
БЫСТРОРАСТВОРИМЫЕ ПЛЕНКИ — ИННОВАЦИОННЫЙ СПОСОБ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.С. Егорова, М.Б. Сапожкова, Ю.А. Обидченко

Лаборатории промышленной фармацевтической технологии
Центр коллективного пользования (НОЦ)
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8/2, Москва, Россия, 117198

Р.А. Абрамович

Центр коллективного пользования (НОЦ)
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8/2, Москва, Россия, 117198

О.А. Семкина, М.А. Джавахян

Отдел фармацевтической технологии
ГНУ ВИЛАР РАСИН
ул. Грина, 7, Москва, Россия, 117216

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Проведен обзор мирового рынка лекарственных препаратов в виде быстрорастворимых пленок, а также вспомогательных веществ, используемых для их производства, технологические аспекты получения.

Ключевые слова: быстрорастворимые пленки, вспомогательные вещества, технология лекарств.

В настоящее время большинство фармацевтических исследований направлено на создание новых и совершенствование существующих лекарственных форм и систем доставки лекарственных средств. Среди современных форм препараты для перорального применения (таблетки, капсулы, растворы и др.) являются наиболее распространенной и предпочтительной группой, так как обеспечивают терапевтический эффект за счет всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и удобны при применении. Но данный способ доставки активных субстанций не лишен недостатков: во-первых, пероральный прием неэффективен для лекарственных препаратов, плохо всасывающихся или разрушающихся в ЖКТ и образующих неактивные метаболиты при прохождении через печень или оказывающих выраженное раздражающее действие; во-вторых, пероральный прием затруднен или невозможен при рвоте, в бессознательном состоянии больного; в-третьих, на биодоступность пероральных препаратов оказывают влияние прием пищи и других лекарственных препаратов, а также состояние органов ЖКТ.

Таким образом, на современном этапе развития фармацевтической науки актуально внедрение инновационных способов доставки лекарственных веществ.

Одним из перспективных направлений в решении задачи улучшения биодоступности лекарственных препаратов является создание быстрорастворимых лекарственных форм (таблетки и пленки), использование которых особенно актуально в педиатрии и у людей, имеющих трудности при глотании.

В этой связи в 70-х годах прошлого столетия начались первые исследования по созданию быстрорастворимых таблеток и капсул, которые в дальнейшем способствовали переходу от простых таблеток к капсулам с модифицированным высвобождением и быстрораспадающимся таблеткам, а затем к быстрорастворимым пленкам (БРП).

БРП были разработаны на основе технологии трансдермальных терапевтических систем и представляют собой тонкие пленки размером 1—20 см (в зависимости от дозы и концентрации действующего вещества), содержащие один или несколько активных и вспомогательных компонентов, которые размещаются на слизистой оболочке полости рта (щеки, неба) и в процессе растворения высвобождают активные компоненты. БРП обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционно используемыми пероральными лекарственными средствами [1]:

- 1) быстрое растворение в полости рта с небольшим количеством слюны;
- 2) не требуется дополнительного запивания водой и разжевывания;
- 3) высокая проницаемость слизистой оболочки полости рта и большая площадь взаимодействия ускоряет поступление лекарственного вещества непосредственно в кровотока, минуя агрессивную среду желудка и ферментные системы печени;
- 4) высокая биодоступность обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта;
- 5) возможность минимального дозирования и практически полное отсутствие побочных эффектов;
- 6) возможность применения в тех случаях, когда прием сиропов, таблеток, суспензий и других форм невозможен из-за наличия у больного кашля, проблем с глотанием, аллергического отека, рвоты, диареи;
- 7) возможность применения в педиатрии;
- 8) точное дозирование в каждой пленке по сравнению с сиропами и суспензиями;
- 9) локальное и резорбтивное действие при заболеваниях полости рта (прорезывание зубов, травмы слизистой, герпес и др.).

Кроме преимуществ, существуют и недостатки быстрорастворимых пленок: дороговизна упаковки и трудность включения больших доз лекарственного вещества.

В состав БРП традиционно входят: лекарственное вещество (5—30%); гидрофильный полимер (45%); пластификаторы (0—20%); поверхностно-активные вещества; корригенты вкуса (3—6%); стимуляторы выработки слюны (2—6%); корригенты цвета и запаха и другие вспомогательные вещества [2].

В качестве основы БРП могут быть использованы как природные (пуллулан, желатин, модифицированный крахмал и др.), так и синтетические и полусинтетические полимеры (производные целлюлозы, производные акриловой кислоты, полиэтиленоксид и др.).

Пуллулан — растворимый в воде, нейтральный линейный полисахарид, состоящий из мальтотриозных остатков, связанных α -1,6 или α -1,4 связью. Пуллулан получают биотехнологическим путем из гриба *Aureobasidium pullulan* и других микробиологических источников. Пуллулан представляет собой белый или слегка желтоватый порошок, хорошо растворимый в воде (значение pH водного раствора около 5,0—7,0). Полимер образует вязкие гели, обладает хорошими адгезивными и пленкообразующими свойствами. Сублингвальные пленки, полученные на основе пуллулана (например, пленки, содержащие цетеризин, пилокарпин) эластичны, прозрачны, устойчивы к окислению [3]. Однако для улучшения пластичности пленок и уменьшения хрупкости возможно применение в качестве основы комбинации пуллулана с модифицированным крахмалом [4].

Мультимодифицированный растворимый гороховый крахмал — крахмал, разработанный для нанесения покрытия на таблетки, который также нашел свое применение в технологии получения быстрорастворимых пленок. Крахмал в виде порошка легко растворяется в воде без образования комков и при нагревании образует однородный вязкий раствор. Пленки на основе мультимодифицированного крахмала (например, пленки с бензокаином) прозрачные и более эластичные, и не требуют дополнительного пленкообразующего компонента [5].

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) — частично О-метилированное синтетическое производное целлюлозы. В зависимости от степени метилирования производят различные марки ГПМЦ (Е3, Е5, Е15 и др.). Исследования высвобождающих свойств быстрорастворимых пленок на основе эфиров целлюлозы [6] показали, что пленки на основе ГПМЦ лучше высвобождают действующее вещество и отличаются наиболее оптимальными структурно-механическими свойствами.

Производные целлюлозы формируют прозрачные, гибкие, но несколько жесткие пленки. Поэтому для улучшения механических свойств используют комбинации с другими полимерами. Например, БРП дексаметазона на основе ГПМЦ (7,4%) в сочетании с гидроксипропилцеллюлозой (1,3%) и пленка верапамила с ГПМЦ Е6 (2%) и мальтодекстрином (3,5%) [7].

Создание эластичных и прочных пленок требует добавления к гидрофильной основе *пластификаторов*, таких как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, касторовое масло, твин и др.

При создании лекарственного препарата необходимо учитывать его физико-химические свойства. Важным свойством при разработке БРП является растворимость субстанции. Поэтому при включении в состав пленки труднорастворимых веществ необходимо дополнительное введение солюбилизаторов.

Одним из наиболее эффективных солюбилизаторов является *гидроксипропил- β -циклодекстрин* (ГПБЦЦ). ГПБЦЦ относится к классу модифицированных

циклодекстринов, которые обладают высокой растворимостью (65% при 25 °С) и образуют комплексы в водном растворе, что облегчает технологию создания лекарственных препаратов. ГПБЦД безопасны в парентеральном, офтальмологическом и местном применении, используются для улучшения растворимости в воде труднорастворимых веществ, проникновения действующего вещества через биологические мембраны, маскировки горького вкуса и неприятного запаха некоторых субстанций [8].

Корригенты вкуса остаются важной группой вспомогательных веществ в технологии изготовления пероральных лекарственных форм, в частности БРП, которые способны изменять неприятный вкус лекарственной формы. Классическими подсластителями являются сахароза, декстроза, фруктоза, глюкоза. Однако наличие натуральных подсластителей в пероральных лекарственных формах ограничено для людей, контролирующих массу тела или страдающих диабетом. В связи с этим применение синтетических подсластителей широко распространено в фармацевтической и пищевой промышленности. Многоатомные спирты, такие как сорбит, маннит, сахарин, цикламат и аспартам более безопасны и не обладают горьким привкусом, что важно при разработке пероральных препаратов [2].

Для растворения БРП в полости рта без использования дополнительной воды в состав лекарственного препарата могут быть включены слюностимулирующие агенты — яблочная, лимонная, молочная, аскорбиновая кислоты, бензалкония хлорид, цетилпиридин, циклодекстрин, декстран, натрия гликодиоксихолат и др. [9].

Существует несколько способов производства БРП, но наиболее широкое применение получили следующие два способа:

1. *Отливание пленок в виде растворов* — основной принцип этого метода состоит в формировании вязкого раствора водорастворимых веществ с добавлением растворенных основных компонентов. Смесь тщательно перемешивают, излишки воздуха удаляют под вакуумом. Из полученного раствора формируют пленку, сушат и затем нарезают на куски необходимого размера (например, получение пленки левоцитеризина на основе полимера пуллулана основано на этой технологии) [10].

Пленки, полученные таким способом, обладают рядом преимуществ: они однородны, прозрачны, эластичны, пленки достаточно тонкие (12—100 мкм).

Но при использовании данной технологии необходимо учитывать свойства полимера (растворимость в летучих растворителях или воде), а также оптимизировать вязкость раствора.

2. *Отливание пленок в виде суспензии* — в данном методе действующие вещества вводят по типу суспензии, а в качестве основы используют смесь водорастворимых полимеров с раствором кислот нерастворимых полимеров (в соотношении 4 : 1). Полученную суспензию обрабатывают ультразвуком, затем формируют пленку и сушат. Толщина готовой пленки составляет около 0,381—1,270 см.

БРП являются перспективной альтернативной лекарственной формой современных препаратов различных фармацевтических групп (нейролептики, сердеч-

но-сосудистые, анальгетики, гормональные и др.). Как уже было сказано выше, терапевтический эффект использования быстрорастворимых пленок достигается за счет всасывания действующего вещества непосредственно в кровоток, а также воздействия активной субстанции местно в полости рта. Так, быстрорастворимые пленки, содержащие хлоргексидин обеспечивают местный антисептический эффект при различных заболеваниях полости рта (пародонтиты, гингивиты, стоматиты и др.). Быстрорастворимые пленки с ондансетроном (например, Setofilm производства BioAlliance Pharma, и Zuplenz производства Labtec) применяются для профилактики тошноты и рвоты после химиотерапевтических процедур. Широкое применение нашли пленки, содержащие в своем составе дифенгидрамин и лоратадин (антигистминные средства, способствующие снятию отечности носоглотки при простудных заболеваниях, кашле) и донепезил — применяются у пациентов с болезнью Альцгеймера (например, Donepezil Rapidfilm производства Labtec) [1, 2, 9].

Таким образом, разработка препаратов в виде быстрорастворимых пленок на основе лекарственных веществ различных фармакологических групп является актуальной задачей фармации, решение которой позволит добиться улучшения биодоступности активных субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Bhyan B., Jangra S., Kaur Metal.* Orally fast dissolving films: innovations in formulations and technology // *Int J of Pharm Sciences Review and Research.* — 2011. — № 9(2). — P. 50—57.
- [2] *Gavaskar B., Vjiaya Kumar S., Sharan G. et al.* Overview n fast dissolving films // *Int J of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* — 2010. — № 2 (3). — P. 29—33.
- [3] *Saini S., Samta A.C., Rana Gupta S.* Optimization of formulation of fast dissolving films made of pullulan polymer // *Int J of Pharm Science Review and Research.* — 2011. — № 9 (1). — P. 127—131.
- [4] *Mali S., Grossmann M.V.E., Garcia M.A. et al.* // *Food Hydrocolloid.* — 2005. — № 19. — P. 157—164.
- [5] *Setouhy D.A., Malak N.S.* Formulation of a novel Tianeptine sodium orodispersible films // *Pharm Sci Tech.* — 2010. — № 11 (3). — P. 1018—1025.
- [6] *Garsuch V., Brett/treutz J.* Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films // *J of Pharmacy and Pharmacology.* — 2010. — № 62(4). — P. 539—545.
- [7] *Nagar P., Chauhan I., Yasir M.* Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films // *Drug Invention Today.* — 2011. — № 3 (12). — P. 280—289.
- [8] *Блуз Э.* Нативные и модифицированные циклодекстрины KLEPTOSE многофункциональные вспомогательные вещества для молекулярной инкапсуляции // *Фармацевтическая отрасль.* — 2011. — № 6 (29). — P. 46—48.
- [9] *Siddiquit N., Gargand G., Kumar Sharma P.A.* Short Review on «A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents» // *Advances in Biological Research.* — 2011. — № 5 (6). — P. 291—303.
- [10] *Mahesh A., Shastrri N., Sadanandam M.* Development of Taste Masked Fast Disintegrating Films of Levocetirizine Dihydrochloride for Oral Use // *Current Drug Delivery.* — 2010. — № 7 (1). — P. 21—27.

FAST DISSOLVING FILMS — INNOVATIVE METHOD OF DRUG DELIVERY

A.S. Egorova, M.B. Sapozhkova, Yu.A. Obidchenko

Laboratory of Industrial Pharmaceutical Technology
Center for collective use (research and education center)
Peoples Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8/2, Moscow, Russia, 117198

R.A. Abramovich

Center for collective use (research and education center)
Peoples Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8/2, Moscow, Russia, 117198

O.A. Semkina, M.A. Dzhavakhyan

All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants
Grina str., 7, Moscow, Russia, 117216

Department of general pharmaceutical and biomedical of technology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

The review of world market of medical dosage forms like fast dissolving films, adjuvants, which can be use for manufacture of films, and methods of film manufacture are described.

Key words: fast dissolving films, drug technology.

REFERENCES

- [8] *Blouses E.* Native and modified cyclodextrins KLEPTOSE multifunctional excipients for molecular encapsulation // *Pharmaceutical industry.* — 2011. — № 6 (29). — P. 46—48.