

А. І. Олефір, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії

Метою роботи є розроблення складу адгезійної композиції, що є одним з етапів створення трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії.

Матеріали та методи. За допомогою органолептичних методів дослідження вивчали властивості, які впливають на процес нанесення адгезиву на основу та в подальшому на якість готового продукту. Колір, консистенцію та однорідність визначали візуально, фіксували особливості нанесення маси на основу. Для визначення оптимальних температури та часу висушування здійснювали процес у термостаті за температури від 60 до 120 °C протягом 5-15 хв.

Результати та їх обговорення. Композиції, виготовлені на основі суміші гідрогелів з гідрофобним силіконовим адгезивом, мали занадто густу консистенцію, що утруднювало нанесення їх на основу та призводило до значних втрат у масі під час нанесення. Натомість композиції на основі суміші есилон-аеросильної основи з гідрофобним силіконовим адгезивом виявилися занадто рідкої консистенції. Скорегувавши кількість есилону-4, ми отримали склад, який має задовільні консистентні властивості, розподіляється по основі рівномірним тонким шаром. Досліджуючи вплив енхансерів на властивості адгезійної композиції, з'ясували, що додавання олеїнової кислоти та диметилсульфоксиду розріджує масу й унеможлиблює однорідне нанесення на основу, додавання ізопропілміристату незначно розріджує масу, а додавання пропіленгліколю взагалі не впливає на властивості композиції. Тому пропіленгліколь можна використовувати як енхансер. Оптимальним було визначено такий режим висушування – 120 °C протягом 5 хв.

Висновки. Розроблено склад адгезійної композиції: полісилоксан – 5,0, Н-полісилоксан – 5,0, аеросил – 0,35, есилон-4 – 1,0, пропіленгліколь – 1,0. Ця композиція має задовільні консистентні й органолептичні властивості. Визначено, що оптимальним режимом висушування гідрофобної адгезійної композиції є 120 °C протягом 5 хв.

Ключові слова: трансдермальні терапевтичні системи; пластири; склад; допоміжні речовини; адгезійні композиції

А. І. Olefir, L. I. Vyshnevskya

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Development of the adhesive composition for the transdermal therapeutic system with the anti-inflammatory action

Aim. To develop the content of the adhesive composition, being one of the stages in developing the transdermal therapeutic system with the anti-inflammatory action.

Materials and methods. Using organoleptic research methods, the properties affecting the process of applying the adhesive to the base and subsequently to the quality of the finished product were studied. Color, consistency and homogeneity were determined visually, and the features of applying the mass to the base were recorded. To determine the optimal temperature and drying time, drying was performed in a thermostat at a temperature of 60 to 120 °C for 5-15 min.

Results and discussion. Compositions based on a mixture of hydrogels with a hydrophobic silicone adhesive had a very thick consistency, which made it difficult to apply them to the base and led to significant weight losses during application. Instead, compositions based on a mixture of the aesilonum-aerosil base with a hydrophobic silicone adhesive had too liquid consistency. Adjusting the amount of aesilonum-4 we obtained a composition with satisfactory consistent properties, which distributed over the base in a uniform thin layer. When studying the effect of enhancers on the properties of the adhesive composition it was found that the addition of oleic acid and dimethyl sulfoxide diluted the mass and prevented uniform application to the base, the addition of isopropyl myristate slightly diluted the mass, while the addition of propylene glycol did not affect the properties of the composition at all. Therefore, propylene glycol could be used as an enhancer. When setting the extension mode, the optimal one was determined to be 120 °C for 5 min.

Conclusions. The content of the adhesive composition has been developed. The composition includes: polysiloxane – 5.0, H-polysiloxane – 5.0, aerosil – 0.35, aesilonum-4 – 1.0, propylene glycol – 1.0. It has satisfactory consistency and organoleptic properties. It has been found that the optimal drying mode of the hydrophobic adhesive composition is 120 °C for 5 min.

Key words: transdermal therapeutic systems; patches; composition; excipients; adhesive compositions

Вступ. Трансдермальні пластири, або їх ще називають трансдермальні терапевтичні системи, належать до м'яких лікарських форм нового покоління та мають низку переваг: відносно високий комплаєнс, уникнення інактивації або зниження активності шляхом

відсутності метаболізму в шлунково-кишковому тракті й печінці, тривале й безперервне надходження ліків, а отже, і зниження частоти призначень, зміна кількості лікарської речовини, що відбувається за рахунок модифікації площі та складу основи, можливість

легкої ідентифікації лікарської речовини в надзвичайних ситуаціях, контроль за швидкістю проникнення лікарської речовини через шкіру, можливість постійно підтримувати концентрацію лікарської речовини в крові, за потреби зменшення її дози, зручність застосування [1, 2].

Разом із тим варто також враховувати деякі недоліки: існує ризик виникнення подразнення чи контактної сенсibiliзації шкіри, обмеження у використанні (можна використовувати лише для достатньо сильнодіючих лікарських речовин, які не потребують високої дози введення та мають певні фізико-хімічні властивості для проникнення в шкіру в терапевтично активному вигляді), проти ін'єкційних форм більш тривалий термін настання терапевтичної активності. Проте розроблення трансдермальних терапевтичних систем є перспективним [1-3].

Механізм проникнення лікарських речовин через шкіру з ТТС насамперед пов'язаний з морфологічною будовою шкіри. Лікарські речовини проникають в організм через кератиновий шар шкіри шляхом абсорбції, частково через волосяні фолікули і салні залози, розчиняючись у воді та ліпідах. Непошкоджений кератиновий шар постає в ролі депо, з якого лікарські речовини проникають у глибші шари шкіри [4].

Факторами, які впливають на проникність шкіри для лікарських речовин, є стан гідроліпідного бар'єра шкіри, гормональний баланс, механічні пошкодження шкіри, використання енхансерів (речовин, які сприяють проникненню діючих речовин у глибокі шари шкіри), фізико-хімічні властивості діючих речовин, зовнішні чинники (ультрафіолетове опромінення). До складу трансдермальних терапевтичних систем можна вводити речовини, які відповідають таким вимогам: висока проникність через шкіру, нейтральність молекули, бо наявність заряду може перешкоджати її проникненню через гідрофобний шар шкіри, достатнє розчинення в гідрофобному та гідрофільному середовищі, відносно невелика молекулярна маса, висока ефективність за низьких доз.

Отже, усі трансдермальні терапевтичні системи працюють за принципом пасивної дифузії. Діючі речовини проникають через шкіру завдяки градієнту концентрації по обидва боки напівпроникної мембрани, у якості якої постає шкіра [5-7].

Найбільш поширеними є трансдермальні пластирі першого покоління. За будовою 3-поміж них розрізняють пластирі мембранного та матричного типу. Загалом кожен трансдермальний пластир складається з основи, на якій розташовується вся система (вона може бути тканинною, полімерною, рідше – паперовою, але головними умовами є водонепроникність та відсутність ризику втрати діючої речовини), власне системи з розчиненою у носії (резервуарі) діючою речовиною та адгезійним шаром, а також з антиадгезійного лайнера, у якості якого використовують або полімерні матеріали, або силіконізований папір.

У пластирів мембранного типу особливістю будови системи є наявність спеціальної полімерної мембрани під резервуаром, яка обмежує рух діючої

речовини з резервуара. Адгезійний шар, розташований на поверхні мембрани, забезпечує контакт зі шкірою та надійне прикріплення пластиру. Вивільнення діючої речовини залежить від розміру пор мембрани та її пропускної здатності, і пластир такого типу називають трансдермальною терапевтичною системою з контрольованим вивільненням.

У трансдермальних пластирах матричного типу діюча речовина може міститись у полімерному носії-матриці, яка має адгезійні властивості, або, якщо не має, то адгезійний шар розташовується безпосередньо на носії-матриці. Вивільнення АФІ в такому типі пластирів відбувається за рахунок пасивної дифузії [8].

Допоміжні речовини, які використовують для виготовлення трансдермальних пластирів: як розчинники і за потреби співрозчинники – воду очищену, етанол, диметилсульфоксид, метиловий етер етиленгліколю тощо. Адгезиви: полівінілпіролідон, полівініловий спирт, полівінілакрилат тощо. Як енхансери зазвичай використовують диметилсульфоксид, лаурокапрам, кремнію діоксид (аеросил), олеїнову кислоту, поліетиленгліколь, насичені та ненасичені жирні кислоти, етанол, 1,2-пропандіол з метою покращення penetрації діючих речовин. Пластифікатори для надання необхідних еластичних властивостей: пропіленгліколь, дибутилфталат, цетиловий спирт, поліетиленоксиди тощо [3, 4].

Одним із перших етапів створення складу ТТС є розроблення оптимального складу адгезійної композиції, яка б відповідала всім вимогам щодо належних органолептичних, адгезійних, еластичних властивостей.

Метою нашої роботи є розроблення складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи.

Матеріали та методи. Використовували органолептичні методи дослідження модельних зразків гідрофобних композицій з метою вивчення властивостей, які впливають на процес нанесення адгезиву на основу та в подальшому на якість готового продукту. Колір, консистенцію та однорідність визначали візуально. Не менш важливою є легкість нанесення композиції на основу. Адгезив повинен рівномірно та тонким шаром розподілятися по основі.

Для визначення оптимальних температури та часу здійснювали висушування в термостаті за такою схемою: 60 °С – 5, 10, 15 хв; 80 °С – 5, 10, 15 хв; 100 °С – 5, 10, 15 хв, 120 °С – 5, 10, 15 хв.

Матеріали: вода очищена – прозора безбарвна рідина без смаку та запаху; полісилоксани (полісилоксан 2721 А та Н-полісилоксан 2721 В) – прозорі безбарвні в'язкі рідини, гідрофобні, мають адгезійні властивості; аеросил 300 фарма – білий аморфний непористий порошок, що розпорошується, разом з есилоном утворює гідрофобну гомогенну мазеподібну масу; есилон-4 – в'язка рідина з жовтуватим відтінком, легко змішується з гідрофобними речовинами; аристофлекс – білий аморфний порошок, з незначним характерним запахом, легко розчиняється у воді з утворенням прозорого безбарвного гелю; альгінат натрію –

порошок молочного кольору, без запаху, легко розчиняється у воді з утворенням прозорого безбарвного гелю; карбопол – білий дрібнодисперсний порошок, полімер, похідний від акрилової кислоти; цетеариловий спирт – «воскові» пластівці білого кольору, зі специфічним запахом, вводили до гідрофобної фази в розплавленому вигляді; пропіленгліколь – безбарвна з солодким смаком густа рідина, добре змішується з водою та більшістю органічних розчинників; диметилсульфоксид – безбарвна прозора рідина зі слабким специфічним запахом; ізопропілмірикат – прозора, безбарвна, майже без запаху рідина з низькою в'язкістю; олеїнова кислота – масляниста рідина, безбарвна, без запаху, інколи має жовтуватий відтінок; поліетилентерефталатна плівка (основа) – прозора полімерна плівка завтовшки 50 мкм [9, 10].

Результати та їх обговорення. Для дослідження використовували модельні зразки, основними компонентами яких є адгезиви, формоутворювальні речовини, розчинники, емульгатори, енхансери. В основі кожного складу – силіконові адгезиви полісилоксан та Н-полісилоксан у співвідношенні 1:1, як рекомендовано виробником. Як формоутворювальні компоненти використовували гідрофільні гелеві основи з аристофлексом, карбополом, альгінатом натрію та гідрофобну есилон-аеросильну основу в різних співвідношеннях. З метою однорідного змішування гідрогелів з гідрофобним адгезивом використовували емульгатор – цетеариловий спирт (табл. 1). Виготовляли зразки за кімнатної температури (≈ 20 °C).

Склад, особливості технології та результати досліджень модельних зразків гідрофобних адгезійних композицій наведено в табл. 2.

Таблиця 1

Результати досліджень модельних зразків з гелевими структуроутворювачами та гідрофобним адгезивом

№	Склад	Особливості технології	Результат досліджу
1	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аристофлекс 0,05 Вода очищена 5,0 Емульгатор 0,15	Виготовлення гелю аристофлексу. Змішування з розплавленим емульгатором полісилоксану за температури близько 50 °C, змішування їх з гелем та додавання Н-полісилоксану. Гомогенізація	Утворюється прозора безбарвна маса; консистенція густа, в'язка. Нанесення маси на основу утруднене через надмірну густоту
2	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Альгінат натрію 0,25 Вода очищена 5,0 Емульгатор 0,15	Виготовлення гелю альгінату натрію. Змішування з розплавленим емульгатором полісилоксану за температури близько 50 °C, змішування їх з гелем та додавання Н-полісилоксану. Гомогенізація	Утворюється прозора безбарвна маса, але має багато бульбашок повітря невеликого розміру; має щільну структуру, через що утруднене нанесення маси на основу
3	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Карбопол 940 0,075 Вода очищена 5,0 Емульгатор 0,15	Виготовлення гелю карбополу. Змішування з розплавленим емульгатором полісилоксану за температури близько 50 °C, змішування їх з гелем та додавання Н-полісилоксану. Гомогенізація	Утворюється густа прозора безбарвна маса, яка дещо легше, ніж попередні зразки, наноситься на основу, але все ж має великі втрати в масі під час нанесення

Таблиця 2

Модельні зразки гідрофобних адгезійних композицій

№	Склад	Особливості технології	Результати досліджень
4	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,25	Розчинення аеросилу в полісилоксані, змішування до однорідності з Н-полісилоксаном	Утворюється прозора безбарвна маса; консистенція густа, в'язка; достатньо легко наноситься на основу, але має великі втрати в масі під час нанесення
5	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,8 Есилон 4,2	Виготовлення есилон-аеросильної основи у співвідношенні 84 : 16. Змішування до однорідності з полісилоксаном, потім – з Н-полісилоксаном	Утворюється не надто густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Утруднене нанесення маси на основу через її розрідження, ймовірно, пов'язане з великою кількістю есилон-аеросильної основи
6	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,4 Есилон 2,1	Виготовлення есилон-аеросильної основи у співвідношенні 84 : 16. Змішування до однорідності з полісилоксаном, потім – з Н-полісилоксаном	Утворюється не надто густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Зменшення кількості есилон-аеросильної основи не сприяло покращенню консистентних властивостей
7	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,5	Змішування аеросилу з есилоном. Змішування до однорідності з полісилоксаном та Н-полісилоксаном	Утворюється густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Корекція співвідношення аеросил : есилон дала змогу покращити консистентні властивості композиції, проте нанесення на основу все ще утруднене
8	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0	Змішування аеросилу з есилоном. Змішування до однорідності з полісилоксаном та Н-полісилоксаном	Утворюється густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Значне зменшення кількості есилону проти попередніх зразків дало змогу отримати масу, яка має необхідні консистентні властивості та легко наноситься на основу

Таблиця 3
Результати впливу енансерів
на органолептичні властивості композицій

№	Склад	Результати досліджень
8.1	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Олеїнова кислота 0,05	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, проте через деякий час виходить за її межі
8.2	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Олеїнова кислота 0,15	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, проте швидко виходить за її межі
8.3	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Олеїнова кислота 0,3	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Через занадто рідку консистенцію нанесення на основу неможливе
8.4	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Диметилсульфоксид 1,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, проте швидко виходить за її межі
8.5	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Диметилсульфоксид 1,5	
8.6	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Диметилсульфоксид 2,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Через занадто рідку консистенцію нанесення на основу неможливе
8.7	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Ізопропілмірикат 0,3	Утворилась густувата прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, але все ж має дещо рідшу консистенцію, ніж зразок без енансера
8.8	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Ізопропілмірикат 0,65	Утворилась не надто рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, проте через деякий час виходить за її межі
8.9	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Ізопропілмірикат 1,0	Утворилась рідка прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, проте через деякий час виходить за її межі
8.10	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Пропіленгліколь 0,1	Утворилась густа прозора маса з ледь помітним жовтуватим відтінком. Легко наноситься на основу, розподіляється рівномірно. Консистенція не відрізняється від зразка № 8
8.11	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Пропіленгліколь 0,5	
8.12	Полісилоксан 5,0 Н-полісилоксан 5,0 Аеросил 0,35 Есилон-4 1,0 Пропіленгліколь 1,0	

Результати, отримані в попередньому дослідженні, свідчать, що необхідні консистентні властивості – легко наноситься на основу, розподіляється рівномірно, тонким шаром та добре тримає форму (не витікає за межі основи), із цим майже не має втрат у масі під час нанесення – проявляє зразок № 8.

Тому подальші дослідження, зокрема вплив енансерів на властивості композиції, проводили зі зразком № 8. Як енансери було обрано пропіленгліколь (рекомендований відсоток введення від 1 до 10 %), диметилсульфоксид (10-20 %), ізопропілмірикат (3-10 %) та олеїнову кислоту (0,5-3 %). Спостереження за зміною органолептичних властивостей адгезійної композиції було проведено з мінімальним, середнім та максимальним відсотковим вмістом енансерів. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Як бачимо з результатів, наведених у табл. 3, додавання до складу адгезійних композицій диметилсульфоксиду та олеїнової кислоти призводить до значного розрідження маси, а отже, до зменшення адгезійних властивостей композиції, а також утруднює її нанесення на основу. Ізопропілмірикат незначно розріджує адгезійну композицію, а пропіленгліколь взагалі не чинить негативного впливу на її властивості. Результати дослідження дозволяють висувати, що як енансер доцільно використовувати саме пропіленгліколь.

Для визначення оптимальних температури та часу висушування здійснювали процес у термостаті за такою схемою: 60 °C – 5, 10, 15 хв; 80 °C – 5, 10, 15 хв; 100 °C – 5, 10, 15 хв, 120 °C – 5, 10, 15 хв.

У результаті досліджень було визначено, що умови для висушування 60 і 80 °C (5 хв і 10 хв), а також 100 °C (5 хв) є недостатніми. За температури 100 °C протягом 15 хв, а також за температури 120 °C протягом 10 і 15 хв отримували пересушені зразки (маса стає твердою та втрачає адгезійні властивості). Оптимальними для висушування виявилися режими 80 °C – 15 хв, 100 °C – 10 хв, 120 °C – 5 хв.

Отже, з огляду на результати проведених досліджень нами обрано режим висушування 120 °C протягом 5 хв.

Висновки та перспективи подальших досліджень. На основі проведених досліджень було розроблено склад гідрофобної адгезійної композиції: полісилоксан – 5,0, Н-полісилоксан – 5,0, аеросил – 0,35, есилон-4 – 1,0, пропіленгліколь – 1,0. Ця композиція має задовільні консистентні й органолептичні властивості, легко наноситься на основу, добре тримає форму (не витікає за межі основи), наноситься тонким шаром та рівномірно розподіляється по основі. Оптимальним режимом висушування гідрофобної адгезійної композиції визначено 120 °C протягом 5 хв.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review / W.Y. Jeong et al. *Biomaterials Research*. 2021. Vol. 25, № 24.
2. Solid-State Stability Issues of Drugs in Transdermal Patch Formulations / P. K. Sharma et al. *AAPS PharmSciTech*. 2018. Vol. 19. P. 27–35. DOI: 10.1208/s12249-017-0865-3.
3. Type, preparation and evaluation of transdermal patch: a review / Md. Intakhab Alam et al. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 2, № 4. P. 2199–2233.
4. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery / O. A. Al Hanbali et al. *Acta Pharm*. 2019. Vol. 69. P. 197–215. DOI: 10.2478/acph-2019-0016.
5. A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification system on the basis of drug skin permeation and skin retention / Q. Tian et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 608. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121082.
6. Müncha S., Wohlrabab J., Neubertac R. H. H. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017. Vol. 119. P. 235–242. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.06.019.
7. Yangab Z., Tengb Y., Wangb H., Houb H. Enhancement of skin permeation of bufalin by limonene via reservoir type transdermal patch: Formulation design and biopharmaceutical evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. Vol. 447. P. 231–240. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.02.048.
8. Stanekzai A., Sudhakar C. K., Zhakfar A. M., Karan V. Recent approaches in transdermal drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 12, № 9. P. 4550–4558. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00783.2.
9. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2013. P. 3655.
10. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. С. 724.

REFERENCES

1. Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomaterials Research*, 25 (24).
2. Sharma, P. K., Panda, A., Pradhan, A., Zhang, J., Thakkar, R., Whang, C.-H., Repka, M. A., Murthy, S. N. (2018). Solid-State Stability Issues of Drugs in Transdermal Patch Formulations / P. K. Sharma et al. *AAPS PharmSciTech*, 19, 27–35. doi: 10.1208/s12249-017-0865-3.
3. Alam, Md. I., Alam, N., Singh, V., Alam, Md. S., Ali, Md. S., Anwer, T., Safhi, M. M. (2013). Type, preparation and evaluation of transdermal patch: a review. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 2 (4), 2199–2233.
4. Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm.*, 69, 197–215. doi: 10.2478/acph-2019-0016.
5. Tian, Q., Quan, P., Fang, L., Xu, H., Liu, C. (2021). A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification system on the basis of drug skin permeation and skin retention. *International Journal of Pharmaceutics*, 608. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121082.
6. Müncha, S., Wohlrabab, J., Neubertac, R. H. H. (2017). Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119, 235–242. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.06.019.
7. Yangab, Z., Tengb, Y., Wangb, H., Houb, H. (2013). Enhancement of skin permeation of bufalin by limonene via reservoir type transdermal patch: Formulation design and biopharmaceutical evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 447, 231–240. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.02.048.
8. Stanekzai, A., Sudhakar, C. K., Zhakfar, A. M., Karan, V. (2019). Recent approaches in transdermal drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12 (9), 4550–4558. doi: 10.5958/0974-360X.2019.00783.2.
9. European Department for the Quality of Medicines. (2013). *European Pharmacopoeia*. (8th ed.). Strasbourg, 3655.
10. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3; Vol. 2)*. (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.

Відомості про авторів:

Олефір А. І., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Anastasiy151994@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-652X>

Вишневецька Л. І., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: liliivyshnevaska@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Information about authors:

Olefir A. I., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Anastasiy151994@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-652X>

Vyshnevaska L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: liliivyshnevaska@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Надійшла до редакції 18.04.2022 р.