

Н.Б. ДЁМИНА¹, д.фарм.н., профессор, кафедры фармацевтической технологии,
nbd217@mail.ru

А.В. ТИТОВА², д.фарм.н., начальник отдела по развитию неразрушающих
методов испытания качества лекарственных средств,
titova1701@yandex.ru

Е.О. БАХРУШИНА¹, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии,
bachrauschenh@mail.ru

М.Г. ВАКИНА¹, ординатор,
vakina.marina@mail.ru

Е.А. БУЛОВА¹, ординатор,
kbulova@mail.ru

Пленки как тренд создания инновационных систем доставки лекарственных средств (обзор)

Ключевые слова: глазные пленки, пленки для ротовой полости, лекарственная форма, классификация пленок, технология пленок, вспомогательные вещества

Demina N.B., Titova A.V., Bakhrushina E.O., Vakina M.G., Bulova E.A.

Films as a trend in the creation of innovative medicine delivery systems (review)

The review investigated the question of a development of innovative medications in the form of a film. The article reviews the history of creation of the films, their use in a medical industry, the created medicines, the film classification, the manufacture and the development perspective.

Keywords: eye film, oral films, dosage form, film classification, film technology, excipients

В обзоре изучен вопрос создания инновационных препаратов в форме пленок. Рассмотрены история создания пленок, их использование в медицине, созданные препараты, классификация, производство и перспективы развития.

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора

В настоящее время наблюдается интенсивный рост научных исследований в области создания инновационных лекарственных препаратов, которые «представляют ценность как для отдельного пациента, так и для системы здравоохранения государства» [1]. Существуют различные определения термина «инновационные препараты», но общими для них являются применение новой фармацевтической субстанции, либо известной субстанции, принимаемой по новым показаниям, в другой дозе или иным путем. Лекарственная форма в виде пленок является одним из современных трендов создания инновационных препаратов с использованием известных фармацевтических субстанций с регулируемой биодоступностью и повышенной комплаентностью терапии.

Пленки представляют собой тонкий слой (один или более) полимера, импрегнированного лекарственным веществом.

В качестве лекарственной формы пленки известны с 60-х годов XX века. В СССР сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники совместно с сотрудниками Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца были созданы и успешно апробированы отечественные препараты в оригинальной лекарственной форме, получившей название «глазные лекарственные пленки». Биологически совместимую полимерную основу для них предложили советские ученые Ю.Ф. Майчук, А.Б. Давыдов и Г.Л. Хромов [2]. Были созданы глазные лекарственные пленки с сульфацил-дазином, неомицина сульфатом, канамицином и другими лекарственными веществами и экспериментально доказаны достоинства этих лекарственных форм. Например, пленки с пилокарпином, зарегистрированные в 1980 г., обладали

продолжительным гипотензивным действием, хорошо переносились пациентами за счет миниатюрного размера и имели несомненные преимущества перед глазными каплями пилокарпина и мембранной системой «Окусерт» [3, 4].

Примерно в то же время в качестве альтернативы капсулам и таблеткам за рубежом были разработаны пленки для применения в полости рта [5]. В отличие от традиционных пероральных лекарственных форм пленки вследствие небольших размеров (их толщина составляет от 50 до 150 мкм) не вызывали затруднений при приеме, могли оказывать как местное, так и системное действие, иметь пролонгированный или быстрый эффект. Они фиксировались на слизистой оболочке ротовой полости, при этом их не нужно было разжевывать и запивать водой. Прежде всего, пленки рекомендовали детям и возрастным пациентам, испытывающим проблемы с глотанием из-за страха подавиться

или задохнуться. Позднее стали очевидны и другие достоинства пленок: как лекарственная форма они удобны для пациентов, ведущих активный образ жизни, не зависимо от места их нахождения – на работе, в транспорте, в поездке. Даже в случае обморочных состояний пациентов применение быстрорастворимых диспергируемых в ротовой полости пленок, растворяющихся в течение минуты и тем самым создающих условия для быстрого всасывания и высокой биодоступности действующих веществ, могло обеспечить быстрый терапевтический эффект без привлечения специально обученного медицинского персонала.

Несмотря на доказанные преимущества пленок, первые препараты в этой лекарственной форме были одобрены в США только в 2009 г. (табл.1).

В настоящее время за рубежом выпускают для безрецептурного отпуска быстрорастворимые пленки, содержащие хлоргексидин, дифенгидрамин и лоратадин [7].

Таблица 1. Номенклатура лекарственных препаратов в форме пленок по данным FDA (США) (2009–2015 гг.) [6]

Наименование препарата	Производитель	Наименование действующего вещества, его содержание в лекарственной форме	Применение
Onsolis® Buccal Soluble	BioDelivery Sciences Int.	Фентанил цитрат в пяти дозировках: от 200 мг до 1200 мг (макс.)	Обезболивающее
Nexcede® Oral	Novartis Consumer Health	Кетопрофен, 12,5 мг	НПВС
Zuplenz® Oral Soluble	Midatech Pharma US	Ондансетрон 4 мг, 8 мг	Для профилактики тошноты и рвоты
Suboxone® Sublingual	FilmIndivior Inc.	Бупренорфина гидрохлорид, налоксона гидрохлорид в 4-х дозировках	При опиоидной зависимости
Bunavail® Buccal	Bio Delivery Sciences Int.	Бупренорфина гидрохлорид, налоксона гидрохлорид в 3-х дозировках	При опиоидной зависимости
Belbuca® Buccal	Bio Delivery Sciences Int.	Бупренорфина гидрохлорид в 7-и дозировках: от 75 мг до 900 мг (макс.)	Обезболивающее (в хирургии и онкологии)

Таблица 2. Номенклатура лекарственных препаратов в форме пленок, зарегистрированных в РФ (2009–2017 гг.) [8]

Торговое наименование, форма выпуска, дозировка	Производитель, страна	Действующее вещество	Применение
Динамико Форвард, пленки, диспергируемые в полости рта, 100 мг и 50 мг	СТС Био Инк, Республика Корея	Силденафил	Лечение нарушений эрекции
Инвида ОДП, пленки, диспергируемые в полости рта 50 мг	Кванг Донг Фармасьютикал Ко. Лтд, Корея	Силденафил	Лечение нарушений эрекции
Тауфон, пленки глазные, 3 мг	ФГУП «ГНПРКЦ "ЦСКБ-Прогресс"»	Таурин	Стимулятор репаративных процессов в тканях при дистрофии роговицы
Тринитролонг, пленки для наклеивания на десну, 2 мг	ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»	Нитроглицерин	Лечение ишемической болезни сердца, стенокардии
Тринитролонг, пленки для наклеивания на десну, 2 мг и 1 мг	ФГУП «ГНПРКЦ "ЦСКБ-Прогресс"»	Нитроглицерин	Лечение ишемической болезни сердца, стенокардии
Тринитролонг, пленки для наклеивания на десну, 1 мг	ОАО «Ракетно-космический центр "Прогресс"»	Нитроглицерин	Лечение ишемической болезни сердца, стенокардии

Согласно государственному реестру лекарственных средств, по состоянию на 16.01.2019 в Российской Федерации в форме пленок зарегистрировано 6 препаратов, два из которых выпускаются в двух дозировках (табл. 2).

Кроме пленок, зарегистрированных в качестве лекарственных средств, в нашей стране производятся пленки серии «Диплен Дента» производства компании «Норд Ост» (Россия), зарегистрированные в качестве медицинских изделий (РУФСР 2008/02392) и применяемые в стоматологии для лечения широкого спектра заболеваний полости рта: Диплен-Дента Л (с линкомицином), Диплен-Дента К (с клиндамицином), Диплен-Дента Г (с гентамицином), Диплен-Дента М (с метронидазолом), Диплен-Дента Х (с хлоргексидином), Диплен-Дента ХД (с хлоргексидином

и дексаметазоном), Диплен-Дента ЛХ (с хлоргексидином и лидокаином), Диплен-Дента Ф (с хлоргексидином и фторидом натрия), Диплен-Дента С (с солкосерилем). Особенностью этих пленок является их двуслойность: гидрофильный слой обладает мукоадгезивными свойствами и обеспечивает фиксацию пленки на влажной слизистой рта, гидрофобный слой предохраняет пораженный участок от внешних механических, химических и бактериальных воздействий.

Несмотря на длительное обращение на рынке зарегистрированных лекарственных препаратов и медицинских изделий в виде пленок, легализация пленок как лекарственной формы на территории Российской Федерации была осуществлена только в 2015–2016 гг. Сначала в ОФС.1.4.1.003.15 «Глазные лекарственные формы» было дано определение пленок

глазных как «твердые дозированные формы, состоящие из пленкообразователя и одного или нескольких лекарственных веществ, предназначенные для помещения в конъюнктивальную полость» (ГФ РФ XIII издание), позже в приказе Минздрава России № 538 от 27.07.2016 «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм препаратов для медицинского применения» пленки были определены как «твердая лекарственная форма, представляющая собой одно- или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ и вспомогательные (в том числе пленкообразующие) вещества» и дана классификация их по месту нанесения. Согласно приведенной классификации, выделено 6 видов пленок:

- 1) глазные – стерильные пленки для помещения в конъюнктивальный мешок глаза;
- 2) диспергируемые в полости рта – для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются перед проглатыванием;
- 3) для наклеивания на десну – предназначенные для наклеивания на десну для обеспечения местного действия;
- 4) защечные – для помещения в щечный карман для обеспечения системного действия;
- 5) периодонтальные – для помещения в карман между зубом и десной;
- 6) подъязычные – для помещения под язык с целью оказания системного действия.

Кроме указанных глазных пленок и пленок для полости рта в научной литературе описаны, а за рубежом уже получены, пленки для вагинального и ректального способа применения [8, 9].

Несмотря на ограниченную номенклатуру производимых промышленным способом препаратов в виде пленок, научный интерес к ним высок, а практическая значимость обоснованна.

Пленки нетоксичны и биосовместимы. В отличие от жидких лекарственных форм фиксируются на нужном участке тела, в отличие от капсул и большинства типов таблеток без остатка растворяются

в минимальном количестве биожидкости, обеспечивая полное быстрое или пролонгированное высвобождение активного ингредиента. Однако эта лекарственная форма не подходит для препаратов, оказывающих ulcerогенное действие [11].

В настоящее время используют следующие способы производства пленок [5, 7, 10, 11].

■ **Метод отливки:** раствор или суспензию фармацевтической субстанции объединяют с раствором полимера, с помощью вакуума проводят деаэрацию смеси с целью однородного распределения веществ и удаления пузырьков воздуха, отливают в виде пленки, сушат обычно при температуре 40–50°C в течение 24 часов и нарезают.

■ **Метод экструзии плавлением:** все ингредиенты смешивают в сухом виде, нагревают, расплавленная масса вытесняется из экструдера горячего расплава, формируя пленку, которую после остывания режут до нужного размера. Известно, что при совместном

Таблица 3. Основные вспомогательные вещества, используемые в производстве пленок, и их функциональное назначение

Группа	Наименования
Основообразующие полимеры	<i>Природные:</i> пуллулан, желатин, модифицированный крахмал, альгинат натрия, пектин, хитозан, каррагинан <i>Синтетические:</i> гидроксилпропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, сополимеры метакриловой кислоты
Пластификаторы	Глицерин, пропиленгликоль, касторовое масло, ацетилтрибутилцитрат, дибutilфталат, ПЭГ 300
Стимуляторы выработки слюны	Лимонная, яблочная, молочная, аскорбиновая, винная кислоты
Корригенты вкуса, цвета и запаха	<i>Натуральные:</i> сахароза, декстроза, фруктоза, глюкоза, др. <i>Синтетические:</i> сахарин, цикламат, аспартам, ацесульфам калия <i>Замутнители:</i> оксид титана, диоксид кремния, диоксид цинка

плавлении ингредиентов может образоваться твердая дисперсия, в результате биодоступность действующих веществ увеличивается. Метод пригоден только для термостабильных субстанций.

■ **Роликовый метод:** в растворе вспомогательных веществ диспергируют лекарственное вещество и подают полученную смесь на роликовую систему, при ее прохождении формируется пленка, которую сушат на подложке. Толщину пленки устанавливают с помощью дозирующего ролика.

Как и для любых лекарственных форм, очень важная роль в процессе формирования пленок отводится вспомогательным веществам [12]. В их состав обычно входят, помимо действующего вещества, содержание которого варьируется в диапазоне 5–30%, гидрофильный мукоадгезивный полимер (45%), применяемый в качестве основы, пластификаторы (0–20%), поверхностно-активные вещества, корригенты вкуса/запаха (3–6%), а в случае пленок для ротовой

полости – стимуляторы выработки слюны (2–6%) [7]. Вспомогательные вещества, часто применяемые в рецептурах пленок, приведены в *таблице 3* [10, 11, 13, 14].

Заключение

Пленки являются перспективной лекарственной формой для создания инновационных препаратов широкого спектра действия. Лекарственные препараты в виде пленок удобны в применении и подходят для всех возрастных групп населения. Сравнительно простая технология их получения, не требующая большого количества различных видов оборудования и вспомогательных веществ, возможность моделирования, биодоступность действующих веществ делают эту лекарственную форму перспективной и конкурентоспособной.

Развитие пленок как лекарственной формы требует расширения классификации путем включения в нее вагинальных и ректальных форм.

ИСТОЧНИКИ

1. Инновационные лекарственные препараты на российском рынке. Клиническая фармация, URL: <http://www.clinical-pharmacy.ru/article/1881-innovacionnye-lekarstvennye-preparaty-na-rossijskom-rynke.html>. (дата обращения 24.01.2019).
2. Лекарственные пленки // Большая медицинская энциклопедия, <http://бмэ.орг/index.php> (дата обращения 24.01.2019).
3. Хромов Г.Л. Разработка состава и исследование глазных пленок нейротропных лекарственных веществ: автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.01 / Г.Л. Хромов. – М. – 1985. – 23 с.
4. Майчук Ю.Ф., Еричев В.П. Фармацевтическая и клиническая оценка растворимых глазных пленок с пилокарпином. – Вестник офтальмологии. – 1981. – № 2. – С. 48–49.
5. Sandeep K., Hyeongmin K., Seon-Jeong N., Dohyun S., Kanghee Jo, Jaehwi Lee. Thin films as an emerging platform for drug delivery // Asian journal of pharmaceutical sciences. – № 2. – 2016. – P. 559–574.
6. 2017 Year-End Update on FDA Approved Thin Film Products, <http://arxpharma.com/2017-year-end-update-fda-approved-thin-film-products/> (дата обращения 03.04.2019).
7. Deepak S., Daljit K., Shivani V., Davinder S., Mandeep S., Gurmeet S., Rajeev G. Fast Dissolving Oral Films Technology: A Recent Trend For An Innovative Oral Drug Delivery System // International Journal of Drug Delivery. – № 7. – 2015. – P. 60–75.
8. Punitha E., Dr. Anbazhagan S., Sathya B., D Christopher Vimalson. Recent approaches in vaginal drug delivery systems // International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 3. – Is. 2. – № 97–106
9. Ананьев В.Н. Нанотехнологическая матрица механизма действия и доставки лекарственных препаратов в виде желатиновых пленок. – Современные наукоемкие технологии. – 2011. – № 5 – С. 53–57.
10. Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee. Thin films as an emerging platform for drug delivery // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2016. – № 11. – P. 559–574.
11. Muhammad Irfan, Sumeira Rabel, Quratulain Bukhtar, Muhammad Imran Qadir, Farhat Jabeen, Ahmed Khan. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2016. – № 24. P. 537–546.
12. Демина Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств. – Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 8–13.
13. Kumar R.K., Sulochana M.M. Fat Dissolving Films: A Unique Strategy for Drug Delivery // Asian J. Pharmaceut Res. – 2014. – 4(1). – P. 47–55.
14. Bagan Jose', Paderni Carlo, Termine Nicoletta, Campisi Giuseppina, Lo Russo Lucio, Compilato Domenico and Di Fede Olga. Mucoadhesive Polymers for Oral Transmucosal Drug Delivery: A Review // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – № 18. – P. 5497–5514.