

Оригинальная статья / Research article

УДК 615.1; 615.4

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2198>



Разработка и фармакотехнологические исследования трансдермальных пластырей с транс-ресвератролом

К. Д. Якимов[✉], У. В. Ногаева, Е. В. Флисюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литер A

[✉] Контактное лицо: Якимов Кирилл Дмитриевич. E-mail: kirill.yakimov@spcpu.ru

ORCID: К. Д. Якимов – <https://orcid.org/0000-0001-5591-2558>;

У. В. Ногаева – <https://orcid.org/0000-0002-8214-7553>;

Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 06.10.2025

Статья принята в печать: 24.11.2025

Статья опубликована: 28.11.2025

Резюме

Введение. Благодаря широкому спектру биологической активности транс-ресвератрол является перспективным кандидатом для создания лекарственных препаратов на его основе. Однако низкая растворимость в воде и химическая нестабильность субстанции при пероральном приеме ограничивает его применение в клинической практике. В связи с этим перспективно рассмотреть альтернативные системы доставки, лимитирующие эффект первого прохождения через печень.

Цель. Разработка и фармакотехнологическая оценка трансдермальных пластырей с ресвератролом.

Материалы и методы. Объект исследования – субстанция транс-ресвератрола (DSM, Швейцария). В качестве полимеров-носителей, обеспечивающих адгезию пластырей, рассматривали поливинилпирролидон (ПВП) различной молекулярной массы (K-17, K-30, K-90, USP, Dalian Sinobio Chemistry Co., Ltd., Китай) и сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (BASF, Германия). Роль пластификатора выполнял полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) (ООО ГК «РусХим», Россия). Натрия метабисульфит (Yantai Sodium Metabisulphite Co., Ltd., Китай) использовали как антиокислитель, а спирт этиловый 95%-й (ФС.2.1.0036, Р N003960/01, ООО «РОСБИО», Россия) – как растворитель компонентов матрицы. Полиэтилентерефталатная пленка толщиной 20 мкм была необходима для создания внешнего покровного слоя (подложки), антиадгезивная силиконизированная бумага – для защиты матриц. Пластиры готовили методом полива. Высушивание проводили в климатической камере HPP110 (Memmert, Германия). В рамках контроля качества готовых ТТС, согласно требованиям методики «FTM 8» руководства международной ассоциации FINAT, оценивали сопротивление сдвигу, а также проводили оценку липкости в соответствии с монографией «Methods of Adhesion Testing» Японской фармакопеи 18-го издания. Роль препарата сравнения выполнял трансдермальный пластырь Никоретте® (LTS Lohmann Therapy-Systems AG, Германия). Для изучения биофармацевтических свойств разработанных составов использовали тестер растворения ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия) с диском-держателем. Оценку гигроскопичности матриц проводили при помощи сушильного шкафа BINDER FED 53 (BINDER GmbH, Германия). Результаты исследования анализировали стандартными методами статистики в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ. Для сравнения показателей адгезии между группами проводили однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA, GraphPad Prism 8.0.2, США) при $p < 0,0001$.

Результаты и обсуждение. При сравнительной оценке сопротивления сдвигу было установлено, что увеличение толщины матрицы приводит к росту числа сдвиговых слоев, что снижает ее когезионную прочность. Введение высокомолекулярных ПВП К-30 и К-90 в рецептуру к ПВП К-17 обеспечивает концентрационно зависимое увеличение внутренней прочности композиции и повышает ее сопротивление сдвиговым деформациям, при этом оказывает негативное влияние на высвобождение действующего вещества из полимерной матрицы. Состав на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата иллюстрирует оптимальное сочетание адгезивных и биофармацевтических свойств.

Заключение. Исследование подтверждает, что разработка ТТС представляет собой сложный, многоэтапный процесс, требующий сбалансированного подхода к оптимизации состава. Критически важным аспектом является необходимость комплексной оценки нескольких ключевых показателей качества, поскольку модификация рецептуры, направленная

на улучшение одних характеристик, может привести к ухудшению других. В рамках дальнейшей разработки пластырей с ресвератролом перспективно использовать матрицу на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, а также рассмотреть возможность совершенствования состава на основе ПВП К-17 с целью улучшения его адгезионных характеристик.

Ключевые слова: трансдермальный пластырь, транс-ресвератрол, биофармацевтические исследования *in vitro*, УФ-спектрофотометрия, липкость, адгезия при сдвиге

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. К. Д. Якимов, У. В. Ногаева – подбор составов, разработка технологии, получение образцов трансдермальных пластырей с ресвератролом. К. Д. Якимов – оценка адгезивных и биофармацевтических свойств ТТС. У. В. Ногаева – статистическая обработка результатов. К. Д. Якимов, У. В. Ногаева, Е. В. Флисюк – написание текста статьи и обсуждение результатов.

Финансирование. Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования (ЦКП) «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России».

Для цитирования: Якимов К. Д., Ногаева У. В., Флисюк Е. В. Разработка и фармакотехнологические исследования трансдермальных пластырей с транс-ресвератролом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4):125–137. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2198>

Development and pharmacotechnological studies of transdermal patches with trans-resveratrol

Kirill D. Yakimov[✉], Ul'yan V. Nogaeva, Elena V. Flisyuk

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

[✉] Corresponding author: Kirill D. Yakimov. E-mail: kirill.yakimov@spcpu.ru

ORCID: Kirill D. Yakimov – <https://orcid.org/0000-0001-5591-2558>;
Ul'yan V. Nogaeva – <https://orcid.org/0000-0002-8214-7553>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 06.10.2025

Accepted: 24.11.2025

Published: 28.11.2025

Abstract

Introduction. Due to its broad spectrum of biological activity, trans-resveratrol is a promising candidate for the development of pharmaceuticals. However, its low aqueous solubility and chemical instability when administered orally limit its clinical use. Therefore, alternative delivery methods that limit the first-pass effect through the liver are promising.

Aim. Development and pharmacotechnological evaluation of resveratrol transdermal patches.

Materials and methods. The object of the study was the substance trans-resveratrol (DSM, Switzerland). Polyvinylpyrrolidone (PVP) of various molecular weights (K-17, K-30, K-90, USP, Dalian Sinobio Chemistry Co., Ltd., China) and a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate (BASF, Germany) were considered as carrier polymers that ensured the adhesion of the patches. Polyethyleneglycol-400 (PEG-400) (LLC GC "Ruskhim", Russia) served as a plasticizer. Sodium metabisulfite (Yantai Sodium Metabisulfite Co., Ltd, China) was used as an antioxidant, and ethyl alcohol 95 % (Pharmacopoeial Monograph 2.1.0036, P N003960/01, ROSBIO LLC, Russia) served as a solvent for the matrix components. A 20-μm-thick polyethylene terephthalate film formed the outer coating layer (backing), and anti-adhesive siliconized paper protected the matrices. Patches were prepared using the casting method and dried in an HPP110 climatic chamber (Memmert, Germany). As part of the quality control of the finished TTS, shear resistance was assessed in accordance with the requirements of the FTM 8 methodology of the FINAT International Association Guidelines, and adhesion was assessed in accordance with the "Methods of Adhesion Testing" monograph of the 18th edition of the Japanese Pharmacopoeia. The Nicorette® transdermal patch (LTS Lohmann Therapy-Systems AG, Germany) served as the reference drug. An ERWEKA DT 626 dissolution tester (ERWEKA GmbH, Germany) with a holder disk was used to study the biopharmaceutical properties of the developed formulations. The hygroscopicity of the matrices was assessed using a BINDER FED 53 drying oven (BINDER GmbH, Germany). The test results were processed using elementary statistical methods in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. To compare adhesion indices between groups, a one-way analysis of variance was performed (One-way ANOVA, GraphPad Prism 8.0.2, USA) at $p < 0,0001$.

Results and discussion. A comparative assessment of shear strength revealed that increasing matrix thickness leads to an increase in the number of shear layers, which reduces its cohesive strength. The introduction of high-molecular-weight PVP K-30 and K-90 into the PVP K-17 formulation provides a concentration-dependent increase in the composition's internal strength and enhances its resistance to shear deformations, but has a negative impact on the release of the active ingredient from the polymer matrix. The composition, based on a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate, demonstrates an optimal combination of adhesive and biopharmaceutical properties.

Conclusion. The study confirms that developing a TTS is a complex, multi-step process that requires a balanced approach to formulation optimization. A critical aspect is the need for a comprehensive assessment of several key quality indicators, as modifying the formulation to improve some characteristics may degrade others. For further development of resveratrol patches, it is promising to use a matrix based on a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate, and to consider optimizing the PVP K-17-based formulation to improve its adhesion properties.

Keywords: transdermal patch, trans-resveratrol, *in vitro* biopharmaceutical studies, UV spectrophotometry, tack, shear adhesion

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Kirill D. Yakimov, Ul'yana V. Nogaeva – selection of formulations, technology development, production of transdermal patches with resveratrol samples. Kirill D. Yakimov – evaluation of the adhesive and biopharmaceutical properties of the TTS. Ul'yana V. Nogaeva – statistical processing of the results. Kirill D. Yakimov, Ul'yana V. Nogaeva, Elena V. Flisyuk – writing the article and discussing the results.

Funding. This work was carried out at the Shared Use Center (SUC) of the Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg Chemical-Funded University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

For citation: Yakimov K. D., Nogaeva U. V., Flisyuk E. V. Development and pharmacotechnological studies of transdermal patches with trans-resveratrol. *Drug development & registration.* 2025;14(4):125–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2198>

ВВЕДЕНИЕ

Современные тенденции в фармацевтической технологии связаны с активным поиском и созданием инновационных лекарственных форм, призванных преодолеть ограничения традиционных способов доставки. На сегодняшний день трансдермальные терапевтические системы (ТТС) занимают особое положение благодаря своей способности обеспечивать контролируемое высвобождение действующего вещества (ДВ) и его стабильную концентрацию в системном кровотоке, минимизируя при этом эффект первичного прохождения через печень и снижая частоту побочных реакций. Эти преимущества делают ТТС особенно перспективными для доставки соединений с низкой биодоступностью при пероральном применении [1].

Транс-ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) представляет собой природное соединение класса стильбенов, обладающее мультитаргетным механизмом действия. Одной из его уникальных особенностей является возможность связываться как с α -, так и с β -эстрогеновыми рецепторами. Модулируя эстрогенависимые пути, подавляя развитие окислительного стресса и генерализованного воспаления, транс-ресвератрол способствует редукции вазомоторных симптомов, улучшает когнитивные функции и сдерживает темпы инволюционных нарушений, что особенно актуально в период менопаузы [2].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств¹, нет зарегистрированных лекарственных препаратов, содержащих транс-ресвератрол. Однако он входит в состав некоторых биологически активных добавок, выпускаемых в форме капсул.

Основным лимитирующим фактором широкого клинического применения ресвератрола является его низкая растворимость в воде и химическая нестабильность при пероральном приеме. При прохождении через желудочно-кишечный тракт и печень молекула подвергается интенсивному метаболизму, в результате чего в системный кровоток поступает менее 1 % неизмененного активного вещества, что резко снижает его терапевтическую эффективность [2].

Для преодоления низкой биодоступности ресвератрола ученые прибегают к созданию композиций с солюбилизаторами и вспомогательными веществами (в частности, с полоксамером 407, полисорбатом-80, метил-бета-циклодекстрином) [3, 4]. Одной из перспективных стратегий внедрения ресвератрола в клиническую практику является использование альтернативных путей введения, позволяющих миновать печеночный метаболизм. В этой связи интерес приобретают сублингвальные формы – спреи и

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.menzdrav.gov.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 04.10.2025.

таблетки для рассасывания [2], мукоадгезивные пленки [5], трансдермальные формы, представленные пленками с твердыми дисперсиями ресвератрола [6] и пластырями для сайт-специфической доставки. Согласно имеющимся литературным данным, молекула ресвератрола в значительной степени отвечает требованиям к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), пред назначенным для трансдермальной доставки посредством пассивной диффузии (таблица 1) [7–12].

Способность ресвератрола к чреспокожному транспорту подтверждена многочисленными исследованиями, посвященными разработке различных систем доставки.

S. Gadag и соавторы получили трансдермальный пластырь с ресвератролом на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и ПВП для терапии рака молочной железы [17]. В исследованиях Kalita B. и соавторов фосфолипидный комплекс ресвератрола был включен в пластырь на основе полимеров-носителей Eudragit® RL 100 и ПВП K-30 для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата [18]. Результаты исследований демонстрируют пролонгированное и контролируемое высвобождение ресвератрола в системный кровоток. Известно также о разработке трансдермальных систем с микроиглами, содержащих наноразмерные носители ресвератрола для лечения болезни Паркинсона [19] и ревматоидного артрита [20].

На мировом рынке имеются готовые решения в виде комбинированных трансдермальных пластырей с ресвератролом (например, NAD+ Patch, Netrition, Inc., США, или Resveratrol Patch, LiveLoveThrive Pty, Ltd., США). Однако данные рецептуры не являются лекарственными препаратами и не имеют доказанной эффективности.

Целью представляемого исследования стала разработка и фармакотехнологическая оценка трансдермальных пластырей с ресвератролом, направленных на коррекцию климактерического синдрома.

Актуальность работы связана с уходом с фармацевтического рынка Российской Федерации препаратов для менопаузальной гормональной терапии в форме ТТС (в частности ТТС Климара®, Bayer Weimar GmbH & Co., KG, Германия), что создало значительный дефицит в выборе удобных и эффективных терапевтических решений и послужило стимулом для развития отечественных технологий.

При этом выбор фитоэстрогена в качестве действующего вещества обусловлен приверженностью к концепции поиска безопасных альтернатив традиционной гормонотерапии. Транс-ресвератрол обладает доказанным терапевтическим потенциалом при коррекции климактерических расстройств, характеризуется более мягким действием и благоприятным профилем безопасности по сравнению с синтетическими гормонами [2, 21–24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Роль действующего вещества (ДВ) в трансдермальных пластырях выполнял транс-ресвератрол – субстанция с содержанием основного вещества не менее 99 % (DSM, Швейцария). В качестве вспомогательных веществ (ВВ) были использованы:

- полимеры-носители, обеспечивающие адгезию го-твых пластырей: поливинилпирролидон (ПВП) различной молекулярной массы (К-17, К-30, К-90, USP, Dalian Sinobio Chemistry Co., Ltd., Китай), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (BASF, Германия);
- пластификатор – полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) (ООО ГК «РусХим», Россия);

Таблица 1. Характеристика транс-ресвератрола с точки зрения требований к АФС для трансдермальной доставки

Table 1. Characterization of trans-resveratrol in terms of API requirements for transdermal delivery

Молекулярная масса Molecular weight	Число доноров водородных связей Number of H-bond donors	Число акцепторов водородных связей Number of H-bond acceptors	Коэффициент распределения н-октанол/вода ($\log P$) Octanol-water partition coefficient ($\log P$)	Нейтральный заряд Neutral charge
Требования к АФС Requirements for AFS				
Не более 500 Да (оптимально не более 335 Да) <500 Da (optimal <335 Da)	Не более 5 (оптимально не более 2) ≤5 (optimal ≤2)	Не более 10 (оптимально не более 5) ≤10 (optimal ≤5)	1–3	+
Характеристика транс-ресвератрола [13–16] Characteristics of trans-resveratrol [13–16]				
228,2 Да 228,2 Da	3	3	~3	+

- антиокислитель – натрия метабисульфит (Yantai Sodium Metabisulphite Co., Ltd., Китай);
- растворитель компонентов матрицы – спирт этиловый 95%-й (ФС.2.1.0036, Р N003960/01, ООО «РОСБИО», Россия).

В качестве внешнего покровного слоя (подложки) была выбрана полиэтилентерефталатная пленка толщиной 20 мкм, для защиты матриц использовали антиадгезионную силиконизированную бумагу.

Субстанция транс-ресвератрола обладает выраженной гидрофобностью и электростатическим поведением частиц, поэтому полное растворение ДВ в гидрофильной пластирной массе являлось одной из основных технологических задач. Правильно подобранные количества и соотношения ВВ должны обеспечивать оптимальную толщину и когезионную прочность матрицы, а также предотвращать рекристаллизацию ДВ, обеспечивая стабильность при хранении.

Технология получения ТТС

Модельные образцы пластырей матричного типа («лекарство в адгезиве») изготавливали методом полива (рисунок 1).

На первом этапе готовили 0,05%-й раствор натрия метабисульфита в полиэтиленгликоле-400. Далее смешивали полученный раствор пластификатора с половинным количеством спирта этилового 95%-го и постепенно растворяли в данной смеси транс-ресвератрол. Получали прозрачный раствор ярко-желтого цвета без видимых механических включений. Затем полимер-носитель (или их комбинацию) растворяли в оставшемся количестве спирта до получения вязкой массы. После чего раствор ресвератрола в смеси пластификатора и спирта вносили в раствор полимера-носителя при перемешивании. Полученную пластирную массу выливали на защитную пленку-подложку, разравнивали и в случае необходимости образцы помещали в вакуумную камеру для дегидратации. Сушку осуществляли в климатической камере

ре HPP110 (Memmert, Германия) при температуре 23 ± 2 °C и относительной влажности воздуха 50 ± 5 % в течение 24 ч.

Оценка адгезивных свойств

Для исследования влияния ВВ и их количеств на адгезивные характеристики пластирей была проведена оценка сдвиговой адгезии (shear adhesion) и липкости (tack). Перед проведением испытаний образцы пластирей нарезали на полоски подходящей длины и выдерживали в течение 24 ч при температуре 23 ± 2 °C и относительной влажности 50 ± 5 %. Испытания проводили при аналогичных условиях.

Сопротивление сдвигу (shear resistance), или **сдвиговая адгезия** (shear adhesion), – способность адгезива противостоять сдвиговым нагрузкам, действующим параллельно поверхности контакта. Исследование сдвиговой адгезии позволяет оценить устойчивость АЧД к тангенциальным напряжениям, что характеризует когезионную прочность матрицы. При изучении данного параметра определяют усилие, необходимое для смещения испытуемого образца пластиря относительно тестовой пластины в направлении, параллельном плоскости контакта. Если для матрицы характерна высокая степень текучести, то возможна миграция адгезива («cold flow») в процессе транспортировки, хранения и применения пластиря [25].

Исследование сопротивления сдвигу проводили статическим методом согласно требованиям методики «FTM 8» руководства международной ассоциации FINAT. Образец пластиря площадью 25×25 мм наклеивали на тестовую панель из полированной нержавеющей стали. Дважды обрабатывали наклеенный участок прикаточным роликом массой 2 кг без приложения дополнительного усилия. Тестовую пластину с образцом устанавливали на штативе под наклоном 2° и выдерживали в течение 7 мин. После чего свободный конец образца нагружали гирей массой 1 кг и отсчитывали время, необходимое

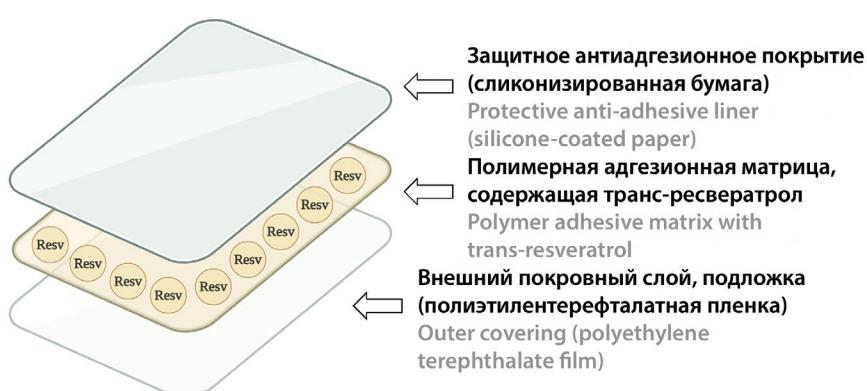


Рисунок 1. Строение полимерного пластиря матричного типа с транс-ресвератролом

Figure 1. Structure of polymer matrix patch with trans-resveratrol

мое для полного отслоения образца от тестовой панели (рисунок 2).

Результат испытания выражали в минутах. В качестве референтного препарата был использован трансдермальный пластырь Никоретте® (LTS Lohmann Therapy-Systems AG, Германия). Испытания проводили в трех повторностях.

Оценку липкости проводили в соответствии с монографией «Methods of Adhesion Testing» Японской фармакопеи 18-го издания при помощи катящегося стального шарика с его фиксацией на горизонтальной поверхности (Rolling Ball Tack Test). Для испытания использовали специальный прибор ZL-2608 (Dongguan Zhongli Instrument Technology Co., Ltd., Китай), представленный в виде схемы на рисунке 3.

Во время исследования образцы закрепляли на ровной поверхности, избегая образования складок и загибов пластиря, удаляя при этом защитное антиадгезионное покрытие. Прибор ставили на образец и при помощи рычага отпускали стальной шарик стандартного диаметра (11,1 мм) и массы (5,64 г) на адгезивный слой исследуемого пластиря под углом (21,5°).

За результат испытания принимали расстояние, которое проходил шарик до полной остановки. Если оно составляло 25 см и более, значение липкости считали неудовлетворительным [26]. В качестве препарата сравнения использовали трансдермальный пластырь Никоретте® площадью 22,5 см² (LTS Lohmann Therapy-Systems AG, Германия). Испытания проводили в пяти повторностях. При обработке результатов и построении графиков для большей наглядности за значение липкости принимали величину, обратную пройденному шариком расстоянию (1/см).

Биофармацевтическое исследование ТТС – тест растворения

В рамках сравнительного изучения биофармацевтических свойств разработанных составов проводили тест растворения в соответствии с методикой, изложенной в ОФС.1.4.2.0017 Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания¹. При проведении испытаний использовали тестер растворения ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия). На первом этапе с пластиреи удаляли защитный слой, после чего на адгезивную матрицу наклеивали полуупрочненную мембрану из инертной пористой целлюлозы. ТТС с мембраной закрепляли в специально изготовленном из инертных материалов диске-держателе (рисунок 4), обеспечивающем площадь высвобождения, равную площади исследуемых пластирей, и помещали в сосуд для растворения с 500 мл воды очищенной (рН = 5,7 ± 0,1).

Испытание проводили при температуре диализной среды 32 ± 0,5 °C. Скорость вращения мешалки составляла 100 об/мин. Отбор проб (4 мл) осуществляли через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 20, 24 ч с последующим восполнением объема. Количество

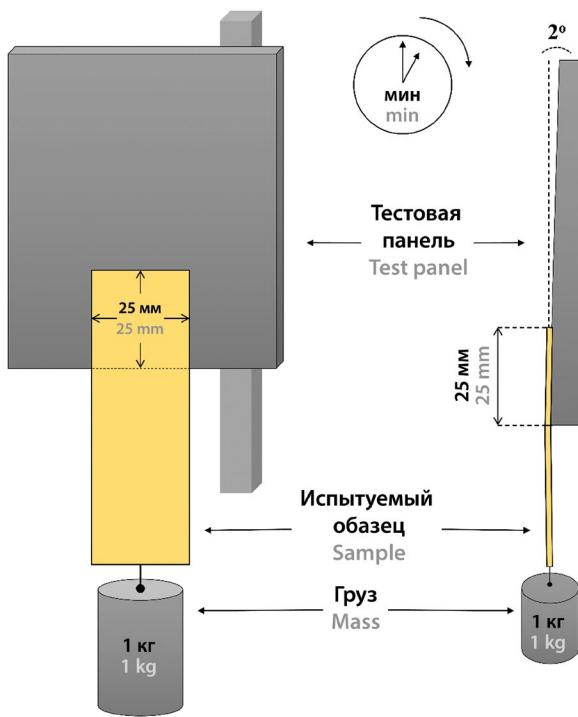


Рисунок 2. Схема оборудования для оценки сопротивления сдвигу статическим методом

Figure 2. Schematic illustration of equipment for Static shear adhesion testing

Липкость (tack) – способность пластиря формировать первоначальное соединение с поверхностью кожи при кратковременном контакте и минимальном давлении.

Первоначальное соединение определяется молекулярными взаимодействиями на границе раздела «адгезив – субстрат», поверхностной энергией и реологическими свойствами матрицы, в особенности ее вязкоупругими характеристиками. Для формирования прочного соединения адгезивная матрица должна обладать умеренной вязкостью, но при этом достаточной текучестью и иметь способность к быстрой деформации и смачиванию поверхности кожи. Контроль данного параметра необходим для оценки качества формирования первоначального соединения при нанесении ТТС. При низких показателях липкости система не будет способна мгновенно фиксироваться на коже пациента при минимальном давлении, что может привести к отклеиванию пластиря практически сразу после нанесения [25].

¹ ОФС.1.4.2.0017 «Растворение для трансдермальных пластырей» Государственной фармакопеи РФ XV издания. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-transdermalnykh-plastyrey/> Ссылка активна на 04.10.2025.

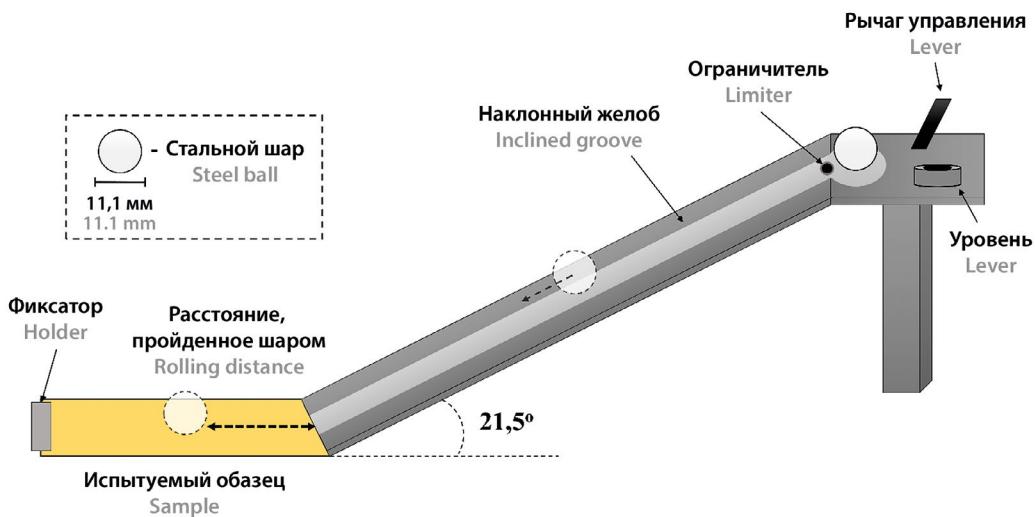


Рисунок 3. Схема оборудования для оценки липкости при помощи катящегося шарика

Figure 3. Schematic illustration of equipment for Rolling ball tack testing

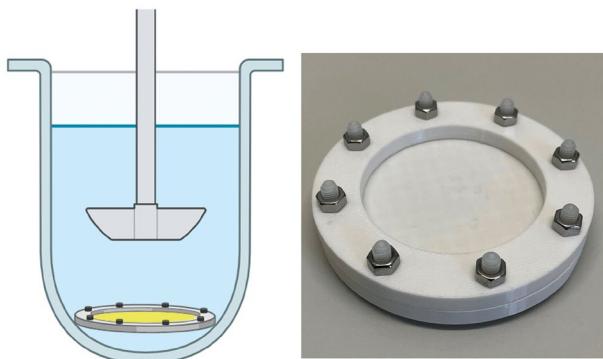


Рисунок 4. Оборудование для проведения испытания «Растворение для пластырей трансдермальных»

Figure 4. Equipment for dissolution test for transdermal patches

венное содержание транс-ресвератрола в отобранных пробах определяли УФ-спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Genesys 10 UV (Spectronic Unicam, США) в диапазоне длин волн 240–340 нм. Оптическую плотность измеряли в максимуме поглощения 312 ± 2 нм при толщине слоя 10 мм. Параллельно проводили контрольный опыт, исследуя образцы без ДВ. Содержание транс-ресвератрола в диализате рассчитывали с использованием калибровочного графика. Испытания проводили в пяти повторностях.

В результате исследования были изучены такие ключевые параметры, как количество высвободившегося ресвератрола ($\text{мг}/\text{см}^2$), скорость трансдермальной подачи за определенный промежуток времени ($\text{мг}/\text{ч} \cdot \text{см}^2$) и степень высвобождения (%) ресвератрола из матриц.

Оценка гигроскопичности матриц

Потерю в массе при высушивании определяли в соответствии со способом № 1 ОФС.1.2.1.0010 ГФ РФ¹ с использованием сушильного шкафа BINDER FED 53 (BINDER GmbH, Германия) в трех повторностях.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов была основана на требованиях ОФС.1.1.0013 ГФ РФ². Для полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные ошибки среднего ($M \pm m$).

Поскольку результаты оценки адгезивных свойств ТТС соответствовали законам нормального распределения, их анализ проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA and nonparametric or mixed, GraphPad Prism 8.0.2, США), уровень статистической значимости различий составил: $p < 0,0001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании литературных данных и ранее проводимых исследований были подобраны рецептуры и изучены свойства 10 модельных образцов транс-

¹ ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» Государственной фармакопеи РФ XV издания. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-2/1-2-1/poterya-v-masse-pri-vysushivaniu/>. Ссылка активна на 04.10.2025.

² ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» Государственной фармакопеи РФ XV издания. Доступно: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/statisticheskaya-obrabotka-rezul'tatov-fizicheskikh-fiziko-khimicheskikh-i-khimicheskikh-ispytaniy/>. Ссылка активна на 04.10.2025.

дермальных пластырей, содержащих транс-ресвератрол в количестве 100 мг/пластырь [5, 17, 27]. Полученные составы можно условно разделить на 4 группы в зависимости от используемых полимеров-носителей (таблица 2).

Готовые пластыри представляли собой равномерно распределенную по пленке-подложке прозрачную, однородную матрицу желтого цвета.

При подборе технологического режима сушки пластырей было установлено, что внешний вид, структурно-механические и адгезивные свойства матриц на основе ПВП сильно зависят от влажности воздуха, при которой выдерживались образцы. Согласно литературным данным [6, 28, 29], ввиду высокой гигроскопичности ПВП и связанного с ней поглощения молекул воды из окружающей среды полимерные цепи ПВП получают большую свободу движения, делая матрицу более мягкой и гибкой. За счет этого явления увеличивается эффективная площадь контакта ТТС с рельефными поверхностями, в частности с неровностями кожных покровов. Влага в данном случае выполняет роль дополнительного естественного пластификатора, поэтому контроль параметров окружающей среды при высушивании пластырей является неотъемлемой частью технологического процесса.

В ходе проведенного эксперимента при недостаточной относительной влажности воздуха (менее 45 %) матрицы на основе ПВП становились хрупкими, стеклообразными и утрачивали адгезивные свойства. Для корректировки данного феномена увеличение количества ПЭГ-400 не представлялось возмож-

ным ввиду нерационального утолщения матрицы и потери когезионной прочности.

В результате испытаний для пластырей на основе ПВП и сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата был рекомендован режим сушки при температуре 23 ± 2 °C и относительной влажности 50 ± 5 %.

Потери в массе при высушивании у образцов на основе ПВП составляли от 10 до 15 %, в то время как у образцов на основе акрилового полимера – не более 8 %, что подтверждает особенности используемых ВВ и укладывается в оптимальный интервал значений для трансдермальных пластырей на гидрофильной основе: от 6 до 15 % [30]. При этом для композиций с ПВП была установлена полная обратимость структурно-механических свойств: высушенные образцы восстанавливали свои первоначальные характеристики после суточной выдержки при температуре 23 ± 2 °C и относительной влажности 50 ± 5 %. Образцы на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (№ 9 и 10) сохраняли адгезивные свойства на протяжении всего испытания.

При сравнительной оценке сопротивления сдвигу разработанных образцов было установлено, что увеличение толщины матрицы приводит к росту числа сдвиговых слоев, что снижает когезионную прочность матрицы (образцы № 1, 3, 6, 9).

Введение ПВП К-30 и К-90 в рецептуру образца № 2 обеспечивает концентрационно зависимое увеличение внутренней прочности композиции и повышает ее сопротивление сдвиговым деформациям (образцы № 4 и 5; 7 и 8).

Таблица 2. Составы трансдермальных пластырей с ресвератролом (площадь 26 см², г)

Table 2. Composition of resveratrol transdermal patches (area 26 cm², g)

Компоненты Ingredients		Образец № Sample №									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ДВ Active substance	Транс-ресвератрол Trans-resveratrol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Полимер-носитель (адгезив) Polymer carrier (adhesive)	ПВП К-17 PVP K-17	0,4	0,25	0,3	0,23	0,21	0,38	0,23	0,21	–	–
	ПВП К-30 PVP K-30	–	–	0,1	0,02	0,04	–	–	–	–	–
	ПВП К-90 PVP K-90	–	–	–	–	–	0,02	0,02	0,04	–	–
	Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата Copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate	–	–	–	–	–	–	–	–	0,3	0,225
Пластификатор Plasticizer	ПЭГ-400 PEG 400	0,3	0,25	0,3	0,25	0,25	0,3	0,25	0,25	0,4	0,225
Антиокислитель Antioxidant	Натрия метабисульфит Sodium metabisulfite	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Растворитель Solvent	Спирт этиловый 95%-й Ehanol 95 %	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	1,1	1,0	1,0	1,6	1,5

При обработке результатов посредством проведения однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA and nonparametric or mixed, GraphPad Prism 8.0.2, США) было установлено, что между всеми образцами, кроме № 5, 7, 10, а также парами № 3 и 6, № 6 и 9 наблюдаются статистически значимые различия при $p < 0,005$ и $p < 0,0001$.

Результаты исследования отражены на рисунке 5.

Для дальнейшего изучения показателя липкости были отобраны образцы № 4, 5, 7, 8, 10, поскольку они продемонстрировали наибольшее сопротивление сдвиговым нагрузкам в своей группе.

В ходе испытания образцы на основе ПВП, выполняющего роль адгезива, имели низкие показатели

липкости по сравнению с образцом на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

Во время исследования образца № 10 и препарата сравнения (трансдермального пластиря Никоретте[®]) были получены сопоставимые результаты (статистически значимых отличий нет, $p = 0,6941$). При этом стоит отметить, что образец № 10 продемонстрировал возможность формирования прочного соединения при кратковременном контакте и минимальном давлении (рисунок 6).

Делая вывод по результатам оценки параметров адгезии разработанных систем, можно сказать о том, что наиболее предпочтительным для дальнейших исследований является образец № 10, обладающий

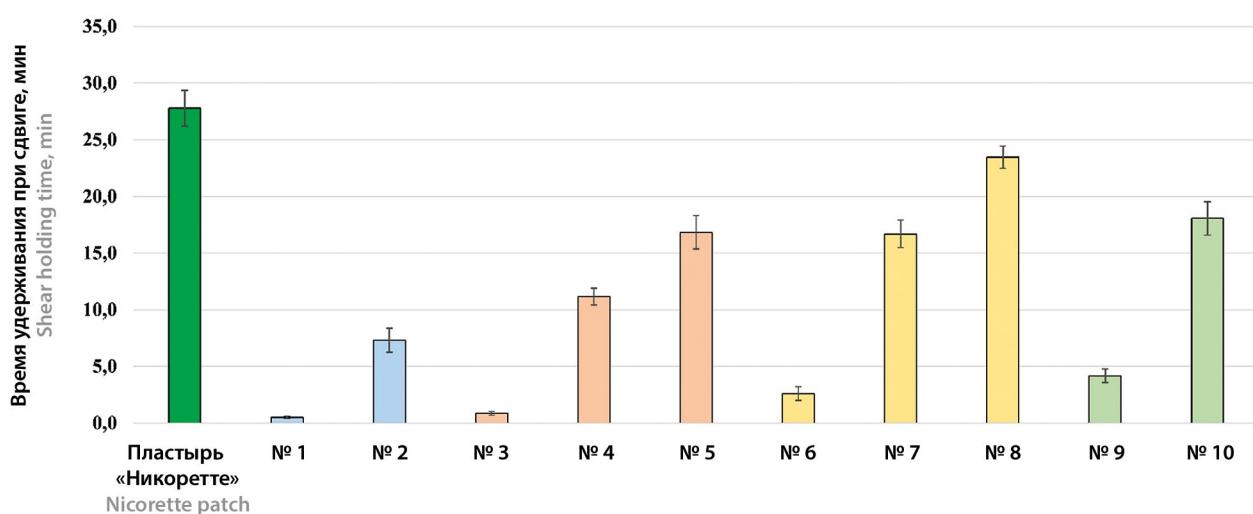


Рисунок 5. Результаты исследования сдвиговой адгезии

Figure 5. Static shear adhesion test results

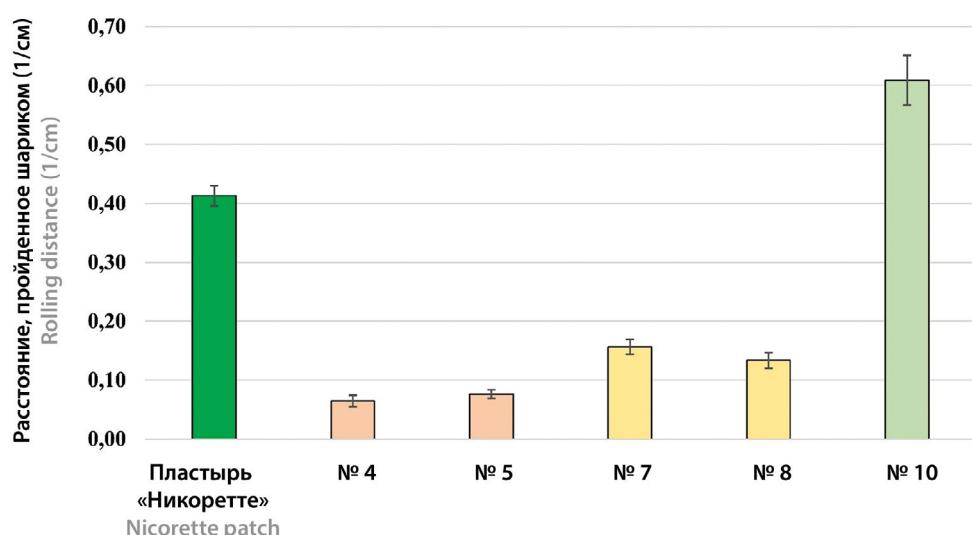


Рисунок 6. Результаты исследования липкости

Figure 6. Rolling ball tack test results

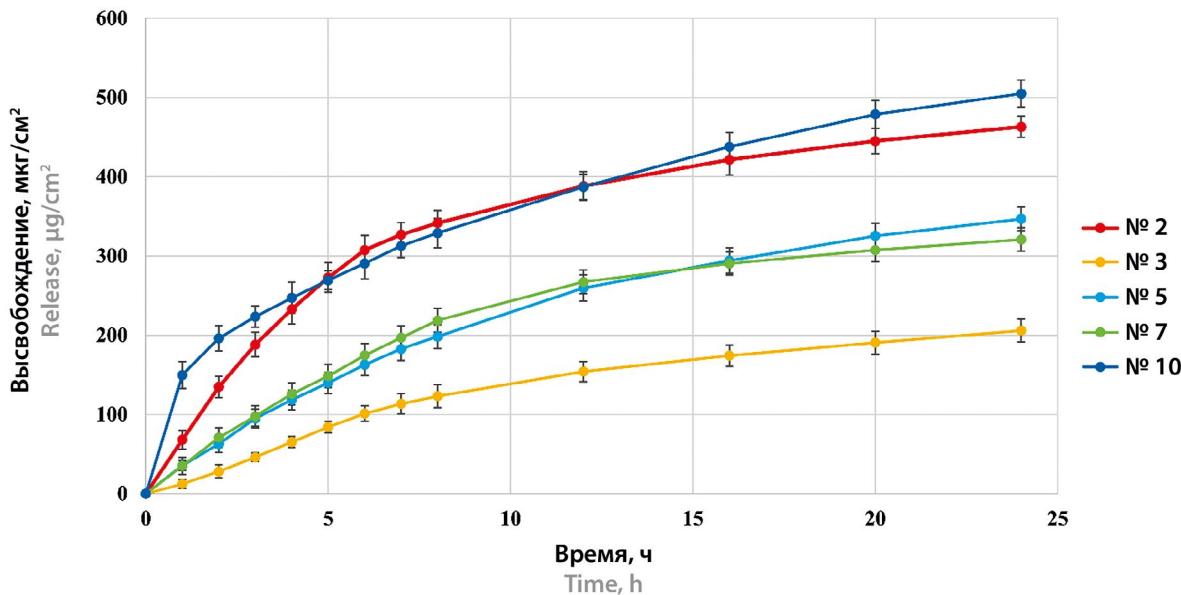


Рисунок 7. Результаты испытания «Растворение для пластырей трансдермальных»

Figure 7. Transdermal patch dissolution test results

удовлетворительными показателями сопротивления сдвигу и высокими показателями липкости.

Однако стоит учесть, что проведенные испытания не могут в полной мере отражать реальные эксплуатационные свойства ТТС, так как идеально гладкая и химически инертная поверхность нержавеющей стали кардинально отличается от сложной структуры живой ткани.

Биофармацевтическое исследование ТТС – тест растворения

Биофармацевтическое исследование *in vitro* было направлено на определение возможности трансдермального переноса ресвератрола из разработанных ЛФ, а также на изучение влияния ВВ и их количеств на скорость и полноту высвобождения.

Для проведения испытания были отобраны образцы, содержащие в качестве полимеров-носителей:

- исключительно ПВП К-17 (образец № 2);
- комбинацию ПВП К-30 и К-17 в соотношении 1:3 (образец № 3) и в соотношении 1:5,25 (образец № 5);
- комбинацию ПВП К-90 и К-17 в соотношении 1:11,5 (образец № 7);
- сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (образец № 10).

Результаты оценки высвобождения (мкг/мл) трансресвератрола из указанных матриц за 24 ч представлен на рисунке 7.

В ходе исследования было установлено, что включение в состав матрицы на основе ПВП К-17 (образец № 2) высокомолекулярных ПВП приводит значительному замедлению кинетики высвобождения ДВ.

Установлена обратная корреляция между молекулярной массой полимерного компонента, его концентрацией в системе и скоростью транспорта ресвератрола через полупроницаемую мембрану. В частности, при соотношении ПВП К-30 к ПВП К-17 1:3 (образец № 3) скорость высвобождения транс-ресвератрола оказалась практически в два раза ниже по сравнению с композицией, где указанное соотношение составляло 1:5,25 (образец № 5).

Сопоставимые кинетические профили высвобождения ресвератрола, характерные для образцов № 5 и 7, указывают на то, что при соотношении ПВП К-90 к К-17, превышающем 1:11,5, происходит дальнейшее снижение скорости высвобождения ДВ из полимерной матрицы.

Образец № 10, содержащий в качестве адгезива сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, обладает наибольшими показателями высвобождения ДВ, демонстрируя в первые часы высокую скорость подачи ДВ и к 24-му часу степень высвобождения, равную $12,88 \pm 0,43\%$.

Состав образца № 2 также обеспечивает сопоставимо высокие значения высвобождения, однако его адгезивные характеристики признаны неудовлетворительными, что указывает на целесообразность модификации состава и дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает, что разработка ТТС представляет собой сложный, многоэтапный процесс, требующий сбалансированного подхода к оптимизации состава. Критически важным

аспектом является необходимость комплексной оценки нескольких ключевых показателей качества, поскольку модификация рецептуры, направленная на улучшение одних характеристик, может привести к ухудшению других. Это было наглядно продемонстрировано на примере введения высокомолекулярных фракций ПВП, где их присутствие в составе матриц одновременно с повышением структурной прочности и сопротивления сдвигу вызывало значительное замедление кинетики высвобождения транс-ресвератрола.

В качестве наиболее перспективного состава для дальнейших исследований на основе совокупности результатов (оптимального соотношения адгезивных свойств и высвобождающей способности) выбран образец № 10, содержащий в составе сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

Образец № 2 также продемонстрировал высокую скорость трансдермальной подачи, однако ввиду неудовлетворительных адгезионных характеристик рецептура нуждается в последующей доработке.

Полученные данные *in vitro* свидетельствуют о принципиальной возможности создания трансдермального пластиря для пролонгированной доставки ресвератрола. Достигнутые показатели контролируемого высвобождения позволяют рассматривать разработанные ТТС как потенциальное средство для долгосрочной терапии, направленной на купирование менопаузальных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арефьев А. С., Жукова И. В. Трансдермальные терапевтические системы, их типы и преимущества. *Иновационные научные исследования*. 2022;1–3(15):13–20. DOI: 10.5281/zenodo.6368638.
2. Марченкова Л. А., Котенко Н. В., Карева Е. Н. Альтернативная терапия климактерического синдрома для замедления процессов старения. *Доктор.Ру*. 2025;24(5):101–109. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-101-109.
3. Сокуренко М. С., Кречетов С. П., Олифер С. А., Краснюк И. И., Соловьёва Н. Л., Макаренко М. А., Демина Н. Б. Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(4):16–19. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-16-19.
4. Кречетов С. П., Масленникова М. С., Куксин А. Ю., Малинкин А. Д., Соловьёва Н. Л., Краснюк И. И. Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(2):65–73. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-65-73.
5. Dołowacka-Jóźwiak A., Nawrot-Hadzik I., Matkowski A., Ciecieląg T., Gawin-Mikołajewicz A., Dudek-Wicher R., Karolewicz B. L. Mucoadhesive PVA Film for Sustained Resveratrol Delivery: Formulation, Characterization, and Release Profile. *Molecules*. 2025;30(12):2642. DOI: 10.3390/molecules30122642.
6. Riccio B. V. F., Soares do Nascimento A. L. C., Bagliotti Meneguin A., Rodero C. F., Santos K. P., Sábio R. M., de Annunzio S. R., Fontana C. R., da Silva Barud H., Colerato Ferrari P., Chorilli M. Solid dispersions incorporated into PVP films for the controlled release of trans-resveratrol: development, physicochemical and *in vitro* characterizations and *in vivo* cutaneous anti-inflammatory evaluation. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1149. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061149.
7. Choy Y. B., Prausnitz M. R. The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal. *Pharmaceutical research*. 2011;28(5):943–948. DOI: 10.1007/s11095-010-0292-6.
8. Sivadasan D., Madkhali O. A. The Design Features, Quality by Design Approach, Characterization, Therapeutic Applications, and Clinical Considerations of Transdermal Drug Delivery Systems-A Comprehensive Review. *Pharmaceutics (Basel)*. 2024;17(10):1346. DOI: 10.3390/ph17101346.
9. Vaseem R. S., D'cruz A., Shetty S., Hafsa, Vardhan A., Shenoy R. S., Marques S. M., Kumar L., Verma R. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2024;14(1):67–85. DOI: 10.34172/apb.2024.018.
10. Zhang L., Dong Z., Liu W., Wu X., He H., Lu Y., Wu W., Qi J. Novel Pharmaceutical Strategies for Enhancing Skin Penetration of Biomacromolecules. *Pharmaceutics (Basel)*. 2022;15(7):877. DOI: 10.3390/ph15070877.
11. Ribeiro A., Pereira-Leite C., Rosado C., Aruci E., Colley H. E., Krohn I. K., Baldea I., Pantelić I., Fluhr J. W., Simões S. I., Šavić S., Costa Lima S. A. Enhancing Transcutaneous Drug Delivery: Advanced Perspectives on Skin Models. *JID Innovations*. 2024;5(2):100340. DOI: 10.1016/j.xjidi.2024.100340.
12. Cheng T., Tai Z., Shen M., Li Y., Yu J., Wang J., Zhu Q., Chen Z. Advance and Challenges in the Treatment of Skin Diseases with the Transdermal Drug Delivery System. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2165. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082165.
13. Agbadua O. G., Kúsz N., Berkecz R., Vass E., Csámpai A., Tóth G., Balogh G. T., Marcourt L., Wolfender J.-L., Ferreira Queiroz E., Hunyadi A. New Insights into the French Paradox: Free Radical Scavenging by Resveratrol Yields Cardiovascular Protective Metabolites. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2025;68(10):10031–10047. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c03061.
14. Grau L., Soucek R., Pujol M. D. Resveratrol derivatives: Synthesis and their biological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;246:114962. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114962.
15. Mitrović D., Pavlović N. In silico approach in the development of structural analogues of resveratrol with improved distribution in the central nervous system. *Kragujevac Journal of Science*. 2024;46:59–71. DOI: 10.5937/KJGSci2400000M.
16. Gironde C., Rigal M., Dufour C., Furger C. AOP1, a New Live Cell Assay for the Direct and Quantitative Measure of Intracellular Antioxidant Effects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):471. DOI: 10.3390/antiox9060471.
17. Gadag S., Narayan R., Nayak Y., Garg S., Nayak U. Y. Design, development and evaluation of Resveratrol transdermal patches for breast cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;632:122558. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122558.
18. Kalita B., Das M. K., Sarma M., Deka A. Sustained Anti-inflammatory Effect of Resveratrol-Phospholipid Complex Embedded Polymeric Patch. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(3):629–645. DOI: 10.1208/s12249-016-0542-y.

19. Bandiwadekar A., Jose J., Gopan G., Augustin V., Ashtekar H., Khot K. B. Transdermal delivery of resveratrol loaded solid lipid nanoparticle as a microneedle patch: a novel approach for the treatment of Parkinson's disease. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15(3):1043–1073. DOI: 10.1007/s13346-024-01656-0.
20. Diao N., Liu Y., Wang W., Cao M., Liu X., Yang W., Cao Y., Sun T., Pei H., Guo C., Chen D. Resveratrol nanocrystals based dissolving microneedles with highly efficient for rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15(1):203–215. DOI: 10.1007/s13346-024-01581-2.
21. Wu W., Meng T., Jin F., Li J., Huang J., Guo Z., Yu M., Zhou Y. Effects of resveratrol on postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1588284. DOI: 10.3389/fphar.2025.1588284.
22. Montoya-Estrada A., García-Cortés A. Y., Romo-Yáñez J., Ortiz-Luna G. F., Arellano-Eguiluz A., Belmont-Gómez A., López-Ugalde V., León-Reyes G., Flores-Pliego A., Espeljel-Nuñez A., Solis-Paredes J. M., Reyes-Muñoz E. The Administration of Resveratrol and Vitamin C Reduces Oxidative Stress in Postmenopausal Women-A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2024;16(21):3775. DOI: 10.3390/nu16213775.
23. Rodrigues Uggioni M. L., Ronsani L., Motta S., Denoni Júnior J. C., Marçal F., Dagostin Ferraz S., Rosa M. I., Colonetti T. Effects of resveratrol on the lipid profile of post-menopause women: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2025;35(4):103827. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.103827.
24. Menegas S., Keller G. S., Possamai-Della T., Aguiar-Geraldo J. M., Quevedo J., Valvassori S. S. Potential mechanisms of action of resveratrol in prevention and therapy for mental disorders. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023;121:109435. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109435.
25. Al-Smadi K., Ali M., Zhu J., Abdoh A., Phan K., Mohammed Y. Advances in Characterization of Transdermal and Topical Products using Texture Analyzer Systems. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26(5):157. DOI: 10.1208/s12249-025-03148-x.
26. Minghetti P., Cilurzo F., Montanari L. Evaluation of adhesive properties of patches based on acrylic matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1999;25(1):1–6. DOI: 10.1081/ddc-100102135.
27. Aung N. N., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Patrojanasophon P., Opanasopit P., Pamornpathomkul B. Enhancement of transdermal delivery of resveratrol using Eudragit and polyvinyl pyrrolidone-based dissolving micro-needle patches. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;61:102284. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102284.
28. Сидельковская Ф. А. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. М.: Наука; 1970. 150 с.
29. Oikonomou P., Sanopoulos M., Papadokostaki K. G. Blends of poly (vinyl alcohol) and poly (vinyl pyrrolidone): Interrelation between the degree of hydration and thermal and mechanical properties. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2021;60(39):14203–14212. DOI: 10.1021/acs.iecr.1c02650.
30. Степанова Э. Ф., Лосенкова С. О., Морозов Ю. А. Создание и фармакотехнологические исследования инновационных лекарственных форм мексидола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):37–43.

REFERENCES

1. Arefyev A. S., Zhukova I. V. Transdermal therapeutic systems, their types and advantages. *Innovative scientific research*. 2022;1–3(15):13–20. (In Russ.) DOI: 10.5281/zenodo.6368638.
2. Marchenkova L. A., Kotenko N. V., Kareva E. N. Alternative therapy of menopausal syndrome from the perspective of comprehensive aging prevention. *Doctor.Ru*. 2025;24(5):101–109. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-101-109.
3. Sokurenko M. S., Kretchov S. P., Olier S. A., Krasnyuk I. I., Solovyova N. L., Makarenko M. A., Demina N. B. Development of composition and technology of resveratrol capsules. *Drug development & registration*. 2019;8(4):16–19. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-16-19.
4. Kretchov S. P., Maslennikova M. S., Kuksin A. Yu., Malinin A. D., Solovieva N. L., Krasnyuk I. I. Preparation and investigation of properties of resveratrol and solubilizers compositions. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(2):65–73. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-65-73.
5. Doliwacka-Józwiak A., Nawrot-Hadzik I., Matkowski A., Ciecieląg T., Gawin-Mikołajewicz A., Dudek-Wicher R., Karolewicz B. L. Mucoadhesive PVA Film for Sustained Resveratrol Delivery: Formulation, Characterization, and Release Profile. *Molecules*. 2025;30(12):2642. DOI: 10.3390/molecules30122642.
6. Riccio B. V. F., Soares do Nascimento A. L. C., Bagliotti Meneguin A., Rodero C. F., Santos K. P., Sábio R. M., de Annunzio S. R., Fontana C. R., da Silva Barud H., Colerato Ferrari P., Chorilli M. Solid dispersions incorporated into PVP films for the controlled release of trans-resveratrol: development, physicochemical and in vitro characterizations and in vivo cutaneous anti-inflammatory evaluation. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1149. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061149.
7. Choy Y. B., Prausnitz M. R. The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal. *Pharmaceutical research*. 2011;28(5):943–948. DOI: 10.1007/s11095-010-0292-6.
8. Sivadasan D., Madkhali O. A. The Design Features, Quality by Design Approach, Characterization, Therapeutic Applications, and Clinical Considerations of Transdermal Drug Delivery Systems-A Comprehensive Review. *Pharmaceutics (Basel)*. 2024;17(10):1346. DOI: 10.3390/ph17101346.
9. Vaseem R. S., D'Cruz A., Shetty S., Hafsa, Vardhan A., Shenoy R. S., Marques S. M., Kumar L., Verma R. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2024;14(1):67–85. DOI: 10.34172/apb.2024.018.
10. Zhang L., Dong Z., Liu W., Wu X., He H., Lu Y., Wu W., Qi J. Novel Pharmaceutical Strategies for Enhancing Skin Penetration of Biomacromolecules. *Pharmaceutics (Basel)*. 2022;15(7):877. DOI: 10.3390/ph15070877.
11. Ribeiro A., Pereira-Leite C., Rosado C., Aruci E., Colley H. E., Krohn I. K., Baldea I., Pantelić I., Fluhr J. W., Simões S. I., Šavić S., Costa Lima S. A. Enhancing Transcutaneous Drug Delivery: Advanced Perspectives on Skin Models. *JID Innovations*. 2024;5(2):100340. DOI: 10.1016/j.xjidi.2024.100340.
12. Cheng T., Tai Z., Shen M., Li Y., Yu J., Wang J., Zhu Q., Chen Z. Advance and Challenges in the Treatment of Skin Diseases with the Transdermal Drug Delivery System. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2165. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082165.

13. Agbadua O. G., Kúsz N., Berkecz R., Vass E., Csámpai A., Tóth G., Balogh G. T., Marcourt L., Wolfender J.-L., Ferreira Queiroz E., Hunyadi A. New Insights into the French Paradox: Free Radical Scavenging by Resveratrol Yields Cardiovascular Protective Metabolites. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2025;68(10):10031–10047. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c03061.
14. Grau L., Soucek R., Pujol M. D. Resveratrol derivatives: Synthesis and their biological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;246:114962. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114962.
15. Mitrović D., Pavlović N. In silico approach in the development of structural analogues of resveratrol with improved distribution in the central nervous system. *Kragujevac Journal of Science*. 2024;46:59–71. DOI: 10.5937/KgJSci2400000M.
16. Gironde C., Rigal M., Dufour C., Furger C. AOP1, a New Live Cell Assay for the Direct and Quantitative Measure of Intracellular Antioxidant Effects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):471. DOI: 10.3390/antiox9060471.
17. Gadag S., Narayan R., Nayak Y., Garg S., Nayak U. Y. Design, development and evaluation of Resveratrol transdermal patches for breast cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;632:122558. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122558.
18. Kalita B., Das M. K., Sarma M., Deka A. Sustained Anti-inflammatory Effect of Resveratrol-Phospholipid Complex Embedded Polymeric Patch. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(3):629–645. DOI: 10.1208/s12249-016-0542-y.
19. Bandiwadekar A., Jose J., Gopan G., Augustin V., Ashtekar H., Khot K. B. Transdermal delivery of resveratrol loaded solid lipid nanoparticle as a microneedle patch: a novel approach for the treatment of Parkinson's disease. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15(3):1043–1073. DOI: 10.1007/s13346-024-01656-0.
20. Diao N., Liu Y., Wang W., Cao M., Liu X., Yang W., Cao Y., Sun T., Pei H., Guo C., Chen D. Resveratrol nanocrystals based dissolving microneedles with highly efficient for rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15(1):203–215. DOI: 10.1007/s13346-024-01581-2.
21. Wu W., Meng T., Jin F., Li J., Huang J., Guo Z., Yu M., Zhou Y. Effects of resveratrol on postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1588284. DOI: 10.3389/fphar.2025.1588284.
22. Montoya-Estrada A., García-Cortés A. Y., Romo-Yáñez J., Ortiz-Luna G. F., Arellano-Eguiluz A., Belmont-Gómez A., López-Ugalde V., León-Reyes G., Flores-Pliego A., Espinel-Nuñez A., Solis-Paredes J. M., Reyes-Muñoz E. The Administration of Resveratrol and Vitamin C Reduces Oxidative Stress in Postmenopausal Women-A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2024;16(21):3775. DOI: 10.3390/nu16213775.
23. Rodrigues Uggioni M. L., Ronsani L., Motta S., Denoni Júnior J. C., Marçal F., Dagostin Ferraz S., Rosa M. I., Colontti T. Effects of resveratrol on the lipid profile of post-menopause women: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2025;35(4):103827. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.103827.
24. Menegas S., Keller G. S., Possamai-Della T., Aguiar-Geraldo J. M., Quevedo J., Valvassori S. S. Potential mechanisms of action of resveratrol in prevention and therapy for mental disorders. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023;121:109435. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109435.
25. Al-Smadi K., Ali M., Zhu J., Abdoh A., Phan K., Mohammed Y. Advances in Characterization of Transdermal and Topical Products using Texture Analyzer Systems. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26(5):157. DOI: 10.1208/s12249-025-03148-x.
26. Minghetti P., Cilurzo F., Montanari L. Evaluation of adhesive properties of patches based on acrylic matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1999;25(1):1–6. DOI: 10.1081/ddc-100102135.
27. Aung N. N., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Patrojanasophon P., Opanasopit P., Pamornpathomkul B. Enhancement of transdermal delivery of resveratrol using Eudragit and polyvinyl pyrrolidone-based dissolving micro-needle patches. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;61:102284. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102284.
28. Sidelnikovskaya F. A. Chemistry of N-vinylpyrrolidone and its polymers. Moscow: Nauka; 1970. 150 p. (In Russ.)
29. Oikonomou P., Sanopoulou M., Papadokostaki K. G. Blends of poly (vinyl alcohol) and poly (vinyl pyrrolidone): Interrelation between the degree of hydration and thermal and mechanical properties. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2021;60(39):14203–14212. DOI: 10.1021/acs.iecr.1c02650.
30. Stepanova E. F., Losenkova S. O., Morozov Yu. A. Creation and pharmacotechnological investigations of innovative dosage forms of Mexidol. *Drug development & registration*. 2018;(4):37–43. (In Russ.)