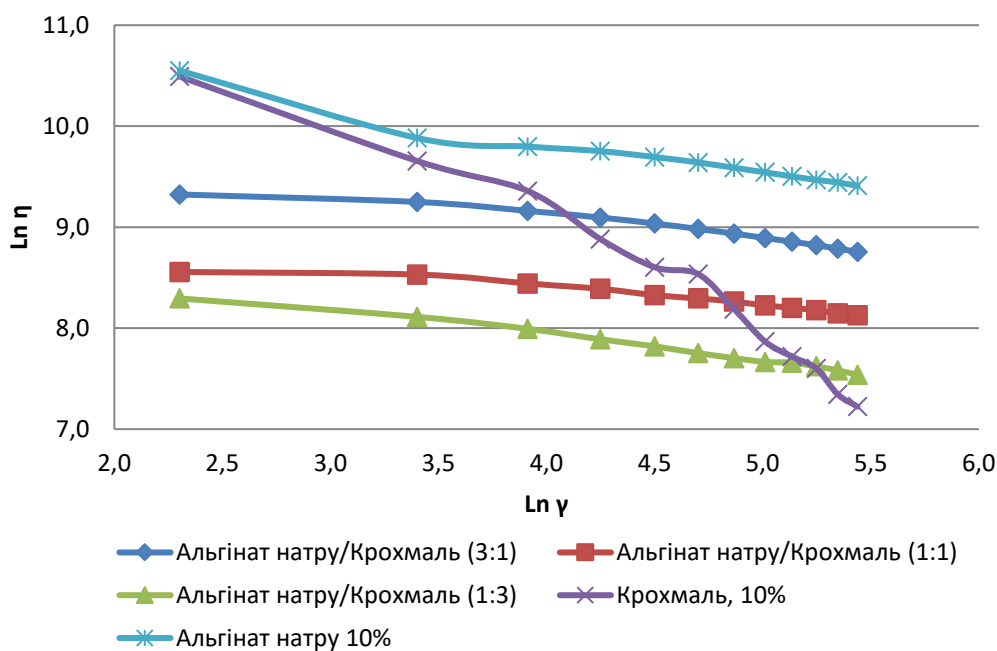


Рисунок 1. Залежність в'язкості композицій розчинів альгінату натру та крохмалю від швидкості зсуву.

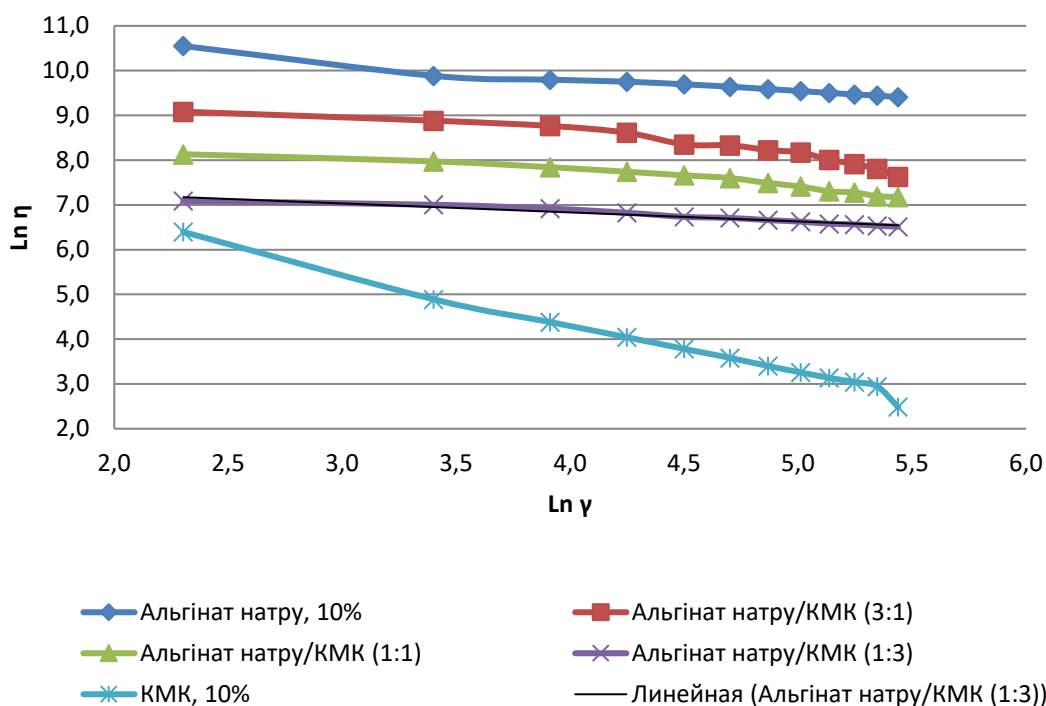


Рисунок 2. Залежність в'язкості композицій розчинів альгінату натру та крохмалю, КМК від швидкості зсуву.

Як видно з рисунка 1 для 10% розчинів альгінату натру та крохмалю характерна практично однакова в'язкість при логарифмі швидкості зсуву 2,3. Із збільшенням швидкості зсуву для крохмалю характерне стрімке зниження значень в'язкості, що характерне для неньютонівських рідин. При збільшенні вмісту крохмалю у композиції з альгінатом натру спостерігається зменшення в'язкості, а характер кривих схожий на залежність для 10% розчину альгінату натру. Отже вміст крохмалю у композиції з альгінатом натру зменшує в'язкість, але не змінює характеру залежності від швидкості зсуву.

В'язкість 10% розчину карбоксиметильованого крохмалю обернено пропорційна швидкості зсуву за характером залежності наведеної на рис.2, і має значення нижчі ніж будь-яка композиція альгінату натру з додаванням КМК. Підвищення вмісту КМК у розчині альгінату натру, так само, як і крохмалю призводить до зниження в'язкості, але не змінює характеру залежності від швидкості зсуву.

На рис.3 наведена залежність початкової в'язкості у композиціях розчинів альгінату натру від вагової частки вмісту крохмалю та КМК.

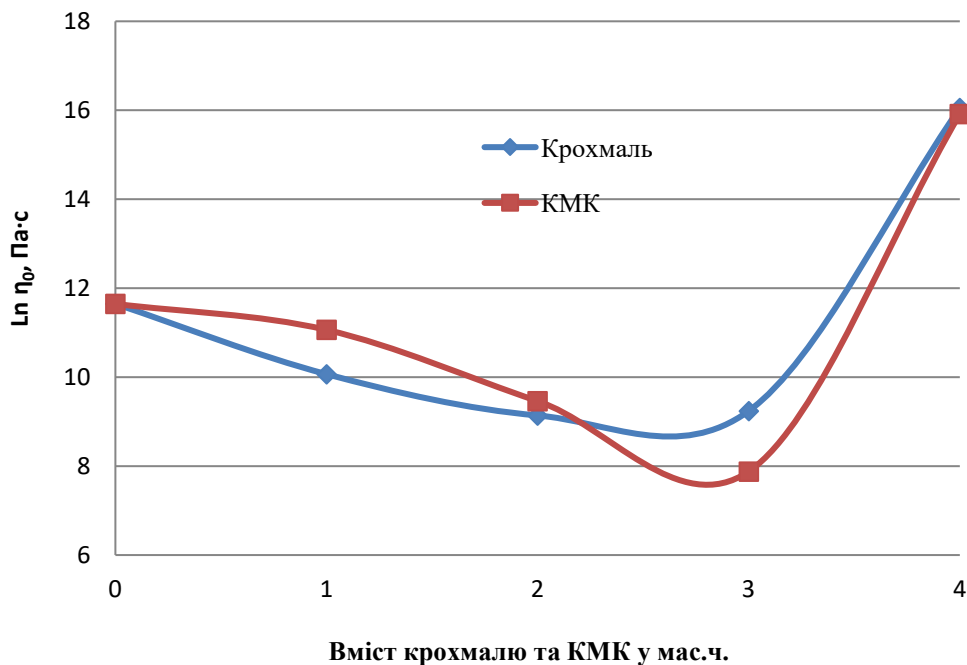


Рисунок 3. Залежність початкової в'язкості у композиціях розчинів альгінату натру від вагової частки вмісту крохмалю та КМК.

Початкова в'язкість систем залежить від вмісту крохмалю спочатку знижується до 3 мас.ч., а потім збільшується. Це не результат механічного змішування. При взаємодії полімерного ланцюга крохмалю, КМК з альгінатом натру виникають додаткові зв'язки, які зменшують рухливість макромолекул крохмалю, КМК збільшують структурованість системи і утворюють більш жорсткі ланцюги.

### **Висновки.**

1. Встановлено, що реологічні властивості досліджених систем можуть бути використані в розрахунках найбільш раціональних режимів роботи обладнання і оптимальних технологічних схем виробництва трансдермальних систем.



2. Показано, що в'язкість зменшується з підвищенням швидкості зсуву, що підпорядковується ступеневому закону та описується рівнянням Оствальда-де-Вілла, індекс течії  $n < 1$ , що підтверджує псевдопластичний характер течії досліджених систем.
3. Початкова в'язкість систем залежить від вмісту крохмалю чи КМК та спочатку знижується до 3 мас. ч., а потім збільшується.
4. Запропоновано створювати методом поливу полімерні системи на основі альгінату натру з додаванням крохмалю та КМК для використання у якості трансдермальних систем.

#### Список літератури.

1. I.J. Haug, K. I. Draget. Gelatin // Handbook of hydrocolloids / G. O. Phillips, P. A. Williams (Edition). 2nd ed. Boca Raton, Boston, New York, Washington DC: CRC Press, 2009. P. 142–163.
2. Авраменко В. Л. Технологія виробництва та переробки полімерів медико-біологічного призначення : навч. посіб. / В. Л. Авраменко, Л. П. Підгорна, Г. М. Черкашина, О. В. Близнюк. – Харків: Видавництво та друкарня «Технологічний Центр», 2018. - 356 с.
3. Ferreira AO, Brandão MAF, Raposo FJ, Polonini HC, Raposo NRB. Orodispersible Films for Compounding Pharmacies. Int J Pharm Compd. 2017 Nov-Dec;21(6):454-461. PMID: 29220334.
4. Перцев І. М. Допоміжні речовини – 5. Створення новітніх ліків (терапевтичних систем) / І. М. Перцев, О. А. Рубан // Еженедельник аптека. – [Електронний ресурс] / – Режим доступу до інформації: <http://www.ap eka.ua/article/322026>
5. Іщенко О.В. Плівки медичного призначення на основі полісахаридів / Технічні науки та технології, – 2020, – 1 (19): 257-263.

6. Мазур Л. М. Полімерні матеріали як носії біологічно активних речовин / Л.М. Мазур С.О. Ковальова, І.В. Попова // Slovak international scientific journal CHEMISTRY 2018. – № 13 – с. 13-26.
7. A novel pH-sensitive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery / S.C. Chen, Y.C. Wu, F.L. Mi [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2004. – Vol. 96. – P. 285-300.
8. Dumitriu, S. Polysaccharides: Structural Diversity and Functional Versatility / S. Dumitriu // Marcel Dekker: New York. – 1988. – P. 243.
9. Modified starches: Properties and uses Edited by O. B. Wurzburg, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986.