

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

### ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

#### МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ МУКОАДГЕЗИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ БИОРАСТВОРИМОЙ ПОЛИМЕРНОЙ ПЛЕНКИ

*Автина Татьяна Валерьевна*

*канд. фармацевт. наук, ст. преподаватель кафедры фармакологии  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
385000, РФ, г. Белгород, ул. Победы, д. 85  
E-mail: [avtina\\_t@bsu.edu.ru](mailto:avtina_t@bsu.edu.ru)*

*Панкрушева Татьяна Александровна*

*д-р фармацевт. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Курский  
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
305041, РФ, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3*

*Автина Наталья Валерьевна*

*канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
385000, РФ, Белгородская обл., г. Белгород, ул. Победы, д.85  
E-mail: [avtina@bsu.edu.ru](mailto:avtina@bsu.edu.ru)*

#### METHODS OF SCORING MUCOADHESIVE PARAMETERS OF THE BIORESORPTIVE POLYMER FILM

*Tatyana Avtina*

*candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer,  
Department of Pharmacology, Belgorod National Research University,  
308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85*

*Tatyana Pankrusheva*

*doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology,  
State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kursk State Medical University",  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
305041, Russia, Kursk, Karl Marx str., 3*

*Natalya Avtina*

*candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmaceutical technology  
of Belgorod National Research University,  
308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85*

#### АННОТАЦИЯ

Лекарственная форма в виде биоразстворимой полимерной пленки является одной из инновационных, предназначена для аппликации на слизистые оболочки и обладает рядом положительных характеристик: простота и удобство применения, прогнозируемый профиль высвобождения лекарственной субстанции, точность дозирования, локальная доставка фармацевтической субстанции. Несмотря на повышенный интерес к мукоадгезивным системам, в настоящее время, отсутствуют официальные методики, позволяющие проводить стандартизацию биополимерных пленок, как на этапе фармацевтической разработки, так и готовой лекарственной формы. В процессе разработки мукоадгезивных лекарственных форм одним из важных вопросов

является количественная оценка взаимодействия пленок, содержащих в матрице-носителе полимеры различного происхождения, со слизистой тканью. В статье рассматриваются возможные методы количественной оценки мукоадгезивных параметров лекарственной формы, характеризующие время ее экспозиции на слизистой оболочке: время потери прочности, индекс набухания, время адгезии. С целью адаптации экспериментальных условий к физиологическим, в предлагаемых методах используют слизистую ткань и водную среду с необходимым значением pH для ее увлажнения. Полученные данные позволят установить зависимость мукоадгезивных параметров от количественных соотношений полимеров, образующих депо-матрицу лекарственных пленок.

#### ABSTRACT

A dosage form as a bioresorptive polymer film is one of the innovations intended for application to mucous membranes and has a number of positive characteristics such as simplicity and usability, the predicted profile of the drug substance release, the dosing accuracy and local delivery of the pharmaceutical substance. Despite the increased interest in mucoadhesive systems, currently, there are no formal techniques to standardize biopolymer films, both during the pharmaceutical formulation and the final dosage form. During the development of mucoadhesive drug forms, one of the important issues is to measure the interaction of films containing polymers of different origin in a carrier matrix with mucous tissue. The article deals with possible scoring methods of mucoadhesive parameters of the dosage form characterizing the time of its exposure on the mucosa: time loss of strength, swelling index, adhesion time. In order to adapt to physiological experimental conditions, the mucosal tissue and the aqueous medium with a pH value necessary for its hydration are used in the proposed methods. The obtained data will allow establishing the dependence of mucoadhesive parameters on quantitative relations of polymers forming a depot matrix of medicated films.

**Ключевые слова:** мукоадгезивные пленки, полимер, мукоадгезивные параметры.

**Keywords:** mucoadhesive film, polymer, mucoadhesive parameters.

*Исследование выполнено при поддержке грантов Президента РФ № МК-6135.2016.4.*

#### Введение

Развитие научных исследований в области биофармации убедительно показывает, что важное значение для эффективного лечения заболевания имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает не только удобство применения, но, главным образом, целенаправленное использование включенной в нее фармакологически активной субстанции. Традиционно, для местного лечения различных патологий применяют жидкие лекарственные формы, мази, суппозитории. Однако, перспективным и достаточно новым методом аппликационного воздействия на поврежденные слизистые оболочки можно считать биополимерные пленки (БЛП), обладающие рядом достоинств: конструктивная простота и надежность, технологичность, удобство применения, точность дозирования и постоянство концентрации лекарственного вещества в течение определенного промежутка времени.

Благодаря своим положительным характеристикам, БЛП внедряют в такие области клинической практики, как: стоматология, офтальмология, оториноларингология, гинекология и др. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13].

Несмотря на повышенный интерес к рассматриваемой лекарственной форме, при разработке состава и технологии биополимерной пленки встречается ряд проблем, такие как: увеличение времени экспозиции, равномерное высвобождение лекарственного вещества с оптимальным профилем, эффективность доставки лекарственного средства и др. При этом, центральными исследованиями модельных образцов матрицы-носителя являются

изучение мукоадгезивных характеристик лекарственной формы, описывающих ее время нахождения на слизистых.

В связи с отсутствием стандартизированных методик оценки мукоадгезии целью работы явилось описание возможных методов количественной оценки взаимодействия матрицы-носителя со слизистой оболочкой.

#### Материалы и методы.

При разработке состава БЛП основополагающая роль отводится качественному и количественному подбору полимеров-пленкообразователей для изготовления депо-матрицы лекарственных веществ, позволяющей ей адсорбироваться на поверхности слизистой оболочки, а также равномерно и полно высвобождать терапевтически активную субстанцию.

Для создания депо-матрицы наиболее часто при изготовлении лекарственных пленок применяют биодеструктурирующиеся полимеры природного, полусинтетического и синтетического происхождения – натрия альгинат, метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу и поливиниловый спирт, в различных концентрациях и сочетаниях друг с другом. Биорастворимую полимерную пленку формируют методом полива пленочной массы на подложки. Готовые модельные образцы снимают с подложки и оценивают органолептически по следующим показателям: однородность пленки; хорошее отслаивание от подложки; эластичность; отсутствие микротрещин, разрывов, механических включений и пузырьков воздуха.

Одним из показателей качества мукоадгезивных свойств матрицы-носителя является – «время потери

прочности» (ВПП). Данный показатель характеризует скорость и степень набухания основы в водной среде, приводящие к разрушению структуры и превращению пленки в легко деформируемый гель. Опосредованно, через этот показатель можно судить о процессе высвобождения вещества – его начале действия и длительности. Поскольку пленка, накладываемая на поврежденную поверхность, должна легко превращаться в гель при избытке влаги и пролонгированно высвобождать лекарственное вещество, то при нагрузке на нее с силой 0,001 Н/мм<sup>2</sup> ВПП должно быть максимально длительным.

Для изучения данного показателя, в химический стакан загружают воду очищенную или буферный раствор, подогретые до температуры (36±1)°С в достаточном количестве, чтобы средняя часть образца пленки растянутая с усилием 0,001 Н/мм<sup>2</sup> с помощью груза опускалась в водную среду и фиксируют время от момента погружения пленки до ее разрыва.

Характеристикой мукоадгезивных свойств полимерных пленок, являются также показатели индекса набухания и времени адгезии, которые определяют согласно методикам, изложенным в источниках литературы [8, 9, 11, 12].

Для определения индекса набухания исследуемые образцы пленок (размером 1 см<sup>2</sup>) с нижней стороны покрывают спиртовым раствором этилцеллюлозы, препятствующий их прилипанию к стеклянной поверхности, на которую они помещаются при проведении опыта. Подготовленные таким образом пленки взвешивают и каждую отдельно вносят в чашки Петри, содержащие 25 мл воды очищенной комнатной температуры. По истечении 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин пленки, поглотившие определенное количество воды, вынимают, с помощью фильтровальной бумаги с их поверхности удаляют избыток воды и взвешивают.

Используя формулу, рассчитывают индекс набухания:  $I = (W_2 - W_1) * 100\% / W_1$ , где I – индекс набухания пленки; W<sub>1</sub> – масса пленки до помещения в воду очищенную (г); W<sub>2</sub> – масса пленки после поглощения воды (г).

После изучения показателя, характеризующего водопоглощение пленок, анализируют результаты, полученные при определении времени адгезии. Исследования проводят *in vitro*. На стенку химического стакана с помощью акрилового клея закрепляют мембрану куриного желудочка, а на мембрану прикрепляют исследуемый образец пленки. Стакан заполняют 500 мл фосфатного буферного раствора со значением pH среды 6,8, подогретым до температуры (36±1)°С. Моделируя слюнодвижение в ротовой полости, химический стакан устанавливают на магнитную мешалку со скоростью вращения 150 оборотов в мин. Мешалку включают и фиксируют время, необходимое для полного распада или отделения пленки от мембраны, что является характеристикой времени ее адгезии.

Рассмотренные показатели характеризуют адгезионную способность лекарственной формы, и за счет правильного подбора полимера, выбранный состав депо-матрицы позволит лекарственному препарату прочно и достаточно долго удерживать на месте его аппликации, обеспечивая пролонгированность действия фармацевтической субстанции.

По результатам мукоадгезивных исследований устанавливают зависимость таких характеристик, как время потери прочности, индекса набухания и времени адгезии от количественных соотношений полимеров, образующих депо-матрицу биополимерных пленок, что позволяет экспериментально сделать вывод о предпочтительных составах депо-матрицы для дальнейшего введения в ее состав лекарственного вещества и проведения скрининговых исследований.

#### Список литературы:

1. Автина Н.В. Микробиологические исследования при разработке стоматологической пленки антибактериального действия // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, - № 1. – С. 120-121.
2. Автина Н.В. Разработка состава и технологии пленок с нафталановой эмульсией // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 16, - №22-2. – С. 142-146.
3. Автина Т.В. Разработка лекарственных форм с флуконазолом для лечения кандидозов: Автореф. дис. ... канд. фарм. Наук. – Москва, 2013. – 24 с.
4. Панкрушева Т.А. Разработка лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2003. – №2. – С. 214-219.
5. Панкрушева Т.А., Автина Н.В., Панкрушев А.А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, - №1. – С. 139-141.
6. Bahri-Najafi R. Preparation and pharmaceutical evaluation of glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film // Res Pharm Sci. – 2014. – Vol. 9, - №3. – P. – 213-23.
7. Dobarina N.B., Badham A.C., Mashuru R.C. A novel itraconazole bioadhesive film for vaginal delivery: design, optimization and physicochemical characterization // AAPS Pharm. Sci. Techn. – 2009. – Vol. 10, - N 3. – P. 951-959.
8. Han R.Y. Mucoadhesive buccal disks for novel nalbuphine pro drug controlled delivery: effect of formulation variables on drug release and mucoadhesive performance // Int. J. Pharm. – 1999. – Vol. 177. – P. 201-209.

9. Parodi B. Development and characterization of a bucoadhesive dosage form of oxycodone hydrochloride // *Drug. Ind. Pharm.* – 1996. – N 22. – P. 445-450.
10. Patel D. Polymeric ocular drug delivery system for controlled release of ofloxacin: in vitro and in vivo characterization // *Pharm. Rev.* – 2007. – N 2/3. – P. 125-133.
11. Peh K.K., Wong C.F. Polymeric films as vehicle for bucal delivery: swelling, mechanical and bioadhesive properties // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 1999. – Vol. 2, - N 2. – P. 53-61.
12. Shaikh R. Mucoadhesive drug delivery system // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2011. – Vol. 3, - N 1. – P. 89-100.
13. Tártara L.I. New mucoadhesive polymeric film for ophthalmic administration of acetazolamide // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2014. – Vol. 3. – P. – 224-232.

#### References:

1. Avtina N.V. Microbiological researches during working out of a stomatologic pellicle of antibacterial action. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* [Journal of New Medical Technologies]. 2010, vol. 17, no. 1, pp. 120-121 (in Russian)
2. Avtina N.V. Development of technology and films with naftalan emulsions // *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiia* [Scientific statements Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]. 2011, vol. 16, no. 22-2, pp. 142-146 (In Russian).
3. Avtina T.V. Development of dosage forms with fluconazole for the treatment of candidiasis. *Cand. pharm. sci. autopap. diss. Moscow, 2013. 24 p.* (In Russian).
4. Pankrusheva T.A. Formulation of medicinal drugs for the treating inflammatory parodontium diseases. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiia. Biologiia. Farmatsiia* [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy]. 2003, no. 2, pp. 214-219 (In Russian).
5. Pankrusheva T.A., Avtina H.B., Pankrushev A.A. The Medicamental Forms Used in Local Therapy of Inflammatory Diseases of Parodontium. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* [Journal of New Medical Technologies]. 2009, vol. 16, no. 1, pp. 139-141 (In Russian).
6. Bahri-Najafi R. Preparation and pharmaceutical evaluation of glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film. *Res Pharm Sci.* 2014. Vol. 9, №3. P. – 213-23.
7. Dobaria N.B., Badham A.C., Mashuru R.C. A novel itraconazole bioadhesive film for vaginal delivery: design, optimization and physico-dynamic characterization. *AAPS Pharm. Sci. Techn.* 2009. Vol. 10, N 3. P. 951-959.
8. Han R.Y. Mucoadhesive buccal disks for novel nalbuphine pro drug controlled delivery: effect of formulation variables on drug release and mucoadhesive performance. *Int. J. Pharm.* 1999. Vol. 177. P. 201-209.
9. Parodi B. Development and characterization of a bucoadhesive dosage form of oxycodone hydrochloride. *Drug. Ind. Pharm.* 1996. N 22. P. 445-450.
10. Patel D. Polymeric ocular drug delivery system for controlled release of ofloxacin: in vitro and in vivo characterization. *Pharm. Rev.* 2007. N 2/3. P. 125-133.
11. Peh K.K., Wong C.F. Polymeric films as vehicle for bucal delivery: swelling, mechanical and bioadhesive properties. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 1999. Vol. 2, N 2. P. 53-61.
12. Shaikh R. Mucoadhesive drug delivery system. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2011. Vol. 3, N 1. P. 89-100.
13. Tártara L.I. New mucoadhesive polymeric film for ophthalmic administration of acetazolamide. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2014. Vol. 3. P. 224-232.