

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ

Голованенко А. Л., Смирнова М. М., Алексеева И. В., Блинова О. А.

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2) perm@pfa.ru

На кафедре фармацевтической технологии ПГФА существует отдельное научное направление по созданию и изучению пленок лекарственных как лекарственной формы. В результате проведенных многочисленных исследований разработаны и предложены для внедрения в медицинскую практику пленки лекарственные, различного состава и фармакологического действия. При разработке принципов создания пленок расширен перечень показателей, определяемых у данной лекарственной формы. Предложено при разработке и стандартизации пленок определять технологические параметры, так как они отражают функциональную пригодность данной лекарственной формы.

Ключевые слова: пленки лекарственные, стандартизация, показатели качества, нормативная документация.

MAIN APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF MEDICINAL FILMS

Golovanenko A. L., Smirnova M. M., Alexeeva I. V., Blinova O. A.

Perm state pharmaceutical academy, Perm, Russia, (614990, Perm, Polevaya str., 2) perm@pfa.ru

On the chair of pharmaceutical technology of the PSPA there is a special research line for the creation and study of medicinal films as a drug dosage form. As a result of numerous investigations medical films of different composition and pharmacological action were developed and proposed for introduction into medical practice. During the development of the principles for creation of medicinal films, medical-pharmaceutical requirements were formulated and list of indicators defined in this dosage form was expanded. It was proposed in the development and standardization of the medicinal films to define the technological parameters because they represent the functional suitability of this dosage form.

Key words: medicinal films, standardization, indicators of quality, regulatory documents.

Перспективным направлением отечественной научно-практической фармации является создание аппликационных лекарственных форм на основе полимеров синтетического и природного происхождения – плёнок лекарственных (ПЛ). По характеру воздействия на организм пленки лекарственные могут быть общего (орального, ректального, трансдермального, внутрисосудистого) и локального действия (внутриглазные, интравагинальные, для нанесения на кожные и раневые поверхности, слизистую оболочку полости рта (СОПР)).

На кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) существует отдельное научное направление по созданию и изучению пленок лекарственных как лекарственной формы.

В результате проведенных многочисленных исследований разработаны и предложены для внедрения в медицинскую практику ПЛ большого ассортимента, среди которых: анестезирующие ПЛ с тримекаином, «Анилгек» (анилокаин + хлоргексидинабиглюконат), «Анилдиокс» (анилокаин + диоксидин); реминерализующие (кальция хлорид + калия фосфат дву-

замещенный + натрия фторид + хлоргексидинабиглюконат); иммуномодулирующие, стимулирующие функцию ЦНС, основной обмен, антистрессовые (жень-шень, левзея, элеутерококк, лимонник); успокаивающие (валериана, пустырник); противовоспалительные, антисептические, вяжущие, антиаллергические (тысячелистник, лапчатка, ромашка, чага, шалфей, подорожник, фиалка – «Фиадент», прополис – «Пропэкс», хлорофиллин натрия – «Крона», ромазулан, эраконд, мумие, аекол, солкосерил, экстракты «Полифит» и «Нормофит»); витаминизирующие (шиповник) [1, 2, 4, 5].

При разработке принципов создания ПЛ исходили из анализа литературных данных и результатов собственных экспериментальных исследований, а также сформулированных нами, медико-фармацевтических требований к ПЛ, которые следует рассматривать и как преимущества ПЛ перед традиционными аппликационными лекарственными формами:

точность дозирования и постоянство концентрации биологически активных веществ (БАВ) в течение продолжительного времени, при этом не проявляются или значительно ослабляются возможные побочные эффекты;

- конструктивная простота и технологические возможности выпуска;
- прочная фиксация к влажным и твердым тканям СОПР и раневых поверхностей, с сохранением их анатомо-физиологических свойств;
- прочная фиксация к влажным и твердым тканям слизистой оболочки полости рта и раневых поверхностей с сохранением анатомо-физиологических свойств кожи и СОПР;
- достаточная газопроницаемость для нормального протекания репаративных процессов;
- соблюдение гигиенической нормы рН слюнной жидкости;
- сохранение физико-химических параметров и концентрации лекарственных средств в течение двух лет;
- устранение болевого синдрома и ускорение эпителизации зон поражения;
- удобство при транспортировке и хранении;
- индивидуализация терапии с учетом наличия сопутствующих заболеваний пациентов и возможность использования в лечении различных возрастных групп без участия медицинского персонала в домашних, служебных, полевых, военно-полевых условиях;
- экономическая доступность.

В то же время, препятствием для внедрения ПЛ в медицинскую практику является отсутствие стандарта качества, определяемого общей фармакопейной статьей (ОФС) на пленки как лекарственную форму (ЛФ). О своевременности и целесообразности постановки данной проблемы свидетельствует значительный уровень исследований отечественных учёных по

разработке составов ПЛ различного назначения: Васильев Е. А., Хромов Г. Л., Майчук Ю.Ф., Зайков Г. Е., Лившиц В. С., Ерофеева Л. Н., Мизина П. Г. и др.

Первоначальные исследования по созданию нормативной документации проводились в 1990-е годы Государственным научно-исследовательским институтом по стандартизации и контролю ЛС МЗ СССР, Всесоюзным научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники МЗ СССР и Днепропетровским заводом медицинских изделий, в результате которых составлен проект ФС «Плѐнки полимерные лекарственные». Предлагаемая ФС содержала общие требования, предъявляемые к ПЛ: описание, средняя масса, растворимость, микробное число и количественное определение действующих веществ [6, 7].

На основании проведенных многочисленных исследований сотрудниками кафедры фармацевтической технологии ПГФА и анализа материалов ведущих зарубежных Фармакопей USP 24 и ВР 2001 значительно расширен перечень показателей, определяемых у ПЛ: описание, средняя масса, время растворения, время высвобождения, рН водного раствора, потеря в массе при высушивании, содержание ЛС, однородность дозирования, микробиологическая чистота, упаковка, маркировка, транспортирование и хранение.

Описание. Оценку внешнего вида ПЛ осуществляют при визуальном осмотре. ПЛ представляют собой однородные тонкие эластичные пластинки овальной, квадратной, прямоугольной формы, размеры которых обуславливаются областью применения, функциональным назначением и дозировкой препарата, а цвет – окраской полимера, вспомогательных и действующих веществ, а также условиями их изготовления.

Предлагаемые допуски на геометрические размеры ПЛ определяются техническими характеристиками используемого оборудования и приведены в частных статьях. Толщина плѐнки лекарственной определяет степень адгезии и равномерный контакт ЛС с тканями раневой поверхности и СОПР.

Испытания на **подлинность и посторонние примеси** проводят в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи.

Показатель **«Однородность массы»**. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм» (ОФС 42-0130-09). По приведенным методикам взвешивают 20 доз и рассчитывают среднюю массу. Масса каждой из этих 20 доз может отклоняться от средней массы на величину, не большую тех, которые указаны в таблицах по каждому виду ЛФ.

Таким образом, определение показателя «средняя масса» у ПЛ проводится в соответствии с требованиями, предъявляемыми к другим дозируемым ЛФ. Норма колебаний в массе отдельных доз $\pm 10 \%$, в соответствии с вышеуказанными требованиями фармакопеи.

Определение показателя «**Растворение**» обуславливается тем, что растворимость ПЛ служит одним из критериев функциональной пригодности, характеризует их способность полностью рассасываться в биожидкостях организма.

Процесс растворения ПЛ должен быть ограниченным во времени, тем самым обеспечивается постепенное высвобождение действующего вещества и поддерживается его постоянная концентрация в течение заданного срока. Время растворения плёнок зависит от выбранного полимера. Так, например, растворимость в воде производных целлюлозы различна и обусловлена степенью этерификации гидроксильных групп целлюлозы. Простые эфиры целлюлозы МЦ, Na-КМЦ легко растворимы в воде с образованием растворов с большой вязкостью. ПЛ на основе МЦ и Na-КМЦ через 3–5 минут набухают, превращаясь в рыхлые пластинки, а через 10–16 минут полностью растворяются в воде.

Показатель «**pH водного раствора**» позволяет прогнозировать раздражающее действие лекарственной формы. ПЛ соответственно должны иметь этот показатель близкий к pH раневого отделяемого, слюны, слезной жидкости, что составляет 6,5–7,2.

Потеря в массе при высушивании является критерием стабильности и микробиологической чистоты ПЛ при хранении. Её величина характеризует содержание влаги в данной ЛФ. Избыточная влага, содержащаяся в ПЛ, может явиться хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов, а это в свою очередь ведёт к дополнительному инфицированию места аппликации.

С целью предотвращения микробной обсеменённости и порчи ПЛ (слипания, отсыревания) в процессе хранения, показатель влажности должен быть достаточно низким.

Однородность дозирования. ПЛ должны удовлетворять требованиям ОФС «Однородность дозирования» (ОФС 42-0129-09), если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Испытание на **микробиологическую чистоту** проводится в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота» (ОФС 42-0067-07). Данный раздел является одним из важнейших и соответствует требованиям ряда зарубежных фармакопей и Компедиуммедикаменторум.

Расширение номенклатуры ЛС в виде дозированных форм требует совершенствования методов контроля качества. При этом важное место занимает разработка объективных, специфичных, быстрых и экономичных методов количественного определения действующих веществ дозированных ЛФ. В разделе «**Количественного определение**» обязательны допустимые отклонения в содержании ЛС в зависимости от дозировки: до 0,0001г \pm 20 %; до 0,001г \pm 15 %; до 0,01г \pm 10 % [33, 38], если нет других указаний в частных статьях.

Указанные допуски согласуются с требованиями, включёнными в уже утвержденными НД на плёнки глазные и антиангинальные (ВФС 42-1144-81, ФС 42-1713-ФС 42-1028-80 и др.).

Пленки лекарственные должны выпускаться в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности.

Хранение ПЛ предусматривается в сухом и, если необходимо, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

Немаловажное значение при разработке и стандартизации ПЛ отводится технологическим параметрам, так как они определяют функциональную пригодность данной ЛФ. К таким параметрам относятся паропроницаемость, механическая прочность на разрыв, степень набухания, время высвобождения.

Паропроницаемость свидетельствует о фибриллярности структуры пленки, ее порозности и степени аэрации нижележащих под пленкой тканей.

Механическая прочность показывает способность пленки противостоять разрушению под действием различных деформаций (растяжение, сжатие, изгиб).

Степень набухания показывает максимальное количество влаги, которое может поглотить образец пленки, в % к своей массе. Физический смысл этого показателя заключается в том, что высокая степень набухания (400–450 %) свидетельствует о способности пленок при нанесении на очаг поражения набухать, превращаясь в гель, переходящий в раствор.

Время высвобождения ЛС является одним из важнейших показателей для диффузионных пленок лекарственных с контролируемым высвобождением, позволяющим установить длительность терапевтического действия ЛФ.

Таким образом, в связи с расширяющимся ассортиментом ЛФ на основе полимеров, в частности в виде плёнок, и с постоянно накапливающимся экспериментальным материалом по их изучению, целесообразно разрабатывать НД с целью унификации требований и методов исследования их качества.

Список литературы

1. Алексеева И. В. Комплексные исследования с целью создания лекарственных форм для лечения раневых и воспалительных процессов на основе местноанестезирующего средства: дис. ... д-ра.фармац. наук / И. В. Алексеева. – Пермь, 2009. – 314 с.

2. Блинова О. А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных форм на основе сырья природного происхождения: дис. ... д-ра.фармац. наук / О. А. Блинова. – Пермь, 2009. – 319 с.

3. Голованенко А. Л. Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации стоматологических пленок анестезирующего действия: дис. ... канд. фармац. наук / А. Л. Голованенко. – Пермь, 2000. – 159 с.

4. Каграманова К. А., Кивман Г. Я. Проблемы микробиологической чистоты нестерильных лек. средств // Хим.-фармац. промышленность. – М., 1991. – № 3. – С. 25.

5. Смирнова М. М., Рюмина Т. Е. Изучение технологических, физико-химических и биофармацевтических параметров при выборе состава лекарственных пленок с настойкой пустырника // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: Мат. Российской науч.-практ. конф., посвященной 75-летию ПГФА. – Пермь: ПГФА, 2011. – С. 152-155.

6. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Харьков: РИЕГ, – 1996. – С. 780.

7. Триус Н. В., Чичиро В. Е. и др. Общие требования и показатели качества лекарственной формы-плёнки лекарственные / Сборник докладов, посвященный 20-летию создания ГНИИСКЛС МЗ СССР. – 1990. – Т. 1. – С. 60-61.

Рецензенты:

Солонина А. В., д. фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Пермь.

Белоногова В. Д., д. фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Пермь.