

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
ВЕЩЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПЛЕНОК МЕТОДОМ ЛИТЬЯ
РАСТВОРИТЕЛЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм19(4,10д)i-09

специальности: 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы «Фармация»

Фатима НАЖАХ ЕЛИДРИССИ

Руководитель: ассистент кафедры заводской технологии
лекарств, к.фарм.н Татьяна ПОНОМАРЕНКО

Рецензент: доцент заведения высшего образования ка-
федры технологий фармацевтических препаратов,
к.фарм.н. доцент Евгений БЕЗРУКАВЫЙ

Харьков – 2024 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 40 страниц, 7 таблиц, 7 рисунков, список литературы из 34 наименований.

С целью создания модели основы оральной полимерной пленки в качестве ингредиентов были выбраны пуллулан, ПЕГ-400, сукралоза, натрия бензоат, кислота лимонная, эфирное масло мандарина. На основании проведенных исследований подобран рациональный состав носителя АФИ в виде полимерной пленки и предложено технологию его получения.

Ключевые слова: оральная полимерная пленка, пуллулан, сукралоза, эфирное масло мандарина

ANNOTATION

The qualifying work contains 40 pages, 7 tables, 7 figures, and a bibliography of 34 titles.

In order to create a model of the basis of an oral polymer film, pullulan, PEG-400, sucralose, sodium benzoate, citric acid, and tangerine essential oil were selected as ingredients. Based on the research conducted, a rational composition of the API carrier in the form of a polymer film was selected and a technology for its production was proposed.

Key words: oral polymer film, pullulan, sucralose, mandarin essential oil

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Раздел 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАР- СТВЕННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК	8
1.1. Актуальность лекарственных препаратов в виде пле- нок	8
1.2 Классификация лекарственных полимерных пленок	12
1.3. Способы получения полимерных лекарственных пленок	14
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	19
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	20
Раздел 2. ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1. Теоретическое обоснование выбора компонентов для оральных полимерных пленок	20
2.2. Объекты и методы исследования	22
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	25
Раздел 3. ПОДБОР ВСПОМАГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПО- ЛУЧЕНИЯ ОРАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ МЕТОДОМ ЛИТЬЯ РАСТВОРИТЕЛЯ	26
3.1. Разработка рецептуры оральной полимерной пленки	26
3.2. Изучение условий хранения оральной полимерной пленки	34
3.3. Разработка технологии получения модельных образ- цов оральной пленки и контроль качества готового продукта	36

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	39
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	41

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ЛВ – лекарственное вещество

ЛПП – лекарственная полимерная пленка

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

ОПП – оральная полимерная пленка

ПВП – поливинилпирролидон

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ТТС – трандермальная терапевтическая система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Значительную популярность в мире приобретает разработка новых лекарственных форм (ЛФ) с действующими веществами, иммобилизованными на полимерных носителях – лекарственных полимерных пленок (ЛПП), применяемых в разных направлениях медицины. Описанные терапевтические системы позволяют быстро создавать желаемую концентрацию действующего вещества (ДР) в крови или тканях в течение длительного периода времени, при необходимости – увеличивать или прекращать действие в случае проявления побочного эффекта. ЛПП относятся к аппликационным ЛФ и предназначены для введения в организм активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) через кожу, ткани пародонта, слизистую [1].

Оральные полимерные пленки (ОПП) представляют собой инновационную лекарственную форму очень простую в применении для пациента и обеспечивающую быстрое поступление активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в организм. ОПП представляют собой тонкие, гибкие носители, основой которых являются биodeградируемые полимеры. В ородиспергируемые лекарственные пленки кроме АФИ и полимеров-носителей включают и другие группы вспомогательных веществ такие, как пластификаторы, подсластители, стимуляторы слюноотделения, ароматизаторы, красители, стабилизаторы, загустители, усилители проницаемости и разрыхлители [1]. Очень важными веществами для ОПП являются коригенты органолептических параметров (подсластители и ароматизаторы), которые придают продукту приятные вкус и запах, что позитивно влияет на комплаенс.

Цель и задания исследования. Данное исследование было направлено на разработку образцов носителей АФИ в виде ОПП, оценку их физико-химических и органолептических свойств с акцентом на применение подсластителей и ароматизаторов, разрешенных к применению у людей, страдающих сахарным диабетом. Для этого необходимо было решить такие задачи:

- Систематизация литературных данных о полимерных пленках, применяемых в качестве носителей ЛВ в медицине и фармации, их классификация и особенности как лекарственной формы (ЛФ);
- Исследования вспомогательных веществ, которые применяются для получения данной ЛФ;
- Экспериментальное обоснование состава и оптимального способа получения ОПП;
- Разработка методик поэтапного контроля условий получения продукта и контроля готовых ОПП;
- Изложение технологической схемы получения ОПП на основе разработанного состава.

Объект исследования – основа-носитель для ОПП.

Предмет исследования. Выбор рационального состава вспомогательных веществ для получения ОПП с перспективой использования ее в качестве носителя АФИ различной природы и фармакологических групп.

Методы исследования. В квалификационной работе исследования проводились по следующим свойствам: органолептические (цвет, запах, вкус, прозрачность, однородность и гладкость поверхности), физико-химические (рН, устойчивость к сворачиванию), технологические (содержание влаги; однородность массы).

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты проведенных исследований обсуждались на Международной научно-практической конференции «Индустрия 4.0 : современные направления развития фармацевтической отрасли» по случаю 95-летия И.М. Перцева (17 мая 2024 года, г. Харьков).

Структура и объем квалификационной работы. Работа изложена на 40 страницах основного текста и состоит из введения, трех разделов и списка использованных литературных источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами, 6 рисунками и 1 технологической схемой.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК

1.1. Актуальность лекарственных препаратов в виде пленок

Пленками называют материалы, являющиеся сплошными тонкими слоями вещества и характеризующиеся однородной поверхностью и значительно большим, чем у компактных тел, отношением площади поверхности к объему. ЛПП представляют собой полимерную, эластичную пластинку овальной или прямоугольной формы с ровными краями и плоской поверхностью разного размера и разной толщины. С точки зрения доставки АФИ полимерные пленки можно рассматривать как разновидность трансдермальных терапевтических систем (ТТС), работающих по принципу пассивной диффузии АФИ через кожу или слизистую благодаря градиенту концентраций по обе стороны полупроницаемой мембраны, которой выступают кожа или слизистая [1-5].

Быстрорастворимые системы доставки лекарственных веществ (ЛР) были разработаны в конце 1970 года в качестве альтернативы таблеткам, капсулам, сиропам для применения педиатрическими и гериатрическими пациентами. Быстрорастворимые оральные лекарственные формы, по определению, при попадании в полость рта быстро растворяются или распадаются с образованием раствора или суспензии без необходимости добавления воды. Полость рта создает уникальную среду для доставки лекарственных средств. Слизистая полости рта обеспечивает прямой доступ АФИ в системный кровоток, избегая первого уровня метаболизма. Исследования по созданию систем доставки ЛВ в полости рта позволили разработать технологию быстрорастворимых ородисперсных таблеток, капсул и пленок [4].

Основным преимуществом использования быстрорастворимых оральных форм является возможность их приема пациентами, страдающими дисфагией. По оценкам, 35% от общей численности населения, а это 30 – 40% пожилых пациентов, страдают дисфагией. Это расстройство связано со мно-

гими заболеваниями, включая инсульт, болезнь Паркинсона, ВИЧ, лучевую терапию, неврологические расстройства, в том числе церебральный паралич [3].

Быстрорастворимые оральные пленки представляют собой очень тонкую пленку площадью 5–20 см², которую пациент может помещать на язык или слизистую в ротовой полости. Смачиваясь слюной, пленка быстро гидратируется и прилипает к месту нанесения. Быстрорастворимые оральные пленки были разработаны на основе технологии трансдермального пластыря [4].

Преимущества быстрорастворимых оральных пленок:

- доступны в разных размерах и формах;
- характеризуются отличной мукоадгезией;
- быстро растворяются в течение нескольких минут во рту;
- не требуют воды для глотания;
- позволяют маскировать вкус;
- почти не оставляют остатка во рту;
- эффективны для обеспечения быстрого начала действия при внезапных эпизодах аллергического приступа или кашле, бронхитах, астмах;
- характеризуются повышенной биодоступностью, особенно в случаях, не растворимых и гидрофобных АФИ, из-за быстрого распада и растворения;
- повышают комплаенс пациента [4].

Основными недостатками оральных пленок является то, что в их состав не могут вводиться АФИ, которые являются нестабильными при pH полости рта, раздражают слизистую оболочку, имеют неприятный вкус, не могут вводиться АФИ в больших дозах, нуждаются в специальной упаковке с целью защиты от внешней среды [4,5].

ЛПП имеют ряд преимуществ перед другими ЛФ с точки зрения медицинского применения, а также технологических аспектов, которые приведены на рис. 1.1

Быстрое начало действия		Тонкая ЛПП растворяется быстрее, чем классические лекарственные формы (таблетки, капсулы), что актуально в случаях, когда требуется быстрое начало действия, например, в случае аллергического или астматического приступа;
Простота применения		Не требует специальных устройств или медицинского персонала;
Безопасность использования		При необходимости лекарственная плёнка может быть удалена в любой момент, что прекратит высвобождение АФИ;
Удобство применения		Возможность использования в любых ситуациях: длительные поездки, сон;
Возможность использования у сложных групп пациентов		Легкое введение и отсутствие риска удушья обеспечивает безопасность в педиатрии, гериатрии и психиатрии;
Пролонгирование действия АФИ		Обеспечивают плавный длительный профиль высвобождения или увеличение времени содержания лекарства в месте локализации ЛПП, что позволяет сократить количество приемов и повысить эффективность терапии;
Возможность коррекции дозы		При необходимости доза биологически активных веществ (БАР) может быть увеличена путем нанесения дополни-

тельной лекарственной пленки;	
Технологичность	 При получении не требуется сложного технологического оборудования или большого количества групп вспомогательных веществ;
Экономичность	 Использование лекарственных субстанций позволяет снизить необходимое количество в 100 (иногда – в 1000 раз) при сохранении терапевтического эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты – более доступными.

Рисунок 1.1. Преимущества лекарственных полимерных пленок

Тем не менее, ЛПП также свойственны некоторые недостатки. Основными недостатками оральных пленок является то, что в их состав нельзя вводить АФИ, которые нестабильны при рН полости рта, раздражают слизистую оболочку или имеют горький вкус, а также ограничения связаны с возможностью введения АФИ в высокой дозе в единицу препарата. Также одновременное сочетание более одного АФИ является очень сложной задачей в технологии пероральных пленок, поскольку как скорость растворения, так и время распада препятствуют одновременному введению препарата в некоторые виды пленок. Затруднения с получением высокой степени точности по количеству препарата в индивидуальной дозе пленки могут привести к терапевтической неточности при использовании пациентом. Приготовление препарата для пероральной пленки связано с проблемой, требующей избыточного времени для высыхания растворителей. Так, например, для полного высыхания при комнатной температуре требуется около суток, что заметно снижает скорость производства пленок. Также ЛПП обычно гигроскопичны по своей природе, что приводит к потере ряда показателей качества готового

продукта и микробной контаминации, поэтому для их длительного сохранения необходимо принять особые меры при производстве и хранении [6,7].

1.2. Классификация лекарственных полимерных пленок.

Существует много классификаций пленок, например по природе пленкообразующих носителей и АФИ, по характеру действия на организм, по конструктивным особенностям. Но основная классификация лекарственных пленок по месту их аппликации:

- дерматологические;
- стоматологические;
- сублингвальные;
- ректальные;
- вагинальные;
- интраназальные;
- офтальмологические;
- буккальные;
- оральные.

Наиболее распространены оральные, буккальные и стоматологические пленки. Оральные пленки – моно- или мультислойные пластины из соответствующих материалов, помещающих в полость рта, где они быстро растворяются или диспергируются после контакта со слюной. Обычно пленки для полости рта являются ультратонкими (50–150 μm) имея размер почтовой марки. После всасывания через слизистую полости рта препараты быстро поступают непосредственно в системное кровообращение, минуя желудочно-кишечный тракт, что обеспечивает высокую биодоступность. Буккальные пленки относятся к мукоадгезивным ЛС, представленным в форме моно- или мультислойных пластин, предназначенных для длительного пребывания на слизистой щек для системной абсорбции через слизистую в течение пролонгированного времени. Стоматологические пленки применяются путем аппликации на слизистую полости рта и пародонта для обезболивания при поражениях эпителиальных тканей [8].

Существует еще несколько классификаций полимерных пленок по разным признакам [9-11]:

1. По происхождению матричных пленкообразующих носителей:

- животного (коллаген, желатин, эластин, хитозан);
- растительного (альгинаты);
- микробного (агар-агар, декстрин);
- полусинтетического (метилцеллюлоза, Na-КМЦ, оксипропилетилцеллюлоза);
- синтетического (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды) происхождения [10-12].

2. По биологически активным веществам (БАР), которые используются:

- содержат в своем составе комплексные вытяжки из лекарственного растительного сырья (ЛРС) (настойки, экстракты, соки, растительные масла);
- содержат максимально очищенные суммы АФИ из лекарственного растительного сырья (флавоноиды; сангвиритрин - смесь бисульфата алкалоидов сангвинина и хелеритрина из маклеи мелкоплодной; алпизарин - ксантиновый гликозид мангиферин из скрюги альпийской) сальвин [9-11];

3. По характеру действия на организм:

- местная;
- резорбтивная.

5. По поведению в очаге патологии:

- биodeградируемые;
- биоэродируемые;
- требующие высвобождения [9-11].

6. По конструктивным особенностям:

- монослойные (монолитные);
- многослойные (бислойные) [9-11].

7. По числу лекарственных компонентов:

- однокомпонентные;
- многокомпонентны [9-11].

По дисперсологической характеристике лекарственные пленки можно отнести к дисперсным системам с условно жесткой дисперсионной средой и дисперсионной фазой [9-11].

Если рассматривать пленки с позиции механизма пролонгации, то их можно отнести к ЛФ поддерживающего действия. Такой механизм пролонгации приемлем, если речь идет, об антимикробных препаратах. В то же время для ЛПП тонизирующего, стимулирующего действия более приемлем механизм повторного действия [9-11].

1.3. Способы получения полимерных лекарственных пленок.

Наиболее распространенным способом изготовления пленок является литье из растворителя и экструзия горячего расплава. Однако за последние несколько лет развился такой инновационный способ получения ЛПП, как струйная печать [11]. Ниже подробно описаны различные методы, используемые для производства ЛТП.

Литье из растворителя. Среди методов производства пленки из растворителя используется чаще, главным образом благодаря простому процессу производства и низкой стоимости обработки [11-14]. Процедура изготовления тонких пленок методом литья из растворителя состоит из следующих основных этапов:

1. Приготовление пленкообразователя;
2. Введение АФИ и вспомогательных веществ;
3. Деаэрация раствора;
4. Разлив раствора в формы;
5. Удаление растворителя;
6. Формирование готового продукта [11-14].

На стадии 1 и 2 необходимо учитывать реологические свойства полимерной смеси, поскольку они влияют на скорость высыхания, толщину плёнки, морфологию, а также однородность содержания плёнок. Процесс смешения может повлечь за собой появление пузырьков воздуха в жидкости; следовательно, стадия 3, деаэрация, является необходимым условием получения

однородного продукта. После выливания раствора в подходящую подложку (стадия 4) его оставляют для сушки, чтобы растворитель испарился при определенных условиях (стадия 5), в результате чего остается полимерная пленка с препаратом. После полного высыхания пленки ее нарезают в соответствующую форму и размер в зависимости от необходимой дозировки сформированной ленты (стадия 6). В большинстве случаев полосы сворачиваются в рулон и сохраняются в течение определенного времени перед разрезанием, что в промышленности известно как рулонный состав. Однако пленка не должна слишком долго храниться, поскольку может повредиться. Если есть возможность, ее следует разрезать и упаковать сразу после подготовки, чтобы сохранить стабильность. Пленка, полученная методом литья из растворителя, имеет много преимуществ, однако этот процесс имеет и некоторые ограничения и недостатки. Например, пленка может быть хрупкой при хранении, что обусловлено уменьшением процента удлинения из-за испарения или потери остаточного растворителя в пленке со временем. Другим недостатком является использование органических растворителей. Их наличие представляет собой серьезную проблему, поскольку они создают опасность для здоровья и окружающей среды. Как следствие, во многих странах были приняты строгие правила ограничения использования органических растворителей [11-14].

Перевод производства пленок на производственный масштаб является одной из самых больших проблем, поскольку многие факторы, такие как нагревание, скорость смешения и температура могут привести к изменению качества, и последовательное получение пленок в коммерческих масштабах может быть невозможным [11]. Следовательно, следует приложить достаточно усилий для оптимизации различных технологических параметров, таких как скорость литья, время сушки и окончательная толщина высушенной полосы, что может повлиять на производство пленок в коммерческих масштабах. На рисунке 1.2. изображено оборудование, используемое для промышленного производства пленки на основе технологии литья из растворителя [11].

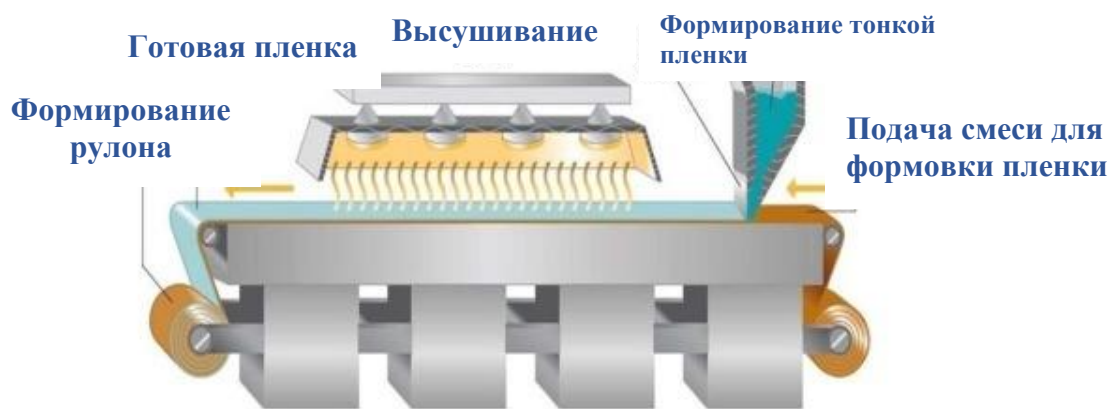


Рисунок 1.2. Промышленное производство пленки на основе литья из растворителя.

Метод экструзии горячего расплава— это универсальный метод, применяемый для производства гранул, таблеток, пеллет, а также ЛПП [11]. Это способ можно использовать в случаях, когда не требуется система органических растворителей. Экструзионный метод – это процесс формирования пленки из смеси полимеров, АФИ и вспомогательных веществ путем плавления всех компонентов. Затем нарезают пленку на части определенной формы и размеров [11]. В этом методе смесь фармацевтических ингредиентов расплавляют, затем загружают через отверстие (форму) для получения однородных матриц. Поскольку АФИ подвергаются воздействию высоких температур при введении в полимерную основу с полным отсутствием растворителей, этот метод не подходит для термолабильных АФИ. Стадии технологического процесса представлены в виде схемы на рис. 1.3 [11, 15].

Оборудование для процесса экструзии приведено на рис. 1.4. Экструзионная система состоит из бункера, экструдера, матрицы для пленки и ролика. Экструдер содержит один или два вращающихся шнека (вращающиеся одновременно или противоположно) внутри статического цилиндрического ствола [11, 15].

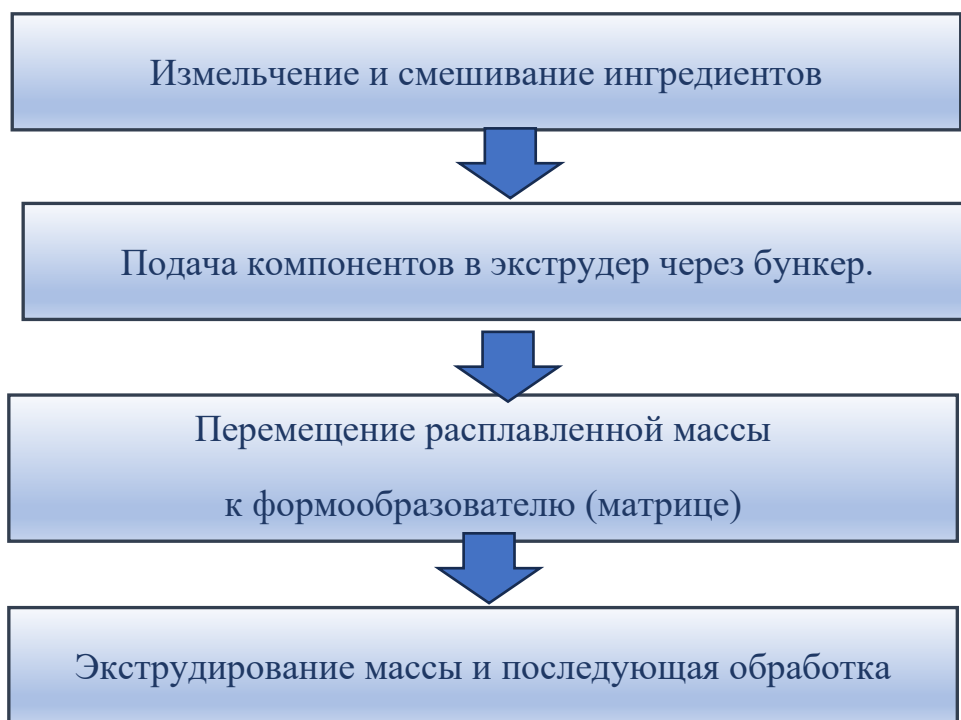


Рисунок 1.3. Стадии технологического процесса получения ЛПП методом экструзии



Рисунок 1.4. Экструзионная система горячего расплава для для получения ЛПП

Ствол часто изготавливают секциями, чтобы сократить время нахождения расплавленного материала. Разрезанная часть ствола соединена между собой болтами или зажимами. Подобным образом, концевая часть ствола соединена с матрицей концевой пластины, взаимозаменяемой в зависимости от необходимой формы экструдированных материалов [11, 15].

Преимуществом данного метода является изготовление лекарственного средства в форме твердой дисперсии или раствора, что может улучшить растворимость плохо растворимого лекарства. Однако при повышенной температуре существует высокая вероятность перекристаллизации АФИ в полимерной смеси при понижении температуры. Использование высоковязкого полимерного вещества или увеличение количества пластификатора может способствовать избежанию этой проблемы. Другой проблемой этого метода является «феномен разбухания матрицы», то есть увеличение поперечного сечения пленки после выброса из матрицы в зависимости от вязкоупругих характеристик полимеров [11, 15]. Это объясняется тем, что полимер выдерживает высокую энергию смешивания и высокую силу сдвига во время экструзии. Эту проблему можно предотвратить, замедлив скорость работы шнека или осторожно перемешивая расплавленную массу в течение длительного времени вместо растворения с высоким смещением в течение короткого времени. В отличие от литья из растворителя, этот метод позволяет не использовать органические растворители, следовательно, является более экологичным. Ствол часто изготавливают секциями, чтобы сократить время нахождения расплавленного материала. Разрезанная часть ствола соединена между собой болтами или зажимами. Подобным образом, концевая часть ствола соединена с матрицей концевой пластины, взаимозаменяемой в зависимости от необходимой формы экструдированных материалов [11, 15].

Приобретают популярность для получения ЛПП технологии печати с использованием 3D-принтеров. В будущем, такие технологии могут стать основой для производства индивидуальных лекарственных форм для конкретного пациента. Это может способствовать решению проблемы фармацевтической промышленности и аптек по обеспечению спроса на индивидуальную медицину. Технологии трехмерной печати все больше приобретают популярность из-за своего удобства и экономической эффективности. В фармацевтической промышленности технологии 3D-печати обычно применяются на практике для идентификации или маркировки лекарственных форм, в частности для оптимизации продукта, который можно легко идентифициро-

вать, и для предотвращения производства подделок. Примером использования струйных принтеров для получения ЛПП является нанесение слоев раствора из АФИ на полимерное основание [16, 17].

Независимо от различных типов техники печати, все они способствуют созданию ЛПП с более однородным распределением, точной дозировкой препарата по всей площади пленки, механическими свойствами и стабильностью готового продукта. Печать препарата является новейшим и перспективным способом получения ЛПП, который продолжает приобретать популярность и имеет несколько разновидностей, например струйную или флексографическую печать [16, 17].

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. ЛПП являются одной из новых, но перспективных для развития лекарственных форм, поскольку обеспечивает высокий комплаенс, быстрое наступления фармакологического эффекта либо возможность пролонгации высвобождения АФИ, удобство применения, возможность применения у особых групп пациентов и др.

2. Существует большое количество классификаций ЛПП, но основными из них являются разделение по месту применения, природе пленкообразующего агента и способу получения готового продукта.

3. Среди методов получения готовых ЛПП в производственных масштабах на данный момент используются метод литья из растворителя, экструзийный метод и технологии печати на 3D-принтерах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РАЗДЕЛ 2

ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Теоретическое обоснование выбора компонентов для ОПП

В состав ОПП можно вводить ЛВ, относящиеся к любому классу АФИ, которые подходят для введения перорально или через слизистую рта соответственно. По литературным данным, АФИ в пленки могут быть добавлены в количестве 5-25% от общей массы полимера. Перспективными для разработки быстрорастворимых пленок являются препараты, которые используются в педиатрии (противокашлевые, отхаркивающие, антиастматические), гериатрии (противоэпилептические, отхаркивающие), в лечении желудочно-кишечных заболеваний, тошноты (например, применяемые при цитостатической терапии) [8].

Для разработки оральных пленок используют такие АФИ, как хлорфенирамина малеат, бромфенирамина малеат, дексхлорфенирамин, трипролидина гидрохлорид, акривастин, азатадина малеат, лоратидин, фенилэфрина гидрохлорид, декстрометорфана гидрохлорид, кетфамотидин, омепразол, сальбутамола сульфат, парацетамол, мелоксикам, никотин, кофеин, дифенгидрамина гидрохлорид, псевдоэфедрин гидрохлорид [8].

Основным компонентом для получения ЛПП являются **полимеры**, которые используют в качестве носителей АФИ. В качестве пленкообразователей обычно используют гидрофильные полимеры, в частности производные полимеров целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрий (натрий КМЦ) различных марок, а также натрия альгинат, поливинилпирролидон (ПВП). Пленки не должны повреждаться при транспортировке или применении. Предел прочности на разрыв зависит от типа и количества используемого в пленке полимера [8, 11, 12].

Пластификаторы улучшают пленкообразующие свойства ЛПП, уменьшают температуру застывания полимера. Выбор пластификаторов зависит от совместимости с полимером, методов формирования пленки и природы растворителя. Одними из наиболее часто используемых пластификаторов являются глицерин, пропиленгликоль, низкомолекулярный ПЭГ, производные фталатов, такие как диметил-, диэтил- и дибутилфталат, трибутил-, триэтилцитрат, ацетил цитрат, триацетин и касторовое масло. Обычно пластификаторы используются в концентрации до 20% веса сухого полимера. Однако неправильное использование пластификатора может привести к растрескиванию пленки [8, 18]. При разработке состава ЛПП дицикломина использование пластификатора ПЭГ 400 улучшало физико-химические параметры пленки, в частности прочность при растяжении, пластичность, гибкость [8].

Подсластители являются важными компонентами пленок, предназначенных для применения в полости рта. Обычно подсластители используются в концентрации от 3 до 6%. В технологии плёнок используются натуральные и искусственные подсластители. Полиспирты, такие как сорбит, маннит, изомальт также могут быть использованы в составе пленок, поскольку они дополнительно обеспечивают хорошее ощущение в полости рта. Однако следует отметить, что введение природных сахаров в такие препараты обуславливает ограниченное их использование пациентами, которые находятся на диете или болеют сахарным диабетом. По этой причине приобрели популярность искусственные подсластители, в частности сахарин, цикламат, аспартам, ацесульфам-К, сукралоза, алитам и неотам [8].

Примером маскировки горького вкуса диклофенака натрия в пленках является использование комбинации ароматизаторов мяты и солодки с сукралозой. Добавление этой комбинации существенно не влияет на время распада (15-20 с) и скорость растворения пленки (около 5 мин) [8].

Вещества, стимулирующие слюноотделение вводят в состав быстрорастворимых пленок с целью увеличения скорости производства слюны, а следовательно, более быстрого распада пленки. В качестве стимуляторов

слюноотделения применяют лимонную, яблочную, молочную, аскорбиновую и винную кислоты. Эти вещества используют отдельно или в комбинации в количестве от 2 до 6% массы пленки [8].

Ароматизаторы очень важны для оральных лекарственных препаратов. Восприятие пациентом лекарственной формы также зависит от исходного аромата, который наблюдается в первые несколько секунд после использования, и вкуса препарата, остающегося в полости рта в течение 10 мин. Выбор аромата зависит от типа ЛВ, включенного в композицию. Исследовано, что население старшего возраста предпочитает запах мяты или апельсина. Молодое поколение лучше воспринимает вкус фруктов, малины и т.д. Ароматизаторы могут использоваться отдельно или в комбинации в количестве до 10%. Также в состав пленок могут вводить **красители** в количестве до 1% [8].

2.2. Объекты и методы исследования

Ингредиенты, их функциональное назначение, а также физико-химические свойства данных субстанций, которые учитывались при подборе состава описаны в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Свойства ингредиентов, которые были использованы при подборе состава ОПП

Ингредиент	Функциональное назначение	Свойства
Пуллулан	Пленкообразователь	E1204, полисахарид, полимер мальтотриозы, α—глюкан, без вкуса, хорошо растворяется в воде [19].
Желатин		Бесцветный или имеющий желтоватый оттенок порошок, частично гидролизированный белок коллаген, без вкуса и запаха. В холодной воде и разбавленных кислотах набухает

		[20].
ПЕГ-400	Пластификатор	Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость [21].
Бензоат натрия	Консервант	E211, белый порошок без запаха или с незначительным запахом бензальдегида, хорошо растворяется в воде [22].
Лимонная кислота		Кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимое в воде [23].
Сахарин	Подсластитель	E954, кристаллический порошок, плохо растворимый в воде [23].
Эритритол		E968, сладкие белые кристаллы без запаха, хорошо растворимые в воде [24].
Сукралоза		E955, белый порошок, хорошо растворяется в воде [25].
Маннитол		E421, бесцветные кристаллы, сладкие на вкус, хорошо растворим в воде [23].
Эфирное масло лимона	Ароматизатор	Прозрачная жидкость светло-желтого цвета с характерным ароматом [26].
Эфирное масло мандарина		Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета с характерным ароматом [26].
Эфирное масло грейпфрута		Прозрачная жидкость от желтого до коричнево-желтого цвета с характерным ароматом [26].
Эфирное масло		Прозрачная жидкость от желтого

апельсина		до оранжевого цвета с характерным ароматом [26].
Вода очищенная	Растворитель	Прозрачная жидкость [23].

Органолептические параметры вкуса и запаха экспериментальных образцов оральных пленок проводили по методике А.И. Тенцовой путем привлечения 10 добровольцев. Использовали числовую градацию от 1 до 5, где: 5 – очень приятный, а 1 наоборот – очень плохой. Из полученных данных выводили среднее арифметическое значение индекса вкуса и запаха.

Составы экспериментальных образцов были получены методом литья из растворителя, а готовый продукт оценивали по параметрам качества, описанным в литературе и ДФУ с использованием оборудования, указанного в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Параметры качества разрабатываемых образцов ОПП

Тест	Используемое оборудование
Однородность массы	Цифровые аналитические весы
Толщина пленки	Цифровой микрометр Freemans, модель ID-FDOM25
Содержание влаги	Сушильный шкаф, цифровые аналитические весы
Определение pH	pH-метр
Распадаемость	Качающаяся корзинка

Устойчивость к сворачиванию изучали путем многократного сворачивания образцов пленки вручную в одном месте, пока они не деформируются. Количество раз, когда образец пленки можно сложить в одной точке без растрескивания, представляет значение устойчивости к сворачиванию. Образцы

пленок, которые можно составить более 30 раз без трещин, являлись качественными и проходили данное испытание.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. В состав ОПП при использовании метода сольвентного литья кроме АФИ необходимо введения нескольких групп вспомогательных веществ: пленкообразователей, пластификаторов, коригентов органолептических свойств, консервантов, растворителей

2. Для ЛП, применяемых в ротовой полости важными являются органолептические характеристики, поэтому введение коригентов вкуса и запаха является обязательным, поскольку это позволит не только скрыть неприятный вкус АФИ, но и значительно повышает комплаенс.

3. В разделе приведены характеристики всех веществ, которые использовались при разработке ОПП и методология стандартизации готового продукта.

РАЗДЕЛ 3

ПОДБОР ВСПОМАГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОРАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ МЕТОДОМ ЛИТЬЯ РАСТВОРИТЕЛЯ

3.1. Разработка рецептуры оральной полимерной пленки

Пероральный путь является одним из наиболее часто используемых для введения твердых лекарственных форм, поскольку он удобен, экономичен и прост в применении, однако он может представлять собой ограничение в виде трудности глотания у некоторых групп пациентов [27]. Ородиспергируемые системы были разработаны для преодоления трудностей с глотанием, связанных с твердыми лекарственными формами, такими как таблетки и капсулы. Они набирают популярность благодаря своим преимуществам, таким как быстрая дезинтеграция и растворение, самостоятельный прием, не требующие жевания, запивания и т.д. [1] Они также быстро растворяются при соприкосновении со слюной, что способствует лучшему всасыванию лекарств [28]. Эта особая характеристика обеспечивает большую доступность, скорость наступления эффекта и эффективность препарата [28].

Одна из первых пероральных пленок была разработана компанией Pfizer под названием Listerine®™ и использовалась в качестве жидкости для полоскания для борьбы с неприятным запахом изо рта. В рецептуре этого типа пленки используются пленкообразующие полимеры, пластификаторы, различные лекарственные средства, подсластители, стимуляторы слюноотделения, ароматизаторы, красители, стабилизаторы, загустители, усилители проницаемости и разрыхлители [29]. Подсластители придают пленке сладкий вкус, а ароматизаторы — приятный запах. Ароматизаторы также используются для одновременной коррекции вкуса и запаха препаратов, а также для улучшения или маскировки запаха и неприятного вкуса некоторых лекарств [1].

В последнее время было предложено несколько новых лекарственных форм для слизистых оболочек, включая диспергируемые во рту пленки, таблетки и гели. Одним из преимуществ оральных пленок является улучшение

введения препаратов с различным фармакологическим действием. Исследования показывают, что ОПП, составленные из натуральных и биосовместимых полимеров, таких как камедь кешью и желлановая камедь, оказались приемлемыми для введения инсулина, поскольку при таком введении АФИ не подвергается метаболизму под действием пищеварительных соков [1]. Другие пленки на основе чистого желатина и бинарной смеси крахмала и желатина оказались жизнеспособными альтернативами при разработке ОП для высвобождения активных веществ в ротовой полости [30]. Изучалось включение местных анестетиков, таких как гидрохлориды пилокарпина и лидокаина, в гидрофильные полимерные пленки. С этой точки зрения мукоадгезивные пленки представляют собой неинвазивную альтернативу пероральным анестетикам с преимуществами снижения затрат, соблюдения пациентом режима лечения, простоты применения и снижения риска контаминации и интоксикации. Другое исследование продемонстрировало возможность получения ОП с гидрохлоридом дицикломина с целью повышения терапевтической эффективности, биодоступности и улучшения соблюдения пациентом режима лечения. Использование пластификатора полиэтиленгликоля (ПЭГ-400) привело к получению лучших пленок по оцениваемым физико-химическим параметрам. Аспартам использовался в качестве подсластителя, маскирующего горький вкус препарата. Помимо фармации, использование диспергируемых полимерных пленок изучалось в косметической сфере [1].

Чаще всего для получения составов составы ОПП используется процесс *casting* (литье с последующим испарением растворителя) [31]. Этот процесс включает смешивание полимера в растворе с подложкой с последующим испарением растворителя, что обеспечивает ориентацию молекул полимера, что приводит к образованию пленки [32]. В зависимости от толщины и размера пленки, образующейся после высыхания, определяется доза препарата или биоактивного вещества, которую можно вводить [33].

Существуют некоторые трудности в разработке ОП, например, большие дозы лекарств нелегко вводить в пленкообразователи, существует ряд технических ограничений, таких как необходимость стандартизации толщи-

ны пленки для обеспечения однородности дозы. Выбор типа упаковки также важен, так как ОП являются относительно хрупкими и требуют защиты от влаги и высоких температур, чтобы предотвратить их разрушение. Для горьких АФИ маскировка неприятного вкуса становится серьезной проблемой. Наиболее распространенные проблемы ОП связаны с их неустойчивостью в средах с высокой относительной влажностью, малыми дозами препарата, которые могут быть введены, в основном из-за их небольших размеров, небольшого веса и толщины. Лекарства, которые нестабильны при pH полости рта или могут раздражать слизистую оболочку полости рта, не должны быть приготовлены в такой системе [34].

Исходя из данных литературы наиболее часто используемыми группами вспомогательных веществ для получения оральных пленок являются группы, описанные на рисунке 3.1.

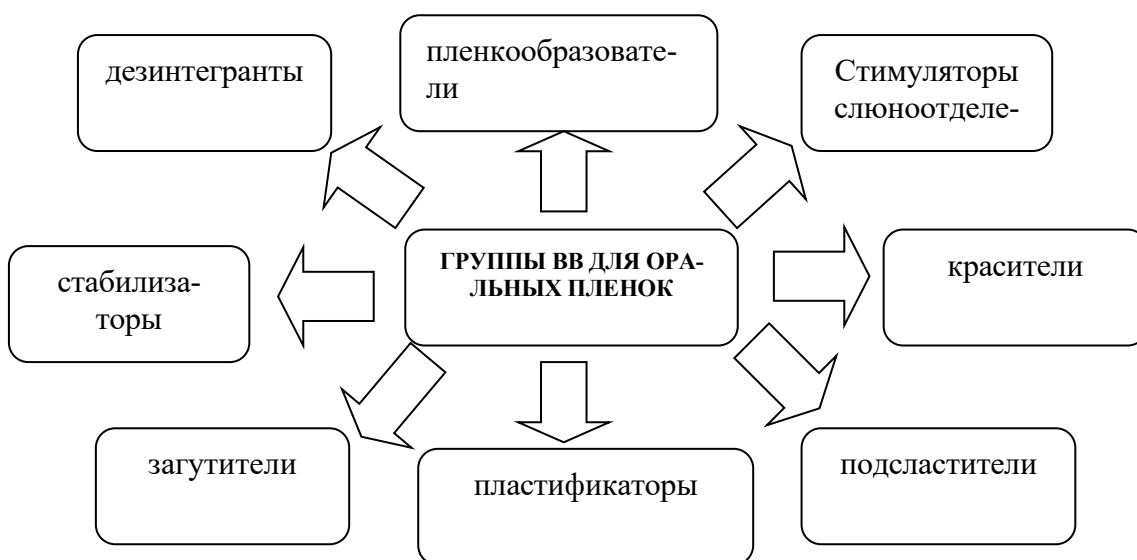


Рисунок 3.1. Группы основных вспомогательных веществ используемых для получения оральных пленок.

Данная работа посвящена разработке и оценке органолептических и физико-химических свойств модельных образцов оральной диспергируемой пленки с различными группами корригентов вкуса и запаха с перспективой их использования в качестве носителя АФИ для всасывания в полости рта.

Начало работы было посвящено выбору полимера пленкообразователя. Нами было выбрано 2 вида полимера природного происхождения, а именно пуллулан и желатин. Также в состав был введен часто используемый пластификатор ПЕГ-400 в разных концентрациях по отношению к общей массе готового продукта. Количество ингредиентов рассчитывалось на 100, 0 г готовой массы. Растворителем для изготовления модельных образцов выступала вода очищенная, так как оба полимера хорошо в ней растворимы, образуют вязкие растворы и после высыхания образуют пленку. Также во все образцы добавлен консервант бензоат натрия и лимонная кислота, так как оба полимера-носителя являются соединениями природного происхождения, поэтому склонны к микробной контаминации. В таблице 3.1 приведены составы 6-ти модельных образцов

Таблица 3.1

Составы модельных образцов оральной пленки

	Ингредиент, %	Номер образца					
		1	2	3	4	5	6
1	Пуллулан	-	-	-	89	79	69
2	Желатин	89	79	69	-	-	-
3	ПЕГ 400	10	20	30	10	20	30
4	Бензоат натрия	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
5	Лимонна кислота	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
6	Вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Каждого образца было изготовлено по 100,0 г. Процесс производства в лабораторных условиях включал 7 этапов:

- Фаза 1 Взвешивание каждого компонента для приготовления пленкообразователя, отмеривание растворителя, диспергирование, гомогенизация и последующее выдерживание для обеспечения дегазации
- Фаза 2 Взвешивание пластификатора, консервантов, их растворение в воде, гомогенизация

- Фаза 3 Объединение двух ранее приготовленных растворов, гомогенизация, отстаивание, дегазация
- Фаза 4 Нанесение смеси на стеклянную пластину и равномерное распределение
- Фаза 5 Сушка в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха при 30°C в течение 8 часов
- Фаза 6 Формирование пленки размером 2*2 с помощью ножа
- Фаза 7 Упаковка пленки в герметичную емкость, разделяя каждую единицу пергаментной бумагой и добавлением для хранения пакетика с силикагелем.

После получения пленок их проанализировали по таким характеристикам как внешний вид, цвет, запах, вкус, pH, время распада, средний вес, размер, прочность.

Визуально полученные пленки были однородными, прозрачными, без повреждений, сплошными без каких-либо включений или пузырьков. Полные результаты исследований параметров качества полученных образцов приведены в таблице 3.2. Все образцы показали похожие результаты таких параметров как внешний вид, однородность массы, толщина, влагосодержание, pH и прочность. Однако решающим в данной ситуации для выбора оптимального носителя для ОПП стали результаты теста Распадаемость, проведенного согласно статье ГФУ для твердых дозированных форм. В качестве среды для имитации слюны использовали фосфатно-солевой буфер (pH 6,8). Образцы помещали в 50 мл фосфатного буферного раствора при 37°C и перемешивали. Время распада определяли как время (мин), необходимое для полного распада пленки. Для обеспечения высокой скорости наступления фармакологического эффекта пленки должны быстро распадаться в ротовой полости. Оказалось, что пленки, полученные на основе желатина, имели результаты времени распада, которые были близки либо граничили с верхним пределом нормы для пероральных лекарственных форм, а именно к времени 15 мин. Это недопустимо для оральной диспергируемой пленки.

Поэтому оптимальным полимером-носителем был определен пуллулан. Интересно отметить, что пуллулан является хорошо растворимым в воде полисахаридом, способным образовывать пленки со значительной механической прочностью, биоразлагаемым и безопасным [19].

Что касается влияния пластификатора на пластичность, эластичность и прочность пленки, то все образцы с разным содержанием ПГ-400 показали похожие результаты. Из трех представленных составов для дальнейших исследований был выбран образец №5 с содержанием пуллулана 79% и ПЕГ400 – 20%.

Таблица 3.2

Результаты испытаний ОПП

Показатель	Составы модельных образцов					
	1	2	3	4	5	6
Гладкость	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Цвет	Желтоватый	Желтоватый	Желтоватый	Желтоватый	Желтоватый	Желтоватый
Прозрачность	+	+	+	+	+	+
Вес, г	0,038±0,21	0,045±0,41	0,042±0,29	0,043±0,29	0,044±0,29	0,038±0,21
Толщина, см	0,088±0,15	0,190±0,02	0,205±0,1	0,201±0,02	0,230±0,08	0,201±0,02
Влага %	5,2±6,8	7,0±5,2	9,0±11,3	4,0±11,3	3,0±11,3	3,8±8,2
pH	6,60 ± 0,07	6,9± 0,24	6,7 ± 0,04	6,8 ± 0,10	6,5± 0,04	6,7± 0,02
Прочность	+	+	+	+	+	+
Распадаение	12,4	14,2	14,5	5,2	4,6	4,9

Очень важным фактором для повышения комплаенса пациентов являются органолептические характеристики лекарственной формы, которая

предназначена для применения в ротовой полости. По визуальным характеристикам наши пленки имеют хорошие показатели – гладкие, однородные, прозрачные, с приятным желтоватым оттенком. Но с учетом того, что этот вид носителей предназначен для введения различных видов АФИ есть необходимость выбора мы направили исследования в сторону подбора корригентов вкуса и запаха.

Корригенты органолептических характеристик представляет собой натуральные или искусственные вещества, которые добавляют в рецептуру для придания или усиления вкуса и аромата, а подсластители придают препарату сладкий вкус. Использование подсластителей и ароматизаторов имеет принципиальное значение для улучшения вкусовых качеств, поскольку они обычно помогают замаскировать неприятный вкус продукта. Поиск новых вкусов – одно из направлений развития продуктов для орального применения [1].

Для определения вкуса было выбрано несколько видов подсластителей. Причем основным критерием выбора была возможность использования подсластителя, разрешенного для применения пациентам с сахарным диабетом, так как нами разрабатывается основа для ОПП с перспективой введения в нее АФИ различных фармакологических групп, применяемых у больных разных возрастов и с большой вероятностью наличия хронических заболеваний. Поэтому мы выбрали такие продукты как: сахарин, эритритол, сукралоза и маннитол. Каждый образец полученной ОПП помещали под язык. После эксперимента вкус классифицировали по следующим критериям: нормальный (Н); немного измененный (НИ); измененный (И), сильно измененный (СИ) (табл. 3.3).

С точки зрения технологических аспектов и влияния на органолептические свойства пленок были сделаны выводы, что наиболее подходящим для оральной пленки будет введение сукралозы, которая не меняет цвет и прозрачность пленки, в средней степени добавляет сладости по сравнению с другими сахарозаменителями при использовании в заявленном количестве. По-

этому было решено в качестве подсластителя ввести сукралозу в количестве 3%.

Таблица 3.3

Оценка влияния на вкусовые характеристики ОПП подсластителей

Ингредиент	Критерий изменения вкуса	Примечания
Сахарин	СИ	Металлический привкус
Эритритол	Н	Нужно добавлять больше, чтоб добиться приятного сладкого вкуса
Сукралоза	И	Приятный сладкий вкус без приторности
Маннитол	И	Придает ПП желтоватый оттенок

Также для коррекции запаха использовали натуральные ароматизаторы с цитрусовыми ароматами:

- ❖ эфирное масло сицилийского лимона,
- ❖ эфирное масло мандарина,
- ❖ эфирное масло грейпфрута,
- ❖ эфирное масло апельсина.

Эти ингредиенты добавляли в количестве 0,5%. После получения смеси всех ингредиентов в одной емкости и частичного ее охлаждения с последующим разлитием в формы. Сушку проводили с учетом того, что в составе летучие эфирные масла, при температуре не более 30°C.

Ароматизаторы очень важны при производстве пероральных фармацевтических форм и обладают свойством усиливать не только аромат, но и вкус. Как правило, важно использовать специальные корректирующие средства или методы маскировки запаха и вкуса, чтобы сделать препарат приятным на вкус и повысить соблюдение пациентом режима лечения. Выбор ароматизатора или ароматизатора должен соответствовать характеристикам

продукта [28]. Эти эфирные масла входят в число самых продаваемых цитрусовых композиций (смесей) в мире для косметической, фармацевтической, пищевой промышленности и производства напитков [1]. Оценку характеристик пленок после введения ароматизаторов проводили по методике Тенцовой.

Таблица 3.4

**Оценка органолептических характеристик ОПП
по методике Тенцовой**

Образец	Вид ароматизатора	Оценка основного вкуса и запаха
1	Без ароматизаторов	0,9 ±0,35
2	Масло лимона сицилийского	4,1±0,43
3	Масло грейпфрута	3,1±0,11
4	Масло мандарина	4,8±0,19
5	Масло апельсина	3,6±0,64

Результаты (табл.3.4) показали, что добавление ароматизаторов значительно улучшает органолептические характеристики пленок. А среди представленных ингредиентов максимальное количество баллов получили масло мандарина и сицилийского лимона. Из двух вариантов нами было выбрано масло мандарина, которое мы в количестве 0,5% ввели в пленки для орального применения.

3.2. Изучение условий хранения оральной полимерной пленки

Важным этапом исследований при разработке любого ЛП является изучение условий хранения и подбор оптимальной упаковки. В нашей работе этому удалось особое внимание так как ОПП имеют свойство поглощать влагу из окружающей среды, что может привести не только к микробной контаминации, но и значительным изменениям внешнего вида и органолептических характеристик, ввиду того, что в состав введено эфирное масло

Полученные пленки подвергались испытаниям на стабильность при различных условиях хранения:

- ❖ в термостате при $40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$;
- ❖ в холодильник при $5^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$;
- ❖ При комнатной температуре в защищенном от света месте ($25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$);
- ❖ При комнатной температуре при прямом воздействии солнечных лучей ($25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$).

При этом оценивались pH; средний вес; распадение; вкус, запах и внешний вид. Отбор проб проводили каждые 7 дней в течение 35 дней.

В начале исследований образцы имели характерный запах мандарина и сладкий приятный вкус. Средняя масса 20 единиц размером $2,0 * 2,0$ см составила $0,1156\pm 0,0030$ г, время дезинтеграции менее 5 минут в условиях фосфатного буфера при 37°C .

Не наблюдалось значительных изменений свойств у образцов, хранившихся при комнатной температуре без воздействия прямых солнечных лучей в течение 14 дней. Однако при проведении измерения содержания влаги было обнаружено незначительное изменение ее содержания, что свидетельствует о необходимости подбора герметичной индивидуальной упаковки для готового препарата (рис. 3.2).

Для образцов, хранившихся при высокой температуре $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и при пониженной $5^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (в холодильнике), важные изменения наблюдались начиная с 7го дня. Пленки при температуре $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, сильно меняли характеристики вкуса, запаха и внешний вид. Они становились жесткими сухими, негибкими и хрупкими, что также ухудшало показатели других тестов. Образцы, хранившиеся в холодильнике, также изменяли свои свойства - приобретали желеобразный вид, были липкими, что было результатом значительного водопоглощения. Такие изменения очень ухудшали органолептические свойства образцов и другие физические параметры.

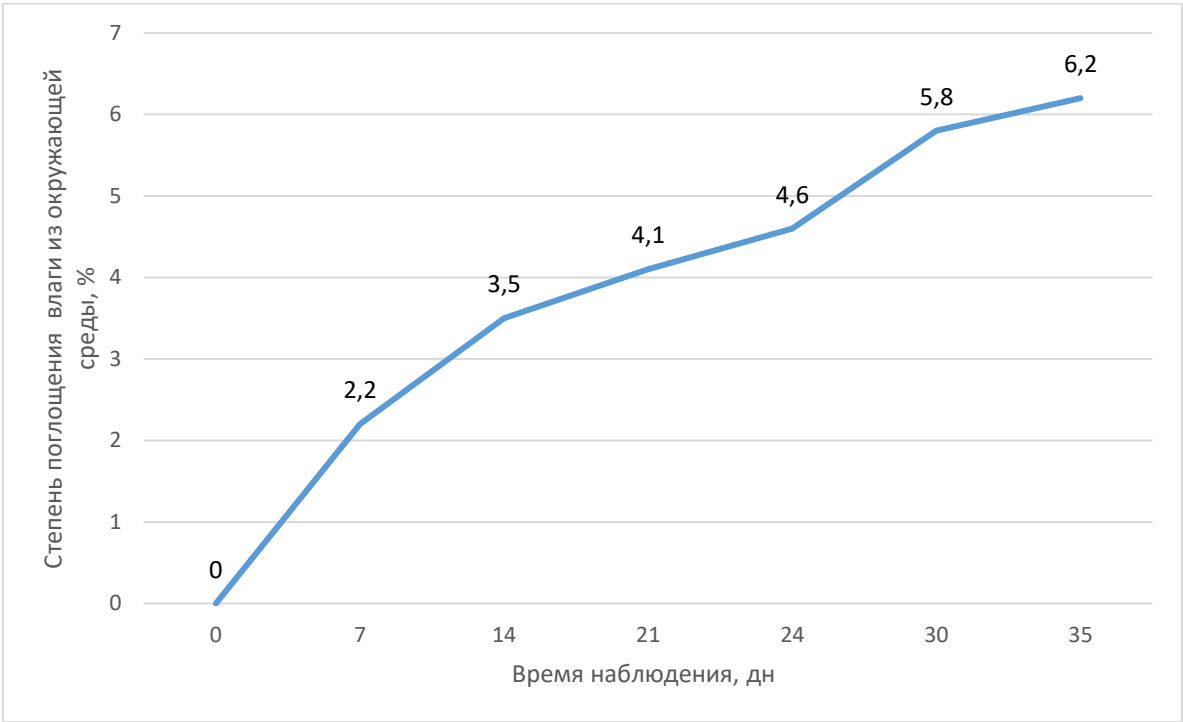


Рисунок 3.2. Кинетика влагопоглощения ОПП, хранившейся при комнатной температуре без воздействия солнечных лучей

Пленки, которые хранились при комнатной температуре при воздействии прямых солнечных лучей показали изменение запаха, внешнего вида и уменьшение содержания влаги, что повлекло за собой изменения прочности и пластичности продукта.

Полученные результаты показывают, что условия хранения и тип упаковки являются важными факторами, которые необходимо учитывать при разработке пленок. Нами предложено хранение готового продукта при комнатной температуре без воздействия солнечных лучей в индивидуальной герметичной упаковке.

3.3. Разработка технологии получения модельных образцов оральной пленки и контроль качества готового продукта

Для получения модельных образцов оральной пленки с перспективой ее использования в качестве носителя АФИ различной природы был использован наиболее простой метод получения – литья из растворителя. Последовательность этапов технологического процесса описаны в схеме (рис 3.3).

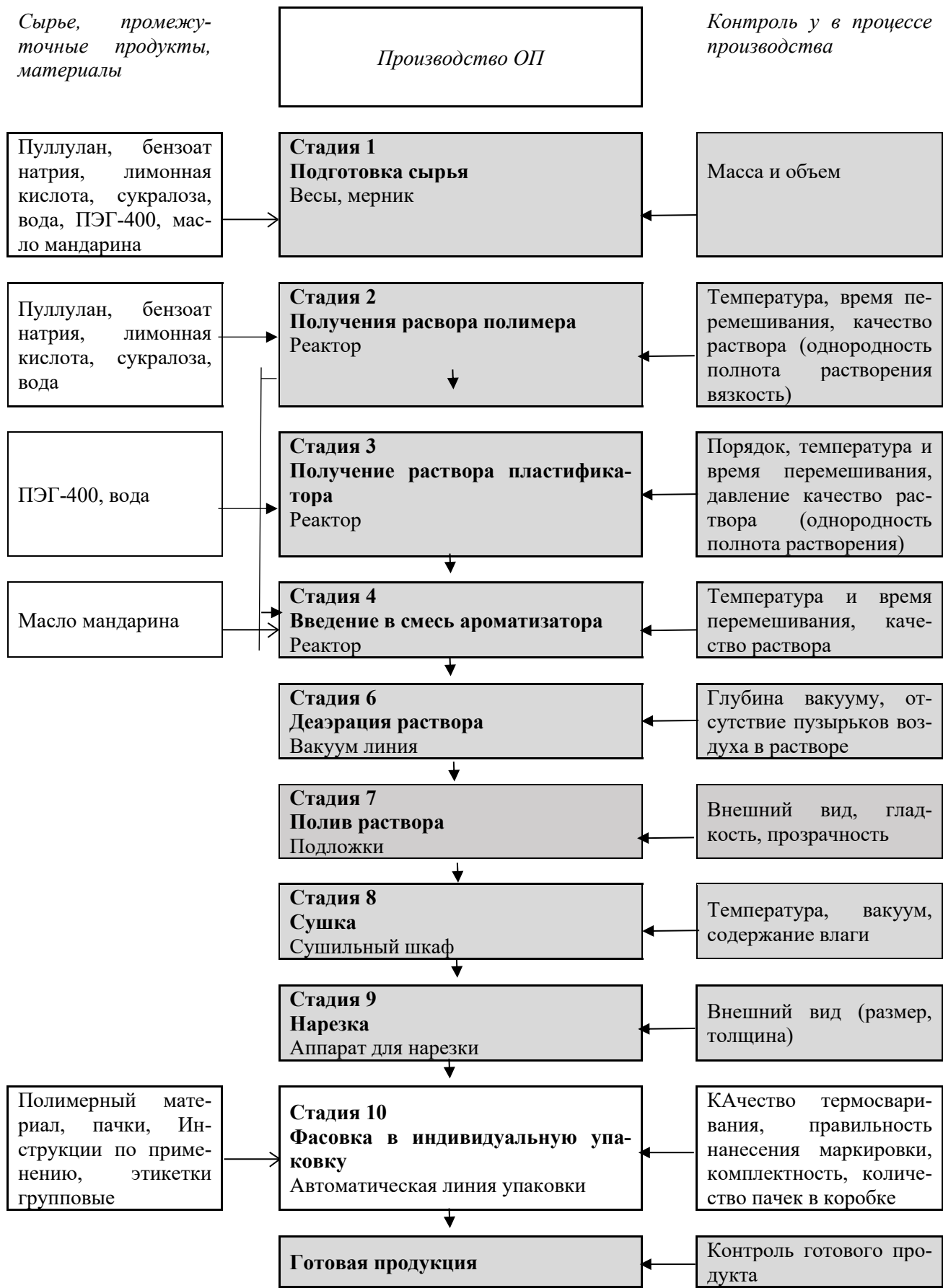


Рисунок 3.3. Технология промышленного получения оральных пленок

Промышленная технология состоит из получения 2х растворов (№1 пленкообразователя, консервантов, подсластителя и №2 пластификатора) с последующим их объединением, частичным охлаждением и добавлением к полученному вязкому раствору эфирного масла мандарина. Далее полученный раствор проходит удаление пузырьков воздуха и разливается на подложки (для формообразования). Для удаления формы помещаются в сушильное оборудование и после удаления влаги нарезаются на пленки размером 2*2 см. После получения готового продукта проводят его стандартизацию. а контроля и результаты испытания качества полученных пленок показаны в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Контроль качества, полученных моделей ОПП

Показатель	Характеристика	Соответствие серии
Цвет	Равномерный желтоватый	Соответствует
Поверхность	Гладкая, однородная, без трещин и пузырьков воздуха	Соответствует
Прозрачность	Прозрачная	Соответствует
Вес, г	0,041± 0,29	Соответствует
Толщина, см	0,201±0,02	Соответствует
Содержание влаги, %	4,0±11,3	Соответствует
pH	6,5-7,5	Соответствует
Стойкость к сворачиванию	Отсутствие повреждений после 30 сгибаний	Соответствует
Распадаемость, мин	Не больше 15 минут	Соответствует

Готовая продукция, согласно результата контроля качества, соответствует требованиям к такой лекарственной форме как пленки оральные, а технология получения является простой, воспроизводимой и продуктивной.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Описаны основные группы вспомогательных веществ необходимые для получения лекарственной формы оральные пленки, а также изучены их свойства и функциональное назначение.
2. Среди ассортимента пленкообразователей, необходимых для формирования основы оральных пленок был выбран пуллулан.
3. В качестве растворителя для обеспечения получения пленок методом сольвентного литья выбрали воду, так как все компоненты в ней хорошо растворимы.
4. Описаны важность органолептических показателей для оральной лекарственной формы и предложено ввести в состав пленки подсластители и ароматизаторы, в качестве которых были выбраны сукралоза и эфирное масло мандарина.
5. Обосновано введение консервантов в состав оральной пленки и среди них выбраны бензоат натрия и лимонная кислота.
6. Предложена технология получения пленок методом литья из растворителя и описана методика получения продукта как в лабораторных условиях для использования в малосерийном производстве, так и в промышленных масштабах.
7. Предложены методики контроля качества готового продукта оральной полимерной пленки.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ актуальности разработки препаратов в виде полимерных пленок показал, что данная лекарственная форма имеет ряд преимуществ, благодаря которым обеспечивает высокий комплаенс и способствует улучшению биофармацевтических характеристик уже существующих препаратов.
2. В работе рассмотрены различные классификации полимерных пленок, а также способы их получения, которые существуют на данном этапе развития науки.
3. Детальный анализ вспомогательных веществ, применяемых для получения ОПП, показал, что помимо основных пленкообразующих компонентов необходимо введение пластификаторов, консервантов и корригентов вкуса и запаха.
4. Предложен состав ОПП в который входят пуллулан, ПЕГ-400, сукралоза, бензоат натрия, лимонная кислота и эфирное масло мандарина.
5. Предложена технология получения ОПП с использованием приема литья из растворителя, которая характеризуется простотой и высокой продуктивностью.
6. Качество готового продукта оценивали по показателям: внешний вид, органолептические характеристики, масса, толщина, содержание влаги, стойкость к сворачиванию, рН, скорость распада ОПП.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Characterization of orodispersible films formulated with natural flavors. URL: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/health/orodispersible-films> (Date of access: 13.05.2024).
2. Sastry S. V., Nyshadham J. R., Fix J. A. Recent technological advances in oral drug delivery. *Pharm. Sci. Technol. Today*. 2000. Vol. 3. P.138–145.
3. Orally fast dissolving films : innovations in formulation and technology / B. Bhupinder et al. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2011. Vol. 9. P. 50–57.
4. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження швидко-розчинних оральних плівок / М. Б. Демчук та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 2. С. 113-119.
5. Heer D. G., Aggarwal S. L., Kumar H. Recent trends of fast dissolving drug delivery system – an overview of formulation technology. *Pharmacophore*. 2013. Vol. 4 (1). P. 1–9.
6. Thin films as an emerging platform for drug delivery / S. Karkia et al. *Asian J. Pharmac. Sci.* 2016. Vol. 11, Iss. 5. P. 559–574.
7. Kathpalia H., Patil A. Formulation and evaluation of orally disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride. *Indian J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 79 (2). P. 204–211.
8. Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Маланчук Н. В. Порівняльні дослідження асортименту лікарських плівок, що представлені на фармацевтичних ринках України, США та Польщі. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 1. С. 12-19.
9. Класифікація та характеристика лікарських плівок / І. С. Гриновець та ін. *Журн. АМН України*. 2013. Т. 19, № 2. С. 24-35.
10. Стоматологічні лікарські плівки. *Фармацевтична енциклопедія* / гол. ред. ради В. П. Черних. Київ : Моріон, 2010. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/6650/stomatologichni-likarski-plivki> (дата звернення: 12.05.2024).
11. Films for Wound Healing Fabricated Using a Solvent Casting Technique / F. V. Borbolla-Jiménez at al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 1914-1927.

12. Thin films as an emerging platform for drug delivery / S. Karki et al. *Asian journal of pharmaceutical science*. 2016. Vol. 11. P. 559–574.
13. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms / E. Russo et al. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2015. Vol. 32. P. 113–125.
14. Verma S., Kumar N., Sharma P. K. Buccal film : an advance technology for oral drug delivery. *Adv Biol Res*. 2018. Vol. 8. P. 260–267.
15. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films / A. Q. J. Low et al. *Int J Pharm*. 2013. Vol. 455. P. 138–147.
16. Oral films: current status and future perspectives : I - Galenical development and quality attributes / A. F. Borges et al. *J Control Release*. 2015. Vol. 206. P. 1–19.
17. Preis M., Breitzkreutz J., Sandler N. Perspective : concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int J Pharm*. 2015. Vol. 494. P. 578–584.
18. Keshari A. Fast dissolving oral film : a novel and innovative drug delivery system. *J. of Pharm. Sci. and Res*. 2014. Vol. 5 (3). P. 92–95.
19. Lochhead R. Y. The Use of Polymers in Cosmetic Products. *Cosmetic Science and Technology : Theoretical Principles and Applications*. Edinburgh : Elsevier, 2017. P. 178-180.
20. Желатин. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1625/zhelatin> (дата звернення 13.05.2024).
21. Поліетиленгліколь - 400. Фізичні та хімічні властивості. *Super-Agronom.com*. URL: <https://superagronom.com/substance/polietilenglikol-400-id17949> (дата звернення: 13.05.2024).
22. Olmo del A., Calzada J. , Nuñez M. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. *Taylir & Francis Online*. 2017. Vol. 57 (14). P. 3084–3103.
23. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада : В. П. Черних, І. М. Перцев ; ред.–упоряд. : С. В. Андруще-

нко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

24. Boesten D. M. Health effects of erythritol. *Nutrafoods*. 2015. Vol. 14 (3). P. 3–9.

25. From Sugar to Splenda. Luxembourg : Springer, 2012. 216 p. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-22781-3> (Date of access: 13.05.2024).

26. UNITORG COMPANY. URL: <https://unitorgcompany.com.ua/shop/> (Date of access: 13.05.2024).

27. Couto R. O. Desenvolvimento de filmes mucoadesivos para liberação de fármacos anestésicos na cavidade bucal. Ribeirao Preto, 2015. 92 p. URL: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-01072015-093348/publico/Tese_Completa_corrigida.pdf (Date of access: 13.05.2024).

28. Orlu M. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug delivery*. 2017. Vol. 24, № 1. P. 1243-1248.

29. Bala R., Khanna S., Pawar P., Arora S. Orally dissolving strips : A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig*. 2013. Vol. 3, № 2. P. 67.

30. Pereira J. F., Marim B. M., Mali S. Desenvolvimento de filmes orodispersíveis biopoliméricos à base de amido, goma xantana e gelatina. *Iniciação Científica Cesumar*. 2019. Vol. 21, № 1. P. 61-70.

31. Resta V. G., Mali S. Efeito de sacarose e glicerol como plastificantes em filmes orodispersíveis de amido e gelatina. *Iniciação Científica Cesumar*. 2019. Vol. 21, № 1. P. 15-25.

32. Characterization of gelatin/zein films fabricated by electrospinning vs solvent casting / L. Deng et al. *Food Hydrocolloids*. 2018. Vol. 74. P. 324-332.

33. Poly (methyl methacrylate) salt as lm forming material to design orodispersible lms / U. M. Musazzi et al. *Eur J Pharm Sci*. 2018. Vol. 115. P. 37-42.

34. Keshari A., Kumar Sharma P., Parvez N. Fast dissolving oral films : an innovative drug delivery system. *Structure*. 2014. Vol. 20. № 70. P. 50–58.

