

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ПЛАСТИРІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Вступ. Пероральні лікарські форми мають певні недоліки щодо біодоступності, зокрема через печінковий метаболізм першого проходження. Трансдермальні системи є одними з інноваційних лікарських форм, використання яких дозволяє подолати супутні недоліки інших шляхів доставки ліків. Всмоктування лікарського засобу відбувається через шкіру – ефективне середовище, з якого певний час активна субстанція надходить у системний кровообіг. Тому актуальним є розроблення трансдермальних систем доставки лікарських засобів, що покращують терапевтичну ефективність і безпеку ліків за певними ділянками в організмі, тим самим зменшивши як розмір, так і кількість доз, це простий спосіб використання та можливість зупинити активність у разі виникнення неприємного ефекту.

Мета дослідження – провести експериментальні дослідження з розроблення методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у трансдермальному пластирі.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були модельні зразки трансдермального пластиру, використано спектрофотометричний метод і метод тонкошарової хроматографії.

Результати й обговорення. Методом тонкошарової хроматографії, порівняно з речовинами-маркерами, доведено наявність у пластирі речовин флавоноїдної природи, схожих за будовою з кверцетином, лютеоліном і рутинном, та кислот поліфенольної структури, подібних до кислоти хлорогенової. Кількісний вміст речовин флавоноїдної будови у верби білої кори і шавлії листя екстрактах рослинних сухих визначали спектрофотометричним методом після попереднього вилучення з пластиру водою при довжині хвилі 396 нм у перерахунку на лютеолін (не менше 0,25 мг в 1 см² пластиру). Вивчено такі валідаційні характеристики, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність, що дозволяють зробити висновок про коректність розробленої спектрофотометричної методики (з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту +5,0 %). Високий коефіцієнт кореляції (0,9998 > 0,9981) свідчить про лінійність методики на всьому діапазоні концентрацій 80–120 %.

Висновки. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення основних біологічно активних речовин у трансдермальному пластирі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: трансдермальний пластир; ідентифікація; кількісне визначення; валідаційні характеристики.

ВСТУП. Пероральні лікарські форми мають певні недоліки щодо біодоступності, зокрема через печінковий метаболізм першого проходження. Трансдермальні системи є одними з інноваційних лікарських форм, використання яких дозволяє подолати супутні недоліки інших шляхів доставки ліків [1–3]. Актуальним є розроблення трансдермальних систем доставки лікарських засобів, що покращують терапевтичну ефективність і безпеку ліків за певними ділянками в організмі, тим самим зменшивши як розмір, так і кількість доз. Всмоктування лікарського засобу відбувається через шкіру – ефективне середовище, з якого певний час активна субстанція надходить у системний кровообіг [4–6].

© А. І. Олефір, Л. І. Вишневська, 2023.

Мета дослідження – провести експериментальні дослідження з розроблення методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин (БАР) у трансдермальному пластирі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами дослідження були модельні зразки трансдермального пластиру, використано спектрофотометричний метод і метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) [7, 8].

Для ідентифікації речовин флавоноїдної будови застосовували метод ТШХ на тонкошарових пластинках із шаром силікагелю GF₂₅₄ фірми “Merk” у рухомій фазі n-бутанол – кислота оцтова льодяна – вода (4:1:2). Після висушуван-

ня і детектування пластинок борно-цитратним реактивом було з'ясовано, що ця система розчинників дозволяє встановити речовини флавоноїдної будови, які входять до складу лікарської форми.

Методика ідентифікації речовин флавоноїдної будови.

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

Випробовуваний розчин б: 2,5 мг кори *Salvia officinalis* L. екстракту сухого, 7,5 мг кори *Salix alba* L. екстракту сухого та 7,5 мг кверцетину розчиняють у 5,0 мл води, додають 5,0 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 кислоти хлорогенової Р розчиняють у 5,0 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю GF₂₅₄ (25 мкм).

Рухома фаза: н-бутанол Р – кислота оцтова льодяна Р – вода Р (4:1:2).

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

Відстань, яку повинна пройти рухома фаза: 13 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку обприскують борно-цитратним реактивом, нагрівають при температурі 100–105 °С протягом 3 хв і відразу переглядають в УФ-світлі при довжині хвиль 254 і 366 нм.

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

Методика кількісного визначення суми речовин флавоноїдної будови.

Випробовуваний розчин: 1 см² досліджуваного пластиру вносять у мірну колбу на 25,0 мл, збовтують з водою впродовж 10 хв і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. Отриманий розчин фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату. В мірну колбу на 25,0 мл вносять 5,0 мл одержаного розчину, додають 2,0 мл реактиву алюміній хлориду і доводять об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної в метанолі.

Компенсаційний розчин а: 5,0 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу на 25,0 мл і доводять об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної в метанолі.

Компенсаційний розчин б: 1,0 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу на 25,0 мл і доводять об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної в метанолі.

Розчин порівняння: близько 0,025 г (точна наважка) ФСЗ лютеоліну вносять у мірну колбу

на 100,0 мл, розчиняють у метанолі, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують. У мірну колбу на 25,0 мл вносять 1,0 мл одержаного розчину, додають 2,0 мл реактиву алюміній хлориду і доводять об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної в метанолі.

Оптичну густину досліджуваного розчину і розчину порівняння вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 396 нм.

Вміст суми речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін у відсотках (X) обчислюють методом стандарту за формулою:

$$X, \% = \frac{A \cdot m_{cm} \cdot 25 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 1000}{A_{cm} \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5},$$

де A – оптична густина розчину, який досліджували;

A_{cm} – оптична густина розчину порівняння;

m_{cm} – маса наважки ФСЗ лютеоліну;

25 і 100 – об'єми розведення, мл.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Стандартизацію пластиру протизапальної дії проводили згідно з вимогами ДФУ щодо пластирів трансдермальних [8].

На хроматограмі випробовуваних розчинів а і б повинні виявлятися основні плями на рівні плям на хроматограмі розчину порівняння, що відповідають їм за кольором. На хроматограмі випробовуваних розчинів можуть виявлятися також інші зони, що флуоресцюють (рис. 1).

На основі отриманих методом ТШХ даних можна говорити про наявність у досліджуваній лікарській формі речовин флавоноїдної природи, схожих за будовою з лютеоліном (жовтувато-коричнева флуоресценція), рутином (жовтувата флуоресценція) і кверцетином (жовта флуоресценція), та кислот поліфенольної структури, подібних до кислоти хлорогенової (блакитна флуоресценція).

Стандартизацію рослинних складових лікарської форми здійснювали за речовинами флавоноїдної будови [9, 10]. Для підтвердження наявності сполук флавоноїдної будови, що містяться у верби білої кори і шавлії листя екстрактах рослинних сухих, використовували здатність утворювати комплексні сполуки з розчином алюміній хлориду в кислому середовищі. З цією метою верби кори, шавлії листя екстракти рослини сухі й модельну суміш пластирної маси розчиняли у воді, додавали до отриманих розчинів спиртовий розчин алюміній хлориду в середовищі кислоти оцтової та записували абсорбційні спектри всіх одержаних розчинів у діапазоні довжини хвиль від 370 до 450 нм. Паралельно записували електронний спектр

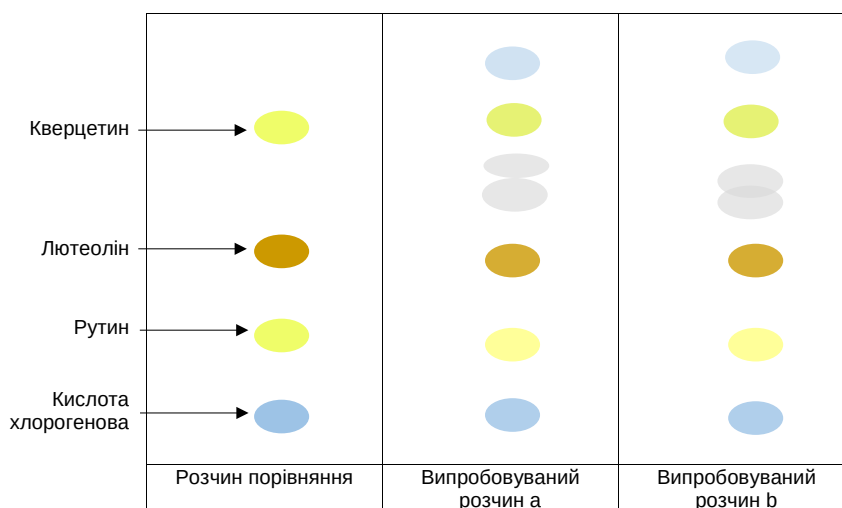


Рис. 1. Тонкошарова хроматограма тесту "Ідентифікація" речовин флавоноїдної будови у випробовуваному пластирі.

поглинання забарвленого розчину лютеоліну, одержаного після реакції комплексоутворення (рис. 2).

Наведені дані (див. рис. 2) свідчать про те, що у спектрах поглинання розчинів *Salvia officinalis* L. екстракту, *Salix alba* L. екстракту, модельної суміші лікарської форми і лютеоліну спостерігаються доволі пологі максимуми при довжині хвилі 396 нм, що ми й обрали для кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін у розробленій лікарській формі.

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї України, було проведено валідацію методики визначення суми речовин флавоноїдної будови в розробленому пластирі в перерахунку на лютеолін методом абсорбційної спектрофотометрії після реакції комплексоутворення з алюміній хлоридом для внесення в аналітичну документацію ($\max \Delta_{AS} 1,60\%$). Валідацію методики проводили за такими показниками, як специфічність, лінійність, прецизійність і правильність [8].

Специфічність. Специфічність методики підтверджували наявністю на абсорбційних спектрах розчину досліджуваного пластиру після реакції з алюміній хлоридом максимуму абсорбції при довжині хвилі (396 ± 2) нм. Положення максимуму поглинання досліджуваного розчину відповідало максимуму поглинання розчину порівняння лютеоліну, отриманого за тих самих умов (рис. 3), що стало передумовою для стандартизації екстрактів рослинних сухих пластиру за сумою речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін.

При перевірці впливу плацебо лікарської форми на абсорбцію досліджуваної суми БАР встановили, що отримана оптична густина фонового поглинання становить не більше 0,001 ($0,58\% \leq \Delta_{AS} 1,60\%$). Таким чином, фонове поглинання в умовах методики є статистично незначущим і вимоги до специфічності виконуються.

Лінійність, прецизійність і правильність досліджували одночасно на дев'яти модельних

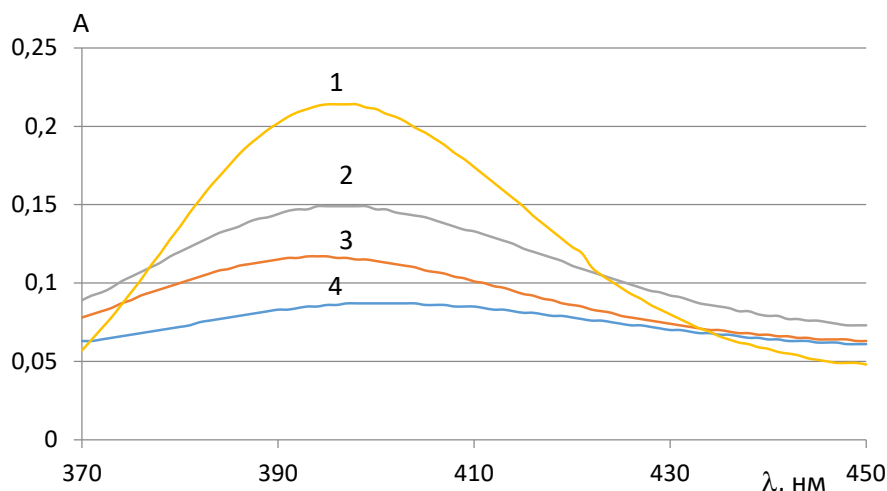


Рис. 2. Абсорбційні спектри після реакції з розчином алюміній хлориду розчинів: 1 – лютеоліну; 2 – модельної суміші; 3 – *Salvia officinalis* L. екстракту; 4 – *Salix alba* L. екстракту.

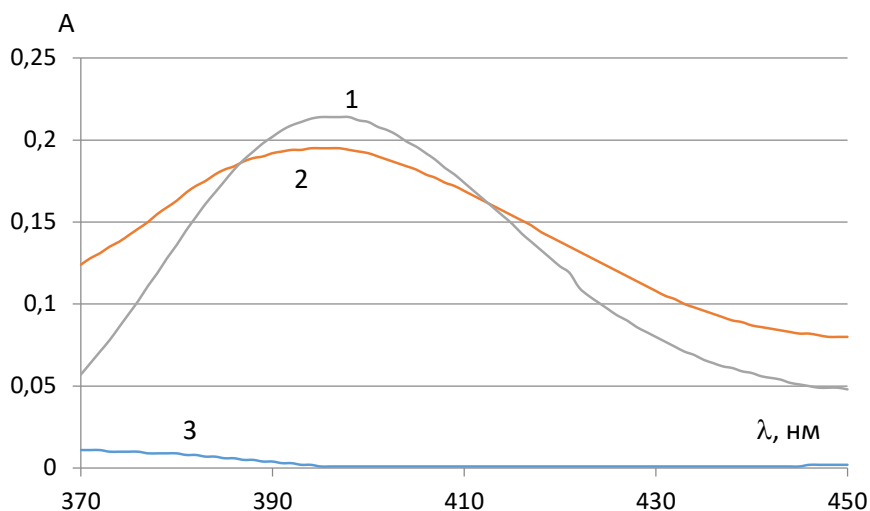


Рис. 3. Абсорбційні спектри після реакції з розчином алюміній хлориду розчинів: 1 – лютеоліну; 2 – модельного зразка досліджуваного пластиру; 3 – плацебо.

розчинах у діапазоні застосування аналітичної методики для кількісного визначення БАР екстрактів рослинних сухих у перерахунку на лютеолін, яка охоплювала концентрацію 80–120 % від запропонованої за методикою після реакції комплексоутворення з алюміній хлоридом, було виміряно абсорбцію кожного розчину при довжині хвилі 396 нм (табл. 1, 2).

Графік лінійної залежності у вигляді регресійної прямої наведено на рисунку 4.

Згідно з 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 ($0,9998 > 0,9981$) (див. табл. 2 і рис. 4) свідчить про лінійність

методики на всьому діапазоні концентрації 80–120 %.

Для перевірки діапазону використання методики (прецизійність і правильність) визначали суму речовин флавоноїдної будови у пластирі в перерахунку на лютеолін (в інтервалі 80–120 % від номінальної концентрації) (табл. 3).

Експериментальні результати визначення прецизійності методики характеризуються допустимим розкидом значень стосовно середнього і відносно низьким стандартним відхиленням на всьому діапазоні досліджуваних концентрацій. У ході роботи було перевірено стабільність випробовуваного розчину і стандартного розчину лютеоліну після взаємодії з розчином алюміній хлориду. Вимірювали абсорбцію через 30, 45 і 60 хв після виготовлення. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 4.

Таблиця 1 – Вихідні дані для розрахунку валідаційних характеристик методики кількісного визначення біологічно активних речовин екстрактів рослинних сухих

Модельний розчин	Уведено (X_i , %)	Абсорбція A_i	Оптична густина A_{st}	Знайдено (Y_i , %)	Знайдено у % до введеного $Z_i=100(Y_i/X_i)$
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

Таблиця 2 – Результати дослідження лінійності методики кількісного визначення

Параметр лінійності	Значення параметра	Критерій	Висновок
B	1,0041		
S_b	0,0079		
A	-0,3583	$\leq 2,6 $	Витримується
S_a	0,7952		
R	0,9998	$> 0,9981$	Витримується

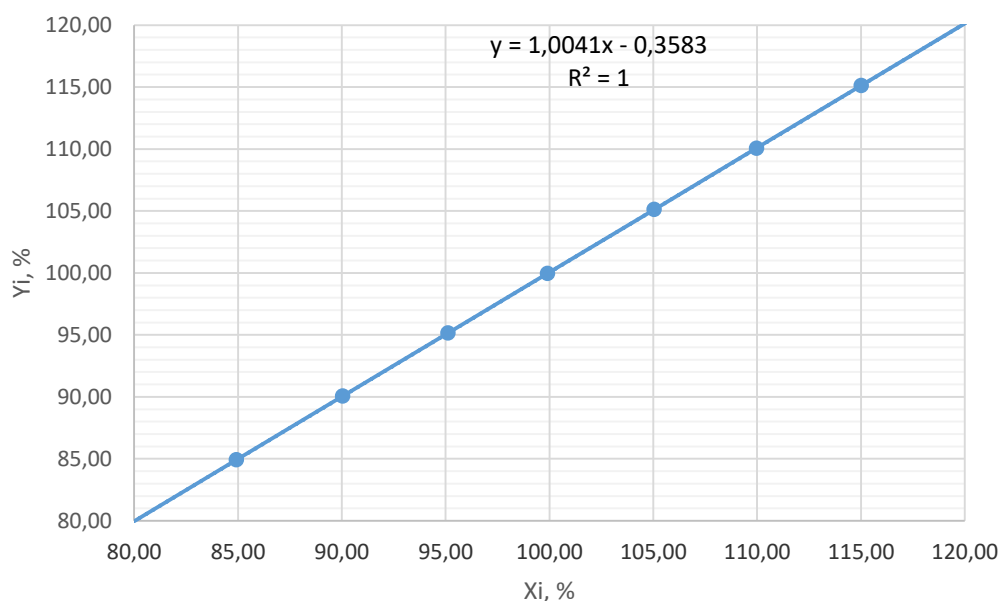


Рис. 4. Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін у нормалізованих координатах.

Вміст суми речовин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін повинен бути не меншим 0,25 мг в 1 см² пластиру.

Відтворюваність методики встановлювали на шести зразках лікарської форми. Отримані метрологічні характеристики методики наведено в таблиці 5.

Досліджені валідаційні характеристики свідчать про те, що метод абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці можна використовувати з метою кількісного визначення суми речо-

вин флавоноїдної будови в перерахунку на лютеолін для дослідження БАР екстрактів рослинних сухих у пластирі.

Фармакотехнологічні випробовування пластиру проводили відповідно до вимог ДФУ (2.9.4. Тест "Розчинення" для трансдермальних пластирів), використовували прилад з лопаттю.

Як середовище розчинення обрали воду, в якій розчиняються верби білої кори і шавлії лікарської листя екстракти рослинні сухі. Через кожні 10 хв відбирали по 50,0 мл проби, компенсуючи

Таблиця 3 – Результати дослідження прецизійності й правильності методики кількісного визначення

Параметр	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 критерієм 1

Таблиця 4 – Вивчення стабільності аналітичного розчину

Модельний розчин	Значення абсорбції в часі, хв			Середнє значення	Sr	RSDt	Δt	$\delta_{\text{max, \%}}$
	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	

Таблиця 5 – Метрологічні характеристики кількісного визначення флавоноїдів у пластирі в перерахунку на лютеолін, $P(t, u) = 2,5706$

n	Кількість знайдених БАР у перерахунку на лютеолін, мг	$\bar{x}_{\text{сер}}$	S^2	S	$S_{\text{сер}}$	ΔX	ϵ
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						

відібраний об'єм рідини. Пробу фільтрували крізь фільтрувальний папір, відкидаючи перші порції фільтрату.

Спектрофотометричним методом визначали кількісний вміст БАР екстрактів рослинних сухих, а саме речовин поліфенольної будови, в перерахунку на кислоту хлорогенову, наявність якої встановили методом ТШХ. Абсорбційний спектр 0,001 % водного розчину кислоти хлорогенової в ділянці від 220 до 400 нм характеризувався наявністю максимуму абсорбції за довжини хвилі 270 нм, водна витяжка з пластиру мала максимум при 278 нм (рис. 5).

Для визначення часу розчинення по 1,0×1,0 см досліджуваного пластиру вміщували в 500 мл середовища розчинення (вода), попередньо нагрітого до температури (37±0,5) °С, і відбирали проби кожні 10 хв упродовж 60 хв. Випробування проводили, використовуючи прилад з лопаттю ("Pharma Test PTDT 70", Німеччина), швидкість обертання становила 100 об./хв (рис. 6).

Результати, наведені на рисунку 6, свідчать про те, що вивільнення БАР із пластиру за умов проведення експерименту показало поступове їх вивільнення вже через 10 хв та вивільнення ≥90 % діючих сполук упродовж перших 30 хв.

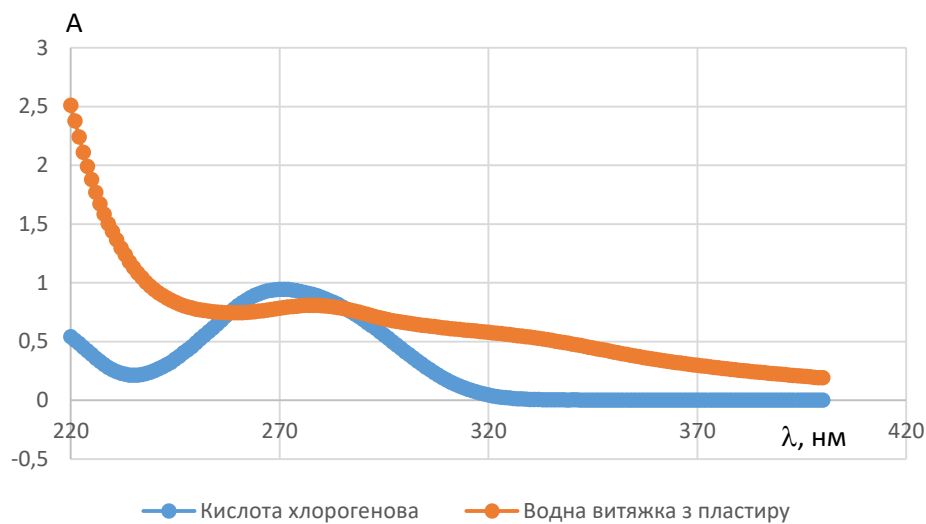


Рис. 5. Абсорбційні спектри 0,001 % водного розчину кислоти хлорогенової і водної витяжки з пластиру.

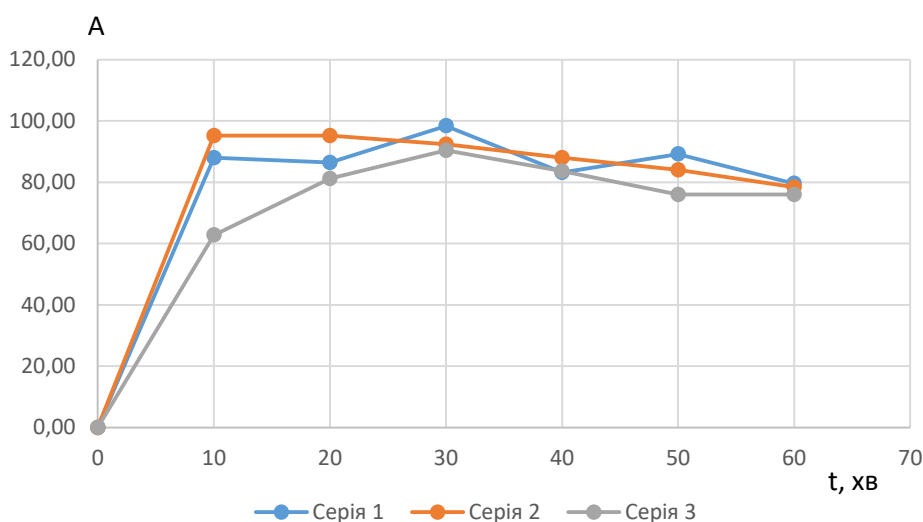


Рис. 6. Дослідження ступеня вивільнення суми поліфенольних сполук у часі.

ВИСНОВКИ. 1. Методом тонкошарової хроматографії, порівняно з речовинами-маркерами, доведено наявність у пластирі речовин флавоноїдної природи, схожих за будовою з кверцетином, лютеоліном і рутином, та кислот поліфе-

нольної структури, подібних до кислоти хлорогенової.

2. Розроблено методику для визначення кількісного вмісту речовин флавоноїдної будови верби білої кори і шавлії листя екстрактів рос-

линних сухих, в перерахунку на лютеолін – спектрофотометричним методом при довжині хвилі 396 нм (не менше 0,25 мг в 1 см² пластиру).

3. Вивчено такі валідаційні характеристики, як лінійність, прецизійність, правильність та

робасність, що дозволяють зробити висновок про коректність розробленої спектрофотометричної методики (з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту +5,0 %).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Laser engineered polymer thin films as drug delivery systems / M. N. Pastore, Y. N. Kalia, M. Horstmann, M. S. Roberts // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – No. 172 (9). – P. 2179–2209. <http://doi.org/10.1111/bph.13059>. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25560046

2. Gaikwad A. K. Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation / A. K. Gaikwad // *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2013. – No. 1 (1). – P. 1–10.

3. Othman A. Al Hanbali. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery / Othman A. Al Hanbali, H. M. S. Khan, M. Sarfraz [et al.] // *Acta Pharm.* – 2019. – **69**. – P. 197–215.

4. Vishnumurthy R. H. Components and systematic evaluation of Transdermal drug delivery system: A review / R. H. Vishnumurthy, M. G. Ruba Priya, P. Tiwari // *J. of Pharmacy and Biological Sciences.* – 2022. – **17**, Issue 1 Ser. III (Jan.–Feb. 2022). – P. 43–58.

5. Substantiation of creation of transdermal forms of drug delivery with antihypertensive action / T. Shyteyeva, E. Bezchasnyuk, O. Kryskiv, V. Grynenko // *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* – 2023. – No. 4 (44). – P. 104–113. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286303>

6. 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, D. Lytkin, L. Bodnar // *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* – 2022. – No. 3 (37). – P. 12–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259877>

7. Олефір А. І. Розробка складу адгезивної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії / А. І. Олефір, Л. І. Вишневіська // *Вісн. фармації.* – 2022. – № 2 (104). – С. 40–44. <http://doi.org/10.24959/nphj.22.92>.

8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – Харків : Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. – Т. 1. – 1128 с.

9. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. – Назва з екрана.

10. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / [С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін.]. – Харків : Друкарня Мадрид, 2016. – 580 с.

REFERENCES

1. Pastore, M.N., Kalia, Y.N., Horstmann, M., & Roberts, M.S. (2015). Laser engineered polymer thin films as drug delivery systems. *Br. J. Pharmacol.*, 172(9), 2179-209. <http://doi.org/10.1111/bph.13059>.

2. 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>

3. Gaikwad, A.K. (2013). Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 1(1), 1-10.

4. Hanbali, Al, Khan, O.A., Sarfraz, H.M.S., Arafat, M., Ijaz, M.S., & Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm.*, 69(2), 197-215. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>

5. Vishnumurthy, R.H., Ruba Priya, M.G. & Tiwari, P. (2022). Components and systematic evaluation of Transdermal drug delivery system: A review. *J. of Pharmacy and Biological Sciences*, 17, Issue 1 Ser. III (Jan.–Feb. 2022), 43-58.

6. Shyteyeva, T., Bezchasnyuk, E., Kryskiv, O. & Grynenko, V. (2023). Substantiation of creation of transdermal forms of drug delivery with antihypertensive action. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2023, 4 (44), 104-113 <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286303>

7. Olefir, A.I., Vyshnevskaya, L. (2022). Development of the adhesive composition for the transdermal therapeutic system with the anti-inflammatory action. *News of Pharmacy*, 2022, 2 (104), 40-44. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.92> [in Ukrainian].

8. *State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. SE “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”. 2nd edition* Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”, 2015, Vol. 1, 1128. [in Ukrainian].

9. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. – Назва з екрана [in Ukrainian].

10. Garna, S.V., Vladymylova, I.M. & Burd, N.B. (2016). *Modern phytotherapy: study manual?* Kharkiv: Madrid Printing House [in Ukrainian].

Отримано 12.09.2023

Адреса для листування: Л. І. Вишневіська, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна, e-mail: liliavyshnevskaya@gmail.com.

RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF DETERMINATION METHODS BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN TRANSDERMAL ANTI-INFLAMMATORY PATCHES

Summary

Introduction. Transdermal drug delivery systems are one of the innovative dosage forms, the use of which allows overcoming the associated disadvantages of other delivery methods. Oral dosage forms have significant disadvantages in terms of bioavailability, particularly due to first-pass hepatic metabolism. The development of transdermal drug delivery systems that improve the therapeutic effectiveness and safety of drugs in certain areas of the body, thus reducing both the size and number of doses, is relevant. Absorption of the drug occurs through the skin, which is an effective medium from which the active substance enters the systemic circulation for a certain time.

The aim of the study – to conduct experimental studies on the development of methods of identification and determination of the quantitative content of active pharmaceutical ingredients in a transdermal patch.

Research Methods. The objects of the study were model samples of the transdermal patch, the spectrophotometric method and the thin-layer chromatography (TLC) method.

Results and Discussion. The thin-layer chromatography method, in comparison with marker substances, proved the presence in the patch of salicylate derivatives, mostly similar in structure to salicin, flavonoid substances similar in structure to quercetin, luteolin, and rutin, and polyphenolic acids similar to chlorogenic acid. Quantitative content of substances of flavonoid nature in plant dry extracts of white willow bark and sage leaves was determined by the spectrophotometric method after preliminary extraction from the patch with water at a wavelength of 396 nm, in terms of luteolin (at least 0.25 mg per 1 cm² of the patch). Such validation characteristics as linearity, precision, correctness and robustness were studied, which allow us to draw a conclusion about the correctness of the developed spectrophotometric technique (using acceptance criteria for content tolerances of +5.0 %). A high correlation coefficient ($0.9998 > 0.9981$) testifies to the linearity of the method over the entire concentration range of 80–120 %.

Conclusions. Methods of identification and quantitative content of the main biologically active substances in the transdermal patch have been developed.

KEY WORDS: transdermal patch; identification; quantification; validation characteristics.