

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Шумкова Марина Михайловна

**Разработка и изучение аэродисперсной пленкообразующей системы с
антибактериальным компонентом**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, доцент
Бахрушина Елена Олеговна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Пленкообразующие системы в терапии раневых процессов	17
1.2. Аэрозоли и спреи с пленкообразующим компонентом	19
1.3. Нормативное регулирование пленкообразующих аэродисперсных систем в России и в мире	23
1.3.1. Терминология пленкообразующих аэродисперсных систем	23
1.3.2. Нормативно-правовое поле	24
1.4. Ограничения в выборе активных фармацевтических субстанций для создания пленкообразующих аэродисперсных систем для нанесения на раневую поверхность	27
1.5. Обзор вспомогательных веществ, использующихся для получения пленкообразующих спреев и аэрозолей	29
1.6. Виды используемой первичной упаковки для пленкообразующих спреев и аэрозолей	33
1.6.1. Аэрозоли	33
1.6.2. Спреи	39
1.7. Показатели качества концентрата / раствора, пленки и готовой лекарственной формы	41
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	58
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Материалы исследования	61
2.2. Активные фармацевтические субстанции	61
2.3. Вспомогательные вещества	62
2.4. Методы исследования	65
2.4.1. Испытания концентрата	66
2.4.2. Изучение показателей качества пленки	72
2.4.3. Изучение показателей качества аэрозоля	76

2.4.4. Испытание готовой лекарственной формы.....	77
2.4.4.1. Методика идентификации и количественного определения октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола в комбинации в пленкообразующих аэродисперсных системах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	77
2.4.4.2. Изучение <i>in vitro</i> высвобождения активной фармацевтической субстанции ..	81
2.4.4.3. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методами долгосрочного и ускоренного хранения.....	83
2.4.4.4. Сравнительный анализ антимикробной активности.....	83
2.4.4.5. Статистическая обработка результатов.....	85
ГЛАВА 3. ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ, ОБОСНОВАНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ ОБРАЗЦОВ.....	86
3.1. Дизайн исследования	86
3.2. Обоснование и построение проектного поля исследования	86
3.2.1. Отличительные особенности используемых коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем	88
3.2.2. Изучение жидких концентратов коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем	91
3.2.3. Изучение аэродисперсной формы коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем	93
3.2.4. Изучение характеристик пленок, полученных после распыления коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем	94
3.3. Определение целевого профиля качества пленкообразующей аэродисперсной системы	98
3.4. Определение критических параметров.....	100
3.5. Разработка дополнительных моделей и методик	106
3.5.1. Конструирование и квалификация распылительной установки, валидация работы установки.....	109

3.5.2. Подбор мембран (матриц) для нанесения пленкообразующих аэродисперсных систем.....	110
3.5.3. Исследование паропроницаемости	113
3.5.3.1. Разработка и исследование ячеек для изучения паропроницаемости	115
3.5.3.2. Разработка и изучение герметизирующих материалов для исследования паропроницаемости.....	116
3.5.3.3. Исследование мембран для оценки паропроницаемости	119
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3.....	122
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИХ АЭРОДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ	123
4.1. Выбор объекта исследования для включения в состав пленкообразующих аэродисперсных систем	123
4.2. Изучение и выбор плацебо-составов пленкообразующих аэродисперсных систем.....	123
4.2.1. Получение экспериментальных образцов пленкообразующих аэродисперсных систем.....	127
4.2.2. Экспериментальное обоснование состава пленкообразующих аэродисперсных систем.....	127
4.3. Выбор и оптимизация свойств лидирующих составов в форме аэрозолей ...	131
4.4. Введение активных фармацевтических субстанций	131
4.5. Изучение физико-химических и биофармацевтических свойств оптимизированного состава готовой лекарственной формы	133
4.6. Изучение свойств готовой лекарственной формы	138
4.6.1. In vitro тест высвобождения	138
4.6.2. Сравнительный анализ антимикробной активности готовой лекарственной формы и лекарственного препарата «Октенисепт»	142
4.7. Определение показателей качества	142
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4.....	151

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «АЭРОЗОЛЬ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЙ ДЛЯ РАНЕВЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ».....	152
5.1. Разработка технологии получения аэрозольных пленкообразующих систем.....	152
5.1.1. Приготовление концентратов.....	152
5.1.2. Фильтрация концентрата	153
5.1.3. Подготовка пропеллента.....	153
5.1.4. Разработка технологии наполнения аэрозоля.....	154
5.2. Описание технологического процесса.....	154
5.3. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методами долгосрочного и ускоренного хранения.....	160
5.3.1. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методом долгосрочного хранения	160
5.3.2. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методом ускоренного хранения	161
5.4. Проект спецификации	167
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5.....	170
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	171
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	172
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	175
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	176
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	179
Приложение А. Заявка на патент	198
Приложение Б. Акт внедрения в учебный процесс Научно-образовательного исследовательского центра «ФАРМА-ПРЕМИУМ»	199
Приложение В. Акт внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии.....	200
Приложение Г. Акт внедрения в работу общества с ограниченной ответственностью «ВЕТСТЕМ».....	201

Приложение Д. Некоторые препараты и средства для медицинского и ветеринарного применения в форме аэродисперсных пленок	202
Приложение Е. Сравнительная характеристика антибактериальных фармацевтических субстанций.....	205

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Разработка новых лекарственных форм средств для местной терапии раневых поверхностей и профилактики бактериальных инфекций является одной из приоритетных задач современной фармацевтической науки и практики. Согласно стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации «Фарма-2030», особое внимание уделяется созданию инновационных лекарственных форм (ЛФ), способных повысить эффективность терапии, снизить риски инфицирования и обеспечить удобство применения пациентами.

В последние десятилетия возрос интерес к использованию препаратов в форме пленкообразующих аэродисперсных систем (ПАС) – средств, которые распыляются на поврежденные участки кожи и формируют защитную пленку непосредственно на поверхности раны. Эти системы сочетают удобство нанесения, высокую биодоступность активных компонентов, контроль дозирования и минимизацию рисков вторичной контаминации. Распыляемые пленкообразующие системы, такие как спреи и аэрозоли, демонстрируют значительные преимущества по сравнению с традиционными ЛФ для применения на раневой поверхности (медицинскими пластырями, растворами, мазями и гелями, пленками и порошками), которые не всегда обеспечивают адекватное высвобождение активной фармацевтической субстанции (АФС) и часто сопровождаются потерей дозы, неудобством применения и риском инфицирования упаковки.

Несмотря на активные разработки в области ПАС, на российском рынке в настоящее время отсутствуют зарегистрированные лекарственные препараты данной категории для обработки ран, а доступные средства ограничиваются преимущественно косметическими средствами и медицинскими изделиями. Зарубежный рынок также ограничен в предложении подобных инновационных препаратов.

Одной из существенных проблем, тормозящих внедрение на рынок лекарственных средств (ЛС) в форме ПАС, является недостаточная гармонизация нормативной документации и отсутствие специализированных фармакопейных статей, в полной мере отражающих уникальные свойства этих систем, включая параметры стандартизации и требования к упаковке. Вследствие этого актуальной является разработка стандартизированных подходов к разработке и оценке качества ЛС в форме ПАС.

Таким образом, разработка новых препаратов в форме ПАС, обладающих улучшенными биофармацевтическими характеристиками, а также совершенствование методик их стандартизации будет способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи благодаря возможности применения оригинальных лекарственных препаратов, превосходящих существующие аналоги по эффективности и удобству применения, с потенциалом широкого внедрения в клиническую практику, а проведение исследований в рамках данной диссертационной работы представляет значительную научную и практическую значимость, способствуя развитию отечественной фармацевтической науки.

Степень разработанности темы исследования

На основе изучения доступной научной литературы, включая российские и зарубежные источники (Google Scholar, E-library, PubMed, зарубежные и отечественные патентные библиотеки), установлено отсутствие информации о составе и технологии пленкообразующей аэродисперсной системы с комбинацией октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола, предназначенных для лечения раневых инфекций. Таким образом, рассматриваемое исследование представляет собой системную разработку ПАС, учитывающую современные подходы к стандартизации и биофармацевтическим характеристикам.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является научно-обоснованная разработка состава и технологии получения ЛС в форме ПАС с антибактериальным компонентом для терапии инфекционных заболеваний кожи и раневых поверхностей.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести литературный поиск научных, нормативно-правовых и патентных источников на предмет составов и технологии получения ЛС в форме ПАС для наружного и местного применения, наличия прототипов на российском и мировом рынках.
2. Изучить структурно-механические, физико-химические и потребительские свойства коммерчески доступных средств для нанесения на раневую поверхность в форме ПАС.
3. Провести скрининг вспомогательных веществ и активных фармацевтических субстанций, подходящих для разработки ЛС в форме ПАС с антибактериальным компонентом, разработать оптимальные составы, провести наработку экспериментальных композиций для скрининга.
4. Исследовать и обосновать параметры распыляемой системы на основе научных литературных и собственных экспериментальных данных.
5. Разработать рациональную технологию получения ЛС в форме ПАС, содержащего октенидин и феноксиэтанол.
6. Изучить, апробировать и модифицировать методики определения выбранных параметров качества: фармакопейных и нефармакопейных, а также установить их допустимые нормативы для оптимальных составов на основе биофармацевтической доктрины фармацевтической технологии, данных научных публикаций и современных нормативных документов.
7. Разработать проект спецификации на ЛС в форме ПАС с октенидина дигидрохлоридом и феноксиэтанолам.

Научная новизна

Впервые разработано ЛС в форме ПАС, содержащее октенидина дигидрохлорид и феноксиэтанол, для повышения эффективности раневой терапии. Впервые экспериментально изучены потребительские, физико-химические и структурно-механические свойства коммерчески доступных средств для нанесения на раневую поверхность в форме ПАС, доступных в Российской Федерации, для построения проектного поля разрабатываемого ЛС в целях эффективной и объективной фармацевтической разработки.

Изучены и оптимизированы состав ЛФ и технологические параметры получения пленкообразующих аэрозолей с целью достижения наилучших механических и функциональных характеристик разрабатываемой ПАС для раневой терапии. Предложен способ разработки пленкообразующих систем в аэрозольной форме с использованием концепции «качество через дизайн». Обоснованы подходы к стандартизации и валидации методов контроля качества, а также разработаны оригинальные методики определения паропроницаемости ПАС и высвобождения из них активных компонентов.

Научная новизна подтверждена публикациями в высокорейтинговых международных журналах и заявкой на изобретение РФ № 2025114584 034756 от 28.05.2025 (Приложение А, Рисунок А.1).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в систематизации и дополнении современных знаний о биофармацевтических аспектах разработки ЛС в форме ПАС. Комплексно описаны и проиллюстрированы механизмы пленкообразования после распыления ПАС. Разработаны рекомендации по подбору вспомогательных веществ (ВВ) и биорелевантных методик исследования, что позволит расширить возможности для дальнейшего изучения и развития инноваций в области разработки наружных ЛФ. Определены основные

критические параметры качества для препаратов и средств в форме ПАС, обоснованы диапазоны оптимальных значений этих показателей.

Практическая значимость состоит в разработке и подготовке к внедрению в производство ЛС «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей», перспективного для эффективной терапии раневых инфекций, улучшить комплаентность пациентов и снизить риск вторичной контаминации. Результаты работы могут быть использованы различными научными коллективами, лабораториями, сферой деятельности которых является разработка ПАС.

Разработаны методики оценки показателей динамической вязкости, эластичности, распределения, паропроницаемости, *in vitro* высвобождения, применение которых целесообразно не только для средств в форме ПАС, но и для такой ЛФ, как пленки.

Методология и методы исследования

Методологической основой этого исследования являлись работы российских и советских ученых, посвященные фармацевтической разработке аэрозолей, включая пленкообразующие аэрозоли, спреи, наружные лекарственные формы для применения на раневой поверхности – Ляпунова Н.А., Бариева Э.А., Деминой Н.Б., Пятигорской Н.В., а также иностранных исследователей – Умара Абд. К., Чамсаи Б., Сритарадола Р., Дхамодхарана Б.

В ходе исследований использовались методы фармакопейного анализа, включенные в Государственную фармакопею Российской Федерации XV издания, Фармакопею Евразийского Экономического Союза, Европейскую и другие международные фармакопеи, а также рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Были применены следующие методы:

- анализ нормативно-правовой документации и патентных источников;
- методы физико-химического анализа (потенциометрия, хроматография, спектрофотометрия, измерение паропроницаемости, угла смачивания,

динамической вязкости, биоадгезии, осмотической активности, скорости высвобождения активных фармацевтических субстанций, прочности при растяжении, эластичности, толщины пленки, размер частиц);

- методы технологического контроля (ротационная вискозиметрия, испытание клапанного устройства, герметичность упаковки, выход содержимого упаковки и др.);
- статистическая обработка полученных результатов.

Экспериментальные работы были проведены на современном поверенном оборудовании кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, Научно–образовательного исследовательского центра «ФАРМА–ПРЕМИУМ» Сеченовского Университета и Исследовательского центра биологии бактериофагов ФБУН Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты разработки качественного и количественного состава лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей».
2. Результаты изучения влияния ВВ на физико-химические, биофармацевтические и технологические свойства лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей».
3. Технология получения лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей».
4. Результаты разработки подходов к контролю качества по биофармацевтическим параметрам лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей».
5. Методики оценки физико-химических и биофармацевтических характеристик пленкообразующих аэродисперсных систем.

6. Результаты изучения стабильности лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» в условиях «ускоренного хранения».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается использованием стандартизованных материалов и ВВ фармацевтического качества, а также рядом фармакопейных испытаний (ГФ РФ XV, Фармакопея ЕАЭС): герметичности упаковки, клапанного устройства и выхода содержимого и др. Эксперименты выполнялись на сертифицированном оборудовании (микроскоп Leica DM4, реометр Lamy Rheology RM200, pH-метр OHAUS ST2100-I, дзета-потенциала Nano Particle Size & Zeta Potential Analyzer Nanolink SZ902M, Nexera Shimadzu и др) не менее, чем в трех повторностях. Статистическая обработка проведена с использованием Python v.3.8 и ImageJ, что обеспечивает достоверность и воспроизводимость данных.

Основные положения работы и результаты диссертации доложены на конференциях: всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы», посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ (Самара, 26-27 октября 2021 года); IV международном симпозиуме INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES (г. Белгород, 25–27 мая 2022 года), 1-ой Международной Российско-Сербской Конференции молодых ученых (Сеченовский Университет, Москва, 23 марта 2023 года), на «3rd Sino-Russian International Graduate Forum» (Сеченовский Университет, Москва, 2022 год), на «The 4th China-Russia International Symposium for Young Scholars in 2023» (Сеченовский Университет, Москва, 2023 год), на III международной конференции «Фармация. Вызовы времени» (г. Москва, 14 декабря 2023 года), на конференции «Современное состояние проблем фармации и фармакологии Дальнего Востока и стран Азиатско-Тихоокеанского региона V Дальневосточного международного

медицинского конгресса» (ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, 2024).

Апробация результатов диссертации состоялась на межкафедральной конференции кафедр фармацевтической технологии; аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева; научно-образовательного исследовательского центра «ФАРМА-ПРЕМИУМ» Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); протокол №1 от 18.09.2025 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в изучении научной литературы по теме диссертационного исследования, анализе современных разработок систем доставки в форме ПАС и исследований подобных препаратов и средств. Автором определены цели и задачи исследования, выбран и обоснован дизайн фармацевтической разработки для ПАС, наносимых на раневые поверхности.

Автором лично выбраны и проанализированы составы средств в форме ПАС, определены критические характеристики и построено пространство проектных параметров, проведена разработка состава и технологии лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей». Личный вклад автора также выражается в разработке модифицированных методик оценки физико-химических, технологических и биофармацевтических характеристик ПАС, таких как биоадгезия, окклюзия, паропроницаемость, прочность на растяжение и смываемость получаемых после распыления пленок.

Автором проведен экспериментально-обоснованный выбор компонентов упаковки для разработанной ПАС (клапан, баллон и актуатор), а также выбор мембран для проведения теста высвобождения, основанный на прохождении АФС через предварительно подобранную синтетическую мембрану. Таким образом, ведущая роль в поиске и анализе информации, получении, обсуждении,

статистической обработке всех экспериментальных данных и написании научных работ по теме диссертации принадлежит лично автору.

Внедрение результатов в практику

Научно-практические результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс НОИЦ «ФАРМА-ПРЕМИУМ» Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по дисциплине «Управление производством и процессами в биомедицине» (акт о внедрении №655 от 05.05.2025, Приложение Б, Рисунок Б.1), а также кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по дисциплинам «Биофармация», «Частная фармацевтическая технология» (акт о внедрении № 656 от 05.05.2025, Приложение В, Рисунок В.1). Основные научные положения, выводы и рекомендации научно-исследовательской работы используются в деятельности компании ООО «ВЕТСТЕМ» (акт о внедрении от 10.01.2025, Приложение Г, Рисунок Г.1).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам 2, 3 и 4.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период – с 2021 по 2030 годы (от 31.12.2020 года №3684–р), в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653). Диссертационные разработки поддержаны грантом Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Фонда содействия инновациям) (2023 год).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus и PubMed; 2 иные публикации по результатам исследования, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 207 страницах компьютерного текста. Включает: введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2-5), общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы из 173 источника (153 из которых – зарубежные) и 6 приложений. В качестве иллюстраций диссертация содержит 36 таблиц, 40 рисунков. В приложениях вынесена заявка на патент, акты внедрения научных результатов в учебный процесс и в работу предприятия.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пленкообразующие системы в терапии раневых процессов

Пленкообразующие аэродисперсные системы (ПАС) представляют собой жидкий носитель с активными фармацевтическими субстанциями (АФС) и вспомогательными веществами (ВВ), распыляемый на кожу при помощи спрея или аэрозоля в жидком виде, и образующие почти прозрачную пленку путем испарения растворителя – непосредственно на кожных покровах [20, 79, 82, 83, 103, 144, 155]. Пленкообразующие распыляемые системы относятся к *in situ* формам доставки, поскольку образуют пленку непосредственно в месте нанесения за счёт фазового перехода из жидкой фазы в твёрдую. Стимулом для перехода служит изменение внешних условий — контакт с воздухом, снижение давления и повышение температуры, которые провоцируют быстрое испарение растворителя и последующее пленкообразование [3].

В настоящий момент ПАС разрабатываются для терапии ран, различных заболеваний кожи, а также для трансдермального применения. Существует ряд механизмов, свойственных именно пленкообразующим распыляемым системам, которые позволяют усиливать дермальную и трансдермальную проницаемость [155]. Тем временем, несмотря на широкий ассортимент средств и изделий лечения ран, которые едва ли можно назвать универсальными хотя бы для одного вида ран, отмечается переоцененность успехов современной раневой терапии. В современном обществе царапины, порезы, ссадины, ожоги и другие локализованные травмы с поражениями кожи, которые могут привести к загрязнению и последующей инфекции, игнорируются, и профилактика кожных инфекций требует соблюдения терапии [113]. Нынешние подходы к заживлению ран основаны на применении тканевых трансплантатов и биосовместимых материалов, включая полимеры, а для значительных травм часто на комплексе системной и местной медикаментозной терапии, а также медицинских устройств [71]. Несмотря на широкую распространенность различных способов

предотвращения инфицирования в результате травмы, далеко не все лекарственные формы и медицинские изделия способны обеспечить высокую комплаентность пациентов [5]. Нарушение регуляции при терапии приводит к стойкому воспалению, задержке заживления, что в конечном итоге ведет к появлению хронических ран, представляющих существенное бремя для пациентов [83, 147].

Таким образом, разработка и изучение ПАС с антибактериальным компонентом может дать новые возможности как для улучшения своевременного оказания помощи высокого уровня пациентам в различных областях терапии, так и послужить новым фундаментом для понимания наружных, местных и трансдермальных форм *in situ* с точки зрения контролируемой доставки.

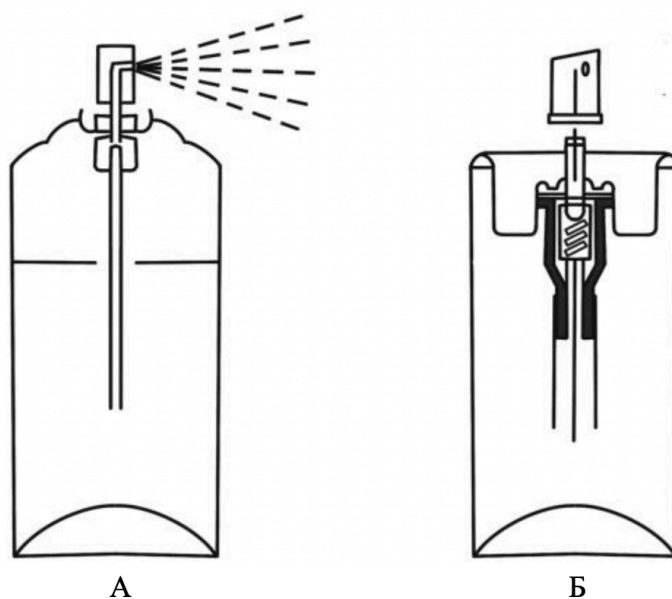
Создание оптимальной пленкообразующей аэродисперсной лекарственной формы (ЛФ) – задача, решаемая уже на протяжении более 70 лет [41]. В 1952 году был разработан, а затем выпущен на рынок пленкообразующий аэрозоль без ДВ Aeroplast® (Aeroplast corporation, США), содержащий в качестве пленкообразующего агента поливинилхлорид (ПВХ), а в качестве пропеллента - фреон [93]. В 1964 году венгерские ученые J. Novak и соавт. описали современные подходы к лечению ожоговых ран с помощью аэрозольного препарата, названного Plastubol-spray, на основе сополимеров метилметакрилата и бутилакрилата, показавший эффективность в лечении поверхностных ран [126]. Аэрозоли Лифузоль и Статизоль, разработанные в 70-е годы в СССР, близки по составу (облепиховое масло, нитрофуразон), имеющие идентичную полимерную основу полибутилметакрилат и содержали в качестве пропеллентов ацетон и фреон - 11 и/или -12, обеспечивали защиту от инфекции, сухости, а также стимулировали регенерацию тканей на всех этапах заживления ран при использовании в терапии [11]. Однако, ни одно из вышеописанных средств и изделий не присутствует на рынке в настоящее время.

На сегодняшний день на мировом рынке в форме ПАС широко представлены медицинские изделия и косметические средства, зачастую не содержащие АФС, предлагающие лишь механическую защиту раневой поверхности, или же содержащие вещества, способствующие пролиферации ран [155].

Ведутся научные разработки систем доставки антибиотиков в форме ПАС, что, однако, является запаздывающими мерами ввиду растущей угрозы антибиотикорезистентности [12, 50, 144].

1.2. Аэрозоли и спреи с пленкообразующим компонентом

В настоящий момент в форме ПАС используются как в форме спреев, так и аэрозолей, ключевое различие которых состоит в наличии газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозолях и их отсутствии в спреях. Между тем, аэрозоли бывают дозированными и недозированными, что определяется видом клапанной системы, в то время как спреи представлены только в виде дозированных систем. Аэродисперсные системы представлены на Рисунке 1.1.



Примечание: А – аэрозоль; Б – спрей

Рисунок 1.1 – Строение аэрозолей и спреев

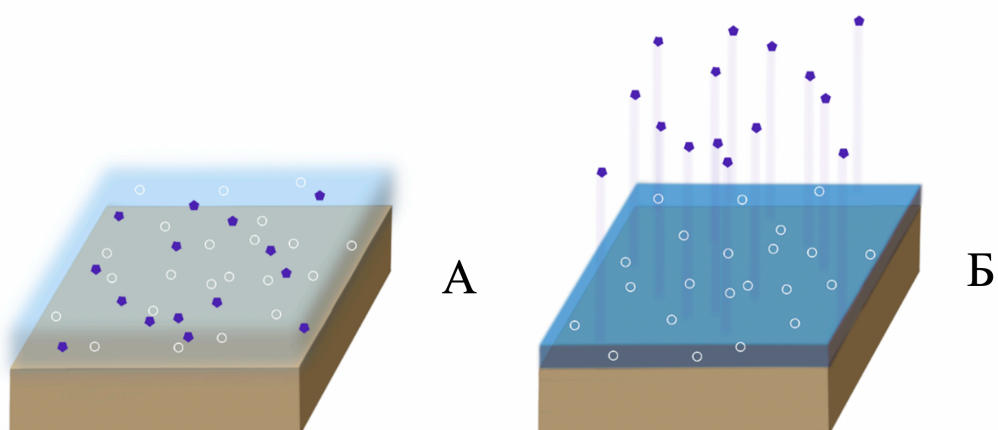
Очевидно, что пленки, полученные из спреев и аэрозолей, имеют разное время формирования: при однократном распылении спрея нанесенная доза содержит значительно больше растворителя, для испарения которого требуется больше времени. Авторы исследований по разработке ПАС отмечают, что, как

правило, спреи, как правило, имеют время пленкообразования не менее 4 минут [52, 91, 127], в то время как пленка из аэрозольных ПАС формируется быстрее - до 3-4 минут [72, 73].

ПАС разрабатываются для трансдермальной, наружной или местной терапии, в том числе для лечения ран и грибковых инфекций [51, 52, 73, 79]. Благодаря созданию тонкой эластичной пленки, равномерно покрывающей рельеф кожи, достигается не только барьерная, но и терапевтическая функция покрытия. Такая пленка может снижать риск мацерации и микробной контаминации за счёт регулирования рН среды и осмотической абсорбции агрессивных стомальных выделений. Биосовместимость и гибкость полимерной основы, а также возможность смывания остатка пленки без травматизации кожи делают данную форму удобной в применении и безопасной даже для чувствительной или повреждённой кожи пациентов со стомами [20]. Кроме того, благодаря удобному способу нанесения и быстрому высыханию плёнки, пациенты могут самостоятельно проводить уходовые процедуры в домашних условиях, что снижает нагрузку на систему здравоохранения и повышает приверженность лечению, особенно при использовании персонализированных составов, адаптированных к индивидуальным потребностям раневых поверхностей или перистомальных осложнений [20, 155].

Как правило, в составе препарата в форме ПАС присутствует растворитель, пленкообразователь или комбинация пленкообразователей, пластификатор, позволяющий придать конечной лекарственной форме гибкость, пеногасители при необходимости, различные корригенты (рН, осмотической активности, органолептических свойств и другие) [79, 155]. Компоненты системы оказывают влияние на механизм образования пленки, что в свою очередь оказывает влияние на свойства самой пленки.

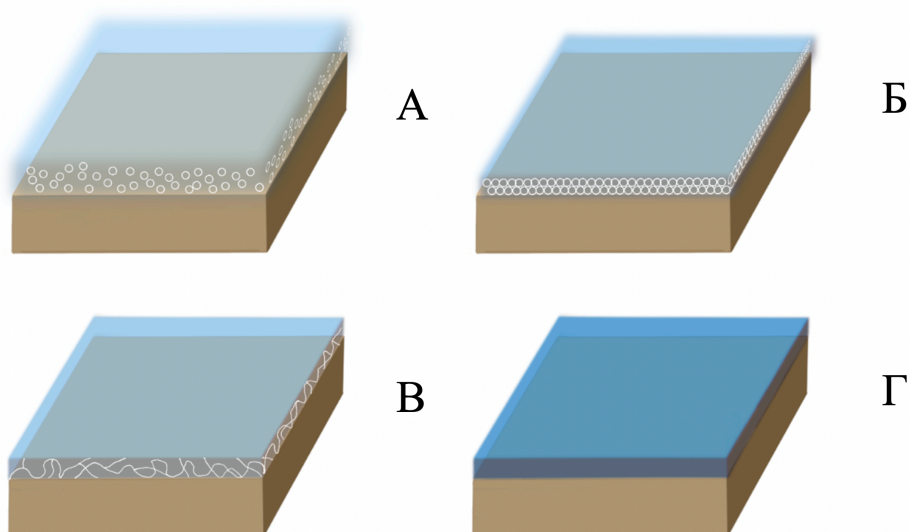
В исследованиях о системах формирования аэрозольной пленки упоминаются три механизма формирования пленки: на основе испарения (Рисунок 1.2), коалесценции (Рисунок 1.3) и перекрестного сшивания под воздействием стимула (Рисунок 1.4) [64, 116, 170].



Примечание: А – пленкообразующий раствор до испарения растворителя;
 Б – пленка после испарения растворителя

Рисунок 1.2 – Механизм формирования пленки на основе испарения растворителя

Образование пленки на основе испарения связано с высоким содержанием летучих растворителей, где система представляет собой полимерный раствор с полимерной матрицей еще до момента испарения растворителя. Механизм испарения растворителя чаще участвует в образовании пленок при использовании полимерных гелей.



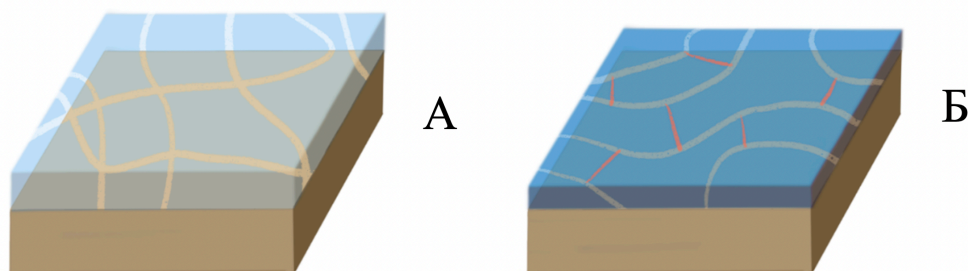
Примечание: А – испарение растворителя и сближение частиц;
 Б – упорядочивание частиц и компактирование;
 В – коалесценция (слияние), исчезновение границ частиц;
 Г – уплотнение и отверждение пленки

Рисунок 1.3 – Механизм формирования пленки на основе коалесценции

При этом, механизм коалесценции распространен в случаях пленкообразования при изготовлении таблеток при покрытии их оболочкой. Как правило, этот механизм работает для полимерных дисперсий, таких как Kollicoat® MAE 30 DP, Kollicoat® Smartseal 30D, Eudragit® RS 30D, когда растворитель испаряется под воздействием поверхностных опосредованных сил, а частицы полимера деформируются и преобразуются в полимерную пленку. Пленкообразование из при механизме коалесценции проходит три стадии. Сначала, при испарении растворителя, полимерные частицы сближаются и образуют плотный слой. Затем, под действием капиллярных сил, они деформируются, заполняя промежутки и формируя почти непрерывную структуру. На завершающем этапе, при температуре выше температуры стеклования (T_g), макромолекулы диффундируют между частицами, создавая монолитную полимерную плёнку [78, 104]. Ввиду использования водных растворителей в дисперсиях латексов, наличие пропеллента может способствовать более быстрому испарению растворителя. Наличие спиртов в системах латексов также может способствовать эффективному пленкообразованию за счет снижения температуры стеклования, повышения диффузии и облегчения образования непрерывной пленки [84]. Исследования ПАС показывают, что аэрозоли чаще используются в качестве системы носителя, и в то же время латексы чаще используются в аэрозольных системах по тем или иным причинам [155]. Тем временем, при распылении из аэрозоля возможно использование различных пропеллентов: как сжатых, так и сжиженных. При использовании сжиженных пропеллентов возможно уменьшение количество растворителя относительно пленкообразователя, если пленкообразователь обладает сопоставимой растворимостью в пропелленте и смешиванием с ним.

Другой механизм включает в себя стимулозависимое геле- или пленкообразование (физического или химического характера). Стимулы могут включать в себя реакцию с кислородом, температурой, излучением, давлением и пр. [3, 155]. В настоящее время использование данного механизма для ПАС, по-видимому, не распространено, несмотря на его использование в других областях и

может служить альтернативой двум предыдущим механизмам с эксклюзивными свойствами покрытия. Из существенных преимуществ можно выделить, например, увеличение толщины пленки за счет независимости скорости пленкообразования от испарения растворителя.



Примечание: А – пленкообразующая система до воздействия стимула;
Б – пленкообразующая система после воздействия стимула

Рисунок 1.4 – Механизм формирования пленки на основе перекрестного сшивания под воздействием стимула

Несмотря на разделение этих механизмов, очевидно, что в некоторых случаях они дополняют друг друга, но некоторые из них имеют приоритет над другими. Таким образом, выбор механизма и, следовательно, системы распыления должны зависеть от природы полимеров [148].

1.3. Нормативное регулирование пленкообразующих аэродисперсных систем в России и в мире

1.3.1. Терминология пленкообразующих аэродисперсных систем

Для описания рассматриваемой системы доставки лекарств в настоящее время по данным PubMed используется не менее десяти терминов.

Термин в общемировой практике чаще всего состоит из двух слов. Первая часть термина используется для обозначения способа нанесения (aerosol; spray) или первичное агрегатное состояние системы, предшествующее фазовому переходу *in situ* (liquid) – то есть, фактически описывает лекарственную форму. Исключением из этого правила являются термины характеризующие структурно-механические

свойства конечной образующейся *in situ* пленки – «plastic dressing» (1,4%) или место нанесения лекарственной формы – «wound dressing» (8,5%), «wound bandage» (4,2%). Термины «wound dressing», «wound bandage» также используются некоторыми исследователями для описания *in situ* систем, кроме своего прямого значения – классических перевязочных материалов, накладываемых на рану, не являющихся лекарственными формами или системами доставки лекарств [148].

Вторая часть термина описывает вид системы после фазового перехода, эвакуации из первичной упаковки или нанесения на раневую или ожоговую поверхность. Для описания конечного вида системы доставки, в которой она осуществляет фармакологический эффект, используются термины «film» (18,3%), «dressing» (44,4%), «bandage» (35,2%), «patch» (1,4%), а также «glue» (2,8%). Каждый из этих терминов имеет свое значение при употреблении в медицинской и фармацевтической литературе. Однако, при использовании его для описания *in situ* системы доставки, классический общепринятый смысл термина искажается.

В некоторых работах использование терминологии, характерной для перевязочных средств («bandage», «dressing») обуславливается необходимостью подчеркнуть таким образом структурные особенности образуемой *in situ* формы [23, 69, 160]. Часто такие системы имеют конечный вид плотного, прочного покрытия, апплицирующегося на раневой поверхности в течение длительного срока (до 7 суток) [152]. Однако, довольно часто термин «liquid bandage», не несет подобной смысловой нагрузки. Так, в публикациях описаны системы доставки в форме «жидких повязок», которые после нанесения на кожу и высыхания образуют «тонкую пленку» [109, 160].

1.3.2. Нормативно-правовое поле

В Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания данная лекарственная форма подходит под определение пленок в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки», однако оно не учитывает способ распыления, оказывающий значительное влияние на свойства образуемой пленки (например,

представляется затруднительным выполнить требование по определению размера пленки в виду персонализации распыления, особенно в случае аэрозольного распыления); тем временем пленки по данной ОФС разделяют лишь на главные и для применения в полости рта, что определяет путь их стандартизации (например, время растворения). «Растворы для орошения», описанные в ОФС.1.4.1.0011 «Растворы» предполагают орошение ран исключительно водными растворами, тогда как «Клей жидкий» («клей кожный», «пластырь жидкий»), так же описанный в ОФС.1.4.1.0011 «Растворы» предполагает неводную основу с целью получения биоадгезивного пленкообразующего покрытия после испарения летучих растворителей, что также не относится к аэродисперсному пути нанесения лекарственной формы. Аэрозоли и спреи, согласно ОФС.1.4.1.0045 и ОФС.1.4.1.0046, соответственно, могут содержать пленкообразователи в качестве ВВ в соответствии с разделом «Особенности технологии». Таким образом, ОФС.1.4.1.0045 и ОФС.1.4.1.0046 наиболее релевантны в контексте ПАС, однако в испытаниях не описываются требования, которые могут потребоваться для оценки качества пленкообразующих лекарственных форм. Несмотря на то, что во многих статьях ПАС названы спреями, даже в том случае, когда они содержат пропеллент, мировые фармакопеи четко регламентируют разницу спреев и аэрозолей.

FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) определяет *жидкую повязку* (раздел 21, том 8, §880.5090) как стерильное устройство, которое представляет собой жидкую, мягкую форму или суспензию, используемую для покрытия отверстия в коже или в качестве повязки для ожогов. Устройство также используется в качестве местного средства.

Современная мировая нормативная документация также не вносит ясности в корректности использования и взаимозаменяемости терминологии. Нами были проанализированы некоторые основные мировые нормативные документы и фармакопеи: FDA (U.S. Food and Drug Administration), Государственная Фармакопея США (USP – United States Pharmacopeia), Европейская фармакопея (EPH), Британская фармакопея (BPh), Японская фармакопея (JPh), Китайская

фармакопея (CPh), Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ XV), Фармакопея Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

В каждом нормативном документе описываются лекарственные формы, так или иначе схожие по своим свойствам с аэрозольными *in situ* пленкообразующими системами: Aerosols for Cutaneous Application (Раздел 11-3-1), Tapes (Раздел 11-7-1) в Японской фармакопее; Liquid preparations for cutaneous application (01/2008:0927), Patches, transdermal (01/2008:1011), Pressurised pharmaceutical preparations (01/2008:0523) в Европейской фармакопее; Topical and Transdermal Drug Products (Chapter 3), Aerosols, nasal sprays, metered-dose inhalers, and powder inhalers (Chapter 601) в USP.

Однако стандартизация аэродисперсных пленкообразующих систем практически не представлена среди национальных фармакопейных статей. Даже в тех национальных документах, где присутствует упоминание о лекарственной форме (JPh, ГФ РФ XV), не предусмотрены испытания на специфические характеристики пленкообразующих систем, а приводятся лишь общие критерии для аэродисперсных лекарственных форм (однородность дозирования, герметичность и др.). Стандартизация же аэродисперсных пленкообразующих систем по нескольким фармакопейным статьям (к примеру, «Аэрозоли», «спреи» и «Пленки» или «Аэрозоли для местного применения» и «Пластыри») не учитывает всех особенностей данной лекарственной формы, что исключает возможность качественной оценки.

Таким образом, основным препятствием на пути развития фармацевтической разработки и производства пленкообразующих аэродисперсных систем является отсутствие гармонизации в терминологии, определении и, как следствие, в стандартизации этих систем.

Как уже было отмечено, на 2025 год в Российской Федерации нет зарегистрированных лекарственных препаратов, относящихся к пленкообразующим аэродисперсным системам. На сегодняшний день в мире зарегистрированы более десятка продуктов, относящихся к парафармацевтической и косметической, а также зоогигиенической продукции в форме аэродисперсных

систем, образующих пленки после нанесения (Приложение Д). Зарегистрированные средства и изделия для применения имеют следующие формы выпуска, указанные при регистрации: спрей-пластырь, спрей, жидкий пластырь, жидкая аэрозольная повязка, жидкий бинт защитная пленка. Они зачастую используются для защиты труднодоступных небольших раневых и ожоговых поверхностей от механического повреждения и микробной контаминации. В состав некоторых препаратов и средств (Афапласт®, Фарм-Х® Вторая кожа) включены АФС, обеспечивающие антибактериальное, дезинфицирующее, ранозаживляющее действие (Жидкий пластырь Afaplast®, Pharm-X® Вторая кожа (Green Life)) [109, 131].

Большинство современных средств в форме аэродисперсных пленкообразующих покрытий после нанесения на раневую поверхность формируют прочную и эластичную мембрану, обеспечивающую воздухообмен и водонепроницаемость раны. Для нанесения препарата используется аэрозольный баллон или другая распылительная система, а в некоторых случаях (3М™ Cavilon™ No Sting Barrier Film) дополнительно используется аппликатор или стерильная лопаточка для равномерного распределения по площади раны [39].

1.4. Ограничения в выборе активных фармацевтических субстанций для создания пленкообразующих аэродисперсных систем для нанесения на раневую поверхность

При разработке лекарственных средств для лечения ран одной из первостепенных задач является тщательный выбор наиболее оптимального АФС. В настоящее время существуют различные подходы к выбору АФС, используемые в терапии ран. Их можно разделить на категории в зависимости от их терапевтических свойств. Независимо от выбранного подхода, важно учитывать механизм действия, фармакокинетические свойства и безопасность активного вещества для пациента.

Особенности разрабатываемой ПАС включают в себя частичную растворимость и смываемость пленки. Ввиду особенностей применения распыляемой пленки и целесообразности растворимости и смываемости, их нецелесообразно наносить на хронических влажных ранах. Хронические раны (например, диабетические) часто останавливаются на стадии воспаления из-за нарушения клеточной функции, уменьшения популяции факторов роста, тяжелой инфекции или аутоиммунной недостаточности, поэтому для таких ран используются компоненты, усиливающие регенерацию тканей, когда для таких поверхностных ран, как ссадины, чаще используются антибиотики и антисептики [43, 45, 54, 106, 154].

Таким образом, с данным видом ПАС рационально использовать именно антимикробные компоненты без применения иммуномодулирующих факторов.

Однако известно, что при использовании наружных и местных лекарственных средств имеет место потеря дозы. В случае аэродисперсных средств, особенно аэрозолей, наносимые частицы средства под действием давления газа отталкиваются друг от друга и от поверхности кожи, и таким образом увеличивается риск контаминации антибиотическими средствами окружающей среды в большом объеме.

Для поиска активных фармацевтических субстанций (АФС), подходящих в качестве антимикробного компонента для ПАС были использованы следующие источники: PubMed, Google Scholar, Google patents, PubChem, DrugBank, Elibrary, EMA, FDA, grls.rosminzdrav.ru, Drugs.com, ClinicalTrials.gov. Рассматривались АФС, не относящиеся к антибактериальным, ввиду особенностей распыления ПАС и высокого риска сенсibilизации, противовирусные и антигрибковые ввиду ограниченного спектра действия [40].

Были проанализированы существующие лекарственные формы с зарегистрированными АФС и среди доступных АФС были выбраны следующие: хлоргексидина глюконат [152], полигексанид и бетаин [158, 171], повидон йод [25], бензалкония бромид [162], тиротрицин [106, 171], сульфадиазин серебра [146], октенидин дигидрохлорид [74, 94], феноксиэтанол [111].

По результатам сравнения (Приложение Е) было определено, что большинство веществ нельзя использовать при беременности и у новорожденных, а спектр их совместимости сильно ограничен их стойкостью и окисляемостью. Все антисептики могут проявлять цитотоксичность в отношении клеток тканей человека в зависимости от концентрации и времени применения. Поэтому оптимальное раневое антимикробное средство должно демонстрировать высокую антимикробную эффективность широкого спектра при незначительном цитотоксическом эффекте. Повидон-йод показал низкую аллергенность, низкую цитотоксичность. Сульфадiazин серебра имеет высокую конкурентоспособность по сравнению с другими антисептиками, но также показывает частую индивидуальную непереносимость. Дигидрохлорид октенидина как в виде монотерапии в липосомах, так и в комбинации с феноксиэтанолом подходит по большинству критериев. Почти все вещества могут вызывать раздражение дыхательных путей.

1.5. Обзор вспомогательных веществ, использующихся для получения пленкообразующих спреев и аэрозолей

Создание полимерной пленки на поверхностных ранах преследует две основные цели: обеспечение временного защитного физического барьера, не повреждающего рану, и обеспечение окклюзии, необходимой для эффективной реэпителизации раны [136].

Выделяют следующие группы ВВ, входящие в ПАС: пленкообразователи, растворители, пропелленты, пластификаторы, консерванты, усилители проницаемости, пеногасители, а также, при необходимости, различные корригенты. В контексте ПАС к каждой группе ВВ предъявляются определенные требования.

Ввиду необходимости оптимизации биофармацевтических характеристик, пленкообразователи должны обладать низкой вязкостью в растворенном состоянии в пленкообразующих концентрациях. Пленка должна образовываться однородная,

нелипкая, паро- и газопроницаемая, с высоким уровнем биоадгезии, легко смываемая водой, поскольку барьер, как было отмечено ранее, как правило является временным. Если пленка смывается водой, то необходимость в биodeградируемой пленке отсутствует [83, 79].

Среди пленкообразователей, используемых для ПАС, выделяют производные акриловых кислот (сополимеры акрилатов, Eudragit®, Kollicoat®); производные целлюлозы (карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза), полисахариды (геллановая камедь, хитозан), PVA, PVP, Lutrols®, Carbomers, Poloxamer® [9, 79, 103]. В ГФ РФ XV издания предлагается использование пищевых, водорастворимых полимеров, а также различных сополимеров (ОФС.1.4.1.0035 Пленки).

Растворители в ПАС должны быть нетоксичными или низко токсичными, быстро испаряться, чтобы пленка образовывалась в приемлемое для ожидания время с точки зрения приверженности терапии. Зачастую используют этанол, изопропиловый спирт, воду, реже используют более токсичные соединения, такие как ацетон.

Среди пластификаторов, которые служат для того, чтобы сделать получаемую пленку более эластичной и прочной, чаще всего используют полиэтиленгликоли и глицерин. Однако пластификатор не должен приводить к значительному увеличению скорости сушки или липкости [83, 91].

Пропелленты должны быть устойчивые, и, при необходимости, диспергирующие; высвобождение должно происходить без потери дозы (без учета потери дозы при отталкивании частиц от поверхности кожи). В качестве пропеллентов используются углеводороды (пропан, бутан, изобутан), гидрохлорфторуглероды и гидрофторуглероды, инертные газы (азот, NO₂, CO₂) [44, 88]. Сжиженные газы обладают неоспоримым преимуществом перед сжатыми газами, поскольку по мере использования сжатого газа его давление в баллоне уменьшается, таким образом изменяется высвобождаемая доза и, как следствие, характеристики пленки.

На данный момент в «Классификаторе вспомогательных веществ» Евразийской экономической комиссии приведены следующие пропелленты: дихлордифторметан (Dichlorodifluoromethane, CFC-12), дихлортetraфторэтан (Dichlorotetrafluoroethane, CFC-114), изобутан (Isobutane), трихлормонофторметан (Trichloromonofluoromethane, CFC-11), 1,1,1,2-тетрафторэтан (Tetrafluoroethane, HFA 134a), гидрофтоалкан (Hydrofluoroalkane), что не отражает современного положения рынка. Большая часть из перечисленных газов не используется в качестве монопропеллентов, а также их продажа на рынке ограничена.

В Таблице 1.1 приведены результаты сравнительного анализа (SWOT, где S – сильные стороны, W – слабые стороны, O – возможности, T – угрозы) характеристик наиболее часто используемых сжиженных пропеллентов: диметилового эфира (DME), 1,1,1,2-тетрафторэтана (HFA-134), 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуоропропана (HFA-227), комбинации пропана, бутана, изобутана (БИП).

Таблица 1.1 – Сравнительная характеристика сжиженных газов для использования в наружных лекарственных формах

SWOT - анализ	DME	HFA-134a	1,1,1,2,3,3,3-гептафлуоропропан (HFA-227)	Комбинации пропана, бутана, изобутана (БИП)
S	Низкий уровень токсичности [88]; Высокая степень растворимости в различных компонентах, озонобезопасный [7, 88]	Высокая чистота и низкая токсичность [24, 88]; озонобезопасный [24, 88]	Высокая чистота и низкая токсичность [46]; озонобезопасный [46, 88]	Низкое давление при 20-25 °C приводит к слабому распылению [88]; озонобезопасный [88]

Продолжение Таблицы 1.1

W	Производство и использование требуют специализированного оборудования [7, 88]	Малорастворим для ЛС и ПАВ [24, 88]; Сильное давление может способствовать сужению факела распыления и появлению «влажного следа»	Малорастворим для ЛС и ПАВ [1]; Сильное давление может способствовать сужению факела распыления и появлению «влажного следа»	
O	Увеличение интереса к безопасным и экологически чистым пропеллентам	Может быть потребность в новом оборудовании [24, 88]	Нет потребности в новом оборудовании [1]	Нет потребности в новом оборудовании; Доступен на рынке [88]
T	Отсутствует в «Справочнике вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств ЕАЭС» [88]	Несовместимость с рядом АФС и ВВ [88]	Отсутствует на российском рынке	Взрывоопасен, пожароопасен [88]

НФА-134а и БИП более перспективны для использования на российском рынке по причине доступности. В то же время, НФА-134а обладает высокой стоимостью и меньшей совместимостью с рядом АФС и ВВ, чем БИП, однако он безопаснее с точки зрения воспламеняемости и взрывоопасности, а также имеет мокрый след, который может быть полезен при распылении веществ, не рекомендуемых для попадания в дыхательные пути. Оба пропеллента хорошо изучены и активно используются в фармацевтической отрасли.

При распылении ПАС может образовываться пена, в связи с чем используют пеногасители (силиконы, гликоли, нерастворимые масла и др.) при необходимости [83, 88, 44].

Все ВВ должны быть инертны к используемому упаковочному материалу и быть совместимы друг с другом.

Также могут быть использованы консерванты (например, бензиловый спирт), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота, ЭДТА), усилители проницаемости (например, пропиленгликоль, этанол), корригенты рН, модификаторы осмотичности (декстроза, манноза) [44, 73, 103].

1.6. Виды используемой первичной упаковки для пленкообразующих спреев и аэрозолей

Упаковка для ПАС определяется в первую очередь лекарственной формой.

В соответствии с ОФС.1.4.1.0045 «Аэрозоль» пленкообразующий состав находится под давлением в аэрозольном баллоне, а распыление обеспечивается за счет давления пропеллента при активации клапанно-распылительной системы.

Спреи – лекарственная форма, в которой высвобождение АФС происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки, что обеспечивает высвобождение содержимого в виде дисперсии твердых или жидких частиц в воздухе. В соответствии с ГФ РФ XV, спреи не содержат пропеллента и являются более грубодисперсной системой. Под определение спрея может попадать любая лекарственная форма, которая распыляет состав без использования пропеллента, например, интраназальные шприцы, которые могут быть использованы не только для интраназального пути введения [32].

1.6.1. Аэрозоли

Аэрозоли – лекарственная форма, обеспечивающая высвобождение дисперсии твердых или жидких частиц в газе, в связи с чем возможно непрерывное распыление на раны любой площади. Аэрозольный баллон может быть изготовлен из металла, стекла, полимерных материалов или комбинации данных материалов,

например, стеклянные баллоны должны быть покрыты полимерным материалом; основное требование – прочность и устойчивость к давлению пропеллента.

Использование аэрозольного баллона – задача с необходимостью учета множества факторов, поскольку варьироваться может материал баллона, тип клапанно-распылительной системы, сопла, штока, материал уплотнителя, клапана, корпуса, заборной трубки, сопла, тип газа-вытеснителя (сжиженный или сжатый газ), и физико-химические свойства пропеллентов, пропорциональное соотношение пропеллента к пленкообразующему составу и многое другое.

Как следует из отчетов Европейской аэрозольной федерации, около 90% аэрозольных баллонов изготавливаются из металла (алюминий, жель, сталь), оставшиеся 10 процентов приходятся на пластик и стекло [122]. Несмотря на то, что микропластик представляет серьезную экологическую проблему, использование стекла также может нести негативные последствия для окружающей среды, поскольку перерабатывается лишь малый процент стеклянных изделий, что делает его применение противоречивым в контексте устойчивого развития [133]. Наиболее распространены алюминиевые баллоны, в сплавах которых могут присутствовать титан или марганец для увеличения прочности. Они изготавливаются из круглых заготовок путем формования под давлением. Стальные (жестяные) баллоны изготавливаются из луженых пластин с покрытием из олова – швы сваривают, а дно и купол покрывают герметиком и укупоривают, в связи с чем баллоны мало пригодны для вторичной переработки.

Таким образом, алюминиевые баллоны получают литыми – без швов, а жестяные баллоны имеют швы, что играет роль в долгосрочной стабильности упаковки [168]. На рынке также представлены оптимизированные баллоны: алюминиевые с уменьшенным весом, из переработанных материалов, а также бесшовные, устойчивые к статическому и разрывному давлению [122]. Пластиковые контейнеры производятся из гранулята при помощи формования давлением воздуха при высокой температуре из гранулята полиэтилентерфталата (ПЭТ), что может снижать расходы на транспортировку контейнеров. В отличие от металлических контейнеров, ПЭТ устойчив к коррозии, обладает очень малым

весом. Контейнеры из ПЭТ возможно перерабатывать. Некоторые аэрозольные баллоны из ПЭТ прозрачные и часто сочетаются с клапанами Bag-On-Valve [168]. Отмечается, что ранее было введено распоряжение о том, что баллоны из пластика не должны превышать объем 220 мл, что было связано с отсутствием опыта в работе с пластиком, однако в настоящее время изучается возможность изменения данного распоряжения, поскольку оно ограничивает возможность развития использования пластика для аэрозолей [122].

Баллон может покрыт различными материалами как внутри, чтобы предотвратить несовместимость баллона с продуктом, так и снаружи. Покрывают защитным слоем как металлические, так и пластиковые баллоны [122].

Клапаны являются второй важной составляющей аэрозольного баллона. За счет клапана осуществляется распыление, и на данный момент на мировом рынке представлено широкое разнообразие клапанов для достижения необходимых характеристик распыления. Клапан состоит из корпуса, штока, пружины, кармана, внутренней и внешней прокладки (Рисунок 1.5). Также клапан может включать или не включать трубку [4].



Рисунок 1.5 – Строение аэрозольного клапана

В первую очередь клапаны делятся на тип «мама» и тип «папа». В случае, когда клапан представлен типом «мама», шток, как часть клапана, погружен под видимую часть корпуса, а видимый шток – часть распылительной головки, в отличие от клапана типа «папа» [4]. Для дозирования шток либо нажат, либо наклонен в сторону. Также на боковой стороне штока клапана может присутствовать отверстие (stem orifice, metering orifice), обычно не менее 0,25 мм во избежание засорения. Если шток изготовлен из полипропилена или полиэтилена, то он может поглощать воду и набухать, влияя на распыление. Клапан может включать или не включать отверстие для отвода пара, которое позволяет использование более тонкого распыления и меньшую скорость распыления. В случае клапана типа «мама» отверстие для отвода пара может влиять на распыление, когда аэрозольный баллон находится в перевернутом положении [100].

Распылительная головка (actuator) состоит из основания (base of actuator) и сопло (nozzle). Распылительные головки различаются по форме для различных способов введения. Сопло может влиять на скорость и вид распыления составов. Например, распылительная головка для дермальных составов, использующих Bag-On-Valve технологию, представленная компанией Aptar, предлагает головки для гелевого (2,3-16,7 мл/сек), струйного и аэрозольного распыления (1,2-4,0 мл/сек) [29]. Сопло непосредственно влияет на распыление, а его конструкция позволяет золью совершать определенные движения, влияющие на тип распыления, чтобы достичь желаемой дисперсности.

В соответствии с ОФС.1.4.1.0045 «Аэрозоли» Государственной Фармакопеи РФ, распылительное (или клапанно-распылительное) устройство должно быть непрерывного действия несмотря на то, что на рынке встречаются дозированные аэрозоли. Примерами таких систем могут служить аэрозольные клапанно-распылительные системы от компании Aptar: DF30 metering valve и DF316 metering valve [30, 31]. DF30 совместим с такими сжиженными пропеллентами, как гидрофторалканы. Доступны для дозирования на 25, 28, 50, 61, 63 и 75 мкл. Устройство представлено в полимерном корпусе и с полимерными составляющими (используются ацетали, полиэстер, полиамид, полиэтилен, нитрил и др.). Аналогичная клапанно-распылительная система использовалась Sritharadol и соавт. в 2017 году от Bepak Europe Ltd (Norfolk, UK) на 50 мкл в комбинации со стеклянным баллоном от Schott (Mainz, Germany) на 15 мл [50].

Самый стабильный элемент системы – пружина. Она практически всегда выполнена из нержавеющей стали и, как правило, не является переменной в системе. Прокладки изготавливаются из буна (нитрил), реже из других эластомеров [100].

Трубки (погружные трубки) классифицируют по размеру и форме (А, В, С, D) и по материалу, из которого их изготавливают (полиэтилен, полиэтилен высокой плотности, полипропилен, нейлон). Размер трубки могут варьировать для достижения определенного объема распыления в перевернутом положении, а материал в зависимости от совместимости с продуктом или эстетических

предпочтений в случае прозрачного корпуса, в том числе в соответствии с ASTM D3089-97 [100].

Несмотря на невозможность многоразового использования металлических баллонов аэрозолей, совместимость компонентов смеси можно определять визуально при помощи специальных ВВ, используемых в разработке аэрозолей. Такими инструментами могут служить стеклянные флаконы для упаковки аэрозолей, а также специальные лабораторные колбы для оптического контроля за аэрозолями многоразового применения (Рисунок 1.6) [2, 15, 100]. В отличие от стеклянных флаконов, которые необходимо вальцевать, стеклянные колбы, имеющие металлическую оболочку, возможно закрутить при помощи крышки вместе с используемым клапаном. Помимо испытаний совместимости, такая колба также может служить для того, чтобы избежать перерасхода составляющих во время лабораторных испытаний. На российском рынке представлены колбы, выдерживающие 10 бар и имеют горло 1 дюйм, поэтому для испытаний клапанов других размеров не подходят [2, 15].



Рисунок 1.6 – Лабораторные (испытательные) аэрозольные колбы для оптического контроля

1.6.2. Спреи

Первичная упаковка спреев, как правило, представлена в виде полимерных или стеклянных контейнеров и механического распылителя. Они могут быть как дозированные, так и недозированные, и в то же время они могут быть представлены как однократные или двухкратные (например, Unidose (UDS) Liquid Nasal Spray System от Aptar) [34].

Спрей функционирует на основе механического насосного механизма. При нажатии на распылительную головку активируется поршневой насос, создающий отрицательное давление внутри камеры. Это приводит к всасыванию жидкости из резервуара через подающую трубку. Под действием создаваемого давления жидкость направляется к соплу, где проходит через калиброванное отверстие или систему форсунок, обеспечивающих диспергирование жидкости в виде аэрозоля, как описано в ГФ РФ издания (ОФС.1.4.1.0046 Спреи).

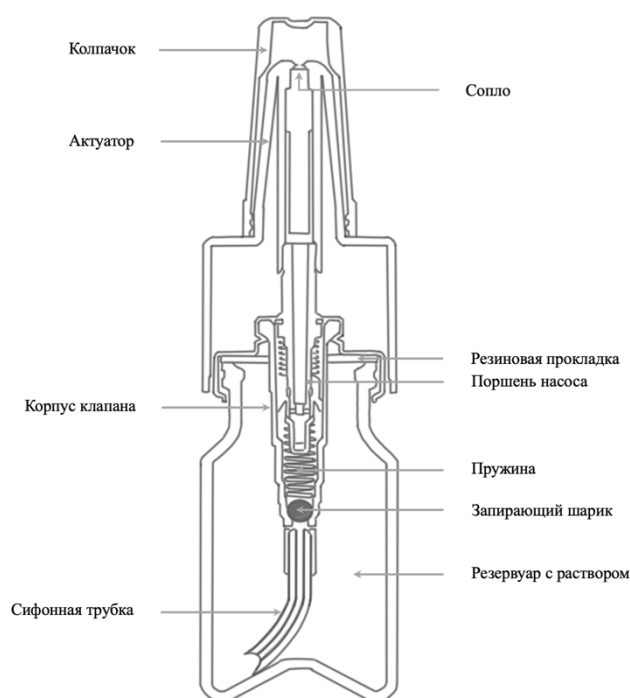


Рисунок 1.7 – Строение спрея

Спреи для лекарственного применения обычно выпускаются во флаконах, изготовленных из стекла или различных полимерных материалов. Эти флаконы

оснащаются насосными распылителями с погружной трубкой, обеспечивающими точную дозировку при каждом применении. Крепление насоса к горлышку может осуществляться посредством резьбового соединения, защёлкивания или обжатия, при этом конструкция должна обеспечивать полную герметичность и устойчивость к утечкам в условиях транспортировки и длительного хранения [93]. Спреи могут быть представлены как однократными (для однократного применения), так и многократными системами (для многократного применения) [34, 166].

До первого использования лекарственное вещество контактирует только с внутренней поверхностью флакона, наружной частью погружной трубки, уплотнительной прокладкой и внешними элементами насосного механизма. В случае выявления нарушений стабильности препарата, таких как сорбция или выщелачивание, рекомендуется учитывать химические и физические свойства не только материала флакона, но и прокладки [112].

Тем не менее, не только аэрозоли, но и спреи, могут не допускать попадания микроорганизмов во флакон после первичного применения с использованием технологий Preservative Free (свободные от консервантов). Примером такой технологии является Tip-Seal с системой насоса APF и APF Plus компании Aptar Pharma, запатентованной в 2013 году под номером патента DE102011086755A1. Дозатор оснащён выпускным клапаном, который открывается при избыточном давлении и автоматически закрывается при его исчезновении, предотвращая возврат жидкости из внешней среды во внутренний резервуар, что обеспечивает микробиологическую защиту без использования консервантов.

Для варьирования факела распыления необходимо учитывать вязкость раствора и поведение при распылении, а также особенности насадки. Объем распыления также зависит от штока – чем шире шток, тем больше объем распыления, тем больше давление на насадку. Виды насадок варьируются от производителя к производителю и зачастую используют такие параметры как объем распыления и путь введения.

Как упомянуто ранее, под определение спреев подходят преднаполненные шприцы по типу интраназальных, для которых используются обладают тонким распылением и также могут подойти для распыления на рану [32].

Объем распыления, как правило, зависит от силы нажатия в случае распыления интраназальных шприцов. Несмотря на ограниченное применение интраназальных шприцов в качестве первичной упаковки для вакцин, они обладают огромным потенциалом в использовании для распыления на раны. Насадка для интраназальных шприцов по своему строению схожа с другими распылительными насадками и может быть активирована при нажатии, например, на флакон из мягкого полимерного материала. Такое средство, при достаточно широком факеле распыления и мелкой дисперсности, может стать отличным одноразовым или многоразовым средством (Рисунок 1.8) для обработки ран, в том числе с интегрируемой системой Preservative-free, описанной ранее.

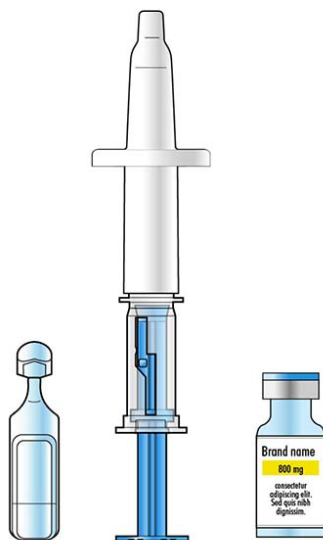


Рисунок 1.8 – Многодозовые интраназальные шприцы от AptarGroup, Inc.

1.7. Показатели качества концентрата / раствора, пленки и готовой лекарственной формы

Стандартизация ПАС должна проводиться как «до», так и «после» фазового перехода – что характерно для всех *in situ* систем [3, 18, 50, 79 103, 155].

Большинство авторов, описывающих разработку спрей-пленок, выделяют обязательные (входящие в спецификацию на лекарственную форму) и дополнительные (скрининговые, определяемые на этапе разработки для пула составов) параметры стандартизации, распределенные между жидкой / аэродисперсной и твердой фазами системы доставки (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Параметры стандартизации аэродисперсных пленкообразующих систем

Параметр	Стандартизуемая фаза	Источники
Скорость высыхания	жидкая	[50, 86]
pH	жидкая	[28, 50, 86, 144]
Вязкость / реология	жидкая	[47, 50, 73, 86]
Плотность	жидкая	[28, 50]
Поверхностное натяжение и краевой угол смачивания	жидкая	[50]
Биоадгезия	жидкая	[86]
Аэродинамическое распределение частиц	газообразная	[50, 73]
Структура распыления / угол распыления	газообразная	[22, 28, 73, 86]
Герметичность упаковки / тест эффективности насосного уплотнения	газообразная	ГФ РФ [86]
Выход содержимого упаковки / однородность массы дозы / Объем подаваемого раствора при каждом запуске / средний вес на дозу	газообразная	[50, 73, 86]
Факел распыления	газообразная	[73]
Влажность	твердая	[50]
Толщина	твердая	[50]
Эластичность	твердая	[50, 73, 144]
Смываемость / водостойкость	твердая	[50, 73, 86, 144]
Прозрачность	твердая	[86]

Продолжение Таблицы 1.2

Прочность / удлинение при разрыве (растяжении)	твердая	[50, 144]
Влагопроницаемость / паропроницаемость / газопроницаемость	твердая	[114]
Липкость	твердая	[47, 50, 144]
Микробиологическая чистота	жидкая	ГФ РФ
Однородность дозирования / содержание в одной дозе	Жидкая, твердая	[22, 50, 144]
Визуальная однородность / паттерн / целостность на коже / внешний вид	Твердая	[47, 50, 144]
Местное воздействие на кожу / аллергенность / раздражающее действие на кожу	Жидкая, твердая	[22, 28, 50, 144]
<i>In vitro</i> Тест царапины (<i>in vitro</i> scratch test)	Жидкая / газообразная / твердая	[0, 163]
Проницаемость рогового слоя, дермы / системное действие / кинетика / высвобождение АФС	Жидкая, твердая	[13, 73, 83, 86, 144]
Стабильность	Жидкая	[50, 86]

Значение pH пленкообразующей жидкости измеряется и регулируется с целью повысить стабильность входящих в состав композиции веществ, а также для некоторых дополнительных терапевтических целей. Например, оптимальная кислотность раствора будет варьироваться в диапазоне значений от 4 до 6, для диабетических ран диапазон составит от 6,5 до 8, однако для лечения ожоговых

поверхностей оптимальное значение рН будет ниже 7,32. Величина рН может не только влиять на время заживления раневой поверхности, но также улучшать свойства проницаемости через кожные барьеры при трансдермальной доставке [22, 86, 103, 114, 73].

Изотоничность раствора можно считать дополнительной характеристикой пленкообразующей системы. Она зависит от места и цели нанесения на определенные зоны поражения, такие как раневые поверхности, слизистые оболочки, исходя из чего требуется корректировка тоничности. Неизотоничные препараты могут вызвать раздражение слизистых оболочек и болевые ощущения. По этой причине тоничность препаратов необходимо рассчитывать и корректировать, например, по методу Кахара [79].

Физические свойства пленкообразующей жидкости (**вязкость, плотность**) определяются согласно принятым фармакопейным методикам ГФ РФ XV. Прямое влияние реологические параметры жидкости оказывают на однородность дозирования, факел распыления аэродисперсной системы, однородность распределения на поверхности кожи и, как следствие, качество образуемой *in situ* пленки.

С той же целью определяют **поверхностное натяжение и краевой угол смачивания** пленки [50, 28].

Поскольку рассматриваемые системы доставки являются аэродисперсными, параметры их стандартизации обязательно должны включать характерные для спреев и аэрозолей показатели – **герметичность упаковки (аэрозоли), выход содержимого упаковки**, аэродинамическое распределение частиц частиц [73, 86]. Реже описываются угол распыления, форма и распределение капель по размеру, характер распыления [73, 86, 22].

Биоадгезия пленкообразующей жидкости (**концентрата**) определяет важнейшие показатели системы доставки, такие как локальность применения, длительность экспозиции, а также напрямую влияет на характеристики образующейся *in situ* пленки – ее толщину, равномерность, скорость пленкообразования.

Для поверхностных биоадгезивов описывается связывание с нуклеофилами тканей на раневой поверхности, такими как амины, тиолы, имидазолы и др., с помощью межмолекулярных сил. Поскольку кожа и раневая поверхность обладают отрицательным зарядом, то целесообразно использование биорелевантных моделей с отрицательным зарядом, таких как агар или муцин [16, 17, 38, 102].

Важно отметить, что методы измерения биоадгезивных свойств мало описаны в исследованиях, посвященных разработке пленкообразующих аэродисперсных систем [8, 22, 86, 103, 68]. Вместе с тем, в настоящее время известны не менее десятка воспроизводимых валидируемых методик определения этого показателя, включающие как *in vivo*, *ex vivo*, так и *in vitro* методы [8, 11]. Рентабельность *in vivo* исследований биоадгезивности может быть недостаточно высокой для мотивированности авторов воспроизвести полноценные исследования в данной области. Для сравнительного изучения биоадгезии у пула образцов в процессе скрининга целесообразно использование биорелевантных моделей. Примером таких отрицательно заряженных веществ могут служить агар-агар, содержащий отрицательно заряженный агаропектиновый полимер, или муцин, содержащий

Для определения биоадгезии конструируют различные модели (для определения силы отрыва, скорости потока и др.) в зависимости от предполагаемого места и характера применения системы. Имеются сведения о разработке воспроизводимых, коррелирующих с *in vivo*, методик определения параметра мукоадгезии методом ротационной вискозиметрии [90, 101].

Формирование пленки и ее оценка могут производиться как *in vitro* (на стеклянных поверхностях, стандартизованных мембранах, нетканном материале и др.), так и *in vivo*. Оба способа имеют свои преимущества и недостатки.

На пленкообразование *in situ* влияют такие параметры, как место нанесения пленки, температура поверхности кожи, ее увлажненность, состояние эпидермиса, влажность и температура окружающей среды и тд. Авторы большинства исследований, при оценке скорости высыхания и других характеристик пленки используют различные зоны нанесения при оценке *in vivo*, например, нанесение

дозы на руки, плечи, внутренние части бедер или живота до образования тонкой биоадгезивной пленки на коже [103]. Переменность этих факторов, безусловно, имеет место в аспекте применения лекарственного препарата, однако, нежелательно для скринингового метода и объективной оценки пула образцов.

Большую простоту, воспроизводимость и, как следствие, популярность в оценке пленкообразования имеют *in vitro* методы. Kathe K. и Kathpalia H. в своем исследовании описывают, что их пленки формировались в чашке Петри. Стекло, в данном случае, было выбрано в качестве испытуемой поверхности, и авторы полагают, что липкость, демонстрируемая на стекле, будет так же воспроизведена на покровных тканях человека [103]. Вместе с тем необходимо отметить, что образование пленки *in situ* происходит на нагретой (в норме до 32 °С, при патологии до 35-37 °С) поверхности, имеющей собственный уровень увлажненности. Это вносит коррективы в процесс сушки, воспроизводимой на стеклянной поверхности. Для повышения *in vivo/in vitro* корреляции можно рекомендовать использовать мембранное или нетканное покрытие стеклянной пластины, а также выполнять эксперимент при термостатировании.

Ни в одном из рассматриваемых нами исследований пленкообразующих аэродисперсных лекарственных форм не были упомянуты исследования *ex vivo*, что говорит об их низкой распространенности в данной области разработок, несмотря на все преимущества данного метода, таких как высокая репрезентативность, приближенность к реальным условиям нанесения на слизистую оболочку или раневую поверхность, снижение требований этического комитета, что, несомненно, увеличивает время разработки и снижает рентабельность производства в той или иной степени [8, 42, 73, 103].

Влажность образовавшейся пленки оценивается для фиксации окончания процесса ее образования и определения точного времени высыхания. Для изучения влажности пользуются фармакопейными методиками (гравиметрия) и доступным аппаратным оснащением (влагомеры, анализаторы влажности). Удобным и рентабельным для определения окончания формирования пленки можно также считать тест на **липкость**. Некоторые авторы [103] рекомендуют проводить тест

на отрыв: при высыхании, если к пленке приложить ватный тампон и волокна ваты не будут оставаться – это говорит о том, что пленкообразование завершено и растворитель испарился.

При избыточном пересыхании пленки возможна потеря эластичности и травмирование поврежденной кожи твердыми частицами пленки, поэтому оценка влажности возможна в динамике.

Толщина пленки определяется с помощью специальных измерительных приборов после ее отделения с поверхности. Необходимо отметить, что для оценки параметров конечного состояния *in situ* системы необходимо отделение образовавшейся пленки от поверхности, что было достигнуто исследователями не для всех разрабатываемых композиций в соответствии с ГОСТ 17035-86. Однако, по нашему мнению, эти тесты являются обязательными, особенно для пленок, образование которых происходило в условиях *in vitro* (например, на стеклянной пластине). При невозможности отделить образовавшуюся пленку от поверхности и определить ее механические и другие свойства, трудно прогнозировать ее поведение *in vivo* и комплаентность пациентов терапии с ее использованием.

Морфология пленки может быть изучена путем сканирующей электронной микроскопии или просвечивающей электронной микроскопии; оцениваются микроскопическая форма, шероховатость поверхности и однородности пленки [73]. Однородность пленки характеризуется исключительно визуальным описанием паттерна, блеска и др. В ряде исследований [73, 103] описываются пленкообразующие аэродисперсные системы, образуемое *in situ* пленочное покрытие которых не определяется визуально. Для подобных разработок описываемые показатели качества, касающиеся свойств пленки, не применимы.

Прочность отделяемой пленки определяют при помощи измерителей текстуры или в экспериментах на разрыв под действием массы груза. Вместе с прочностью пленки возможно измерение пленки на удлинение и эластичность при помощи различных методик [73].

Гибкость пленки коррелирует с эластичностью. Параметр «гибкость» обычно измеряется путем натяжения кожи. Некоторые авторы описывают

возможным определять данную характеристику *in vivo* путем растяжения кожи в 2–3 направлениях; при этом пленка будет считаться гибкой, если не будет трещин на пленке или нарушения фиксации кожи [103].

Многие авторы предлагают также определять *смываемость водой*, или же стираемость влагой, что можно определить также при помощи ватных тампонов [126]. Легкость смачивания пленки можно оценивать по высушенной пленке. Пленка промывается водой, а затем оценивается при помощи шкалы: легко стирается, умеренно стирается и плохо стирается [86].

Исследования на высвобождение *in vitro* (*in vitro* release test, IVRT) – лабораторный метод, используемый для измерения скорости и степени АФС из лекарственного средства под контролируемыми условиями. Этот тест играет важную роль в разработке и оценке как традиционных, так и инновационных лекарственных форм, таких как трансдермальные системы, гели и другие. Исследования и разработка методов *in vitro* для оценки высвобождения лекарственных средств начались во второй половине XX века, когда ученые искали способы упрощения и ускорения оценки биоэквивалентности и стабильности лекарственных препаратов, в том числе сложных дженериков. С тех пор методы исследования на высвобождение *in vitro* эволюционировали и стали стандартной практикой в фармацевтической промышленности и при регуляторной оценке лекарственных средств. В настоящий момент разработкой требований к исследованию занимается U.S. Food and Drug Administration (Федеральное управление США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств), European Medical Agency. Также рекомендации по проведению IVRT описаны в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85. Создание руководств по IVRT в контексте оригинальных лекарственных средств обосновано тем, что «сложные» непатентованные продукты, как правило, труднее разработать, нежели традиционные лекарственные формы, и инициативы FDA направлены на обеспечение упорядоченных, предсказуемых и научно обоснованных нормативных требований, чтобы сократить время, неопределенности и затраты на разработку лекарственных средств [77, 87, 164].

Частично требования к проведению теста отображены в US Pharmacopeia <1724> Semisolid Drug Products—Performance Tests.

Метод IVRT проводится наравне с исследованиями проникновения в кожу *in vitro* (*in vitro* permeation test, IVPT), однако их основное различие состоит в том, что метод IVPT обладает большей биорелевантностью, но требует большей стандартизации материалов (сравнение приводится в Таблице 1.3) [87].

Таблица 1.3 – Ключевые различия IVRT и IVPT

Показатель	Исследования высвобождения <i>in vitro</i> на	Исследования проникновения в кожу <i>in vitro</i>
Мембраны	Синтетическая мембрана	Валидированная человеческая кожа
Окклюзия	Окклюдирующая доза	Неокклюдирующая доза
Доза	Бесконечная (псевдо-бесконечная) доза	Конечная доза
Измеряемый показатель	Скорость высвобождения (кривая высвобождения)	Профиль потока (J_{max})
Рецепторная среда	Любая среда	Физиологическая среда
Измеряемые концентрации	Диапазон мкг-мг	Диапазон пг-нг
Биорелевантность теста	Специфичен по отношению к составу	Высокая корреляция <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i>

Для исследований IVRT и IVPT используются вертикальные диффузионные ячейки (ячейки Франца), требования к которым отображены в USP-NF/PF <1724>, хотя в монографии отмечается, что могут использоваться и другие диффузионные ячейки, схожие по конструкции. Эксперимент при температуре $32 \pm 1^\circ$ в 6 повторностях, отбор проб проводится в течении 4-6 ч. Для каждой ячейки определяется количество высвобожденного препарата ($\text{мкг}/\text{см}^2$) в каждый момент времени отбора проб (t_1 , t_2 и т.д.), и кумулятивное количество высвобожденного

препарата строится в зависимости от \sqrt{t} . Наклон полученной кривой является показателем скорости высвобождения препарата. Требования как мембранам, как синтетическим (например, представленным фильтрами), так и натуральным, рассмотрены в разрабатываемой новой главе USP-NF/PF <1002> Filters and Membranes. Выбор мембраны имеет решающее значение, учитывая совместимость с агрессивными растворителями при формировании пленки. Мембраны также должны быть прочными, гибкими и иметь подходящий размер пор, чтобы избежать растрескивания и сохранить проницаемость для образования пленки и эффекта окклюзии, который можно оценить с помощью микроскопии.

Для водно-спиртовых растворов при проведении тестов *in vitro* высвобождения в соответствии с USP-NF/PF <1002> Filters and Membranes подходят гидрофильные мембраны из политетрафторэтилена, полипропилена, фторопласта. Целлюлозные и другие гидрофильные или дифильные мембраны могут использоваться в случаях, если они не повреждаются водно-спиртовым пленкообразующим раствором, в том числе при образовании пленки.

Кожа и биологические мембраны представляют определенные трудности при проведении исследований. Классические биологические мембраны из клеточных линий Caco-2 и MDCK не подходят для наружных лекарственных средств, поскольку представляют собой клетки кишечника и почек, соответственно [97]. Клеточные линии могут приводить к увеличению стоимости и трудозатрат, а также значительному отклонению результатов. При проведении IVPT в качестве субстрата рекомендуется использовать здоровую человеческую кожу, полученную от трупных доноров, либо от хирургически иссеченной кожи, являющейся побочным продуктом косметической хирургии, определенной толщины (500 ± 250 мкм), не иметь дефектов, замороженную в течение 24 часов с момента изъятия у пациента или после смерти донора. Храниться кожа должна при температуре -20° или ниже до дня проведения IVPT-исследования: должным образом замороженная, замороженная и нарезанная. Тем не менее, кожа не может использоваться без испытаний целостности: анализа трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) – надежного метода, который, однако, может оказывать

деструктивное воздействие на кожу, либо с помощью анализа трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) – менее надежного, однако неинвазивного метода [165, 157]. Допускается использование кожи свиньи, взятой с боков свиньи, избегая свободной кожи живота, которая также должна не иметь отклонений, храниться и обрабатываться в соответствии с вышеописанными рекомендациями USP-NF/PF <1002> Filters and Membranes.

На данный момент метод IVRT уже начал использоваться для ПАС, однако дизайн исследований ограничен описан и оставляет вопросы [149].

Некоторыми авторами дополнительно предлагается оценивать **глубину воздействия**, поскольку наружное или местное средство не должно обладать системным действием, а пролонгация действия должна зависеть от целей применения лекарства. Чтобы оценивать наружное воздействие (dermal) лекарственного средства возможно применение *ex vivo* методик. Таким образом, Ranade и соавт. оценивали проникновение в кожу свиньи наблюдали АФС на основании исследований диффузии в кожу и конфокальной микроскопии. Результаты исследования показали депонирование веществ в верхних слоях кожи, что согласуется с теориями о депонировании в роговых слоях пленкообразующих систем за счет образования пересыщенных растворов по мере высыхания растворителя и ускоренному высвобождению АФС [37, 73, 144].

Одной из ключевых характеристик ПАС является **окклюзия** - явление, в основе которого лежит покрытие кожи различными материалами, предотвращающими попадание влаги, воздуха, а также агрессивных факторов внешней окружающей среды. Окклюзия может повышать терапевтическое действие лекарственных средств и создавать подходящую среду для заживления ран. Отмечается, что идеальное раневое покрытие должно быть непроницаемо для бактерий, но проницаемо для водяного пара [121]. Характеристики **газо- и влагопроницаемости** так же являются дискуссионными характеристиками среди научного сообщества. Наличие этих свойств у пленки в дополнение к ее гидрогелевой основе создает влажную среду на защищаемой поверхности, что повышает регенерацию и значительно снижает последующее рубцевание раны

[114]. Газопроницаемость покрытия необходима для регенерации тканей, однако не оценивается в большинстве исследований [124]. Характеристики газо- и влагопроницаемости образуемого покрытия сильно зависят от назначения композиции. Li Z и соавт. в 2014 году разработали пленкообразующий раствор, при помощи которого можно *in situ* определять оксигенацию тканей [124]. Таким образом они создали пленкообразующий раствор, который призван не быть самостоятельно газопроницаемым, а служит инструментом измерения газопроницаемости раневой поверхности [124].

Условно методы определения окклюзии или газопроницаемости можно разделить:

- по способу исследования: *in vitro* (например, с использованием газоанализатора, соответствующего ASTM F1927), *ex vivo* (например, с использованием извлеченных для анализа клеток [75]) и *in vivo* (например, с использованием тевамметра, разработанного Nilsson в 1977 году) [123].
- по механизму диффузии: с использованием пассивной (например, методом потока или гравиметрическим методом) или активной диффузии (метод измерения давления)
- определяющие пар / кислород напрямую (например, инфракрасный датчик для измерения кислорода) или косвенно (например, измерение кислород через давление, как в методе измерения давления)

Методики оценки пропускания кислорода через пленки для медицинского применения стали разрабатывать еще в 1987 году. В исследовании оценивались современные коммерчески доступные гидрогелевые пленки, а основой для методики послужил метод оценки разработанный Keller и Shultis в 1979 году, который использовался в Британии для оценки газопроницаемости упаковочных материалов (*gas-gas vacuum method*) [105], а также метод, разработанный Wong в 1984 году газо-мембранный жидкостный метод оценки пропускания углекислого газа через мембраны для применения в качестве кровоокислителя [171, 68].

Газопроницаемость – это способность материалов пропускать газы через свою структуру. Одним из основных показателей газопроницаемости является

скорость передачи газа (GTR), которая измеряется в количестве газа, проходящего через единицу площади поверхности материала за единицу времени при заданных испытательных условиях, типично выражаемых в моль/м²с. Этот параметр активно используется для оценки эффективности материалов в задачах, где контроль проникновения газов играет важную роль. Для испытания газопроницаемости необходимо поддерживать постоянную температуру и парциальное давление газа. Определение газопроницаемости и скорости передачи газа обычно подразумевают использование специализированных приборов и методов, которые позволяют достоверно измерять и анализировать эти параметры [151].

Одним из частных случаев газопроницаемости является **паропроницаемость**, которая определяет способность материалов пропускать пары воды через свою структуру [9, 151]. Для описания паропроницаемости зачастую используется термин Water-Vapor Permeability. ASTM (American Society for Testing and Materials) в 2013 дал следующее определение скорости передачи водяного пара: это количество пара, передающееся через материал с заданной площадью, в течение заданного времени (г/м²с), при постоянной влажности и температурных условиях. Существует стандартизованная методика ASTM E96 «Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials», в которой описываются два метода (Desiccant Method и The Water Method). Однако ASTM предлагает методы оценки только готовых пленок, а не *in situ* пленок. Распространенные приборы (LabThink), соответствующие стандарту ASTM, не всегда могут быть использованы для определения газо- и паропроницаемости. В связи с этим, исследователи сталкиваются с трудностями еще на этапе подбора методики. Исследования из различных сфер демонстрируют использование разных вариантов методик и приборов, что показывает недоступность применения методик для ряда случаев [151].

Sangnim et al. исследовали паропроницаемость тонкой пленки. Готовую пленку помещали в горловину цилиндрической чашки, наполненной 15 г хлорида кальция. Флакон хранили при температуре 25–30 °С и относительной влажности 75±5%. Изменения веса отслеживали в течение 5 дней. С помощью уравнения

скорости передачи водяного пара была рассчитана скорость пропускания водяного пара [134].

$$WVTR = \frac{W_1 - W_2}{t_2 - t_1}$$

где W_1 и W_2 – начальная и конечная массы хлорида кальция,
 t_1 и t_2 - время начала и время окончания теста соответственно,
 $WVTR$ - скорость передачи водяного пара.

Параллельно проводили контрольный опыт. Данный эксперимент показал, что пленки, нагруженные экстрактами трав, обладают лучшей паропроницаемостью, чем пленки без экстрактов [48].

Grif et al. измеряли водоотдачу и водопоглощение гидрогеля в соответствии со стандартом ЕС EN 13726–1:2002. В этом тесте эмулируются сухие и кровоточащие раны с помощью желатина и агара, приготовленных в растворе, имитирующем концентрацию ионов крови. Эксперимент проводили в заранее подготовленных 60 мл шприцах, плунжер которых был доведен до отметки 30 мл, а наконечник удален. В каждый шприц набирали по 10 г желатина или агара. Затем гидрогелевые составы ($10 \pm 0,1$ г) заполняли в шприцы, взвешивали и накрывали Parafilm®. После инкубации в течение 48 ч при 25 ± 2 °C Parafilm® был удален, а шприцы взвешены. После удаления гидрогеля взвешивали шприц с агаром или желатином [156].

Среди методов определения окклюзии известны три основных метода, которые помогают определить проницаемость пленок: гравиметрический (статический), метод измерения давления, метод потока (непрерывного потока или изостатический метод) с электрохимическим (кулонометрический) и химическим (например, йодометрический) способами детекции. Для всех трех методов разработаны методики ASTM и оборудование, а также многочисленные исследования описывают их адаптации.

Гравиметрический (статический) метод измерения паропроницаемости (WVP) активно применяется для ПАС. Суть метода заключается в использовании чаши, в которую предварительно помещается определенное количество жидкого

или газообразного вещества, и на которой запаивается пленка. Чаша вносится в закрытую систему, где находится предварительно взвешенный адсорбент. Через определенные промежутки времени проводится взвешивание адсорбента. Исходя из разницы в массе адсорбента можно судить о газопроницаемости пленки. Aугансі et al. (1999) разработали метод измерения передачи углекислого газа через пленки, который заключается в измерении переносимого количества углекислого газа за счет увеличения веса твердого адсорбента (аскарита II), удерживающего углекислый газ [35]. Zhang et al. (2018) описали способ измерения кислорода и углекислого газа путем поглощения их раскислителем и КОН, соответственно. Исследователи помещали адсорбенты в стеклянный стакан, который затем помещался в камеру с постоянной температурой и влажностью (23 °С, относительная влажность 90%) на 48 часов [165].

Для определения влагопроницаемости и паропроницаемости используют разные формулы, имеющие как отличия, так и сходства:

Формула для определения паропроницаемости (WVP) окклюзионных пленок:

$$WVP = \frac{W}{A \times t}$$

где W - количество пара, проникшего через пленку, выраженное в г.; A - эффективная площадь пленки, выраженная в м²; t - время, выраженное в часах.

Формула для определения влагопроницаемости (F%) окклюзионных пленок:

$$F\% = 100 \times \frac{A - B}{A}$$

где A - потеря воды из стаканов без образцов; B - масса влаги, испарившейся из пленки за определенное время [92].

Следует отметить, что обе формулы используют площадь пленки в качестве одного из параметров, и в обоих случаях требуется некое время экспозиции пленки. Отличие же состоит в том, что для определения паропроницаемости используется количество пара, проникшего через пленку, в то время как формула для определения влагопроницаемости (F%) использует массу влаги, испарившейся из

пленки. Также формула для определения влагопроницаемости ($F\%$) используется в основном для пленок, которые предназначены для применения в контакте с влажными поверхностями (раневыми поверхностями).

В целом, формулы позволяют определить способность пленки к проникновению через нее влаги и пара в зависимости от времени и площади пленки. Однако важно отметить, что экспериментальные условия и модели, используемые для измерения паро- и влагопроницаемости на раневых поверхностях, могут существенно отличаться от аналогичных методов на искусственных поверхностях, поэтому результаты таких измерений могут несколько отличаться от стандартных значений.

Метод измерения давления предполагает помещение обрабатываемого образца между верхней и нижней камерами, использование вакуумного насоса для откачки воздуха из всей системы газового контура, а затем добавление экспериментального газа атмосферного давления в верхнюю камеру для создания постоянной разницы давлений. Благодаря разнице давлений газ проникает из верхней полости в нижнюю через образец, и система может рассчитать характеристики барьера, такие как газовая проницаемость образца. Метод дифференциального давления широко используется в испытаниях на газопроницаемость и разработан в соответствии со стандартами ASTM D1434, ISO 2556 и ISO 15105-1.

Метод потока (изостатического метода) включает две или три камеры, разделенные пленкой, при нормальном атмосферном давлении. Прохождение газа через пленку зависит от разницы парциального давления на каждой стороне пленки, а не от общей разницы давлений.

Естественная функция окклюзии кожи является важным аспектом в дерматологии. Эта функция определяет, насколько хорошо кожа прилегает к поверхности, а также ее способность удерживать воду и защищать от воздействия окружающей среды. Существуют различные методы измерения окклюзии кожи, которые могут быть классифицированы как стандартизированные и нестандартизированные.

Некоторые из стандартизованных методов включают в себя использование трансэпидермального измерения потери воды (ТЭПВ) – изучение состояния кожи с помощью специальных дерматоскопов или микроскопов. ТЭПВ используется для измерения количества воды, испаряющейся с поверхности кожи в единицу времени. Этот метод может быть использован для оценки функции барьера, который защищает кожу от потери воды и других веществ. В качестве тестовых мест выбирают вентральные стороны предплечья. Сначала проводят базовое измерение кожи на участках с расстоянием 2 см*2 см при помощи специального оборудования, что служит эталонным значением для ТЭПВ. Затем на этот же участок наносят по 200 мкл препарата, оставляют сохнуть в проветриваемом помещении при комнатной температуре в течение 2 часов и так же повторяют измерение. Потерю влаги рассчитывают по формуле – ТЭПВ через 2 часа после высыхания по отношению ТЭПВ, измеренному на непокрытых эталонных участках [47].

Нестандартизованные методы измерения окклюзии кожи могут включать в себя визуальную оценку состояния кожи или использование некоторых специальных веществ для определения проницаемости кожи.

В целом, использование стандартизованных методов для измерения окклюзии кожи является наиболее надежным способом диагностики и мониторинга состояния кожи. Они обеспечивают высокую точность и могут использоваться для сравнения результатов в разных лабораториях и клиниках. Однако, при отсутствии доступных стандартизованных методов, некоторые нестандартизованные методы могут дать полезную информацию для скрининга лекарственных средств и медицинских изделий в процессе их разработки.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

1. Пленкообразующие аэродисперсные системы обладают значительным потенциалом для терапии ран и профилактики бактериальных инфекций раневых поверхностей широкого спектра, а в научном сообществе активно ведутся разработки антимикробных ПАС. Данные системы могут служить одновременно в качестве защитного покрытия от внешних воздействий среды, создания оптимальных условий для ранозаживления, а также для пролонгированного или модифицированного высвобождения АФС на раневой поверхности или поврежденной коже. ПАС обладают широким перечнем преимуществ перед аналогами, выполняя роль системы доставки АФС и медицинских изделий. Они могут быть использованы как в терапии ран, кожных заболеваний, так и для ухода за стомами.
2. Аэродисперсные системы могут быть представлены как спреями, так и аэрозолями, обладающими различными преимуществами. В составе они содержат пленкообразователь, пластификатор, растворитель и коррегенты. Аэрозоли также содержат пропелленты. В процессе распыления пленкообразование может проходить с использованием различных механизмов, которые зависят не только от способа распыления, но также и от совокупности используемых компонентов, взаимно влияющих друг на друга. Благодаря широкому перечню факторов системы, возможно использование различных способов для варьирования свойств системы.
3. Как в российской, так и в мировой практике отсутствуют проработанные требования к ПАС, что затрудняет их разработку и стандартизацию. На данный момент на российском рынке ПАС выпускаются в виде косметических средств и медицинских изделий со всеми сопутствующими особенностями регулирования. Терминология в общемировой практике значительно варьируется, затрудняя стандартизацию и компилирование существующих знаний в предметной области.

4. По результатам проведенного литературного поиска, наиболее перспективными для использования в ПАС выявлены комбинация октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола, а также повидон-йод.

5. Создание полимерной пленки на поверхностных ранах преследует цели временной защиты и окклюзии для ускорения реэпителизации. Для этого применяются пленкообразующие аэрозольные системы (ПАС), содержащие ВВ из различных групп: пленкообразователи (например, сополимеры акрилатов Eudragit®, производные целлюлозы и хитозан), растворители (этанол), пропелленты (изобутан, HFA-134a, HFA-227), пластификаторы (полиэтиленгликоль, глицерин), реже другие группы эксципиентов. Выбор компонентов определяется необходимыми свойствами пленки — эластичностью, паро- и газопроницаемостью, биоадгезией, безопасностью применения и совместимостью со всеми элементами системы.

6. В аэрозолях возможно более детальное изменение частей системы, особенно при выборе клапана при заказе от производителя, когда как в спреях варьирование свойств затрудняется возможностями рынка. Как спреи, так и аэрозоли могут эффективно предотвращать вторичную контаминацию первичной упаковки.

7. Разработка лекарственного средства должна включать в себя не только параметры, определенные государственными фармакопеями, но также и иными научно обоснованными биофармацевтическими факторами, влияющими на качество готового лекарственного препарата, что влияет на успешность проведения последующих доклинических и клинических исследований, а также является залогом успеха применения у конечного потребителя. Поскольку исследований о разработке ПАС на данный момент ограниченное количество, а зарегистрированных лекарственных препаратов в мировом масштабе значительно меньше, чем опубликованных исследований, то необходимо апробировать и модифицировать существующие методики, а также изучить коммерчески доступные ПАС. Широкий перечень параметров предполагает как рационализированный выбор, так и модификацию исследований для конкретных ПАС.

8. Несмотря на широкую распространенность диализа по Кривчинскому с использованием диализной мембраны и ячейки Франца (вертикальной диффузионной ячейки), разработанные рекомендации от FDA, ЕМА по исследованиями на высвобождение *in vitro*, согласующиеся с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 85 наиболее рациональны для исследования высвобождения для наружных лекарственных форм, в том числе с более широким диапазоном используемых мембран.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования в ходе разработки ГЛФ и ее анализа параметров качества проводились на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского университета.

Наполнение аэрозольных баллонов производилось на базе ООО «АЭРОЗОЛЬ ДОМ».

Тест *in vitro* высвобождения, а также разработка методик идентификации и количественного определения АФС в пробах проводились в лаборатории фармацевтической аналитики НОИЦ «Фарма-Премиум» Сеченовского Университета.

Сравнительный анализ антимикробной активности ГЛФ и лекарственного препарата «Октенисепт» проводился в Исследовательском центре биологии бактериофагов ФБУН Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора.

2.1. Материалы исследования

В исследовании использовали коммерчески-доступные на территории Российской Федерации активные фармацевтические субстанции, ВВ, материалы упаковки, разрешенные для фармацевтического применения.

2.2. Активные фармацевтические субстанции

Октенидина дигидрохлорид (НД) (Производитель: Xi'an Xszo Chem Co., Ltd, Китай)

Гигроскопичный порошок или кристаллы от светло-желтого до желтого цвета, умеренно растворим в воде. Представляет собой антисептическое вещество, обладающее антимикробной активностью против широкого спектра бактерий и грибов. Широко применяется в медицинских и фармацевтических антисептических

средствах. В составе лекарственного препарата Октенисепт®, раствора для местного и наружного применения, применяется в концентрации 0,1 г/мл. Используется в комбинации с феноксиэтанолом 2 г/мл.

Феноксиэтанол (НД) (Производитель: Ataman Chemicals, Турция)

Бесцветная жидкость с приятным запахом, обладает антимикробными свойствами. Феноксиэтанол широко используется в качестве эффективного консерванта (до 1,0%), а также в качестве АФС (используют в концентрации 2,0 и 2,2%) [120]. Согласно исследованию, опубликованному в 2018 году, комбинированный 0,1% раствор октенидина дигидрохлорида (ОКТ) и феноксиэтанола (ФЭ) подходит для лечения острых, инфицированных и травматических ран, включая раны, колонизированные метициллинрезистентным золотистым стафилококком, благодаря своему глубокому действию [44]. В составе лекарственного препарата Октенисепт®, раствора для местного и наружного применения, применяется в концентрации 2,0 г/мл.

Повидон-йод (НД) (Производитель: BASF, Германия)

Аморфный порошок со слабым характерным запахом. Цвет от желтовато-коричневого до коричневого. Растворим в воде и спирте 96%, практически нерастворим в ацетоне (ГФ РФ XV). Повидон-йод является местным антисептическим средством, используемым для лечения и предотвращения инфекций в ранах. Повидон-йод используется в офтальмологических растворах в концентрации 5 мг/мл, в местных растворах концентрация составляет 10% [62, 141].

2.3. Вспомогательные вещества

Номенклатура ВВ, использованных в исследовании, приведена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Перечень вспомогательных веществ

Название	Марка/производитель	Нормативный документ
Пленкообразователи		
Редкосшитый акриловый полимер, карбомер	Carbopol® 971, Lubrizol, Германия	(0153) Фармакопея Евразийского экономического союза
Сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля	Soluplus, BASF, Германия	US-DMF #23504
Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)	Kollicoat MAE 100P, BASF, Германия	(0220) Фармакопея Евразийского экономического союза
Поливинилпирролидон	Kollidon® 90 F, BASF, Германия	(0460) Фармакопея Евразийского экономического союза, Фармакопея США
Поливиниловый спирт	VIVAPHARM® PVA, JRS Pharma, Германия	(0279) Фармакопея Евразийского экономического союза, Государственная Фармакопея Республики Беларусь, Фармакопея США
Полоксамер 188	Kolliphor® P 118, BASF, Германия	(0671) Фармакопея Евразийского экономического союза, Фармакопея США
Полоксамер 338	Kolliphor® P 338, BASF, Германия	(0672) Фармакопея Евразийского экономического союза, Фармакопея США
Интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля	Композиционный полимерный носитель, ФГУП НИИ Полимеров, Россия	ТУ 2219-478-00208947-2007 Композиционный полимерный носитель
Метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза	Venecel™, Ashland, США	(0427), (0224) Фармакопея Евразийского экономического союза, Фармакопея США

Продолжение Таблицы 2.1

Винилпиролидона и винилацетата сополимер (коповидон)	Kollidon® VA 64, BASF, Германия	(0462) Фармакопея Евразийского экономического союза
Гидроксиэтилцеллюлоза	Natrosol® ННХ 250, Ashland, США	(0082) Фармакопея Евразийского экономического союза
Альгинат натрия	Protonal® CR 8133, DuPont, США	(0227) Фармакопея Евразийского экономического союза
Пластификаторы		
Глицерин	ООО «Тульская фармфабрика», Россия	ГФ XV, ФС.2.2.0006.15
Полиэтиленгликоль 40	Cremophor RH40, BASF, Германия	(0190) Государственная Фармакопея Республики Беларусь, Государственная Фармакопея Республики Казахстан, Европейская Фармакопея, Фармакопея США
Полиэтиленгликоль 400	ПЭГ 400 ООО «НОРКЕМ», Россия	(0190) Государственная Фармакопея Республики Беларусь, Государственная Фармакопея Республики Казахстан, Европейская Фармакопея, Фармакопея США
Растворители		
Спирт этиловый	ООО КОНСТАНТА- ФАРМ М	ГФ XV, ФС.2.1.0036
Вода для инъекций	Гротекс ООО, Россия	ГФ XV, ФС 2.2.0020.18

Продолжение Таблицы 2.1

Корригенты		
Натрия гидроксид	Pharmipur®, Scharlab	(0231) Фармакопея Евразийского экономического союза, Государственная Фармакопея Республики Беларусь, Фармакопея США
Пропелленты		
1,1,1,2-тетрафторэтан	HFA-134a, Zhejiang Juhua Co., Ltd, Китай	(0692), (0523), (0564) Фармакопея Евразийского экономического союза

2.4. Методы исследования

При создании лекарственных средств в форме аэрозолей и спреев использовались различные методы исследований: технологические, биофармацевтические, физические, физико-химические, химические и другие. Исследования проводились согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания, Фармакопее Евразийского экономического союза и ранее опубликованным, занимавшимся разработкой пленкообразующих аэродисперсных систем.

Исследование экспериментальных образцов ПАС и готовых лекарственных средств осуществляли по стратегии скрининга, подробно обоснованной в главе 1 (Рисунок 2.1).

Таблица 2.2 – Испытания ПАС

Испытания концентрата	Испытания аэрозоля	Испытания пленки
Время высыхания	Герметичность упаковки	Осмотическая активность
Угол смачивания	Выход содержимого упаковки	Биоадгезия

Продолжение Таблицы 2.2

Динамическая вязкость	Испытание клапанного устройства	Прочность при растяжении
Биоадгезия	Количественное определение и идентификация АФС	Устойчивость к растрескиванию (эластичность)
рН	<i>In vitro</i> тест высвобождения	Толщина пленки
Размер частиц		
Ротационная вискозиметрия		
Паропроницаемость		

2.4.1. Испытания концентрата

Нанесение составов. Составы наносились на термостатируемый С-силикон, имеющий паттерн человеческой кожи, изображенный на Рисунке 2.1. В качестве нагревающего элемента использовалась магнитная мешалка ИКА С-MAG HS 7 digital. В качестве моделей использовались двойные отпечатки кожи 10 добровольцев, полученные путем кросс-полимеризации с использованием С-силикона: в качестве материалов использовался Zetaplus L Intro Kit (С-Силикон) (Zhermack, Польша-Италия). В предварительных исследованиях двойные отпечатки кожи показали схожий угол смачивания с человеческой кожей (далее – модели, имитирующие кожу) (Рисунок 2.1). Магнитная мешалка нагревалась до 32 °С (температура кожи) контейнер при этом находился перпендикулярно на расстоянии 10 см от пластины. При визуальном изменении текстуры и предположительном высыхании пленки часть поверхности 0,2 x 0,2 см промакивали ватным тампоном: если волокон не оставалось, значит растворитель считали полностью испарившимся, а концентрат - высохшем. В случае, если волокна оставались, то при следующей визуальной фиксации изменения текстуры пленки, часть ее вновь промакивали ватным тампоном и фиксировали отсутствие или наличие прилипших волокон. Для спреев перед каждым последующим распылением производилось два распыления в воздух при вертикальном положении контейнера.



Рисунок 2.1 – Двойной отпечаток кожи из С-силикона

Стабильность. Стабильность определяли визуально в следующих временных точках: сразу после изготовления, спустя 24 ч, 7 суток, 6 месяцев хранения при комнатной температуре. Определение проводилось в соответствии с ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей» с использованием прибора СветоЧек®-ФМ (Россия).

Описание. Визуальную оценку и описание составов проводили путем нанесения на модели, имитирующие кожу, описанную в разделе 2.2.2.1 Описание. Оценивалась прозрачность, однородность пленки, способность к отрыву от поверхности.

Время высыхания. Время высыхания определяли путем нанесения на модели, имитирующие кожу, описанную в разделе 2.2.2.1 Описание. В качестве нагревающего элемента использовалась магнитная мешалка ИКА С-MAG HS 7 digital. Магнитная мешалка нагревалась до 32 °С (температура поверхности кожи) вместе со моделью кожи (1 см толщиной), находящейся на ней, в течение 1 ч. Затем распылялись по очереди составы одинарным нажатием (0,15 мл), баллон при этом находился перпендикулярно на расстоянии 10 см от пластины. При визуальном изменении текстуры и предположительном высыхании пленки часть поверхности 0,2 x 0,2 см промакивали ватным тампоном: если волокон не оставалось, значит

растворитель считали полностью испарившимся, а пленку образованной. Фиксировали время высыхания.

В случае, если волокна оставались, то при следующей визуальной фиксации изменения текстуры пленки, часть ее вновь промакивали ватным тампоном и фиксировали отсутствие или наличие прилипших волокон. Для достоверности измерений эксперимент производился в 10 повторностях. Для спреев перед каждым последующим распылением производилось два распыления в воздух при вертикальном положении контейнера.

Динамическая вязкость с использованием метода Гепплера (метод падающего шарика). Для определения динамической вязкости пленкообразующих композиций возможно использование различных методов вискозиметрии. Методика, предполагающая использование капиллярного вискозиметра Освальда, имеет ряд ограничений, в первую очередь, связанную с очисткой прибора после эксперимента.

Традиционно для измерений динамической вязкости по методу Гепплера используются металлические шарики, однако для маловязких жидкостей, таких как геле- и пленкообразователи в низких концентрациях, подобные шарики не подходят, так как скорость движения металлического шарика зачастую слишком высока для точной фиксации результатов эксперимента. В качестве замены металлическому шарiku в исследовании использовали гидрогелевый шарик из полиакрилата натрия диаметром 10 мм.

Для того, чтобы определить абсорбцию растворителя шариком, предварительно измеряли его массу на аналитических весах Analytical Balance ME54E (MettlerToledo, США). Затем в течение 5 минут выдерживали шарик в воде очищенной, после чего его снова взвешивали. Масса шарика изменялась на $\sim 0,015$ г, подобной величиной можно пренебречь, учитывая, что время прохождения шарика составляло менее 3 минут.

На мерном цилиндре объемом 10 мл фиксировали две метки: старт (8 мл) и финиш (4 мл), расстояние между которыми составило 320 мм. Жидкий концентрат ПАС извлекали из аэрозольного баллона, помещали в цилиндр и оставляли на 30

минут для удаления пузырьков воздуха. Шарик помещали на поверхность концентрата и измеряли время при помощи прохождения от метки старта до метки финиша (Рисунок 2.2) [136].

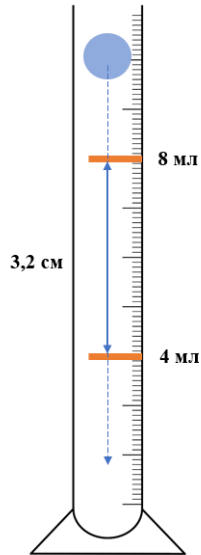


Рисунок 2.2 – Измерение динамической вязкости жидких концентратов ПАС методом «падающего шарика»

Расчет результатов производился по формуле:

$$\eta = \frac{2}{9} \times \frac{(\rho_l - \rho)R^2 g t}{l}$$

где η – коэффициент вязкости жидкости,

l – расстояние между линией старта и линией финиша, м,

ρ – плотность шарика, кг/м³,

ρ_l – плотность жидкости, кг/м³,

R – радиус шарика, м,

g – ускорение свободного падения, 9,81 м/с²

t – время прохождения шарика от линии старта до линии финиша, с.

$$V_b = \frac{4}{3} \times 3,14 \times R^3$$

где V_b – объем шарика, м³,

R – радиус шарика, м.

$$\rho_b = \frac{m_b}{V_b}, \text{ где}$$

ρ_b – плотность шарика, кг/м³,

m_b – масса шарика, кг,

V_b – объем шарика, м³.

$$\rho_c = \frac{m_c}{V_c}$$

где ρ_c – плотность концентрата, кг/м³,

m_c – масса 1 мл концентрата, кг,

V_c – масса 1 мл концентрата, м³.

Динамическая вязкость с использованием ротационного вискозиметра.

Изучение вязкости и реологических характеристик на ротационном вискозиметре. Для изучения динамической вязкости использовался ротационный вискозиметр с цилиндрической геометрией Lamy Rheology RM 200 (Lamy, Франция), программное обеспечение RHEOMATIC (Lamy, Франция). С помощью шпинделя геометрии MS-DIN 33 (объем ячейки 17 мл) без нагревания (при комнатной температуре) проводилось измерение в дизайне сдвиговых скоростей от 0 до 300 с⁻¹ и от 300 с⁻¹ до 0 в течение 1,5 минут (47 точек). Измерения проводились по 3 раза для каждого состава, с помощью программного обеспечения по реологической модели Кэссона определялась пластическая вязкость.

Измерение угла смачивания. На стеклянную пластину наносилась одна капля (0,025 мл) образца, а затем производилась фотография на камеру (FUJIFILM XT4, Japan) с использованием макролинзы (FUJINON XF60mm F2.4 R Macro, Japan). Затем изображения обрабатывались при помощи компьютерной программы ImageJ (Angle tool, ImageJ, Java soft), разработанная Национальным институтом здравоохранения и Лабораторией оптических и вычислительных приборов (LOCI, Университет Висконсина). Для достоверности измерений эксперимент производился в трех повторностях.

Паропроницаемость. В качестве камеры для исследования паропроницаемости использовали климатическую камеру KBF 115 (Binder, Германия). Дно камеры заполняли осушенным силикагелем, влажность поддерживалась на уровне ниже 20%, контролировалась с помощью

термогигрометра RGK TH-10 (RGK, Россия). В качестве мембраны для нанесения использовалась мембрана для стерилизующей фильтрации (ЭПМ.К, нейлон, ООО НПП «Технофильтр», Россия). В качестве ячеек использовали чаши ASTM E96, герметизация производилась с использованием силиконовых прокладок, описанных в подразделе «Разработка герметиков для исследования паропроницаемости».

Чашу ASTM E96 наполняли водой очищенной 20 мл. Для взвешивания использовали аналитические весы Mettler Toledo ME 104, 1 класса точности (Mettler Toledo, Швейцария). Мембраны использовали без дополнительной пробоподготовки. Распыление модельного состава производилось на расстоянии 10 см перпендикулярно на цельную мембрану по 0,15 мл. После распыления пленку оставляли на 30 мин для полного высыхания; контроль осуществлялся в виде мембран без нанесенного модельного состава. Взвешивание производилось в контрольных точках 0 и 24 ч. Все эксперименты были проведены в трех повторностях.

В данном исследовании окклюзия ПАС изучалась по величине фактора окклюзии:

$$F(\%) = 100 \times \frac{A - B}{A}$$

где F – коэффициент окклюзии; A – потеря воды из стаканов без образцов, г; B – потеря воды из стаканов, содержащих пленку, г.

Все экспериментальные измерения проводились в трех повторностях. Данные выражались как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD). Для анализа данных был использован Python (v3.8), библиотеки pandas и seaborn.

pH. pH жидких концентратов ПАС определяли фармакопейным методом, согласно методу, описанному в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия», с использованием лабораторного pH-метра Ohaus ST2100-E (Ohaus, Германия). Перед каждым последующим измерением поверхность электрода тщательно обрабатывалась в соответствии с инструкцией по применению.

2.4.2. Изучение показателей качества пленки

Эластичность. Для имитации эластичности кожи при сгибании суставов под углом 45° распыляли на нитриловую перчатку, наполненную водой, с расстояния 10 см под прямым углом. После полного высыхания пленок, перчатку растягивали и сгибали, чтобы оценить эластичность.

Толщина пленки. Для исследования толщины пленки производилась предварительная пробоподготовка. Исследуемую пленку получали методом выливания. Стеклянную чашу Петри диаметром 60 мм смазывали глицерином дистиллированным 99,5% (Glaconchemie, Германия), заливали 10 мл модельного состава, помещали на 48 ч в шкаф сушильный BINDER ED 53 при $25,0^\circ\text{C}$. Рядом помещали три чаши петри с 300 г предварительно высушенного силикагеля (по 100 г в чаше Петри). Затем скальпелем вырезали пленки квадратной формы $0,5 \times 0,5$ см и отделяли от чаши Петри. Толщину каждой пленки измеряли в 5 местах при помощи микрометра Harden (580832, точность 0,01 мм, диапазон измерений 0–25 мм), чтобы убедиться, что они равномерны [50, 82].

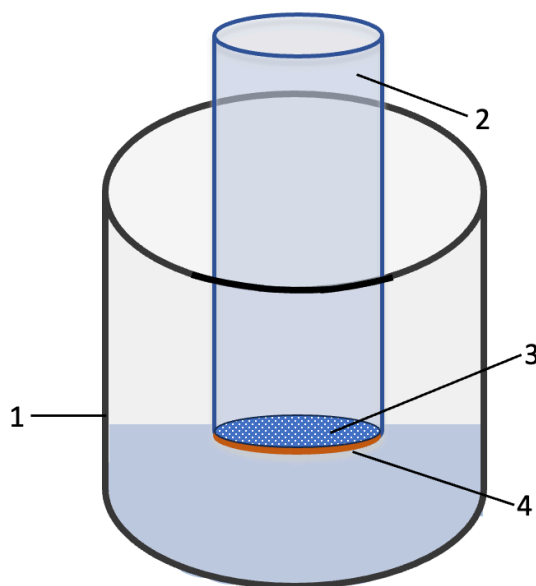
Толщину пленки, распыляемой на стекло, определяли микрометром Harden 580832. Измеряли толщину стекла, после чего распыляли состав на поверхность. Измерения повторяли в тех же точках после полного высыхания и образования пленки.

Морфология пленки. Паттерн (морфологию) пленки изучали при помощи микроскопа (Leica DM750, ПО Leica Application Suite 4.13.0) при увеличении в 10 раз (100 мкм) [50, 82].

Осмотическая активность. Для проведения эксперимента производилась предварительная пробоподготовка. Исследуемую пленку получали методом выливания. Стеклянную чашу Петри диаметром 60 мм смазывали глицерином дистиллированным 99,5% (Glaconchemie, Германия), заливали 10 мл модельного состава, помещали на 48 ч в шкаф сушильный BINDER BD 56 при $25,0^\circ\text{C}$. Рядом помещали три чаши петри с 300 г предварительно высушенного силикагеля (по 100 г в чаше Петри). Затем скальпелем вырезали пленку круглой формы диаметром 35

мм и отделяли от чаши Петри. Толщину каждой пленки измеряли в 5 местах при помощи микрометра Harden 580832 (Harden, Китай, точность 0,01 мм, диапазон измерений 0–25 мм), чтобы убедиться, что они равномерны.

Испытания проводили на лабораторном приборе (Рисунок 2.3), состоящем из трубки диаметром 30–35 мм, один конец которой затянута диализной мембраной M-Cel с размером пор 14 кДа (Viscase, Франция), предварительно замоченной на 15 минут в воде очищенной.



Примечание: 1 – емкость с водой; 2 – диализная трубка; 3 – исследуемая пленка; 4 – мембрана
Рисунок 2.3 – Измерение осмотической активности

Пленкообразующий раствор однократно распыляли на внутреннюю поверхность полупроницаемой мембраны, оставляли до полного высыхания (прижимали ватный тампон и визуально фиксировали отсутствие волокон ваты, которое означало полное испарение растворителя), затем помещали в сосуд с водой очищенной на 2–3 мм и термостатировали в климатической камере KBF 115 (Binder, Германия) при температуре 32 °С в течение 24 часов. Через 1 час и через 24 часа после начала эксперимента диализную трубку вынимали и взвешивали с точностью до 0,01 г. Увеличение или уменьшение массы трубки свидетельствовало о количестве поглощенной или отданной пленкой жидкости по сравнению с первоначальной массой. Величину осмотической активности оценивали

гравиметрически и выражали в процентах по отношению к первоначальной массе пленки. Величину осмотической активности рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{(M_i - M_0)}{m} \times 100\%$$

где P – осмотическая активность, %; M_0 – масса диализного блока до термостатирования, г; M_i – масса диализного блока через определенный промежуток времени после начала термостатирования, г; m – масса навески, г.

Прочность пленки при растяжении. Исследование проводилось для модельного состава согласно методикам и требованиям, описанным в ГОСТ 14236-81 «Пленки полимерные. Методы испытания на растяжение». Устройство и схематичное изображение методики отображены на Рисунке 2.4.

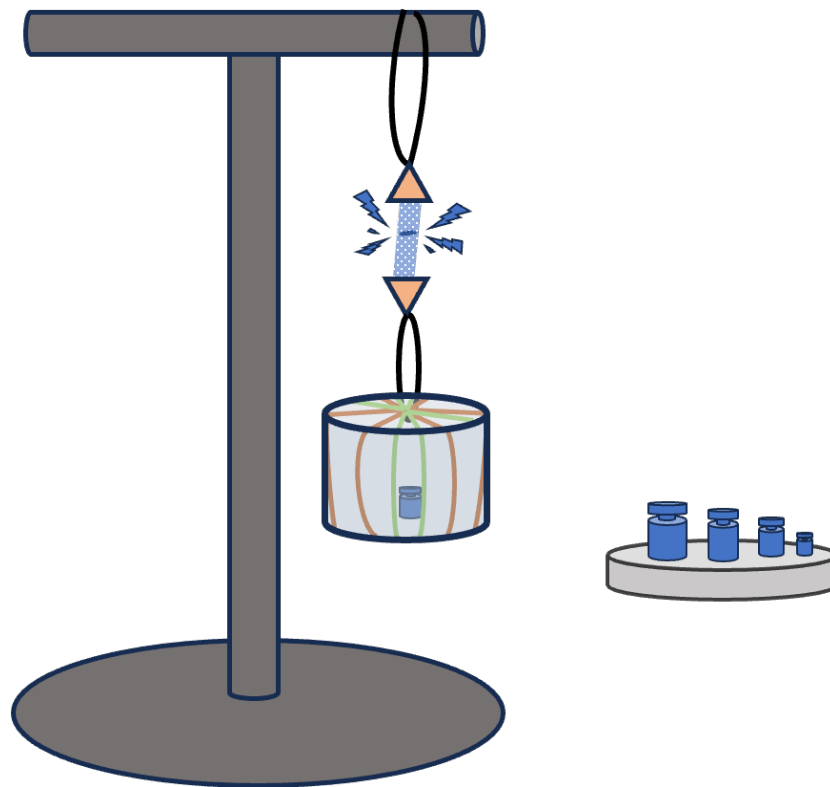


Рисунок 2.4 – Методика определения прочности при растяжении

Биоадгезия пленки. В данном эксперименте используется установка (Рисунок 2.5) рычажный механизм (1) для оценки адгезионных свойств испытуемого образца.

На одной стороне рычага закреплена испытуемая адгезионная система, состоящая из неподвижной части (3) и подвижной части (2). К этим элементам с помощью скотча прикреплен нетканый материал SpanBond (Россия). На неподвижную часть наносится 20%-ный раствор желудочного муцина II типа свиного (Sigma-Aldrich, США), имитирующий слизистую оболочку желудка, а на подвижную часть помещается испытуемый образец (2×2 см).

На второй стороне рычага размещена чаша с грузом (4). Масса груза постепенно увеличивается до момента разрыва контакта между подвижной и неподвижной частями. Этот момент фиксируется масса груза для определения силы, необходимой для отделения образца от муцинового покрытия, что позволяет оценить его адгезионные свойства.

Результаты анализируются по следующей формуле:

$$F = m \times g, \text{ где}$$

F – прочность при растяжении (разрыве)

m – вес груза, кг;

g – гравитационное ускорение, 9,81 м/с².

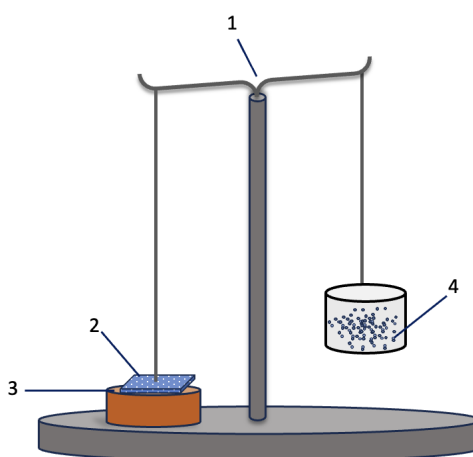


Рисунок 2.5 – Методика определения мукоадгезии

2.4.3. Изучение показателей качества аэрозоля

Площадь распыления. Для определения факела распыления использовали белую бумагу плотностью 80 г/м^2 , на которую на расстоянии 10 см распыляли тестируемые образцы однократным нажатием на распылительную головку. После каждого распыления отмечали две точки, находящиеся на самом большом расстоянии друг от друга, после чего их соединяли и измеряли линию между ними. Исследование факела распыления отображено на Рисунке 2.6.

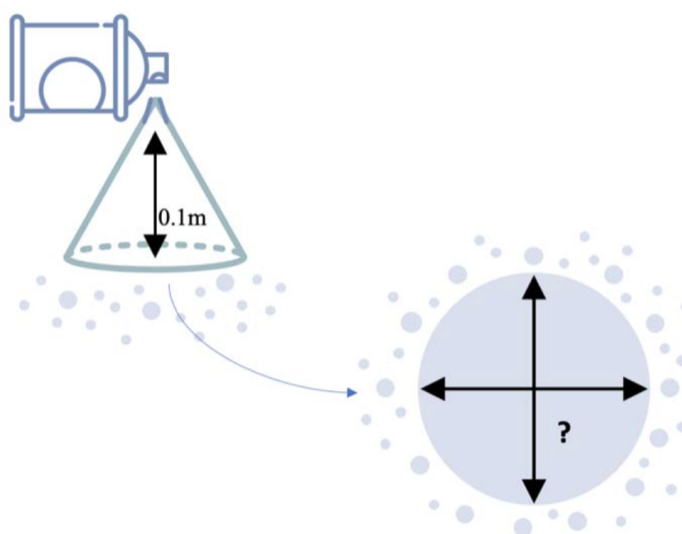


Рисунок 2.6 – Факел распыления

Размер частиц определяли методом динамического светорассеяния (DLS) с использованием анализатора размеров наночастиц и дзета-потенциала Nano Particle Size & Zeta Potential Analyzer Nanolink SZ902M (Linkoptik Instruments Co., Ltd., Китай). Измерения проводили при температуре $25 \text{ }^\circ\text{C}$ в трехкратной повторности для каждого образца. Были определены значения Z-average (средний гидродинамический диаметр), PDI (индекс полидисперсности) и Interscept (коэффициент автокорреляции сигнала).

Герметичность упаковки. Показатель определяли фармакопейным методом согласно методу, описанному в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания ОФС.1.4.2.0025 «Определение герметичности упаковки»

визуальным методом определения герметичности с использованием водяной бани модели ODA-MH13 (Shen Zhen Derui Ultrasonic Equipment Co., LTD, Китай).

Испытание клапанного устройства. Исследование проводилось путем десятикратного извлечения содержимого с промежутком по времени 7 минут.

2.4.4. Испытание готовой лекарственной формы

2.4.4.1. Методика идентификации и количественного определения октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола в комбинации в пленкообразующих аэродисперсных системах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Методики идентификации и количественного определения АФС разрабатывались на базе лаборатории НОИЦ «Фарма-Премиум» Сеченовского Университета коллективом лаборатории под руководством к.ф.н. Мельникова Е.С. Целью разработки было обеспечение возможности одновременного определения октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола в составе лекарственной формы. Поскольку фармакопейные методики регламентируют анализ указанных субстанций по отдельности, для решения поставленной задачи потребовалась адаптация аналитических условий. Были уточнены длины волн детектирования, модифицирован состав подвижной фазы (трифторуксусная кислота заменена на муравьиную), а также оптимизирован тип сорбента и параметры разделения с учётом различий в концентрациях компонентов. Разработанная методика основана на основе фармакопейных требований к идентификации и количественному определению АФС, но адаптирована для совместного определения двух активных веществ с учётом особенностей исследуемой лекарственной формы и характеристик применяемого оборудования.

Приготовление растворов

Приготовление элюента А подвижной фазы: 0,2% муравьиной кислоты в воде (по объёму)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещали ~500 мл воды I типа, прибавляли 2,00 мл муравьиной кислоты и перемешивали. Далее доводили объём до метки водой I типа и перемешивали.

Приготовление элюента В подвижной фазы: 0,2% муравьиной кислоты в метаноле (по объёму)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещали ~500 мл метанола особой чистоты для градиентной ВЭЖХ, прибавляли 2,00 мл муравьиной кислоты и перемешивали. Далее доводили объём до метки метанолом особой чистоты для градиентной ВЭЖХ и перемешивали.

Приготовление исходного стандартного раствора октенидина дигидрохлорида

10,1 мг (соответствует 10,0 мг октенидина дигидрохлорида с учётом количественного содержания в стандартном образце) стандартного образца октенидина дигидрохлорида (точная навеска) количественно переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли около 5 мл метанола особой чистоты для градиентной ВЭЖХ и встряхивали до полного растворения вещества. Далее доводили объём раствора метанолом особой чистоты для градиентной ВЭЖХ до метки и перемешивали. Концентрация октенидина дигидрохлорида в исходном стандартном растворе составила 1 000,0 мкг/мл.

Приготовление исходного стандартного раствора 2-феноксиэтанола

100,4 мг (соответствует 100,0 мг 2-феноксиэтанола с учётом количественного содержания в стандартном образце) стандартного образца 2-феноксиэтанола (точная навеска) количественно переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли около 5 мл метанола особой чистоты для градиентной ВЭЖХ и встряхивали до полного растворения вещества. Далее доводили объём раствора метанолом особой чистоты для градиентной ВЭЖХ до метки и перемешивали.

Концентрация 2-феноксиэтанола в исходном стандартном растворе составила 10 000,0 мкг/мл.

Приготовление градуировочных растворов октенидина дигидрохлорида и 2-феноксиэтанола

Рабочие стандартные растворы готовили путём разведения исходных стандартных растворов. Аликвоты исходных стандартных растворов октенидина дигидрохлорида (ОКТ) и 2-феноксиэтанола (ФЕН) помещали в мерные колбы, далее объём растворов доводили до метки метанолом особой чистоты для градиентной ВЭЖХ и перемешивали.

Таблица 2.3 – Приготовление градуировочных растворов октенидина дигидрохлорида и 2-феноксиэтанола

№	Концентрация, мкг/мл		Объём мерной колбы, мл	Объём исходного стандартного раствора, мл		Концентрация исходного стандартного раствора, мкг/мл	
	ОКТ	ФЕН		ОКТ	ФЕН	ОКТ	ФЕН
1	5,00	100,00	10	0,050	0,100	1000,00	10000,00
2	10,00	200,00	5	0,050	0,100	1000,00	10000,00
3	20,00	400,00	5	0,100	0,200	1000,00	10000,00
4	40,00	800,00	5	0,200	0,400	1000,00	10000,00
5	80,00	1600,00	5	0,400	0,800	1000,00	10000,00

Приготовление испытуемого раствора препарата

1,0 мл препарата (номинальное содержание октенидина дигидрохлорида 1000 мкг, 2-феноксиэтанола – 20 000 мкг) помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляют 2,5 мл метанола особой чистоты для градиентной ВЭЖХ и помещают в ультразвуковую баню на 5 мин. Далее объём раствора доводят до метки метанолом особой чистоты для градиентной ВЭЖХ и перемешивают. Номинальная концентрация октенидина дигидрохлорида 200 мкг/мл, 2-феноксиэтанола – 4 000 мкг/мл. Полученный раствор фильтруют через фильтр из гидрофильного политетрафторэтилена (нестерильные гидрофобные PTFE шприцевые фильтры 25 мм, Gluvex, Китай), отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

1,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводят объем раствора до метки метанолом особой чистоты для градиентной ВЭЖХ, перемешивают и помещают в хроматографические виалы для анализа. Номинальная концентрация октенидина дигидрохлорида 40 мкг/мл, 2-феноксиэтанола – 800 мкг/мл.

Приготовление раствора плацебо

При приготовлении раствора плацебо поступают так же, как указано для испытуемого раствора, заменяя 1,0 мл препарата на 1,0 мл плацебо.

Условия хроматографического разделения и детектирования

Условия хроматографического разделения и детектирования отображены в Таблицах 2.4 и 2.5.

Разработанные методики были валидированы согласно требованиям Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 года №113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытания лекарственных средств».

Таблица 2.4 – Условия хроматографического разделения 2-феноксиэтанола и октенидина дигидрохлорида

Параметр	Условия хроматографического разделения		
Колонка	УМС-Triart C18 100 мм × 2.1 мм, с размером частиц 3 мкм		
Температура термостата колонок	40 °С		
Подвижная фаза	Элюент А: 0,2% муравьиной кислоты в воде (по объёму)		
	Элюент В: 0,2% муравьиной кислоты в метаноле (по объёму).		
Градиент подвижной фазы	Время, мин	% содержание элюента В	Скорость потока ПФ, мл/мин
	0,00 – 6,00	40 → 100	0,30
	6,00 – 8,25	100	0,30
	8,25 – 9,00	100 → 40	0,30
	9,00 – 10,50	40	0,30

Продолжение Таблицы 2.4

Объем вводимой пробы	0,2 мкл
Время удерживания, около, мин	
2-феноксиэтанол	октенидин
2,92	5,17

Таблица 2.5 – Условия детектирования 2-феноксиэтанола и октенидина дигидрохлорида

Условия детектирования по масс-спектрометрическому детектору		
Параметры источника ионизации (электроспрей)		
Распыляющий газ	3 л/мин	
Осушающий газ	20 л/мин	
Блок нагрева	400 °С	
Линия десольватации	200 °С	
Напряжение на игле	+5,0 кВ	
Режим ионизации	ОКТ	ФЕН
	+	+
Условия детектирования, m/z		
ОКТ	ФЕН	
276,20 → 95,05	139,05 → 77,05	
Условия детектирования по УФ-спектрофотометрическому детектору		
ОКТ	ФЕН	
285 нм	270 нм	

2.4.4.2. Изучение *in vitro* высвобождения активной фармацевтической субстанции

Сорбцию АФС оценивали на трёх мембранах: Sartopure PP3 (полипропилен, Sartorius, Германия), фторопласт ММФ2 (Технофильтр, Россия), полиэфирсульфон Sartopure Platinum (Sartorius, Германия). Мембраны погружали в испытуемый раствор ГЛФ (объём ячейки Франца) при 32±1 °С на 6 ч; в качестве контроля использовали раствор без мембраны (n=3).

Степень восстановления АФС в растворе рассчитывали по формуле:

$$R(\%) = \frac{C_m}{C_w} \times 100$$

где R – степень восстановления АФС в рецепторном растворе, %,

C_t – средняя концентрация рецепторного раствора с АФС после извлечения мембраны спустя 6 часов с момента погружения мембраны,

C_w – средняя концентрация рецепторного раствора с АФС, в который мембрана не погружалась.

Растворимость феноксиэтанола и октенидина дигидрохлорида в рецепторной среде определяли методом насыщенного раствора ($n=3$): перемешивание 5,5 ч при 600 об/мин и 32 ± 1 °С с последующей выдержкой 24 ч при 32 ± 1 °С [21, 147].

Для подбора рецепторной среды исследовали фосфатный буфер рН 7,4, содержащий Твин-20, Твин-80 или додецилсульфат натрия (0,1–2,0%). Состав наносили в тёмный стеклянный флакон, при комнатной температуре испаряли растворитель, затем добавляли 3 мл рецепторного раствора, перемешивали на вортексе 30 с, отбирали 1 мл и фильтровали через гидрофильный ПТФЭ-шприцевой фильтр (25 мм, Gluvex, Китай).

Высвобождение АФС *in vitro* изучали в диффузионных ячейках Франца (объём рецепторной камеры 3 мл). Оптимизированный состав наносили на дисковые фторопластовые мембраны ММФ2 0,45 мкм (Технофильтр, Россия) с помощью экспериментальной установки для стандартизированного механического распыления. Мембраны устойчивы к водно-спиртовой системе, сохраняют форму при высыхании, размер пор 0,45 мкм соответствует рекомендациям FDA и Complex Generics; пригодность мембраны была подтверждена предварительными исследованиями.

В качестве контроля проводили испытания для плацебо и составов с феноксиэтанолом. После распыления мембраны выдерживали 20 мин при комнатной температуре до высыхания плёнки, затем фиксировали на ячейках Франца, заполненных фосфатным буфером рН 7,4 с Твин-80 0,1% без образования воздушных пузырьков на границе фаз. В рецепторные камеры помещали магнитные якоря, перемешивание проводили при 32 ± 1 °С на магнитной мешалке, ячейки термостатировали на водяной бане (32 °С). Пробы (100 мкл) отбирали через 15, 30, 60 мин и 24 ч от начала опыта.

Количественный анализ производился с использованием ВЭЖХ-УФ проводились в лаборатории фармацевтической аналитики НОИЦ «Фарма-Премиум» Сеченовского Университета коллективом лаборатории под руководством к.ф.н. Мельникова Е.С.

2.4.4.3. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методами долгосрочного и ускоренного хранения

Исследование стабильности методами долгосрочного и ускоренного хранения разработанных ГЛФ проводилось в соответствии с ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и Решением Коллегии ЕАЭС от 10.05.2018 № 69 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций".

Исследование стабильности методом долгосрочного хранения ГЛФ проводилось при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60\pm 5\%$ в климатической камере Binder KBF 115 (Binder, Германия) в первичной упаковке (алюминиевом баллоне с клапаном AV05). Показатели качества (описание, рН, подлинность, количественное содержание АФС) оценивались в точках 0, 3, 6 месяцев.

Исследование стабильности методом ускоренного хранения проводили при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности $75\pm 5\%$ в климатической камере Binder KBF 115 (Binder, Германия) в первичной упаковке (алюминиевом баллоне с клапаном AV05). Показатели качества (описание, рН, подлинность, количественное содержание АФС) оценивались в точках 0, 3, 6 месяцев.

2.4.4.4. Сравнительный анализ антимикробной активности

Сравнительный анализ антимикробной активности выполнен на базе Исследовательского центра биологии бактериофагов ФБУН Московского научно-

исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора совместно с м.н.с. Пасивкиной М.А.

Сравнительный анализ антимикробной активности ЛС «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» (АПДРП) и лекарственного препарата «Октенисепт» (Schulke & Mayr GmbH, Германия), содержащих комбинацию октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола, проводился двумя методами: метод последовательных микроразведений в бульоне и метод оценки антимикробной (антибактериальной) активности после высушивания. Для исследования использовались следующие микроорганизмы:

- 6 штаммов *Staphylococcus aureus*,
- 6 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*,
- 6 штаммов *Escherichia coli*,
- 6 штаммов *Staphylococcus epidermis*,
- 6 штаммов *Streptococcus pyogenes*,
- 6 штаммов *Cutibacterium acnes*.

Для определения антимикробной активности производили последовательное разведение исследуемых составов с 2-кратным шагом в 96-луночных планшетах, объем разведений – 100 мкл. В лунки (Vобщ = 300 мкл) вносили 100 мкл питательного бульона Мюллера-Хинтон (Хаймедиа, Россия), а затем засеивали 100 мкл культуры исследуемого микроорганизма. Инкубацию в микропланшетах производили 24 часа, измеряя оптическую плотность в точках 0, 2, 4, 6, 8, 24. Оценка наличия или отсутствия видимого роста проводилась при оптической плотности 620 нм микропланшетным ридером Infinite F50 Tecan.

Для проведения анализа 50 мкл исследуемого препарата наносили на дно стерильных лунок 96-луночного планшета. Образцы выдерживали при комнатной температуре до полного высыхания и далее инкубировали в герметичных условиях в течение 1, 4, 8 и 24 часов. После инкубации на каждую высохшую поверхность наносили 100 мкл свежей суспензии тест-штамма бактерий в титре $\sim 10^6$ КОЕ/мл ($\sim 10^5$ КОЕ/мл для *S.pyogenes*, *C. acnes*) в питательном бульоне Мюллера–Хинтона.

Инкубацию проводили при 37 °С в течение 60 минут. По завершении инкубации в каждую лунку вносили 900 мкл фосфатного буфера и отмывали микробную суспензию.

Образцы отбирали, проводили 10-кратные серийные разведения и высевали по 100 мкл на агар Мюллера–Хинтона. После 18–24 ч инкубации при 37 °С подсчитывали число колониеобразующих единиц и рассчитывали антимикробную активность по снижению титра в логарифмах по сравнению с отрицательным контролем (поверхность без препарата).

2.4.4.5. Статистическая обработка результатов

Все исследования проводили в 3 повторностях и более. Данные выражались как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD). Для анализа данных был использован Python (v3.8).

ГЛАВА 3. ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ, ОБОСНОВАНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ ОБРАЗЦОВ

3.1. Дизайн исследования

Дизайн разработки лекарственного средства исходил из требований ICH Q8 Pharmaceutical development, ICH Q10 Pharmaceutical Quality System, которые требуют исчерпывающего предварительного анализа всех факторов, которые могут повлиять на качество продукта, а также устойчивой системы качества, которая обеспечивает непрерывное соблюдение стандартов и улучшение процессов на протяжении всего жизненного цикла продукта. Разработка ПАС представляла собой нетривиальную задачу, что обусловлено ограниченным описанием требований к пленкообразующим спреям и аэрозолям в фармакопейных статьях в российской и мировых фармакопеях, что описано в Главе 1. Также трудности возникали из-за разнообразия биорелевантных факторов, описанных в существующих научных исследованиях, которые не предоставляли четких методических рекомендаций или определенных оптимумов в нормативной документации. В этой связи, необходимость апробации, адаптации и разработки новых методик стала очевидной для успешной и научно-обоснованной разработки лекарственной формы. Дизайн исследования приведен на Рисунке 3.1.

3.2. Обоснование и построение проектного поля исследования

Перед проведением фармацевтической разработки, в соответствии с Quality-by-Design подходом (QbD, качество путем разработки), описанным в ICH Q8 (Pharmaceutical Development), были проведены определение целевого профиля качества препарата, анализ и моделирование влияния критических качественных характеристик (Critical Quality Attributes, КПК), критических параметров процесса

(Critical Process Parameters, КПП) и критических параметров материалов (Critical Material Attributes, КХМ).

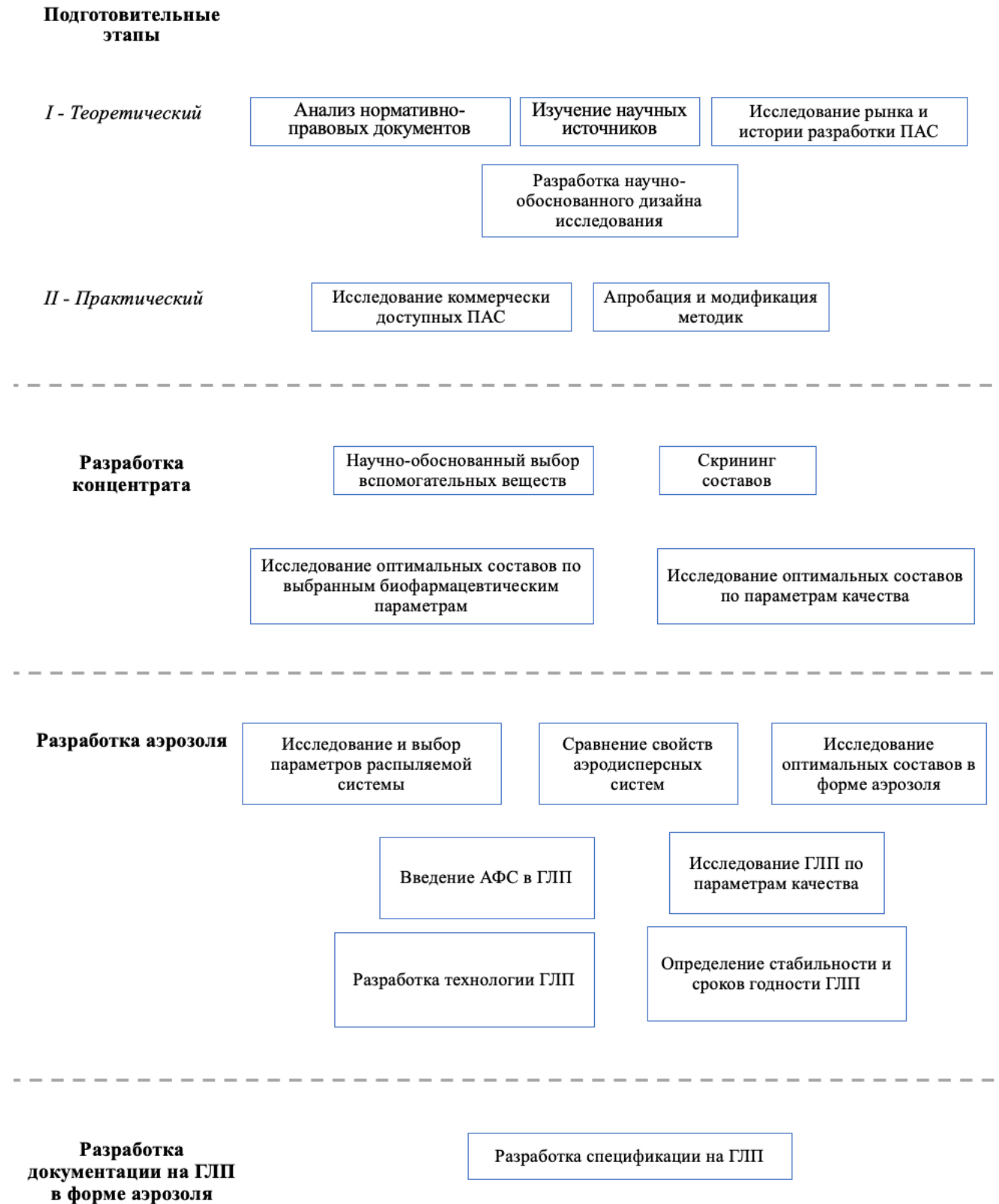


Рисунок 3.1 – Дизайн исследования

Было определено проектное поле (design space) как многофакторный диапазон значений критических параметров, в рамках которого изменяемые переменные не оказывают негативного влияния на качество конечного продукта в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза" на основании возможных систем прототипов, характеристик, которыми данные системы обладают, а также на основании литературных данных. Данные подходы являются ключевыми инструментами в Quality-by-Design подходе — методологии, направленной на научно обоснованное и предсказуемое управление процессами разработки и производства лекарственных средств. Использование QbD подхода позволяет минимизировать вариабельность в процессе производства и повысить надежность лекарственного средства. Методология QbD-подхода описана на Рисунке 3.2.

Исследуемые параметры были определены с использованием научной литературы, Государственной Фармакопеи Российской Федерации, Фармакопеи ЕАЭС и других мировых фармакопей [19]. Связь изучаемых параметров с группами ВВ, АФС и первичными элементами упаковки описана на Рисунке 3.3.

Тем не менее, поскольку в актуальной национальной и наднациональной нормативно-правовой документации отсутствуют сведения о конкретных оптимальных диапазонах ряда показателей качества ПАС, для построения проектного поля также изучали доступные на российском рынке пленкообразующие аэрозоли, предназначенные для нанесения на раневую поверхность.

3.2.1. Отличительные особенности используемых коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем

При анализе жидких концентратов ПАС были отмечены факторы, влияющие на параметры, определяемые в дальнейшем.



Рисунок 3.2 – Методология QbD-подхода

«Афапласт с пантенолом» характеризуется пенообразованием при нанесении, что не характерно для других образцов. Полученная пленка после распыления ПАС неоднородна и имеет круговые разводы, что, однако, не мешает определению большинства показателей. «Second Skin PHARM Liquid Patch» после нанесения присутствовали пузырьки воздуха, которые были удалены только после застывания пленки [40].

Авторы некоторых последних работ, посвященных разработке ПАС, указывают на необходимость добавления в композиции пеногасителей для предотвращения активного пенообразования при распылении, которое может повлиять на скорость высыхания пленки, а также на ее структурные и механические свойства [145].

□ Факторы (материалы), значительно влияющие на параметр

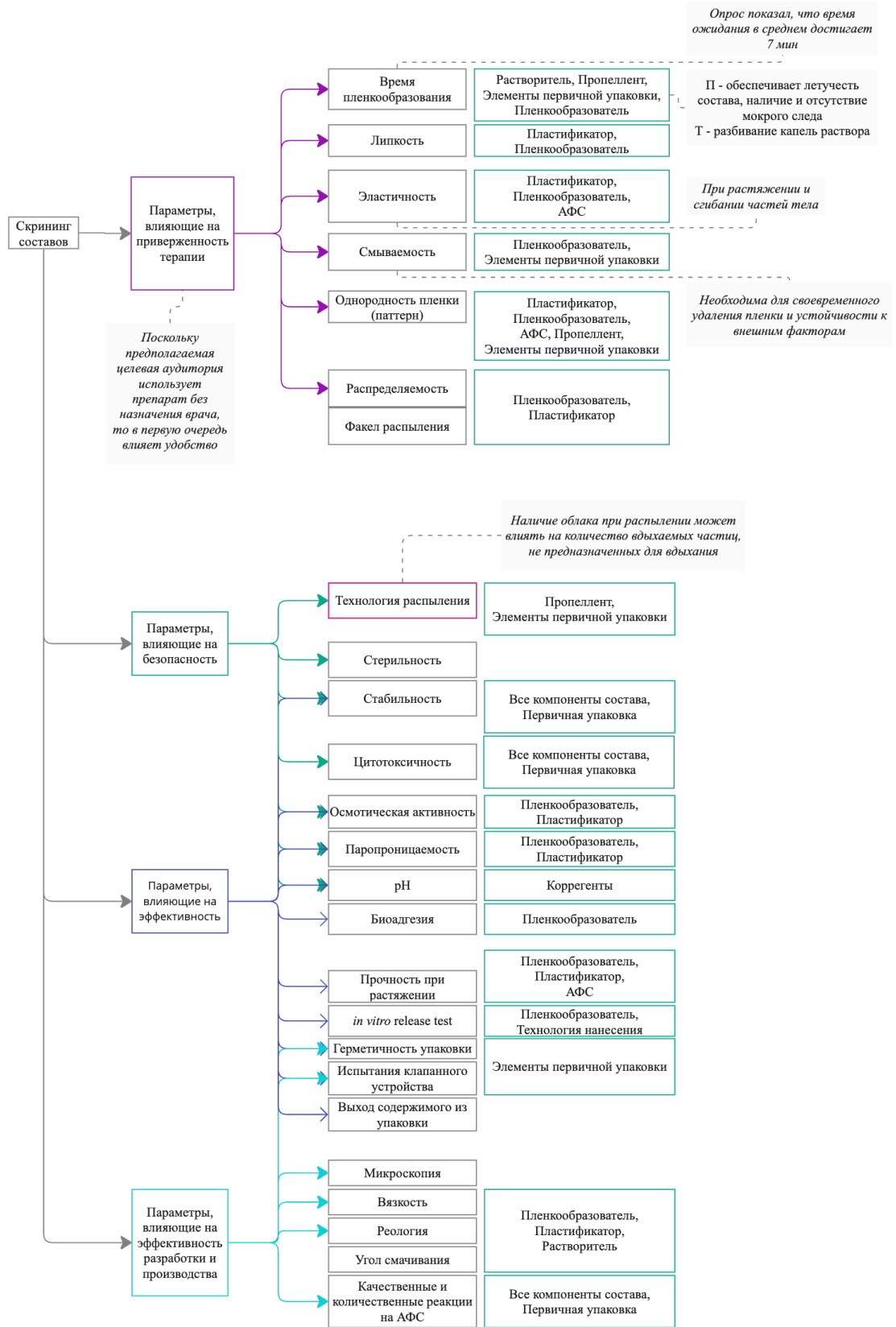


Рисунок 3.3 – Взаимосвязь изучаемых параметров ПАС и материалов

3.2.2. Изучение жидких концентратов коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем

При изучении **pH** жидких концентратов анализируемых ПАС был установлен диапазон средних экспериментальных значений от 5,5 до 6,5 (Таблица 3.1), что частично соответствует общим требованиям, предъявляемым к наружным препаратам и средствам, наносимым на раневую поверхность. В норме pH кожи слабокислая и составляет pH 4–6, но при травме кожи среда меняется, поэтому значения pH выделений из хронических ран могут достигать 7,5–8,9 [98]. Местное подкисление раны способствует индукции пролиферации фибробластов, эпителизации и ангиогенезу, ограничивает бактериальную колонизацию и облегчает высвобождение кислорода из оксигемоглобина [135]. Таким образом, можно предположить, что оптимальные значения pH для препаратов и медицинских изделий, наносимых на раневую поверхность, должны составлять около 6 и ниже. Значения pH имеют большое значение при изучении раневых лекарственных форм [40, 50, 79, 173].

Таблица 3.1 – Результаты определения pH жидких концентратов ПАС

Название ПАС / Показатель	«Opsite spray»	«Афапласт с пантенолом»	«Luxplast»	«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»
pH	5,50±0,02	6,20±0,00	6,63±0,05	5,57±0,05
Примечание: N=5, mean±SD				

При изучении **биоадгезии концентратов** (Таблица 3.2) было показано, что величина адгезии, измеренная по силе отрыва от поверхности, обработанной муцином, для всех жидких концентратов ПАС находится в узком диапазоне 4,49±0,52.

Таблица 3.2 – Усредненные результаты измерения биоадгезии жидких концентратов

Название ПАС / Показатель	Величина адгезии, Н
«Luxplast»	4,23±0,30
«Афапласт с пантенолом»	4,29±0,28
«Opsite spray»	5,01±0,16
«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»	4,43±0,34
Примечание: N=5, mean±SD	

Вязкость жидкого концентрата определяет такие параметры образуемой *in situ* пленки, как время пленкообразования, эластичность, прочность, гомогенность, а также существенно влияет на выбор распылительной системы для ПАС. В отличие от механических насосов спреевых систем, аэрозольные клапанные системы способны распылять в том числе и вязкие системы. Существуют современные Bag on Valve (BOV) системы [64], специально приспособленные для распыления вязких концентратов под любым углом расположения баллона, что может быть актуально для разрабатываемых новых ПАС.

Среди тестируемых в настоящей работе медицинских и косметических ПАС наибольшим показателем динамической вязкости характеризуется «OpsiteSpray» (0,33±0,04) (Таблица 3.3). Динамическая вязкость остальных образцов не превышает в среднем 0,2 Па*с.

Таблица 3.3 – Результаты измерения динамической вязкости жидких концентратов ПАС

Название ПАС / Показатель	Средняя масса шара, г	Время падения шара, с	Плотность концентрата, кг/м ³	Динамическая вязкость, Па*с
«Афапласт с пантенолом»	0,54±0,02	1,74±0,16	980	0,18±0,10
«Luxplast»	0,53±0,02	0,70±0,21	850	0,20±0,05
«Opsite spray»	0,58±0,01	0,65±0,25	820	0,33±0,04
«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»	0,62±0,02	0,83±0,18	1100	0,13±0,06
Примечание: N=5, mean±SD				

Угол смачивания определяли для жидких концентратов ПАС в трех повторностях (Таблица 3.4). В среднем для образцов ПАС «OpsiteSpray», «Афапласт с пантенолом» и «LUXPLAST» показатель угла смачивания определен как $19 \pm 1^\circ$. ПАС Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь характеризовалась наличием пузырьков воздуха в концентрате после распыления и не мог быть определен корректно. Таким образом, показатель угла смачиваемости можно рассматривать как вариабельный для ПАС, поскольку он достоверно может быть определен лишь у образцов, образующих гладкое и однородное покрытие.

Показатель угла смачивания для этого образца сложно интерпретировать наравне с другими образцами, и при расчете усредненных значений угла смачивания для определяемого пула результаты ПАС «Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь» были исключены.

Таблица 3.4 – Угол смачивания

Показатель / Название ПАС	«Opsite spray»	«Афапласт с пантенолом»	«Luxplast»	«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»
Угол смачивания, °	18,03±1,90	20,04±2,47	17,60±1,18	45,81±1,00
Примечание: N=5, mean±SD				

3.2.3. Изучение аэродисперсной формы коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем

Для аэрозольных систем одной из важных характеристик является факел распыления. Для ПАС эта характеристика имеет особое значение, поскольку объем дозы, извлекаемой путем сопоставимого по времени открытия клапана (1 сек), диаметр пятна и площадь покрываемой поверхности оказывают существенное влияние на образуемую *in situ* пленку – ее толщину, однородность, прочность при растяжении, устойчивость к растрескиванию и тд. [50, 79, 155].

Результаты анализа факела распыления, представленные в Таблице 3.5, свидетельствуют о том, что значения параметра варьировался от $6,19 \pm 1,97$ до $17,46 \pm 2,72$ см². Для анализируемых коммерческих ПАС диаметр распыления в среднем составлял от $2,77 \pm 0,48$ до $4,7 \pm 0,37$ см.

Таблица 3.5 – Определение факела распыления ПАС

Показатель / Название ПАС	«Opsite spray»	«Афапласт с пантенолом»	«Luxplast»	«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»
Диаметр распыления, см	$4,7 \pm 0,37$	$3,83 \pm 0,13$	$4,6 \pm 4,3$	$2,77 \pm 0,48$
Площадь распыления, см ²	$17,46 \pm 2,72$	$10,45 \pm 1,86$	$16,77 \pm 3,21$	$6,19 \pm 1,97$
Примечание: N=5, mean±SD				

3.2.4. Изучение характеристик пленок, полученных после распыления коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем

Наряду с изучением биоадгезии концентратов, представляло интерес определение биоадгезии пленок, так как степень прилипания пленок к коже влияет на воздействие АФС и защитную функцию пленки. Результаты, представленные в Таблице 3.6, показывают, что значения биоадгезии пленок близки и находятся в диапазоне от 3,87 до 4,06 Н. Результаты коррелируют с другими исследованиями адгезии пленки *ex vivo*. В исследовании Pagano et al. (2020) адгезия ранозаживляющих полимерных пленок, содержащих красный лук, изучалась на ткани кожи свиньи (2 × 2 см) с помощью динамометра [36]. Сила отрыва составила $0,40 \text{ Н} \pm 0,06$, что сопоставимо с результатами исследования.

Таблица 3.6 – Усредненные результаты измерения биоадгезии пленок ПАС

Название ПАС / Показатель	Величина адгезии, Н
«Luxplast»	$4,06 \pm 0,24$
«Афапласт с пантенолом»	$4,05 \pm 0,52$

Продолжение Таблицы 3.6

«Opsite spray»	4,06±0,11
«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»	3,87±0,09
Примечание: N=5, mean±SD	

Одним из наиболее важных параметров скрининга является **время образования** пленки (время пленкообразования).

Результаты определения этого показателя для коммерчески доступных ПАС приведены в Таблице 3.7. Наименьшее значение **времени пленкообразования** показала ПАС «Афапласт с пантенолом» – 54,2±7,16 значения показателя других ПАС близки и находятся в диапазоне 65,55±12,65 секунд.

На примере проанализированных ПАС не показано значительного влияния показателя динамической вязкости, плотности и других параметров жидкого концентрата, определенных экспериментально, на скорость высыхания пленки.

Таблица 3.7 – Определение времени пленкообразования ПАС

Показатель / Название ПАС	«Opsite spray»	«Афапласт с пантенолом»	«Luxplast»	«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»
Время пленкообразования, с	65,80±5,56	60,40±7,50	54,20±7,16	80,00±7,69
Примечание: N=5, mean±SD				

Можно предположить, что факторами, влияющими на скорость высыхания, являются вид пропеллента, растворитель и другие ВВ, входящие в состав ПАС. Существенного влияния динамического индекса вязкости, плотности и других параметров жидкого концентрата, определенных экспериментально, на скорость высыхания пленки не наблюдалось, о чем свидетельствуют проанализированные ПАС.

Смываемость или водостойкость пленки. С потребительской точки зрения представляет интерес поведение нанесенной на кожу пленки при ее намокании. Все пленки, нанесенные путем распыления образцов ПАС, после высыхания не смывались потоком воды в течение 2 минут. Пленка «Афапласт с пантенолом» при контакте с водой изменила свою структуру (стала белой и похожей на резину), после чего ее удаление было весьма проблематичным и требовало использования этилового спирта в высоких концентрациях (выше 70%) или ацетона, что приводит к чрезмерному удалению влаги с кожи. При этом все твердые (готовые) пленки после намокания становились хрупкими, теряли прочность и эластичность. Недостаточно прочные и эластичные пленки при истончении и потении в процессе эксплуатации могут быть разрушены при трении об одежду, что нарушит механическую защиту раны от внешних воздействий и окклюзии, приведет к попаданию частиц пленки в рану. Водостойкие пленки часто бывают хрупкими и негибкими. Чтобы избежать этих свойств, можно добавить пластификаторы или водорастворимые пленкообразующие агенты [144]. При нанесении на рану неводных составов быстрое испарение растворителя часто приводит к пересушиванию раны, что аналогично действию сухих повязок, которые прилипают к пересушенной раневой поверхности и вызывают травму при удалении или отклеивании [85]. Некоторые полимеры, такие как ПЭГ-400, служат в качестве эмоленгов, предотвращая чрезмерное удаление влаги. Такие полимеры часто также служат пластификаторами в ПАС [99].

В процессе изучения прочности на разрыв и устойчивости к растрескиванию было обнаружено, что «Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь» имеет неудовлетворительную прочность и низкую устойчивость к растрескиванию, что отображено в Таблице 3.8. Остальные образцы ПАС обладали близкими значениями прочности на разрыв ($1,14 \pm 0,06$ МПа) и были устойчивы к растрескиванию.

В ходе проведенного исследования коммерчески доступных ПАС, модифицированы и описаны методики определения основных биофармацевтических характеристик, используемых для разработки ПАС.

Таблица 3.8 – Результаты определения прочности на разрыв и устойчивости к растрескиванию пленок ПАС

Название ПАС / Показатель	A ₀ , мм ²	F, Н	σ, мПа	Устойчивость к растрескиванию
«Luxplast»	2,73±0,16	2,91±0,30	1,07±0,11	Есть
«Афапласт с пантенолом»	4,57±1,86	5,11±0,65	1,20±0,30	Есть
«Opsite spray»	3,87±1,33	4,02±1,17	1,15±0,58	Есть
«Вторая кожа ФАРМ Жидкий пластырь»	3,90±0,95	2,95±0,21	0,79±0,20	Нет
Примечание: N=5, mean±SD				

На основании анализа результатов экспериментов с использованием коммерчески доступных образцов получены следующие оптимизированные характеристики для ПАС (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Оптимизированные характеристики ПАС

Показатель	Целевое значение
Угол смачивания, °	19±1
pH	5,5±1,5
Величина адгезии пленок, Н	≥ 4,0
Скорость высыхания, с	≤ 100 (для неводных растворов)
Динамическая вязкость, Па*с	0,13–0,20
Факел распыления, мм	30–50 мм
Прочность при растяжении, мПа	≥ 1,0 мПа
Смываемость	+

Исследование проводилось с использованием коммерчески доступных пленкообразующих аэродисперсных систем, состав которых преимущественно основан на неводных растворителях. Однако, при формировании целевого профиля качества разрабатываемого лекарственного препарата не все их характеристики могут быть экстраполированы, поскольку в данной разработке предполагается использование водно-спиртовой основы. Это обусловлено необходимостью обеспечения биосовместимости, безопасности и регуляторного соответствия, а также оптимизации технологических параметров получения препарата. В связи с

этим анализу подлежат лишь те параметры, которые сохраняют свою релевантность в условиях водно-спиртовой системы.

3.3. Определение целевого профиля качества пленкообразующей аэродисперсной системы

На основе характеристик, полученных по результатам изучения коммерчески доступных образцов, а также ранее полученных данных в Главе 1 составлен целевой профиль качества препарата (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Целевой профиль качества продукта (ЦПКП)

Фактор	Целевые показатели	Обоснование
Путь введения	Наружно путем распыления пленкообразующего состава	Удобство применения, особенно при самостоятельном использовании [79, 83]
Лекарственная форма	Аэрозоль	В соответствии с ГФ РФ XV
Дозировка	Содержание ДВ, Недозированный	Обеспечивает удобство применения, регулируемые факел и площадь распыления [155]
Упаковка	60 мл	Алюминиевые аэрозольные баллоны
Введение АФС	В концентрации зарегистрированных ГЛФ для наружного применения на ранах	Данная концентрация подтверждена исследованиями как оптимальная для наружного антисептика, обеспечивающего эффективность и безопасность [59, 60]
pH	5,5±1,5	Соответствует физиологическому уровню кожи или слегка пониженный для ускорения заживления. При контаминации микроорганизмами pH раны может повышаться, а более кислое значение способствует заживлению [114, 155]

Продолжение Таблицы 3.10

Вязкость	Пластическая вязкость 0.007–0.015 Па·с; Тиксотропия, 22–70 Па·с; Динамическая вязкость 0,13–0,20 Па·с	Оптимизирована для равномерного распыления и распределения тонким слоем без стекания [9, 79, 117, 155]
Площадь распыления, см	3–10	Обеспечивает равномерное покрытие пораженного участка и определяет точность и полноту покрытия, снижает вероятность пропусков в обработке [50, 79]
Биоадгезия, Н	$\geq 4,0$	Важно для устойчивого действия антисептика, снижает необходимость повторного нанесения [9, 86, 155]
Время пленкообразования	< 7 мин	Определяет удобство применения и комфорт пациента [9, 50, 155]
Липкость	Отсутствует	Влияет на тактильные ощущения, удобство применения и эффективность [9, 47, 50, 144, 155]
Эластичность пленки, (удлинение при разрыве, %)	≥ 50	Устойчивость к растяжению при движении частей тела [0, 73, 144, 155]
Визуальная однородность структуры пленки	Структурно равномерна	Обеспечивает предсказуемое покрытие и эффективность [9, 155]
Смываемость	Более 1 мин, менее 5 мин без использования ПАВ	Важно для удобства удаления препарата и сохранения пленки при незначительном воздействии влаги [9, 155]
Герметичность упаковки	В соответствии с требованиями фармакопеи	Обеспечивает стабильность препарата в течение срока годности, предотвращает загрязнение и самопроизвольную потерю испаряемых компонентов состава (в соответствии с ГФ РФ XV)

Продолжение Таблицы 3.10

Микробиологическая чистота / стерильность	В соответствии с требованиями фармакопеи ЕАЭС	Категория 2. Критично для предотвращения инфекционных осложнений
Паропроницаемость пленки	10–35%	Позволяет поддерживать умеренную мацерацию ткани для снижения рубцевания и способствует удалению избыточной влаги, а также повышает проницаемость клеток для АФС
Прочность при растяжении, мПа	$\geq 1,0$ мПа	Обеспечивает устойчивость к физическим воздействиям при сгибании частей тела
Стабильность	Коллоидная и химическая стабильность концентрата, сохранение свойств образуемой пленки и качественного и количественного состава в процессе срока хранения, предусмотренного дизайном исследования	Стабильность концентрата и пленки необходима для поддержания эффективности антисептика, предотвращения разложения компонентов и обеспечения пролонгированного действия на протяжении срока годности
Высвобождение <i>in vitro</i> (<i>in vitro</i> release test, IVRT)	Контролируемая кинетика высвобождения	Определяет терапевтическую эффективность
Способ применения	Распылять на расстоянии 5–10 см от зоны нанесения дожидаясь полного высыхания	Необходимо для клинической эффективности и безопасности
Равномерное распределение на поверхности кожи или раны	Не растекается, распределяется равномерно тонким слоем	Влияет на точность дозирования, удобство применения и однородность пленки [9, 155]

3.4. Определение критических параметров

В качестве основных критические показатели качества КПКs были определены показатели: описание, pH, микробиологическая чистота,

герметичность упаковки, стабильность, количественное определение, подлинность и работа клапанного устройства. Обоснование отображено в Таблице 3.11.

Совокупность параметров, влияющих на исследование, изображена в формате диаграммы Исикавы на Рисунке 3.4.

Таблица 3.11 – Перечень и оценка показателей качества

Показатели качества	Цель	Критично на этапе разработки (да/нет)	Критично на этапе производства (да/нет)	Обоснование
Описание	В соответствии со спецификацией. Дефекты отсутствуют	Нет	Да	Цвет, форма и внешний вид влияют на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Вследствие этого они не могут влиять на качество. В течение разработки описание оценивалось на предмет соответствия приемлемости для пациентов
pH раствора	В соответствии со спецификацией	Да	Да	pH раствора влияет на стабильность активных компонентов и эффективность препарата
Площадь распыления	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Площадь распыления должен обеспечивать равномерное распределение препарата, но не оказывает прямого влияния на безопасность. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Паропроницаемость пленки	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Паропроницаемость влияет на свойства покрытия, но не связана с эффективностью

Продолжение Таблицы 3.11

Распределяемость	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Распределяемость важна для удобства применения, но не влияет на критические свойства пленки. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Эластичность	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Эластичность пленки влияет на комфорт использования, но не критична для безопасности. Оценивается на этапе разработки, зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Осмотическая активность	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Оценивается для изучения взаимодействия с кожей и раневой поверхностью. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Микробиологическая чистота	Категория 2 в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС	Да	Да	Несоблюдение требований по параметрам микробиологической чистоты повлияет на безопасность применения препарата пациентами
Прочность на разрыв	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Прочность на разрыв влияет на механические свойства пленки, но не влияет на фармакологическую эффективность. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля

Продолжение Таблицы 3.11

Биоадгезия	В соответст вии с ЦПКП	Да	Нет	Оценивается для изучения взаимодействия с кожей и раневой поверхностью. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Высвобождение <i>in vitro</i>	В соответст вии с ЦПКП	Да	Нет	Контролируемое высвобождение влияет на эффективность и время использования средства. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Вязкость	В соответст вии с ЦПКП	Да	Да*	Вязкость влияет на распыляемость и равномерность покрытия, критична для воспроизводимости дозировки. Также является косвенным показателем эффективности перемешивания раствора в процессе производства [9, 117, 155]
Прочность на разрыв	В соответст вии с ЦПКП	Да	Нет	Прочность на разрыв влияет на механические свойства пленки, но не влияет на фармакологическую эффективность. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Работа клапанного устройства	В соответст вии со ГФ РФ XV	Да	Да*	Клапанное устройство должно обеспечивать стабильное распыление без отклонений. Испытание проводят на стадии технологического процесса производства

Продолжение Таблицы 3.11

Высвобождение <i>in vitro</i>	В соответствии с ЦПКП	Да	Нет	Контролируемое высвобождение влияет на эффективность и время использования средства. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Вязкость	В соответствии с ЦПКП	Да	Да*	Вязкость влияет на распыляемость и равномерность покрытия, критична для воспроизводимости дозировки. Также является косвенным показателем эффективности перемешивания раствора в процессе производства [9, 117, 155]
Герметичность упаковки	В соответствии со ГФ РФ XV	Да	Да	Оказывает влияние на эффективность ГЛФ, следовательно, данный критический показатель качества оценивается на стадии технологического процесса производства
Стабильность	ГЛФ должна обладать химической и агрегативной стабильностью	Да	Да	ГЛФ должна обладать химической и физической стабильностью, следовательно, данный критический показатель качества оценивается на стадии технологического процесса производства
Выход содержимого упаковки	В соответствии со ГФ РФ XV	Нет	Да	Соотношение пропеллента и раствора должны обеспечивать полноценный выход содержимого из упаковки. Оценка соотношения целесообразна при трансфере технологии

Продолжение Таблицы 3.11

Подлинность	В соответствии с НД	Нет	Да*	Подлинность не оказывает прямого влияния на безопасность и эффективность. Данный критический показатель качества будет постоянно контролироваться при входном контроле ФС и при выпуске лекарственного препарата. Состав и параметры процесса не оказывают влияние на Подлинность. Следовательно, данный критический показатель качества оценивается на стадии технологического процесса производства
Количественное определение	Номинальное содержание октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола	Нет	Да	Изменение количественного определения будет влиять на безопасность и эффективность. Параметры процесса могут влиять на количественное определение. Таким образом, количественное определение принимается как критический показатель качества и изучается в процессе разработки технологии производства.
Примечание: * – Является критическим показателем качества. Данные показатели не изучались при разработке лекарственного препарата, но внесены в стратегию контроля.				

Таблица 3.12 – Перечень критических параметров

Критический показатель качества	Критическая характеристика материала	Критический параметр процесса
Описание	Растворимость компонентов в растворителе	Время перемешивания
pH	Механизм пленкообразования	Скорость перемешивания
Микробиологическая чистота	Тип растворителя	Стерилизация раствора

Продолжение Таблицы 3.12

Герметичность упаковки	Устойчивость материалов элементов первичной упаковки	Фильтрация пропеллента
Стабильность		Наполнение раствором баллона
Количественное определение		Наполнение пропеллентом баллона
Подлинность и работа клапанного устройства		Вакуумирование

Определение взаимного влияния критических параметров качества (КПК) и критических параметров процессов (КПП) отображено в Таблице 3.13 (В – высокая степень влияния, С – средняя степень влияния, Н – низкая степень влияния).

3.5. Разработка дополнительных моделей и методик

Разработка моделей и методик исследования – важный этап при разработке ПАС, поскольку требований на данный момент для изучения многих параметров не предъявляется, а в иных исследованиях не даются четкие разъяснения и рационализированное обоснование. Так, например, ни в одном из исследований недозированных пленкообразующих аэрозолей не стандартизовался способ распыления. В предшествующих исследованиях применяются различные подходы к изучению таких сложных и многофакторных параметров как «паропроницаемость». Учета требуют как физические и химические свойства дисперсной фазы, так и особенностей ее взаимодействия с биологическими объектами. Важным аспектом при проектировании методологических подходов является обеспечение биорелевантности экспериментов, что позволяет моделировать реальные условия применения разрабатываемых систем и оценивать их поведенческие характеристики в биорелевантных условиях.

В данном подразделе представлены разработанные подходы, направленные на изучение паропроницаемости, осмотической активности, а также на оптимизацию распыления.

Особое внимание уделено созданию ВВ, стандартизирующих экспериментальные условия и повышающих воспроизводимость результатов.

Таблица 3.13 – Влияние критических параметров качества (КПК) и критических параметров процессов (КПП)

КПП \ КПК	Описание	pH раствора	Микробиологическая чистота	Герметичность упаковки	Выход содержимого упаковки	Качественное определение	Количественное определение	Работа клапанного устройства
Время перемешивания	Н	С	Н	Н	Н	В	В	Н
Скорость перемешивания	Н	С	Н	Н	Н	В	В	Н
Стерилизация раствора	Н	В	В	Н	В	С	В	Н
Фильтрация пропеллента	Н	Н	В	Н	С	С	В	В
Наполнение раствором баллона	Н	Н	Н	Н	В	Н	В	С
Наполнение пропеллентом баллона	Н	Н	Н	Н	В	Н	В	Н
Вакуумирование	Н	Н	Н	С	В	Н	В	Н

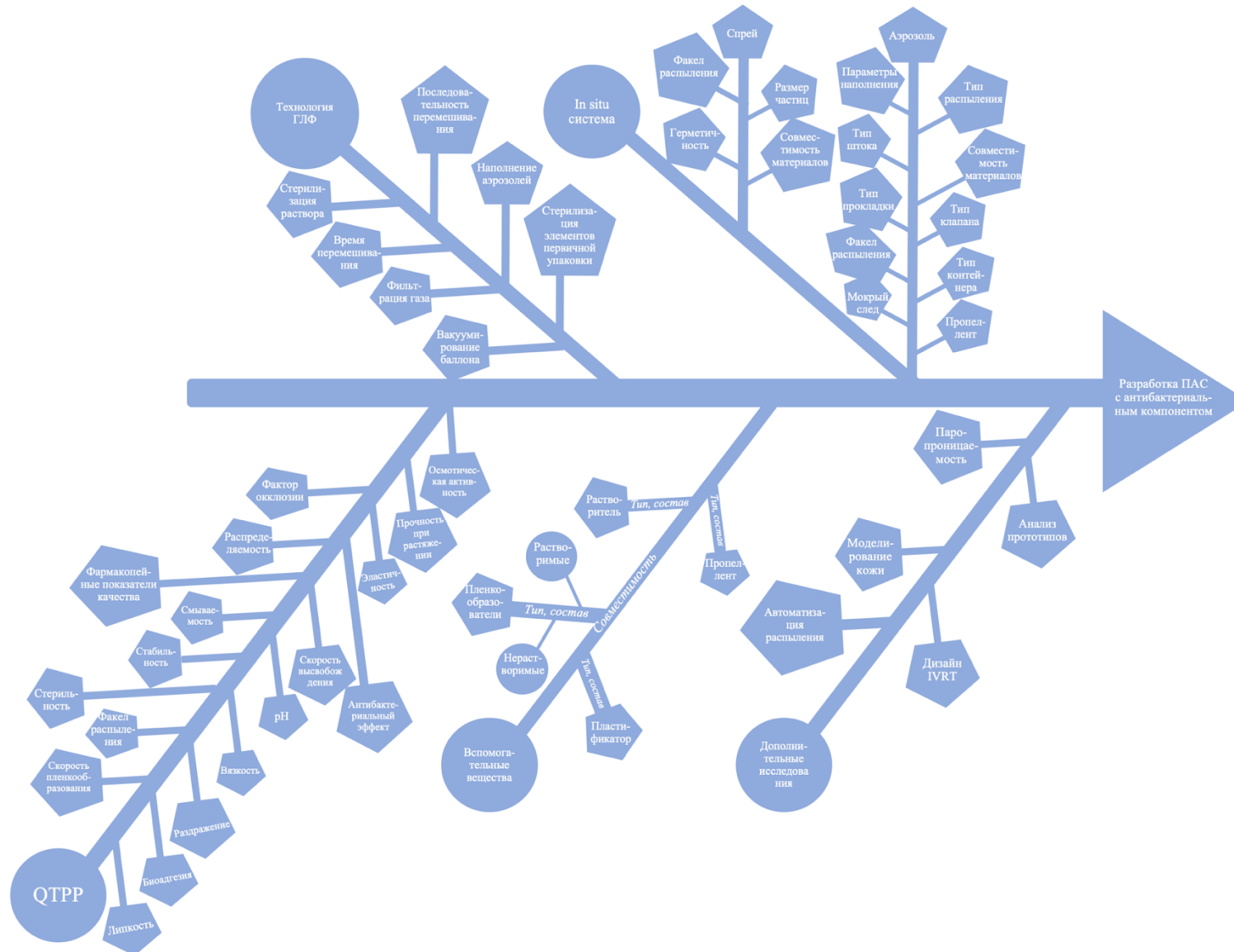


Рисунок 3.4 – Параметры, влияющие на исследование

3.5.1. Конструирование и квалификация распылительной установки, валидация работы установки

Для стандартизации нажатия при распылении аэрозоля использовался микроконтроллер Iskra Nano (ООО «Амперка», Россия), резистор давления 33x19 мм (Китай) (базовое сопротивление (без нагрузки): $>10\text{ M}\Omega$, сопротивление при минимальной нагрузке (20 г): $<200\text{ K}\Omega$, минимальная определяемая нагрузка: 20 г, максимальная определяемая нагрузка: 20 кг, время отклика: менее 10 мс, габаритные размеры: 33x19 мм, толщина: 0,4 мм), автоматическая сенсорная ИК-установка для нажатия (Haofu, Китай) [89]. Для установки была распечатана конструкция с использованием 3D-принтинга (принтер Anycubic Photon Mono 2, фотополимер Anycubic Water-Wash Resin+, толщина слоя 0,05, время экспозиции слоя 3,2 с, время экспозиции нижних двух слоев 28,0 с, последующая обработка с использованием Anycubic Wash & Cure 2.0), смоделированная при помощи программного обеспечения Sharp3D (version 5.601.0.6803, Sharp3D Ztr.). Квалификация установки для распыления и валидация ее работы были проведены согласно GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice), ISO 9001 и ISO/IEC 17025. Установка изображена на Рисунке 3.5.

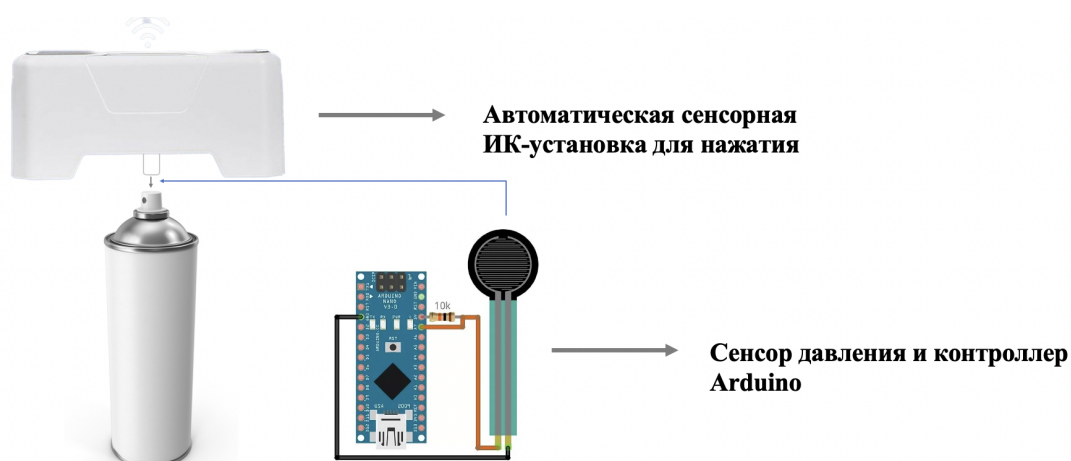


Рисунок 3.5 – Экспериментальная установка для распыления

3.5.2. Подбор мембран (матриц) для нанесения пленкообразующих аэродисперсных систем

Хрупкость пленок *in situ* создает трудности при их отделении от поверхности матриц, на которые они наносятся, что не позволяет их исследовать должным образом. Пленки, полученные методом выливания, благодаря своей прочности, позволяют легко отделять их от поверхности. Однако подобные плотные пленки используются для исследования свойств только при условии, что мы предполагаем масштабируемость их качеств при получении методом, отличным от *in situ*, как упоминают Sritharadol и соавт. в своем исследовании 2017 г [50]. Для решения этой проблемы использование матрицы предпочтительнее, чем создание более плотных (послойных или литых) пленок, которые могут не иметь свойства масштабируемости *in vivo*. Тем временем, многие ПАС содержат агрессивные растворители, выбор подходящих матриц может быть ограничен. Как правило, подходящие матрицы синтетического характера представлены на рынке именно мембранами, поэтому этот термин более релевантен для данных исследований.

Согласно описанию в USP <1002>, мембрана может состоять из различных материалов, таких как целлюлоза, стекловолокно, полипропилен, фторопласт. В некоторых исследованиях составы распыляются на стекло или алюминиевую фольгу, что может говорить о том, что для некоторых исследований подходят и подобные модели, не являющиеся мембранами. Однако, при выборе мембраны должны учитываться свойства, которые будут обеспечивать биорелевантность исследований, как ранее был выбран муцин свиного желудка в качестве одной из наиболее релевантных моделей, имеющих отрицательный заряд, чтобы обеспечить измерение биоадгезии.

Применение мембран животного происхождения для большого количество исследований нецелесообразно из-за большого количества повторностей и необходимости подтверждения их целостности. Вариативность биологических мембран затрудняет стандартизацию и получение воспроизводимых результатов. Дополнительно, требуется проведение таких тестов, как измерение

трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) или трансэпидермального электрического сопротивления (TEER), чтобы убедиться в целостности кожных барьеров. Эти дополнительные шаги увеличивают затраты времени и ресурсов, делая метод менее выгодным по сравнению с искусственными или клеточными моделями.

Обсуждение подходящих матриц и требуемых от них свойств целесообразно в контексте изучения целого ряда биофармацевтических параметров и отражено в Таблице 3.14. Несмотря на то, что некоторые из исследований ранее уже были выполнены, невозможно не упомянуть, что для них также возможен подбор матриц.

Таблица 3.14 – Матрицы для биорелевантных исследований ПАС

Исследование	Свойства матрицы	Обоснование	Примеры матриц
Время высыхания	Угол смачивания должен быть сопоставим с поверхностью кожи	Распределяемость зависит от угла смачивания, что определяет площадь испарения и ее скорость	Модели, имитирующие кожу
Паропроницаемость	Совместимость с водно-спиртовым составом, малый размер пор, устойчивость к растрескиванию, прямая поверхность после высыхания, скорость прохождения пара через матрицу без нанесенного состава	Мембрана должна быть совместима с составом до и после изменения агрегатного состояния. Морфология матрицы должна позволять покрывать ее составом однородно и без отверстий в пленке. Мембрана не должна разрушаться или менять структуру поверхности при натяжении пленки после высыхания	Фильтры для стерилизующей фильтрации, диализные мембраны, обладающие необходимыми свойствами (в соответствии с USP <1002>)

Продолжение Таблицы 3.14

Биоадгезия	Заряд поверхности должен быть сопоставим с кожей и стандартизуем <i>in vitro</i> . Зона должна ограничиваться прокладкой	Кожа обладает отрицательным зарядом при физиологическом pH [83]	Агар-агар, муцин, комбинация моделей, имитирующих кожу с комбинацией липофильных и белковоподобных полимеров, валидированная кожа животного происхождения [50], (в соответствии с USP <1002>)
Прочность при растяжении	Совместимость с водно-спиртовым составом, малый размер пор, устойчивость к растрескиванию, умеренная хрупкость	Если матрица будет излишне прочной, то она будет препятствовать разрыву при натяжении	Не найдены, поэтому принято решение использовать пленку, полученную методом выливания

В контексте исследований на высвобождение (*in vitro* release test) рационально использовать иные виды мембран, чем для исследования паропроницаемости.

Среди преимуществ нейлона выделяют совместимость как с органическими, так и с водными растворителями, однако отмечается высокое связывание веществ с мембраной и подверженность гидролизу при высоких и низких pH. Также некоторые производители указывают низкую совместимость с водными растворами. В предварительных исследованиях было также отмечено, что мембраны из нейлона меняют свою форму, становясь выпуклыми и вогнутыми, что препятствует их использованию для исследований на высвобождение *in vitro*.

Мембраны из полипропилена совместимы с водными и органическими растворителями, содержат низкое количество экстрагируемых веществ, а

связывание отмечается только с белками. Мембраны из политетрафторэтилена (тефлона) могут быть использованы только если обладают гидрофильными свойствами. Также могут быть использованы мембраны из поливинилиденфторида (фторопласта) ввиду высокой совместимости как с водными, так и спиртовыми растворами. Мембраны из полиэфирсульфона могут быть как совместимы, так и несовместимы с водными и спиртовыми растворами, в связи с чем требуется уточнять информацию у производителя. Так, например, компания Sartorius имеет несколько марок полиэфирсульфона, среди которых Sartopore 2 показывает высокую совместимость только с масляными растворами, а Sartopore Platinum показывает среднюю и хорошую совместимость как с водой, так и с этиловым спиртом.

3.5.3. Исследование паропроницаемости

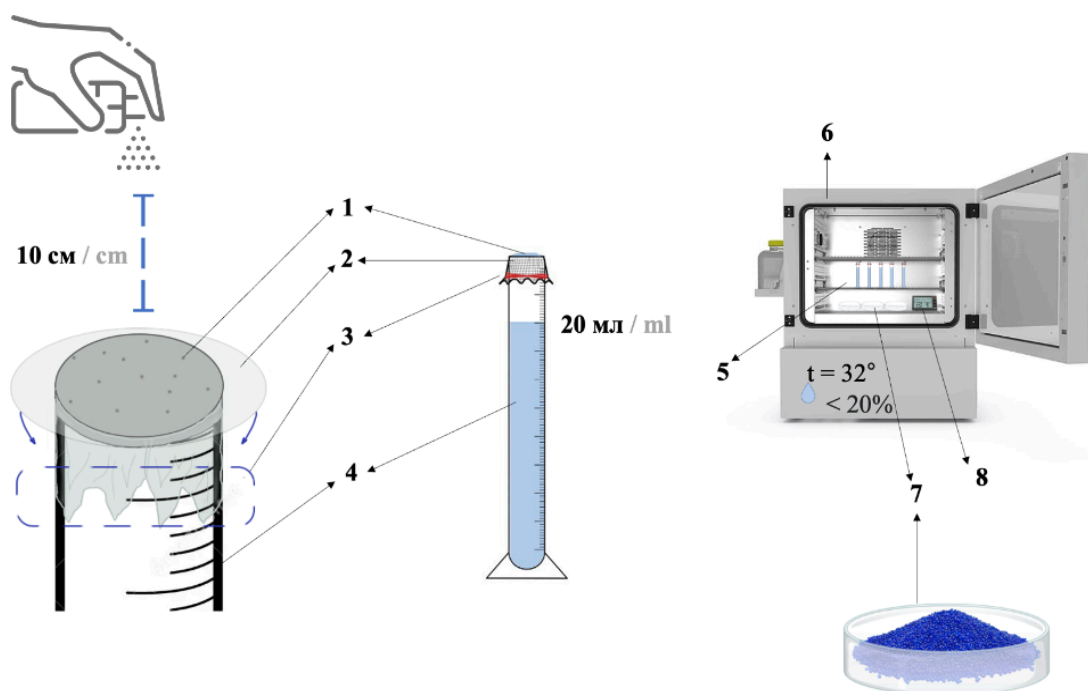
Целевая установка (Рисунок 3.6) для проведения эксперимента по определению паропроницаемости состояла из следующих элементов:

- Мембраны – материала, служащего подложкой (или матрицей), на поверхность которого наносят модельный состав.
- Модельного состава (МС) – пленкообразующей аэродисперсной системы, которая наносится на мембрану с целью анализа свойств паропроницаемости пленки, формируемой при распылении (подобные системы имеют недостаточную прочность для отделения от поверхности, на которую их наносят). Распыление МС производилось перпендикулярно с расстояния 10 см на цельную мембрану по 0,15 мл. Время высыхания пленки составляло 30 мин.
- Ячейки – цельной конструкции, имеющей отверстие определенной площади в верхней части. В качестве ячеек для оценки паропроницаемости использовали стеклянные мерные цилиндры объемом 25 мл (Россия).
- Герметизирующего материала – средства, которое используется для закрепления мембраны с целью изоляции зоны, через которую проходит пар, по

размеру отверстия ячейки, а также для исключения иных воздушных путей, через которые также может проходить пар.

- Подготовленной ячейки – мерного цилиндра, наполненного водой, предварительно нагретой до температуры 32 °С, на котором при помощи герметизирующего материала закреплена мембрана с нанесенным на ее поверхность модельным составом.

- Камеры – любой окружающей подготовленную ячейку конструкции, которая является основной внешней средой, контактирующей с ячейкой. В качестве камеры использовалась Binder KBF 115 (Binder, Германия), нагретая до температуры 32 °С. Дно камеры наполняли осушенным силикагелем, влажность поддерживалась на уровне ниже 20% и контролировалась с помощью термогигрометра RGK TH-10 (RGK, Россия) [10].



Примечание: 1 – модельный состав; 2 – мембрана; 3 – герметизирующий материал; 4 – ячейка;
5 – подготовленная ячейка; 6 – камера; 7 – силикагель для осушения камеры; 8 – термогигрометр

Рисунок 3.6 – Целевая установка для проведения эксперимента по определению паропроницаемости

3.5.3.1. Разработка и исследование ячеек для изучения паропроницаемости

Под ячейками для оценки паропроницаемости подразумеваются цельные конструкции, имеющие отверстие определенной площади в верхней части, на которой закрепляется оцениваемая пленка, наполненные водой или влагопоглощающим материалом. В верхней части закрепляется мембрана и герметизируется при помощи ВВ для предотвращения испарения.

В качестве ячеек для оценки паропроницаемости были апробированы стеклянные мерные цилиндры объемом 25 мл (Россия) и чашки Петри (60 мм), а также чаши, смоделированные с использованием AUTODESK Fusion 360 (version 2.0.16490, Autodesk Inc.), изготовленные путем 3D-принтинга (принтер Anycubic Kobra 2 Neo, материал PLA, толщина слоя 0,2 мм, скорость 150 мм/с), в соответствии с требованиями ASTM E96 (далее – чаши ASTM E96). Чаша изображена на Рисунке 3.7. Все чаши перед использованием были исследованы на паропроницаемость PLA и на влагопоглощение полимером PLA следующим образом. Каждая чаша заполнялась дистиллированной водой до определенного уровня и герметично (с использованием прокладки из силикона) закрывалась крышкой, аналогичной той, что изображена на Рисунке 3.7, но без сквозного отверстия, после чего помещалась в контролируемую климатическая камера KBF 115 (Binder, Германия), нагретая до температуры 32 °С и относительной влажности 50%, зафиксированной при помощи гигрометра. В течение первых двух недель исследования ежедневно фиксировалась динамика изменения массы системы. По результатам измерений было установлено, что полимер PLA поглощал влагу и пропускал пар в минимальных количествах (менее 0,1%), которыми возможно пренебречь, что делает его идеальным материалом для использования в условиях, требующих взаимодействия с водной средой. Эти успехи подтвердили пригодность PLA-изготовленных чаш для использования в дальнейшем исследовании.

Размер и свойства ячейки должны соответствовать камере, в которой проводится исследование.

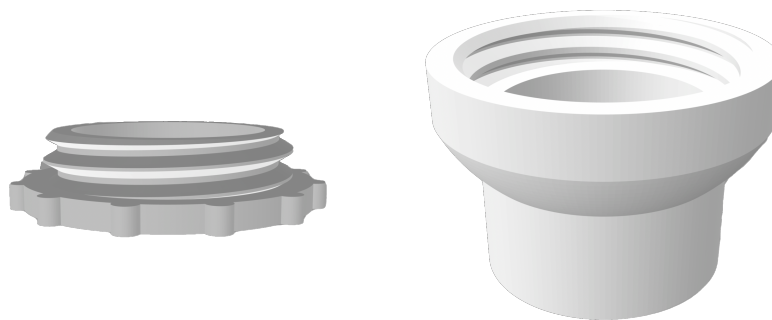


Рисунок 3.7 – Чаши для исследования паропроницаемости в соответствии с ASTM E96

Таким образом, чаши Петри помещали в эксикатор, чаши ASTM E96 и мерные цилиндры помещали в суховоздушный шкаф. Было обнаружено, что колебания при открытии эксикатора приводят к смачиванию мембраны, закрепленной на чашках Петри, в связи с чем их использование нецелесообразно.

3.5.3.2. Разработка и изучение герметизирующих материалов для исследования паропроницаемости

В ходе обширного литературного поиска были изучены научные публикации, где недостаточно подробно было сказано о способах герметизации, а также о самих материалах [34, 73, 169]. Следовательно, в процессе проводимых экспериментов необходимо было выявить наиболее оптимальный способ герметизации. Также получаемые чаши ASTM E96 для исследования паропроницаемости имели свойства повреждать мембраны в процессе закручивания, поэтому необходимо было использовать средства, предотвращающие повреждение мембран.

Для анализа материалов для герметизации использовались флаконы пенициллиновые объемом 10 мл с гладким горлом (Рисунок 3.8). В качестве самих герметизирующих материалов использовались ZetaPlus L Intro Kit (С-силикон) (Zhermack, Польша, Италия), пломбировочный материал УФ-отверждения «УНИРЕСТ» с отверждением 2 мин (ООО «Стома-Дент», Россия), стержневой термоклей Master Hand (Union Source Co., Ltd., Китай), состоящий из этилвинилацетата, смол и парафинового воска с температурой плавления 80 °С,

Parafilm M (APTACA Spa, Италия). Каждый флакон наполняли 10 мл воды очищенной, герметизировали (С-силикон / стержневой термоклей / пломбирочный материал) с Parafilm M или без него таким образом, чтобы мембрана в просвете ячейки имела доступ для проникновения пара, а зона вокруг просвета ячейки была изолирована и при этом не создавалось воздушных путей, позволяющих расширить площадь газообмена. В качестве контроля использовался флакон без использования других материалов, но с зоной, изолированной Parafilm M вокруг просвета (в таком случае в складках Parafilm M образовывались неизолированные воздушные пути). Для определения паропроницаемости способности герметиков, служащих для изоляции рабочей зоны просвета ячейки, для определения фактора окклюзии производилось взвешивание в контрольных точках: 0, 24 и 48 ч с использованием аналитических весов ME104 (METTLER TOLEDO, Швейцария).



Рисунок 3.8 – Флакон, используемый для анализа герметизирующих материалов

Для чаши ASTM E96 отдельно были изготовлены специальные силиконовые прокладки. Мембраны, служащие матрицей, герметизировали при помощи двух силиконовых прокладок, помещаемых сверху и снизу от мембраны, изготовленных с использованием силикона для форм Best Mold 30 (Россия) (твердость по Шору – 30). Силиконовые прокладки изготавливались при помощи формы, смоделированные с использованием программного обеспечения Sharp3D (version 5.601.0.6803, Sharp3D Ztr.). Форма изображена на Рисунке 3.9. Формы были

изготовлены путем 3D-принтинга (принтер Anycubic Photon Mono 2, фотополимер Anycubic Water-Wash Resin+, толщина слоя 0,05, время экспозиции слоя 3,2 с, время экспозиции нижних двух слоев 28,0 с, последующая обработка с использованием Anycubic Wash & Cure 2.0). Для изготовления силиконовой прокладки двухкомпонентный силикон (100:2) погружали в шприц, шприц помещали в округлое отверстие формы, путем нажатия поршня помещали смесь в форму через канал и оставляли на 16 ч в соответствии с инструкцией. Затем форму извлекали и помещали в чаши ASTM E96. Для исследования герметизирующей способности силиконовых прокладок использовали аналогичную форму без отверстия круглой формы в соответствии с методом, описанным ранее.

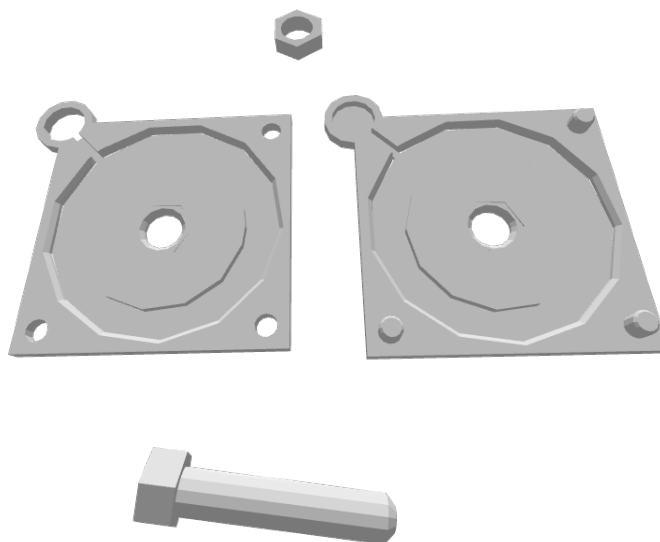


Рисунок 3.9 – Формы для изготовления силиконовых прокладок

При закреплении мембраны необходимо изолировать ту ее часть, которая находится вне просвета верхней части ячейки, чтобы ограничить область прохождения пара через мембрану. Поскольку края мембраны в таком случае будут иметь складки, целесообразно изучить также влияние образуемых между складками воздушных путей и возможности их изоляции для более точного определения значений паропроницаемости. Результаты демонстрируют критическую роль герметиков в комбинации с Parafilm M в повышении эффективности герметизации. Эффективность использования герметиков с

Parafilm M была следующая (от самого проницаемого герметизирующего материала до самого непроницаемого):

С-силикон > силикон > стержневой клей > пломбирующий (УФ-отверждаемый) материал.

В изученных нами исследованиях использование герметиков практически не описано, несмотря на рекомендации ASTM E96, однако стоит учитывать, что они играют значимую роль в изучении паропроницаемости.

3.5.3.3. Исследование мембран для оценки паропроницаемости

В качестве мембран для нанесения использовались: мембрана для стерилизующей фильтрации (ЭПМ.К, нейлон, ООО НПП «Технофильтр», Россия), диализный мешок MEMBRA-CEL® с диаметром пор 12–14 кДа (Viskase® Companies, Inc, США), Sartopure PP3 с размером пор 0,45 мкм (SartoriusStedim Biotech, Германия) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Характеристика используемых мембран

Мембрана	РА	РР	М-Cel
Материал	Полиамид	Полипропилен	Регенерированная целлюлоза
Размер пор (мкм или кДа)	0,45 мкм	0,45 мкм	12–14 кДа
Использование с неводными растворителями	+	+	+
Ранее использовали для <i>in vitro</i> тестов ПАС	+	+	-
Ссылки	[81], (в соответствии с USP <1002>)	[50], (в соответствии с USP <1002>)	[167], (в соответствии с USP <1002>)

До распыления пленки, после распыления пленки и испарения растворителя, а также после смывания пленки и полного высыхания мембраны

производилась микроскопия с использованием прямого микроскопа Leica DM4 при увеличении 100x, 40x и 10x в зависимости от особенностей мембраны (толщины и морфологии). Производилась оценка целостности мембран для избежания повреждения растворителем и натяжением при высыхании пленки, а также для оценки равномерности распределения пленки.

Все используемые мембраны показали однородную распределяемость ПАС при микроскопии, а также отсутствие деструкции вследствие воздействия неводных растворителей и натяжения пленки при высыхании. В случае мембран, традиционно используемых для стерилизующей фильтрации следует отметить, что мембраны из немодифицированной целлюлозы неустойчивы к воздействию неводных растворителей, таким образом стандартные бумажные фильтры не подходят для исследований.

На ранних этапах исследования также были оценены подскорлуповые пленки яйца, полученные путем замачивания в воде на 10 мин и последующей обработки соляной кислотой 0,5 М и 1,2 М и отделения от яичной скорлупы, аналогично исследованию Wani et al. (2018) [169]. Тем не менее подскорлуповые мембраны были очень хрупкими и легко повреждались при избыточном натяжении с течением времени, поэтому в сравнении подскорлуповая пленка яйца не использовалась.

Диализный мешок и мембрана из нейлона показали схожие факторы окклюзии: от $9,35 \pm 3,58$ до $16,86 \pm 6,09$. Проницаемость для Sartopore PP3 на 24 ч и 48 ч составила $21,86 \pm 1,47$ и $6,32 \pm 2,62$, соответственно. Это также может быть связано с морфологией мембраны, влиянием на абсорбцию пара внутри ячейки, или с содержанием остаточной влаги в мембранах. Фактор окклюзии с использованием чаш ASTM E96 со специальной прокладкой и мембраной Sartopore PP3 через 24 ч составил $19,85 \pm 0,76$. Полученные экспериментальные данные показывают низкую или среднюю окклюзию, что согласуется с опубликованными ранее результатами мировых исследований. Результаты отображены на Рисунке 3.10.

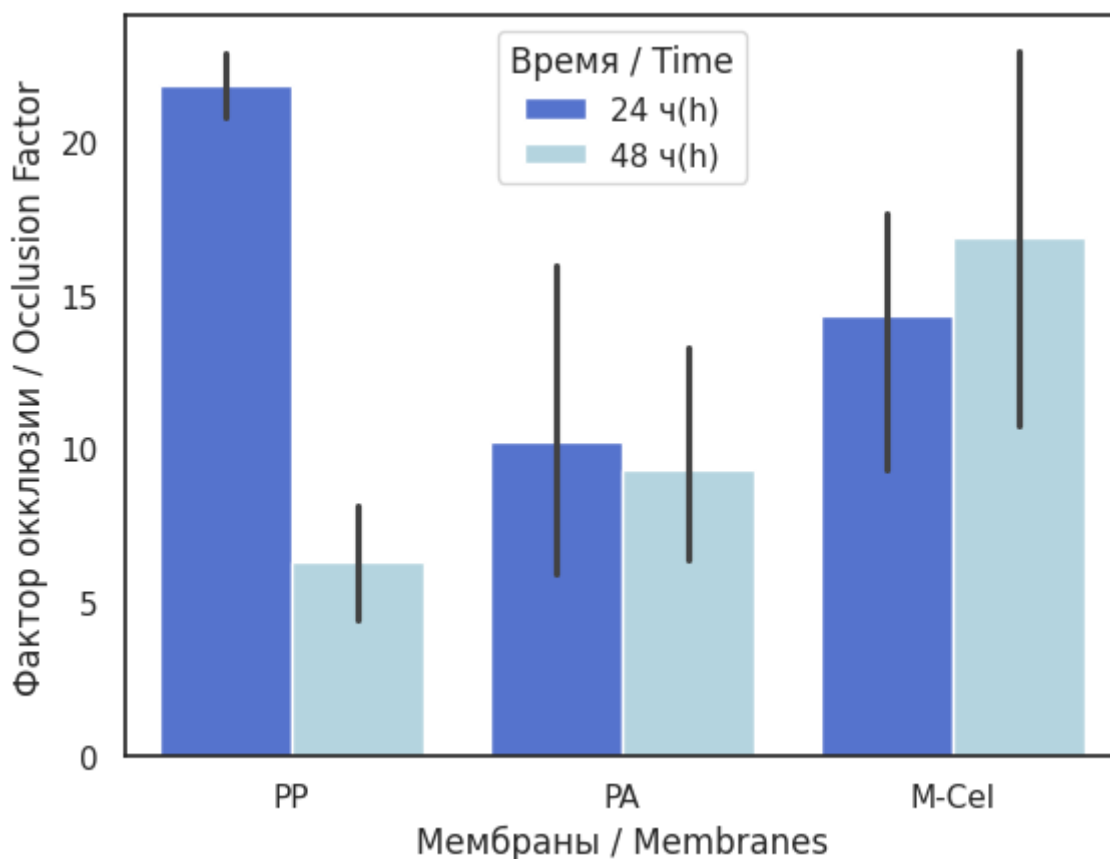


Рисунок 3.10 – Факторы окклюзии с использованием различных мембран

В схожем исследовании, пленка, разработанная Ranade и соавт. (2017) показала фактор окклюзии около 10,35. Авторами использовался мерный стакан в качестве ячейки, бумажный фильтр Whatman в качестве мембран, способ герметизации не описывался. Исследование проводилось при комнатной температуре и постоянной влажности на протяжении 48 ч [73].

В исследовании Umar и соавт. (2021) сравнивался фактор окклюзии для ПАС, содержащих разную концентрацию хитозана и пропиленгликоля. Значение фактора окклюзии варьировались от $12,44 \pm 2,97$ до $25,26 \pm 4,11$, а для оптимизированного состава составило $14,57 \pm 3,41\%$ [80].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

Была разработана методология производства пленкообразующего аэрозоля для обработки раневых поверхностей. Ключевые результаты:

1. Применен подход «качества, запланированного при разработке» («качество через дизайн», Quality-by-Design, QbD) – определены критические параметры качества (КПК) и процесса (КПП), обеспечивающие предсказуемость и стабильность лекарственной формы.
2. Исследованы характеристики коммерчески доступных аналогов в форме ПАС – выявлены ключевые недостатки и преимущества существующих продуктов, что позволяет оптимизировать параметры разработанного состава и выявить ключевые биофармацевтические особенности ПАС.
3. Разработаны и оптимизированы методики изучения биофармацевтических и физико-химических свойств.

Полученные результаты позволили разработать научно обоснованный подход к разработке и исследованию лекарственной формы и сформировать рекомендации по оптимизации состава и технологии производства лекарственного средства, что обеспечит его эффективность, безопасность и соответствие современным фармацевтическим стандартам.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИХ АЭРОДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ

4.1. Выбор объекта исследования для включения в состав пленкообразующих аэродисперсных систем

Путем научного поиска были выбраны октенидин дигидрохлорид в комбинации с феноксиэтанолом и повидон-йод, поскольку эти комбинации обладают широким спектром антимикробного действия и высокой биосовместимостью. Тем не менее, предварительные исследования показали, что эффективная концентрация повидон-йода значительно снижает эластичность образуемых путем распыления пленок, в том числе с различными концентрациями пластификаторов, что делает невозможным его дальнейшее использование. Сравнительная характеристика антибактериальных фармацевтических субстанций отражена в Приложении Б.

4.2. Изучение и выбор плацебо-составов пленкообразующих аэродисперсных систем

Разработка пленкообразующего аэрозоля с антибактериальным компонентом для обработки ран требует тщательной оценки ВВ, обеспечивающих формирование равномерного и устойчивого покрытия. Первоначальный этап исследования включает отбор составов-плацебо — моделей без АФС, содержащих различные комбинации пленкообразователей, пластификаторов, растворителей и коррегентов. Основная цель данного этапа — формирование оптимального базового состава, обладающего необходимыми технологическими характеристиками, такими как пленкообразование, распределяемость, эластичность, смываемость и однородность структуры покрытия.

Применение отбора составов-плацебо обусловлено необходимостью предварительной оптимизации рецептуры без участия активного вещества, что позволяет минимизировать влияние АФС на физико-химические свойства пленки. Такой подход снижает затраты ресурсов и обеспечивает системный анализ влияния каждого ВВ на ключевые параметры будущей лекарственной формы. Скрининг составов-плацебо проводится в несколько этапов, включающих подготовку образцов, их анализ и отбор наиболее перспективных композиций. Оценка состава осуществляется в соответствии со схемой (Рисунок 4.1).

Анализ составов в процессе отбора был сосредоточен на ключевых параметрах, которые будут первоочередно влиять на приверженность пациентов терапии (комплаентность), таких как время пленкообразования, отсутствие липкости, однородность смываемость, эластичность (устойчивость к растрескиванию), распределяемость концентрата и факел распыления (отсутствие струйного распыления) [53, 163].

На этапе ранней разработки выбор метода нанесения играет ключевую роль в обеспечении воспроизводимости результатов и минимизации влияния дополнительных факторов. В условиях ограниченных возможностей многократного наполнения аэрозольных баллонов рациональнее использовать спреи, позволяющий избежать вариативности, связанной с особенностями аэрозольных систем. Это обусловлено тем, что параметры распыления аэрозоля зависят не только от состава, но и от характеристик элементов первичной упаковки в качестве системы доставки, что существенно усложняет анализ влияния рецептуры. Использование спрея на данном этапе разработки позволяет сосредоточиться на оптимизации формулы, исключая необходимость дополнительного подбора параметров распыления, что делает процесс исследования более управляемым и воспроизводимым. Кроме того, ограниченные возможности наполнения аэрозольных баллонов в лабораторных условиях на этапе ранних исследований дополнительно подтверждают рациональность их использования на стадии оптимизации состава, когда основные параметры

формулы уже уточнены и влияние факторов распыления может быть учтено более целенаправленно.

В качестве распылителя были выбраны системы Healthcare Mark II™ spray, предоставленные в качестве бесплатных образцов от Silgan Dispensing Systems (Ричмонд, Виргиния, США). Из представленного производителем ассортимента Throat adapter short (GL 18 short, 0,150 мл) обладал наиболее стабильным факелом распыления на широком диапазоне концентраций в предварительных исследованиях – от 250 до 600 мм, что оптимально подходило для скрининга.

Выбор пленкообразующих агентов осуществлялся на основе анализа научной литературы, посвященной пленкообразующим системам. Все исследуемые пленкообразователи были классифицированы в зависимости от их растворимости на две группы: водорастворимые и растворимые в неводных средах, включая спиртовые и водно-спиртовые растворы. Применение спиртовых растворов было приоритетным, поскольку спирт быстрее испаряется, а также все изученные прототипы имели в составе неводные растворы. Обе группы пленкообразователей – водорастворимые и водонерастворимые – обладают как преимуществами, так и ограничениями, что делает их потенциально применимыми для различных типов систем. Также было принято решение не использовать спиртовые растворы, в которых процент спирта превышает 70%, чтобы не повреждать вторично кожные покровы и раневую поверхность, поскольку традиционно кожа обрабатывается раствором этилового спирта не более 70% во избежание

Поскольку в предварительных испытаниях было выявлено, что водные растворы пленкообразователей испаряются быстрее, когда повышается процент геле- или пленкообразователя, что повышает вязкость и приводит к невозможности распыления, то в дальнейшем исследовались лишь водно-спиртовые растворы.

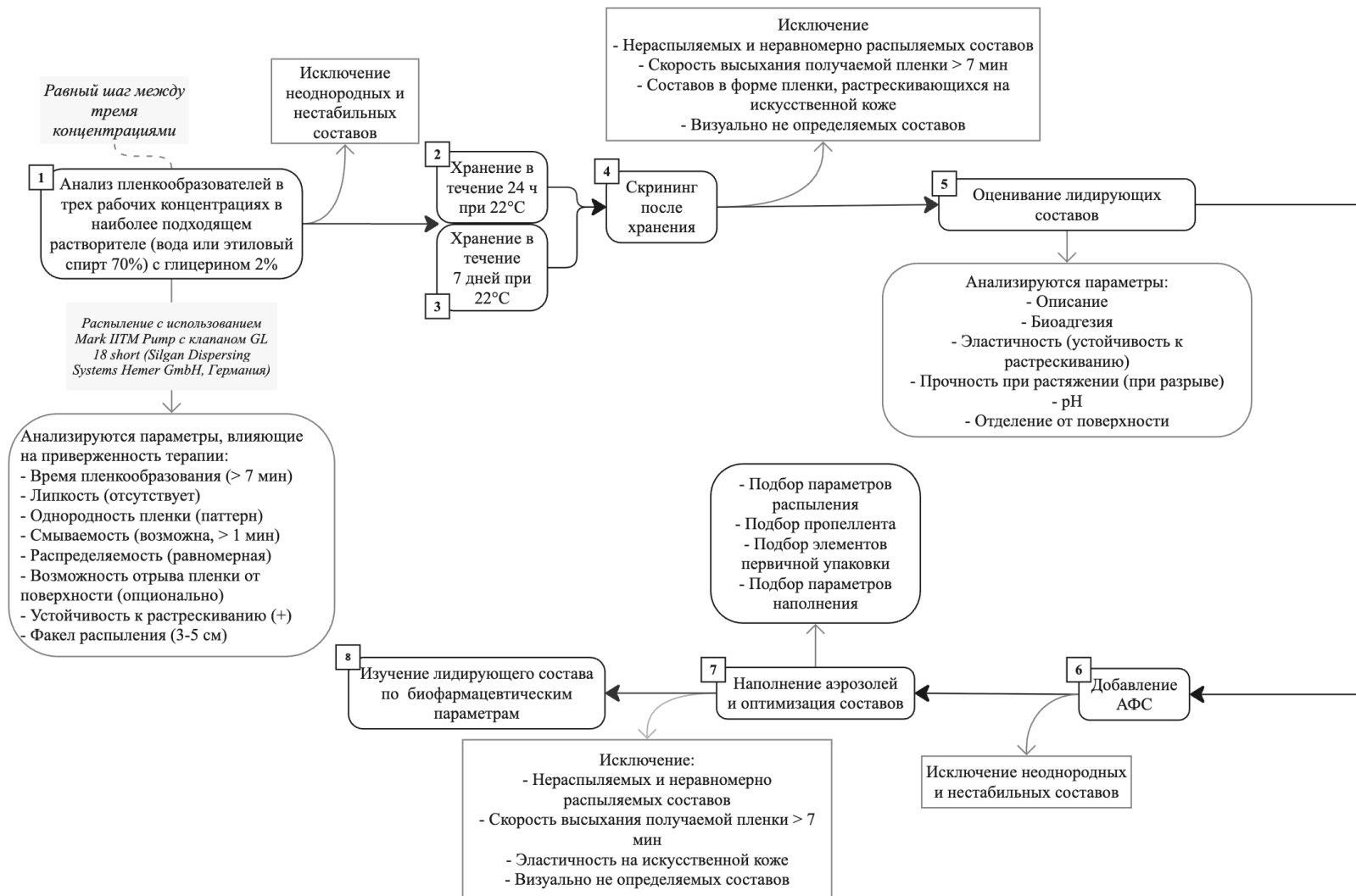


Рисунок 4.1 – Алгоритм выбора и последующей оценки составов ПАС

4.2.1. Получение экспериментальных образцов пленкообразующих аэродисперсных систем

Для получения составов были использованы пленкообразователи, пластификаторы, спирт этиловый, вода для инъекций. 70% спирт этиловый получали в лабораторных условиях из воды очищенной и спирта этилового 95% с использованием алкоголетрических таблиц. В растворитель (спирт этиловый 70% – до 100%) последовательно добавляли пластификатор, пленкообразователи, в соответствии с ОФС.1.4.1.0011 «Растворы». Добавление компонентов производилось небольшими порциями до полного растворения при комнатной температуре. Для перемешивания использовали магнитную мешалку ИКА С-MAG HS 7 digital. Перемешивание производилось в течение 30 мин после добавления всех компонентов. После перемешивания 15 мл состава с использованием мерного цилиндра отмеряли в спрей Healthcare Mark II™ spray (Throat adapter short, GL 18 short, 0,150 мл), предоставленные в качестве бесплатных образцов от Silgan Dispensing Systems (Ричмонд, Виргиния, США).

4.2.2. Экспериментальное обоснование состава пленкообразующих аэродисперсных систем

Как было описано ранее, ПАС преимущественно состоят из пленкообразователей (полимерных растворов или дисперсий), растворителей, пластификаторов, коррегентов и пропеллентов, когда находятся в аэрозольной форме. В процессе литературного поиска было выявлено, что среди используемых растворителей наименее токсичными являются вода и спирт этиловый. Среди пластификаторов наибольшее применение в ПАС находят глицерин и полиэтиленгликоли. В процессе предварительных исследований вода и спирт этиловый 70% были определены как наиболее оптимальные для использования в настоящем исследовании. Также предварительный сравнительный анализ Cremophor RH40, Kollisolv® PEG 400 и глицерина продемонстрировал, что

минимальная скорость испарения растворителя наблюдалась у составов, содержащих глицерин, однако разница по сравнению с другими образцами не превышала 2 минут. Оптимальная степень распределяемости была характерна для растворов на основе Kollisolv® PEG 400, однако композиции, содержащие полиэтиленгликоль 400 в концентрации 1–3%, не демонстрировали полного пленкообразования. В процессе высыхания на поверхности чашек Петри растворы с PEG 400 не формировали отделяемую пленку, что затрудняло дальнейший сравнительный анализ и ставило под сомнение полное пленкообразование на поверхности кожи. Дополнительно было установлено, что полиэтиленгликоли не смешиваются с пропеллентами алифатического углеводородного ряда, что сильно ограничивает их применение в аэрозольных системах. В качестве оптимального пленкообразователя показал себя глицерин в концентрации 2% (м/о).

Таким образом, на первом этапе исследования необходимо было выявить, какие пленкообразователи дают стабильную пленку при распылении за разумное время испарения растворителя. За максимальное допустимое время пленкообразования было принято считать 7 мин в соответствии с предшествующими исследованиями [50, 82, 83, 86, 144, 163]. Пленкообразователи (в том числе гелеобразователи, образующие пленку после испарения растворителя) исследовали в трех рабочих концентрациях с равным шагом (минимальная, средняя и максимальная рабочие концентрации) в соответствии с рекомендациями производителей.

Было проанализировано более 70 составов, содержащих различные пленкообразователи в водно-спиртовом растворе 70%, содержащем 2% глицерин (м/о) в качестве пластификатора. КПН не растворим в 0,1 Н. растворе соляной кислоты при pH 1,2 и в воде, но растворим в буферных растворах при pH 6,8 и 7,5, легко растворим в 0,1 Н. растворе натрия гидроксид и легко растворим в этиловом спирте 70%. Растворы на основе КПН получали диспергированием полимера в растворах с pH 7,5 при нагревании до 60 °С. При повышении концентрации и смене пластификатора эластичность пленки, полученной с использованием ПВП, не менялась. Для технологии изготовления составов с Carbopol® 971 использовался

натрия гидроксид 0,1М. По результатам исследования Carbopol® 971 не использовался в концентрации более 0,5%, поскольку раствор переходил в состояние плотного геля. Carbopol® 971 улучшал распределяемость растворов при распылении.

Лидирующие составы концентратов отображены в Таблице 4.1, их свойства в Таблице 4.2.

Таблица 4.1 – Лидирующие составы концентратов

ВВ / № образца	F1	F2	F3	F4
КПН	5,0	–	–	–
Soluplus®	–	3,0	–	–
Kollicoat® MAE 100P	–	0,5	0,5	–
ПВС*	–	–	3,0	-
Poloxamer® 188	–	–	–	3,0
Carbopol® 971	–	–	–	0,5
Глицерин	2,0			
Спирт этиловый	70,0	30,0	70,0	
Вода для инъекций	ad 100,0 ml			
Натрия гидроксид	q.s.	q.s.	–	q.s.

Ввиду особенностей растворения ПВС, для изготовления четвертого состава необходимо соблюдать технологию: в нагретую до 60–70 °С воду очищенную добавляли ПВС 3% (м/о) в течение 1 часа, затем вводили NaOH 0,1н (q.s.) до полного растворения ПВС, определяемого по визуальной гомогенности, упаривали, охлаждали до 20–25 °С, добавляли спирт этиловый и компоненты, растворимые в спирте.

Таблица 4.2 – Свойства лидирующих составов

№	Скорость высыхания, мин	Величина адгезии, Н	Прочность при растяжении (кг/см ²)	pH	Прозрачность пленки*	Устойчивость к растрескиванию**	Визуальное определение***	Пленка отделяется от поверхности****	Динамическая вязкость, Па*с
F1	менее 7	ЖЛФ 5,8 ТЛФ 6,3	3,56±0,25	6,5	+	+	++	-	0,27±0,6
F2	менее 7	ЖЛФ 5,5 ТЛФ 6,5	8,06±0,40	6,0	+	+	++	-	0,31±0,05
F3	менее 7	ЖЛФ 4,2 ТЛФ 5,7	более 20,0	8,0	+	+	++	+	0,36±0,04
F4	менее 7	ЖЛФ 6,9 ТЛФ 8,7	4,56±0,21x	5,3	+	+	+	-	0,41±0,08

Примечание: N=3; * (+) полностью прозрачная пленка, (-) частично прозрачная или мутная; ** (+) полностью устойчива, (-) неустойчива при сгибании; *** (++) пленка легко определяется визуально, (+) пленка слабо определяется визуально, (-) пленка не определяется; **** (+) пленка отделяется от поверхности, (-) пленка не отделяется от поверхности

4.3. Выбор и оптимизация свойств лидирующих составов в форме аэрозолей

Как спреи, так и аэрозоли обладают своими преимуществами и недостатками в качестве ГЛФ для пленкообразующего средства с антибактериальными компонентами. Необходимо учитывать вероятность увеличения рисков вдыхания антибактериальных компонентов при оптимизации распылительных свойств: состав не должен образовывать облако частиц в связи с повышенным риском аллергических реакций (необходимо избегать использования паровой фазы при подборе клапана), а также снизить свойства отталкивания частиц от поверхности кожи за счет незначительного образования эффекта «мокрого следа» от пропеллента. Однако тонкий слой, образуемый путем аэрозольного распыления, позволяет снизить дозирование, уменьшить растекаемость пленкообразующего концентрата, увеличить скорость испарения растворителя и скорость пленкообразования.

4.4. Введение активных фармацевтических субстанций

Для получения состава были использованы Soluplus® (ПЭГ 6000 / винилкапролактан / винилацетат), Kollicoat MAE 100P® (метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер), глицерин, спирт этиловый, вода очищенная. В растворитель (спирт этиловый 70% – до 100%) последовательно добавляли пластификатор (глицерин – 2% м/о), пленкообразователь (Kollicoat MAE 100P – 0,5% (м/о), со-пленкообразователь (Soluplus – 3% (м/о), октенидина дигидрохлорид (0,1% м/о) в комбинации с феноксиэтанолом (2% м/о), повидон-йод 10% (м/о) в соответствии с ОФС.1.4.1.0011 «Растворы». Добавление компонентов производилось небольшими порциями до полного растворения при комнатной температуре. Для перемешивания использовали магнитную мешалку ИКА С-MAG HS 7 digital. Перемешивание производилось в течение 30 мин после добавления всех компонентов. После перемешивания состав отмеряли в испытательную аэрозольную колбу для оптического контроля. Колбу закручивали и наполняли

HFA-134a в соотношении концентрат-пропеллент (1:5). Клапан выбирали исходя из факела распыления (в соответствии с ЦПКП) и равномерности распределения составов. Оценивались клапаны AV05 и AV01 и распылительные головки VV1.1 и VV2.1 Koh-I-Noor, предоставленные в качестве бесплатных образцов от компании ООО «Аэрозоль Дом».

Было обнаружено, что пленки, содержащие повидон-йод обладали сниженной эластичностью, не повышаемой при помощи увеличения концентрации пластификатора в 2 и 4 раза, когда повышение пленкообразователя значительно снижало скорость пленкообразования и выходило за рамки проектного поля. В связи с этим фактором, в качестве АФС использовалась комбинация феноксиэтанола и октенидина дигидрохлорида.

В процессе исследования физико-химической стабильности по истечении 6 месяцев были исключены составы F1 и F3. Состав F3 потерял агрегативную стабильность и преобразовался в гель, когда как F1 показал наличие осадка пленкообразователя.

В связи с несовместимостью состава, содержащих натрия гидроксид (F4), с октенидина дигидрохлоридом и феноксиэтанолом, и невозможностью использования с повидон-йодом, он был исключен из дальнейших исследований.

В качестве оптимальных клапанов и распылительных головок для последующих исследований были определены AV05 и VV2.1 (V1-50), соответственно. Отобранные составы были помещены в алюминиевые баллоны объемом 100 мл.

Состав ГЛФ отображен в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Состав ГЛФ

Компонент	Концентрация	Функция компонента
Активные фармацевтические субстанции		
Октенидина дигидрохлорид, %	0,1	Антимикробный компонент в комбинации
Феноксиэтанол, %	2,0	
Вспомогательные вещества		
Soluplus®, %	3,0	Пленкообразователь
Kolliccoat® MAE 100, %	0,5	Со-пленкообразователь

Продолжение Таблицы 4.3

Глицерин, %	2,0	Пластификатор
Спирт этиловый, %	ad 70	Растворитель
Вода для инъекций	q.s.	Растворитель

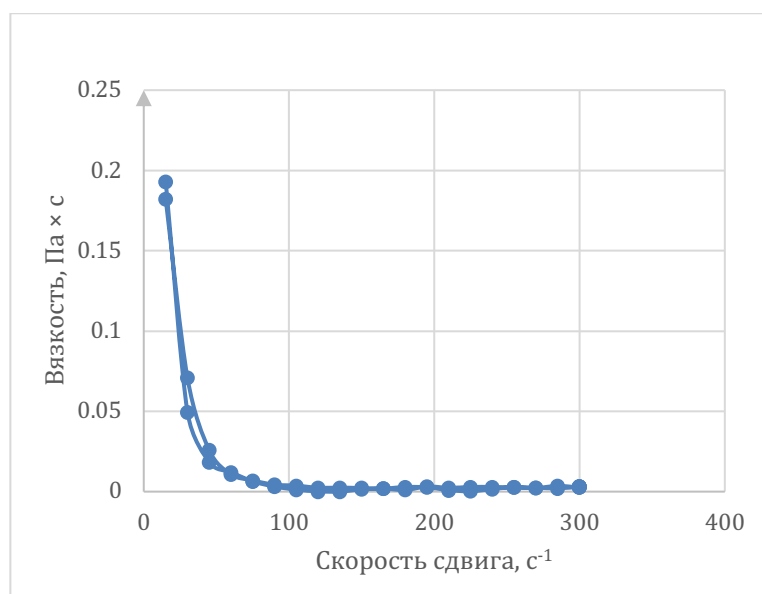
4.5. Изучение физико-химических и биофармацевтических свойств оптимизированного состава готовой лекарственной формы

Результаты изучения дополнительных физико-химических и биофармацевтических свойств отображены в Таблице 4.4. Некоторые показатели измерялись для плацебо и ГЛФ, поскольку эти показатели было необходимо определить в качестве вспомогательных данных для других исследований.

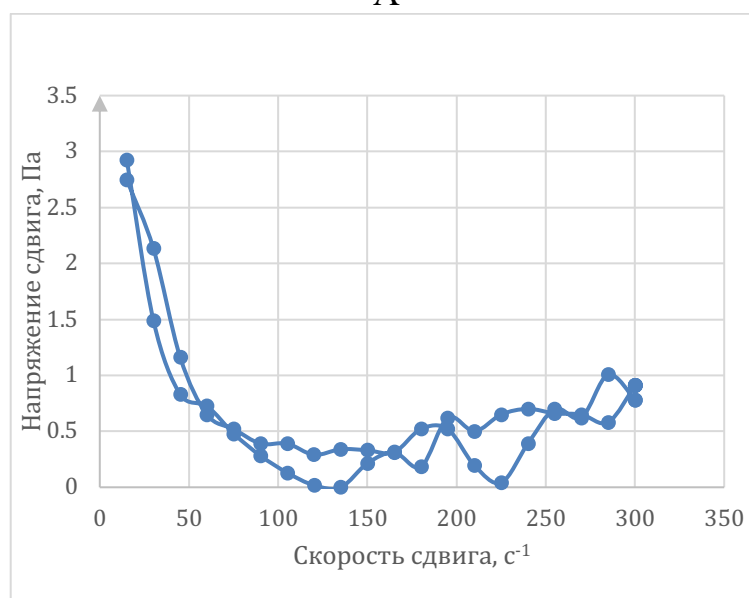
Таблица 4.4 – Дополнительные исследования физико-химических и биофармацевтических свойств оптимизированного состава

рН	плацебо	6,01±0,03
	ГЛФ	6,09±0,15
Плотность, г/см³	плацебо	0,913±0,01
	ГЛФ	0,886±0,01
Измерения размеров частиц	плацебо	103,3
	ГЛФ	222,2
Пластическая вязкость, Па·с		0,01
Тиксотропия, Па·с		62,1
Паропроницаемость (фактор окклюзии)		18,45±1,26
Биоадгезия		4,91±0,15
Исследование осмотической активности		2,34:1
Прочность при растяжении		1,19±0,16 мПа

Реологические показатели. По данным реограмм, приведенных на Рисунках 4.2, 4.3, 4.4, все исследуемые образцы обладали псевдопластическим типом течения – при сдвиговых скоростях от 0 до 75 с⁻¹ для них было характерно поведение неньютоновской жидкости, характеризуемое изменением динамической вязкости в условиях изменения напряжения и скорости сдвига, а в диапазоне от 75 до 300 с⁻¹ – поведение ньютоновской жидкости, характеризующееся постоянством динамической вязкости в условиях изменения сдвиговых скоростей.



А

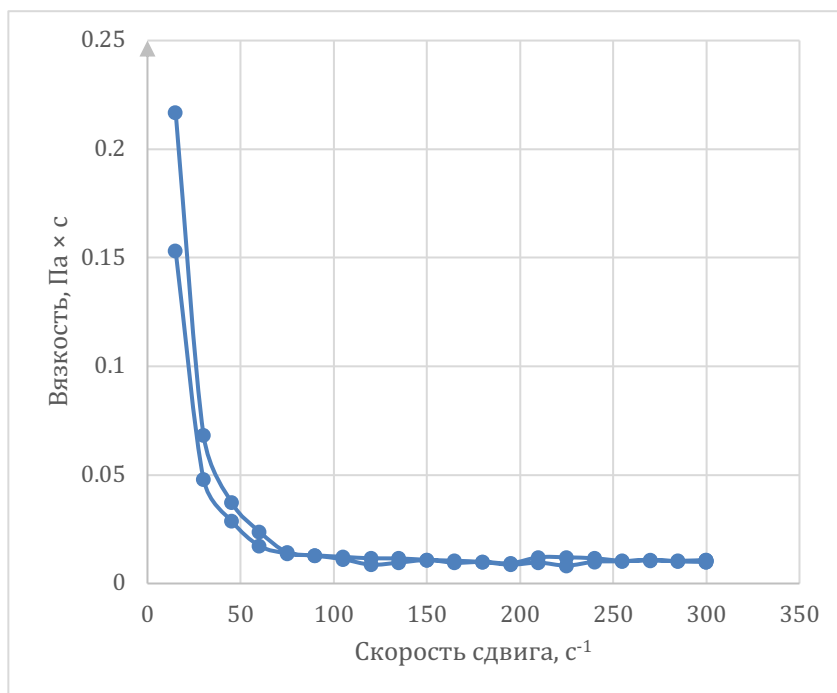


Б

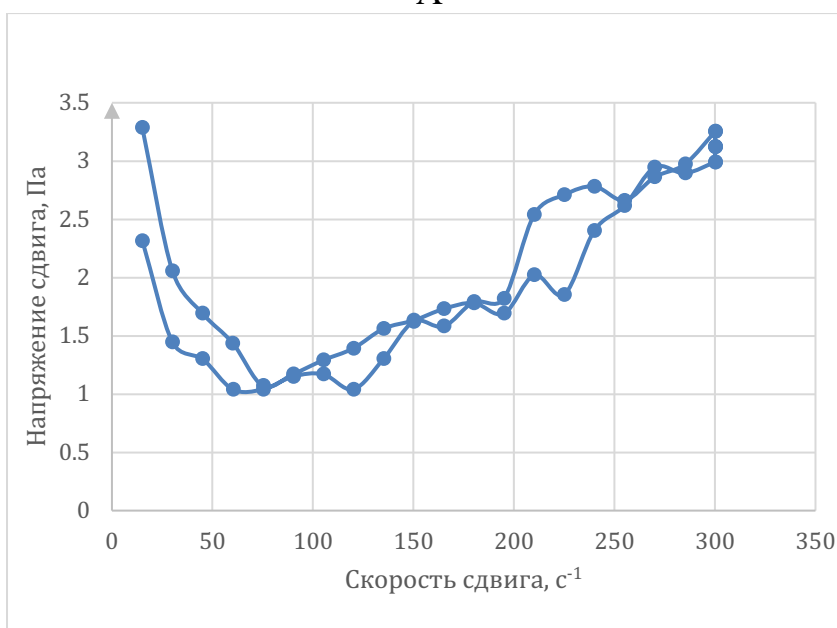
Примечание: А – кривая вязкости; Б – кривая течения

Рисунок 4.2 – Реограммы образца F2, снятые в условиях диапазона скоростей сдвига до 300 с⁻¹ при температуре 20 °С

Кривые течения образцов также подтверждают псевдопластичность их течения. При этом, согласно данным, приведенным на реограммах на Рисунке 4.4 (Б), для образца F4 характерен рост напряжения сдвига с увеличением скорости сдвига более 75 с⁻¹. Это может свидетельствовать об образовании в образцах составов конгломератов, молекулярных или коллоидных ассоциатов, характер и природу которых только предстоит изучать.



А

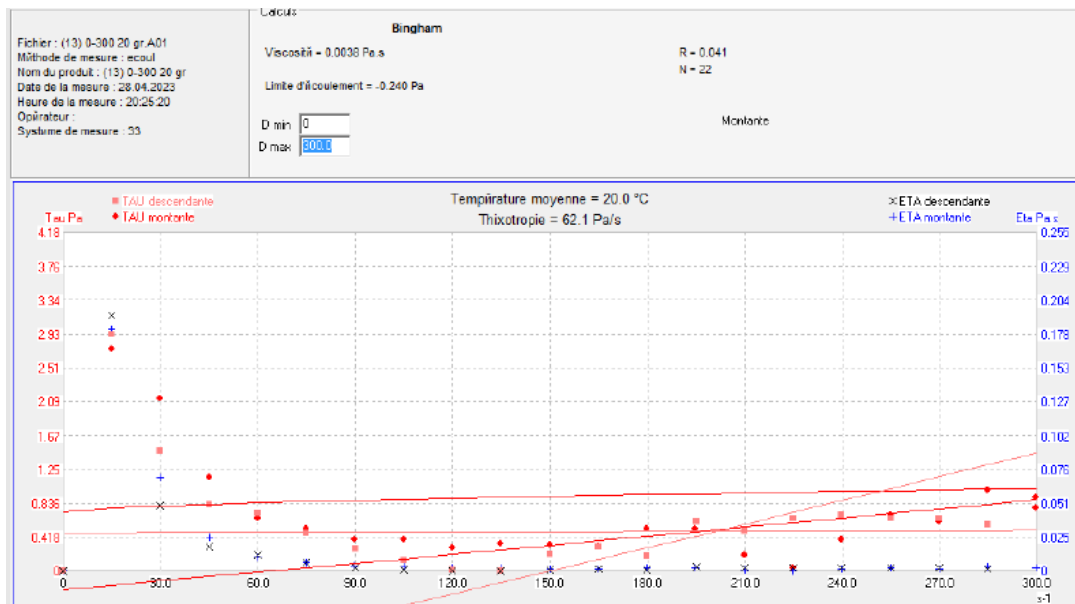


Б

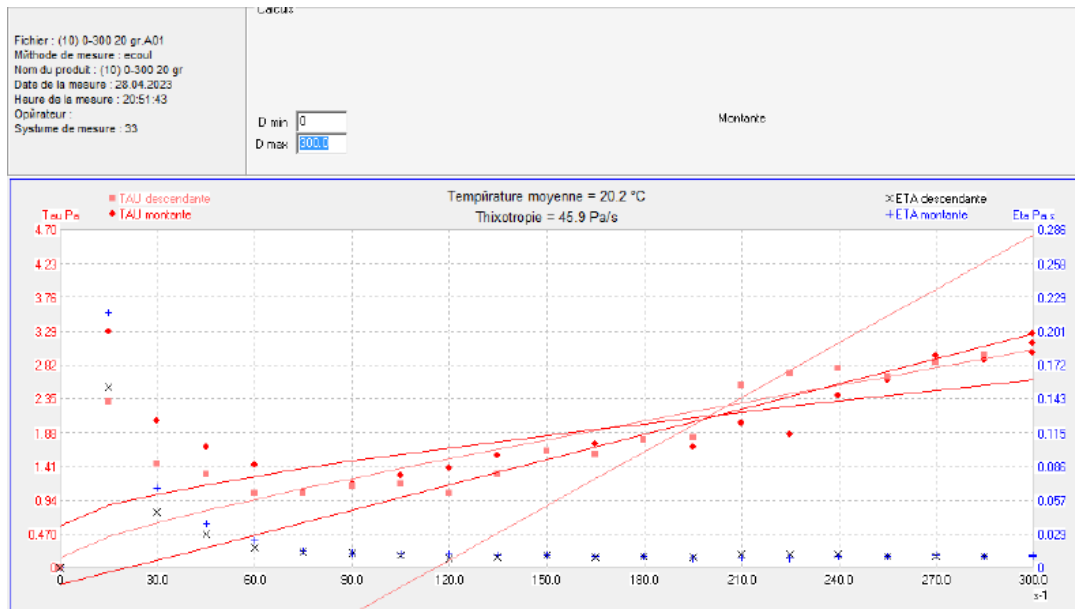
Примечание: А – кривая вязкости; Б – кривая течения

Рисунок 4.3 – Реограммы образца F4, снятые в условиях диапазона скоростей сдвига до 300 с⁻¹ при температуре 20 °С

В любом случае, повышение сдвигового напряжения свидетельствует о потенциально возможной нестабильности систем, и такие составы не могут быть рассмотрены в качестве потенциально перспективных.



А



Б

Примечание: А – состав F2; Б – состав F4

Рисунок 4.4 – Графики аппроксимации полученных результатов измерений по модели Кэссона с помощью программного обеспечения RHEOMATIC

Согласно анализу реограмм, все изучаемые образцы обладали тиксотропией – после окончания измерения, их вязкость стремилась к исходным значениям (и для состава F2 практически достигала их). При этом, согласно аппроксимации реограмм по модели Кэссона, проведенной с помощью программного обеспечения (Рисунок 4.4), изучаемые составы имели резко отличающиеся характеристики тиксотропии (Таблица 4.5).

Важность оптимальных значений показателя тиксотропии объясняется необходимостью хорошего распределения капельной фазы после выхода из баллона, в процессе которого концентраты подвергаются значительному сдвиговому напряжению. Показатель пластической вязкости для оптимального факела распыления и распределения должен быть минимальным, при максимальных показателях тиксотропии. Этим характеристикам соответствует состав F2.

Таблица 4.5 – Реологические характеристики измеряемых составов, рассчитанные по модели Кэссона

Код состава	Пластическая вязкость, Па·с	Тиксотропия, Па·с
F2	0,010	62,100
F4	0,017	45,900
Примечание: N=3		

Исследование паропроницаемости. Предварительно мембраны оценивались на совместимость с концентратом и пленкой путем микроскопии: мембраны не повреждались после нанесения и смывания пленки. С использованием чаш ASTM E96, силиконовой прокладки и мембраны из полипропилена был получен фактор окклюзии $18,45 \pm 1,26$ на 24 ч. Полученные экспериментальные данные показывают среднюю окклюзию, что согласуется с опубликованными ранее результатами мировых исследований [34, 73].

Исследование осмотической активности. При сравнении с 0,9% раствора хлорида натрия, было определена осмотическая активность ГЛФ по сравнению с контролем спустя как 2,34:1,00 соответственно.

Измерения размеров частиц проводилось с целью определения оптимального размера пор при фильтровании дисперсного раствора. Среднее значение размера частиц в плацебо составляло 103,3 нм, с индексом полидисперсности 0,291, что свидетельствует о достаточно узком распределении частиц. В F2 наблюдалось увеличение размеров частиц до 222,2 нм, при этом индекс полидисперсности составил 0,194, что указывает на еще более узкое

распределение. Значения перехвата (intercept) варьировались от 0,78 до 0,90, что свидетельствует о надёжности измерений.

Таким образом, частицы в образце F2 по размеру приближаются к пороговому значению для стандартных фильтров 0,22 мкм, что может затруднять прохождение через фильтр или вызывать его быстрое засорение, когда как для образца плацебо, со средним диаметром ~103 нм, стерилизующая фильтрация через 0,22 мкм возможна без затруднений. При необходимости стерилизующей фильтрации образца F2 рекомендуется использовать фильтры с более крупными порами (например, 0,45 мкм) на этапе предварительной фильтрации, либо рассмотреть возможность уменьшения размера частиц на этапе разработки. Для фильтрации образцов без цели стерилизации возможно использование фильтра с порами 0,45 мкм и более. Результаты отображены в Таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Средние значения размеров частиц в образцах

Проба	Z-среднее, нм	Индекс полидисперсности	Intercept (перехват)
Плацебо	103,3	0,291	0,83
F2	222,2	0,194	0,82

4.6. Изучение свойств готовой лекарственной формы

4.6.1. In vitro тест высвобождения

Для исследования высвобождения лекарственной формы использовали *in vitro* тест высвобождения в соответствии с рекомендациями U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), описанными в «Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs Guidance for Industry» [87].

Для исследования высвобождения изготавливался состав плацебо с учетом последующего добавления АФС, делился на две части, а затем в первый раствор помещали АФС, а во втором АФС замещали эквивалентным объемом растворителя.

Для каждого состава предварительно оценивались три мембраны на сорбцию: Sartopure PP3 (полипропилен, Sartorius, Германия), фторопласт (ММФ2, Технофильтр, Россия), полиэфирсульфон (Sartopure Platinum, Sartorius, Германия). Связывание феноксиэтанола и октенидина дигидрохлорида с мембранами исследовали путем погружения каждой из мембран в равные объемы F2 по объему ячейки Франца при 32 ± 1 °C на 6 ч. В качестве контроля использовали тестовый раствор без погруженной мембраны, приготовленный в трех повторностях, уравновешенный в течение 6 ч при 32 ± 1 °C. Затем определяли концентрации тестовых растворов для расчета восстановления по отношению к контролю путем деления средней концентрации растворов с погруженными мембранами на среднюю концентрацию контрольных растворов, используя формулу:

$$R(\%) = \frac{C_m}{C_w} \times 100$$

где R – степень восстановления АФС в рецепторном растворе, %,

C_m – средняя концентрация рецепторного раствора с АФС после извлечения мембраны спустя 6 часов с момента погружения мембраны,

C_w – средняя концентрация рецепторного раствора с АФС, в который мембрана не погружалась.

Растворимость активных веществ в рецепторной среде оценивалась в трех повторностях путем растворения феноксиэтанола и октенидина дигидрохлорида в рецепторной среде до получения насыщенного раствора. Однородности раствора добивались путем перемешивания в течение 5,5 ч при 600 об/мин и 32 ± 1 °C и выдерживания в течение 24 ч при 32 ± 1 °C [21, 147].

Для высвобождения оценивались три рецепторных среды: фосфатный буфер pH 7,4, содержащий твин-20 (PBS-Tw20) (0,1, 0,2, 0,5, 1,0 и 2,0%), фосфатный буфер pH 7,4, содержащий твин-80 (PBS-Tw80) (0,1, 0,2, 0,5, 1,0 и 2,0%), фосфатный буфер pH 7,4, содержащий додецилсульфат натрия (PBS-SDS) (0,1, 0,2, 0,5, 1 и 2%). Для оценки рецепторных растворов в стеклянный флакон из темного стекла помещался состав F2, при комнатной температуре испарялся растворитель, затем во флакон помещался рецепторный раствор объемом 3 мл. Перемешивание

полученной пленки с рецепторным раствором для усиления диффузии при помощи Вортекс MIX-28S (Miulab, Китай) в течение 30 с, затем отбиралась аликвота 1 мл и фильтровалась при помощи шприцевого фильтра гидрофильного политетрафторэтилена (нестерильные гидрофобные шприцевые фильтры 25 мм, Gluvex, Китай).

Высвобождение АФС *in vitro* измеряли с помощью диффузионных ячеек Франца, объемом 3 мл. В связи с конфигурацией и малым объемом ячеек Франца, а также особенностями пробоотбора, целесообразно было определять только субстанцию феноксиэтанола по причине чувствительности УФ-детектора. Оптимизированный состав распыляли на дисковые мембраны из фторопласта 0,45 мкм (ММФ2, Технофильтр, Россия). Мембрана из фторопласта подходит для водно-спиртовых растворов, а также достаточно жесткая, чтобы обеспечить отсутствие деформации при высыхании пленки. Размер пор мембраны составил 0,45 мкм, что соответствует рекомендациям FDA и Complex Generics. Валидация мембраны производилась в предварительных исследованиях в соответствии с рекомендациями FDA и Complex Generics.

В качестве контроля производилось высвобождение для плацебо составов и составов с феноксиэтанолом. С целью достичь стандартизированного распыления из аэрозолей использовалась экспериментальная установка, осуществляющая распыление механическим образом и исключая человеческий фактор. Мембрана выдерживалась 20 минут при комнатной температуре для испарения растворителя и высыхания пленки. После высыхания мембрана фиксировалась на ячейке Франца, предварительно наполненной раствором с поверхностно-активными веществами до образования выпуклого мениска для избежания появления пузырька воздуха на разделе фаз между рецепторного раствора и мембраной. Перемешивание производилось при температуре 32 ± 1 °C при постоянной скорости с использованием магнитной мешалки (КА RO-10). После ополаскивания отсеков изотоническим фосфатным буферным раствором, содержащим Твин-80 0,1%, в рецепторные камеры перед заполнением изотоническим фосфатным буферным раствором, содержащим Твин-80 0,1%,

помещали магнитный якорь 5x3 мм. Мембраны, покрытые составами, устанавливалась между донорскими и рецепторными отсеками при помощи пластиковых зажимов. Ячейки Франца выдерживали на водяной бане при 32 °С, выполненной с помощью перистальтического насоса GROTHEN G728-1-3 (Китай) и термостата жидкостного BT5 (Россия). Перемешивание производилось при помощи многоместной магнитной мешалки Labdevices-MMS-6PRO. Пробоотбор (100 мкл) производился через 15, 30, 60 минут и 24 ч после начала испытания.

Высвобождение в точках 15, 30 и 60 мин составило $29,12 \pm 1,86$, $34,96 \pm 1,02$ и $39,14 \pm 0,89\%$ соответственно. Суммарное высвобождение за 24 часа составило $56,90 \pm 0,97\%$. Время и точки отбора соответствуют дизайну использования лекарственной формы.

На данный момент данное исследование не распространено, но активно развивается такими организациями как FDA, Complex Generics и др.

В исследовании Gohel и Nagori (2009) проводилось исследование *in vitro* высвобождения на нейлоновых мембранах при помощи чашек петри для пленкообразующего раствора, распыляемого из спрея, содержащего флуконазол. Отмечается, что 50% высвобождение произошло за 5,78 ч. Тем временем, кинетика не показала первоначального неконтролируемого роста концентрации при высвобождении препарата (burst release). Также было обозначено, что раствор наносился в объеме 1 мл, когда объем ячейки Франца составлял 88 мл [86]. 1 мл раствора соответствует концепции псевдобесконечной дозы, однако нанесение раствора до пленкообразования на мембрану, которая на момент нанесения уже находится на поверхности рецепторного раствора, не представляется биорелевантным и подлежит дальнейшему обсуждению.

В исследовании Mori et al. (2017) была использована аналогичная методика, что описана ранее Gohel и Nagori: использовали 1 мл раствора, который не распылялся и на момент нанесения уже находился на поверхности рецепторного раствора [86].

В недавнем исследовании Mahajan и соавт. был проведен аналогичный тест для пленкообразующего раствора, содержащего мафенид, и результаты

высвобождения составляли 26,64% за 24 ч [149]. Авторами также отмечалось, что на данный момент существует недостаток исследований на высвобождения *in vitro* для пленкообразующих аэродисперсных систем на водной основе.

4.6.2. Сравнительный анализ антимикробной активности готовой лекарственной формы и лекарственного препарата «Октенисепт»

Сравнительный анализ антимикробной активности ГЛФ и лекарственного препарата «Октенисепт» проводился в Исследовательском центре биологии бактериофагов ФБУН Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора совместно с м.н.с. Пасивкиной М.А.

Полученные результаты показали, что различия между антимикробной активностью разработанного аэрозоля и препарата «Октенисепт», выбранного в качестве препарата сравнения, не превышают 0,2–0,3 \log_{10} КОЕ/мл, что находится в пределах погрешности и свидетельствует о сопоставимой эффективности исследуемых средств. Исходя из полученных данных, лекарственное средство «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» не уступает препарату «Октенисепт» по уровню и продолжительности антимикробного действия, обеспечивая устойчивое снижение микробной контаминации на протяжении 24 часов после высыхания на поверхности. Сочетание высокой остаточной антимикробной активности с плёнкообразующими свойствами позволяет рассматривать «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» как эффективное средство антисептического действия с улучшенными биофармацевтическими свойствами для обработки раневых поверхностей.

4.7. Определение показателей качества

В соответствии с Государственной Фармакопеей Российской Федерации, к аэрозолям предъявляются требования по параметрам герметичности упаковки

(скорости утечки), работы клапанного устройства, выхода содержимого упаковки, рН, микробиологическая чистота. Обоснование отбора основных критических параметров качества отображены в Таблице 4.7. Выбранные показатели заносятся в проект спецификации, описанный в Главе 5.

Таблица 4.7 – Основные критические показатели качества КПК

Критические показатели качества	Цель	Критично на этапе производства (да/нет)	Обоснование
Описание	В соответствии со спецификацией. Дефекты отсутствуют	да	Цвет, форма и внешний вид влияют на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Вследствие этого они не могут влиять на качество. В течение разработки описание оценивалось на предмет соответствия приемлемости для пациентов
рН раствора	В соответствии со спецификацией	да	рН раствора влияет на стабильность активных компонентов и эффективность препарата
Паропроницаемость пленки	В соответствии с ЦПКП	нет	Паропроницаемость влияет на свойства покрытия, но не связана с эффективностью

Продолжение Таблицы 4.7

Факел распыления	В соответствии с ЦПКП	нет	Факел распыления должен обеспечивать равномерное распределение препарата, но не оказывает прямого влияния на безопасность. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Распределяемость	В соответствии с ЦПКП	нет	Распределяемость важна для удобства применения, но не влияет на критические свойства пленки. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Эластичность	В соответствии с ЦПКП	нет	Эластичность пленки влияет на комфорт использования, но не критична для безопасности. Оценивается на этапе разработки, зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля
Осмотическая активность	В соответствии с ЦПКП	нет	Оценивается для изучения взаимодействия с кожей и раневой поверхностью. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля

Продолжение Таблицы 4.7

Микробиологическая чистота	Категория 2 в соответствии с фармакопеей ЕАЭС	да	Несоблюдение требований по критерию микробиологической чистоты повлияет на безопасность применения препарата пациентами. Способы достижения микробиологической чистоты изучаются во время разработки и исследования стабильности
Прочность на разрыв	В соответствии с ЦПКП	нет	Прочность на разрыв влияет на механические свойства пленки, но не влияет на фармакологическую эффективность. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля.
Биоадгезия	В соответствии с ЦПКП	нет	Оценивается для изучения взаимодействия с кожей и раневой поверхностью. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля.
Высвобождение <i>in vitro</i>	ЦПКП	нет	Контролируемое высвобождение влияет на эффективность и время использования средства. Оценивается на этапе разработки, стабильность показателя зависит от других показателей качества, внесенных в стратегию контроля.

Продолжение Таблицы 4.7

Вязкость	Пластическая вязкость, Па·с 0,011 Тиксотропия, Па × с 38,5	да*	Вязкость влияет на распыляемость и равномерность покрытия, критична для воспроизводимости дозировки. Также является косвенным показателем эффективности перемешивания раствора в процессе производства.
Работа клапанного устройства	В соответствии со ГФ РФ XV	да*	Клапанное устройство должно обеспечивать стабильное распыление без отклонений. Испытание проводят на стадии технологического процесса производства.
Герметичность упаковки	В соответствии со ГФ РФ XV	да	Оказывает влияние на эффективность ГЛФ, следовательно, данный критический показатель качества оценивается на стадии технологического процесса производства.
Выход содержимого упаковки	В соответствии со ГФ РФ XV	да	Соотношение пропеллента и раствора должны обеспечивать полноценный выход содержимого из упаковки. Оценка соотношения целесообразна при трансфере технологии.
Стабильность	ГЛФ должна обладать химической и агрегативной стабильностью	да	ГЛФ должна обладать химической и физической стабильностью, следовательно, данный критический показатель качества оценивается на стадии технологического процесса производства.

Продолжение Таблицы 4.7

Подлинность	В соответствии с НД	да*	Подлинность не оказывает прямого влияния на безопасность и эффективность. Данный критический показатель качества будет постоянно контролироваться при входном контроле ФС и при выпуске лекарственного препарата. Состав и параметры процесса не оказывают влияние на Подлинность. Следовательно, данный критический показатель качества оценивается на стадии технологического процесса производства.
Количественное определение	Номинальное содержание октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола	да	Изменение количественного определения будет влиять на безопасность и эффективность. Параметры процесса могут влиять на количественное определение. Таким образом, количественное определение принимается как критический показатель качества и изучается в процессе разработки технологии производства.
Примечание: * – Является критическим показателем качества. Данные показатели не изучались при разработке лекарственного препарата, но внесены в стратегию контроля.			

В качестве основных критических показателей качества (КПК) были определены показатели: описание, pH, микробиологическая чистота, герметичность упаковки, стабильность, подлинность и количественное определение.

Исследования подлинности и количественного определения АФС в пробах проводились в лаборатории фармацевтической аналитики НОИЦ «Фарма-Премиум» Сеченовского Университета коллективом лаборатории под руководством к.ф.н. Мельникова Е.С. На Рисунке 4.5 представлен УФ-спектр феноксиэтанола с максимумом поглощения при 270 нм. На Рисунке 4.6 показан

УФ-спектр октенидина дигидрохлорида, максимум поглощения которого приходится на 282 нм. На Рисунках 4.7 и 4.8 приведены хроматограммы плацебо при 270 нм и 282 нм; пиков, препятствующих определению АФС не наблюдается. На Рисунках 4.8 и 4.9 представлены хроматограммы АФС в составе ГЛФ.

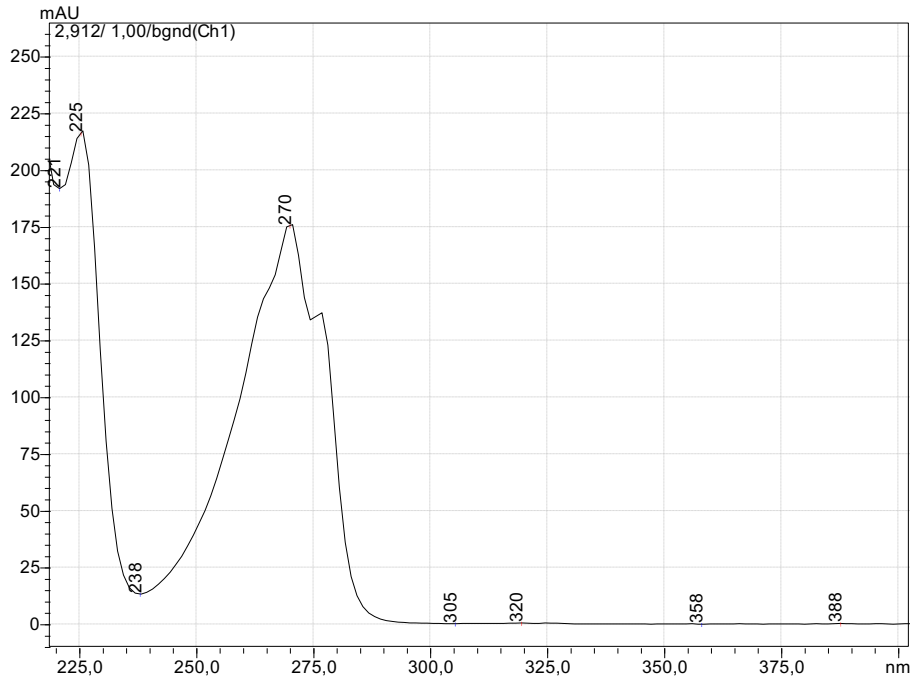


Рисунок 4.5 – УФ-спектр 2-феноксиэтанола

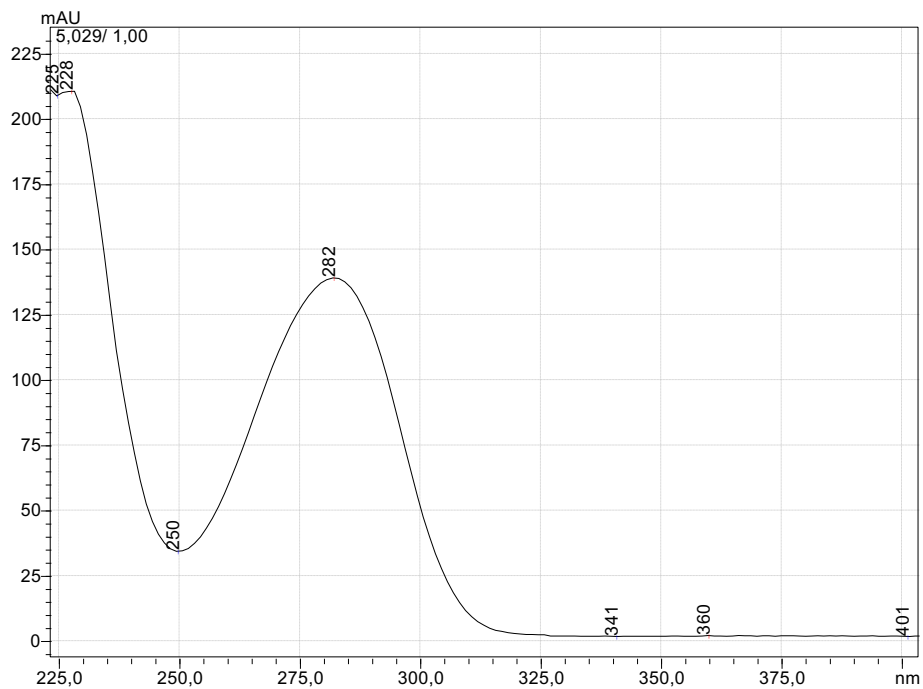


Рисунок 4.6 – УФ-спектр октенидина

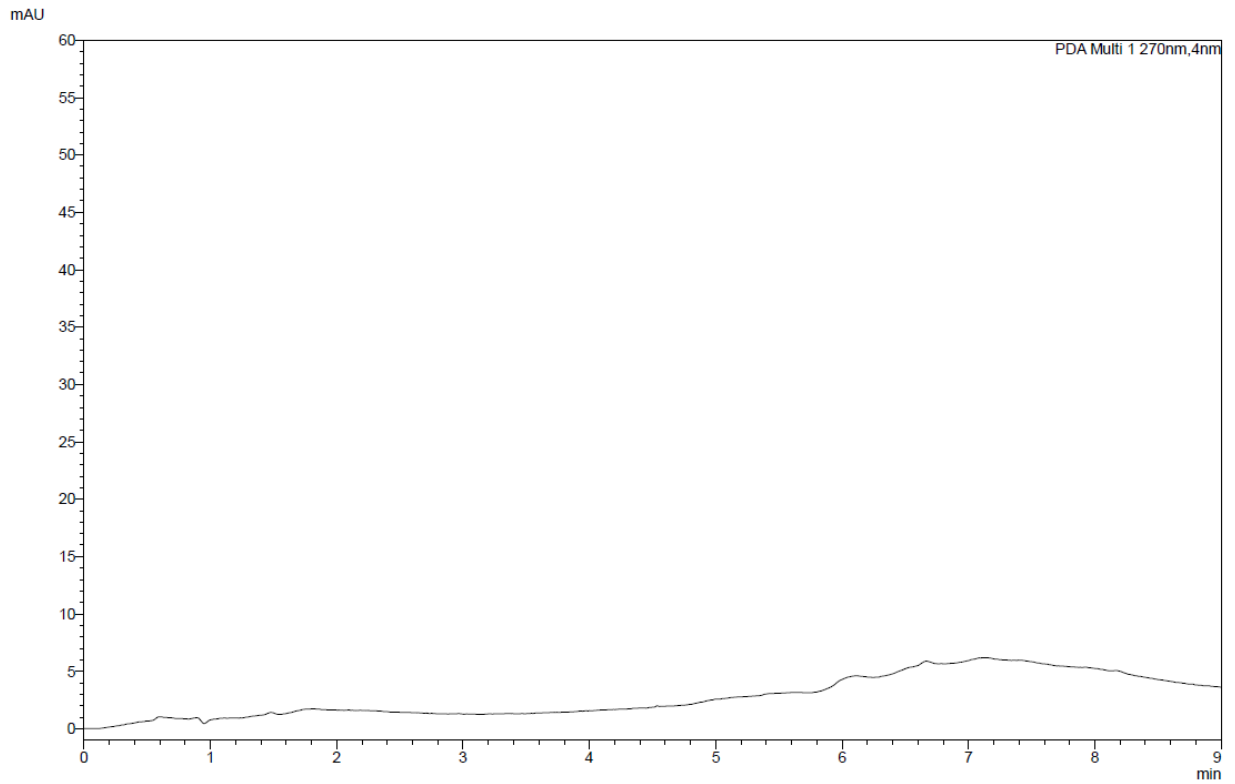


Рисунок 4.7 – Хроматограмма раствора плацебо, 270 нм

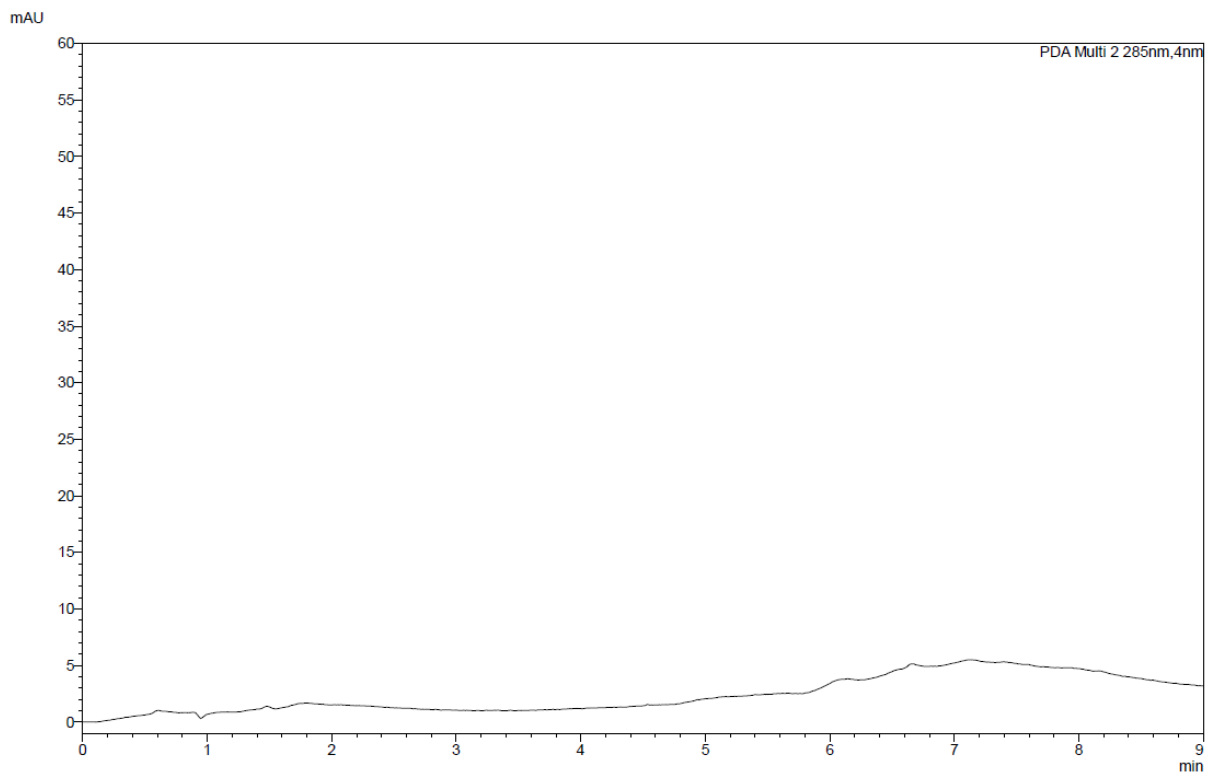


Рисунок 4.8 – Хроматограмма раствора плацебо, 285 нм

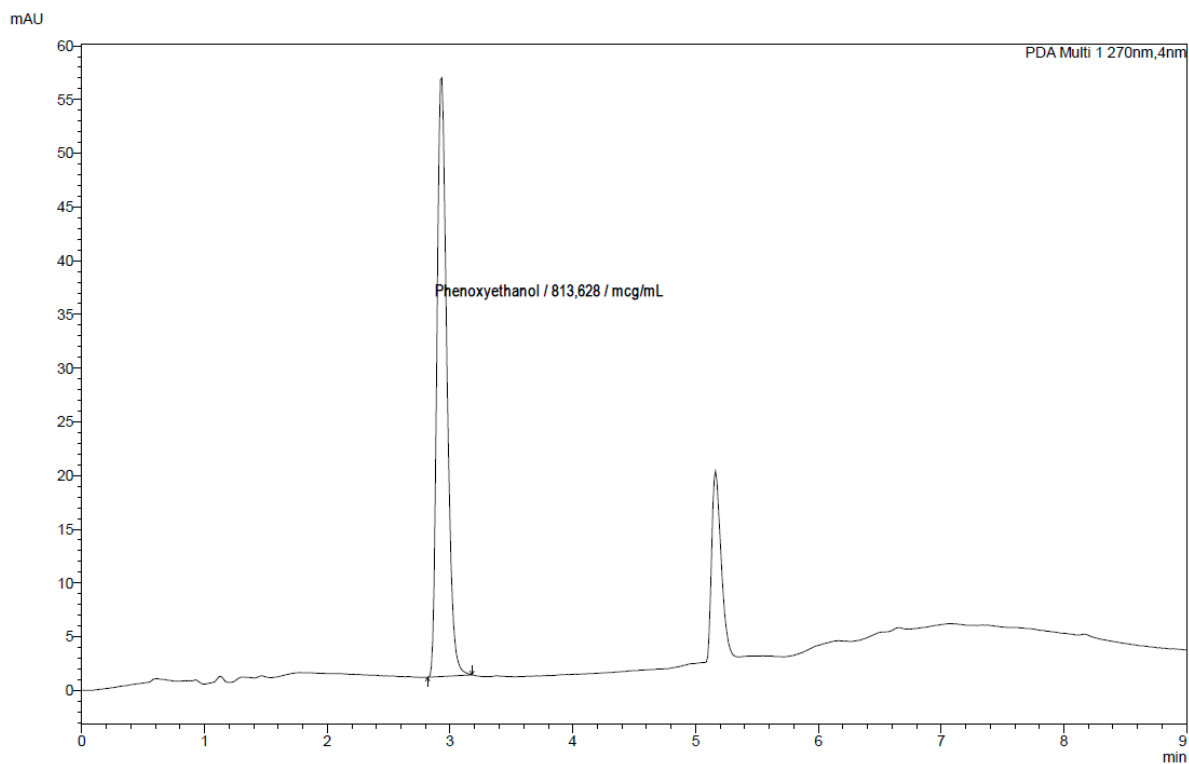


Рисунок 4.9 – Хроматограмма раствора испытуемого образца, 270 нм

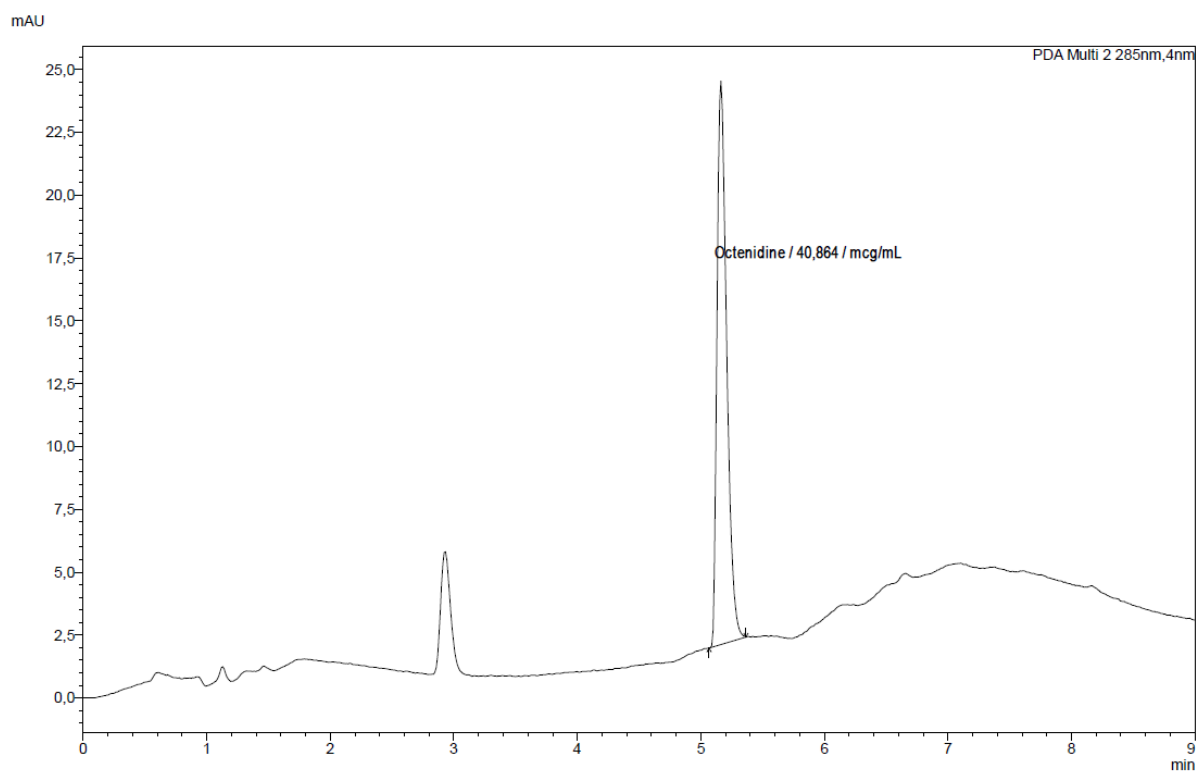


Рисунок 4.10 – Хроматограмма раствора испытуемого образца, 285 нм

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

Были разработаны состав и технология производства пленкообразующего аэрозоля для обработки раневых поверхностей. Ключевые результаты:

1. Проведен скрининг различных пленкообразующих агентов, пластификаторов и растворителей. Выявлены комбинации, обеспечивающие оптимальные биофармацевтические свойства: скорость высыхания, описание, биоадгезия (величина адгезии), прочность при растяжении, рН, прозрачность пленки, устойчивость к растяжению, визуальное определение, отделение пленки от поверхности, динамическая вязкость.

2. Проведены исследования биофармацевтических и физико-химических свойств для лекарственной формы с АФС: плотность, реологические показатели, паропроницаемость, выраженная фактором окклюзии, биоадгезия (величина адгезии), осмотическая активность, прочность при растяжении, рН, размер частиц. Проведены исследования герметичности упаковки, стабильности состава и влияния ключевых параметров на эффективность. Обоснован размер пор для фильтрации дисперсного раствора.

3. Выбраны АФС – определены наиболее эффективные антисептические агенты, обеспечивающие высокий уровень антимикробной активности.

Полученные результаты позволили разработать с оптимизированными свойствами, что обеспечивает его эффективность, безопасность и соответствие современным фармацевтическим стандартам.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «АЭРОЗОЛЬ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЙ ДЛЯ РАНЕВЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ»

5.1. Разработка технологии получения аэрозольных пленкообразующих систем

Технология получения аэрозолей чаще всего состоит из следующих стадий [14, 100]:

- Подготовка ВВ и АФС
- Приготовление пленкообразующего раствора
- Фильтрация пленкообразующего раствора
- Фильтрация пропеллента
- Наполнение аэрозолей раствором
- Вальцовка аэрозолей
- Загрузка пропеллента

5.1.1. Приготовление концентратов

В соответствии с ОФС.1.4.1.0011 «Растворы», водные растворы и воду, близкие по плотности к воде, отмеривают (как правило, имеющие плотность от $1,00 \pm 0,05$ г/см³), когда твердые субстанции и вязкие растворы отвешивают. Тем временем, существует обратный метод пипетирования, используемый для работы с вязкими или склонными к вспениванию веществами. Таким образом, при изготовлении лабораторной серии образцов для жидких форм рационально использование для отмеривания обратного метода пипетирования, когда как для вязких растворов, для избежания потери веществ, рационально использование метода отвешивания [71].

5.1.2. Фильтрация концентрата

Подбор фильтров осуществлялся в соответствии с USP <1002> Filters and membranes. Если восстановление составляло $\leq 5\%$, мембрана считалась подходящей для фильтрования [147]. Использование шприцевых фильтров Gluvex из полипропилена (0,45 мкм, 33 мм) показало адсорбцию АФС менее 1%, в связи с чем использование данного вида фильтров видится рациональным в качестве основного фильтрующего материала при разработке и масштабировании ГЛФ. Размер пор шприцевого фильтра обоснован дисперсностью частиц раствора в Главе 4.

5.1.3. Подготовка пропеллента

Пропеллент фармацевтического качества предварительно осушен от влаги, очищен от примесей. Перед наполнением аэрозольных баллонов пропеллентом требуется стерилизующая фильтрация сжиженного газа при помощи установки для крепления фильтра, выдерживающей высокое давление (7–10 бар). HFA-134a – сжиженный газ при комнатной температуре без запаха и цвета. Молярная масса 102,03 г/моль, критическое давление 40,64 бар, давление паров при 20 °C – 5,72 бар, при 25 °C – 6,65 бар, при 30 °C – 7,70 бар. Смешивается с этиловым спиртом, ограничено растворим в воде. Динамическая вязкость при 20 °C – 0,211 мПа·с. HFA-134a совместим со многими полимерами, в том числе полиэтиленом, политетрафторэтиленом, полиамидом, в связи с чем возможно использование мембран из данных материалов для фильтрования. Крепления для фильтрования могут быть изготовлены из низкоуглеродистой и нержавеющей стали, латуни и алюминия, однако в случае насыщения газа влагой возможно появление коррозии [47, 88, 125].

5.1.4. Разработка технологии наполнения аэрозоля

В лабораторных условиях возможно использование ручной головки для наполнения баллонов газом и насоса для повышения давления (подкачного насоса) или использование преднаполненных пропеллентом баллонов при помощи лабораторных установок и компрессора с ресивером и осушителем. В условиях производства возможно использование аэрозольной линии, включающей последовательное наполнение мягкой или жидкой лекарственной формой, вальцовку и наполнение газом. В процессе вальцовки или после нее возможно удаление воздуха из аэрозольного баллона при помощи вакуумного насоса. Аэрозольный баллон наполняют сжиженным газом и мягкой или жидкой формой не более, чем на 85% по объему для избежания избыточного давления при транспортировке и хранении [100].

5.2. Описание технологического процесса

На стадии ВР 1.1. подготавливают помещения класса «С».

На стадии ВР 1.2. оборудование моют и дезинфицируют в соответствии с требованиями Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Проверяется исправность оборудования, документы о квалификации.

На стадии ВР 1.3. персонал обучают, в соответствии с должностью, а также проводят необходимый перечень инструктажей, проводят оценку знаний требований внутренней документации.

На стадии ВР 1.4. обеспечивается соответствие одежды персонала классу проводимых работ и помещений.

На стадии ВР 1.5. вода очищается методом обратного осмоса и фильтрации и хранится в резервуарах при температуре + 10,0 °С не более 24 часов при постоянном перемешивании.

На стадии ВР 1.6 для подготовки воздуха используют НЕРА-фильтры, а также систему вентиляции, обеспечивающую ламинарные потоки воздуха в чистых помещениях.

На стадии ВР 2 сначала взвешивают ВВ, затем АФС для предотвращения загрязнения ингредиентами ВВ. Отмеривание жидких компонентов осуществляют при помощи мерников в соответствии с ОФС.1.4.1.0011 «Растворы».

На стадии ВР 3 подготавливают упаковочно-укупорочный комплекс: аэрозольные баллоны, клапаны, распылительные головки, защитные колпачки, этикетки.

На стадии ТП 4 компоненты раствора смешивают в порядке, описанном в Главе 3, без предварительного измельчения с контролем температуры, пока вязкость не достигнет необходимых значений и не будет сохраняться в течение 30 мин. Затем проводят фильтрацию раствора с использованием фильтра (с размером пор 0,45 мкм) (из политетрафторэтилена, или полипропилена, или фторопласта, или нейлона, или полиэфирсульфона) под давлением, обеспечивающего максимальную эффективность и сроки использования фильтра.

На стадии ТП 5.1 проводят фильтрация пропеллента при помощи установки, рассчитанной на высокое давление сжиженного газа (от 7 атм.)

На стадии ТП 5.2 аэрозольные баллоны наполняют раствором.

На стадии ТП 5.3 проводят вальцовку баллона. От вальцовки баллона зависит герметичность баллона. Вальцовку баллона предварительно оценивают при помощи теста на герметичность в соответствии с ОФС.1.4.2.0025 «Определение герметичности упаковки». Также требуется отслеживать корректность вальцовки по тестам герметичности на последующих этапах. Также осуществляется вакуумирование баллона, чтобы извлечь атмосферный воздух и осуществить корректное дозирование пропеллента на стадии ТП 5.4.

На стадии УМО 6 на баллоны надевают актуаторы и колпачки, наносят маркировку.

Технология готовой лекарственной формы – пленкообразующих аэрозолей – представлена на Рисунке 5.1.

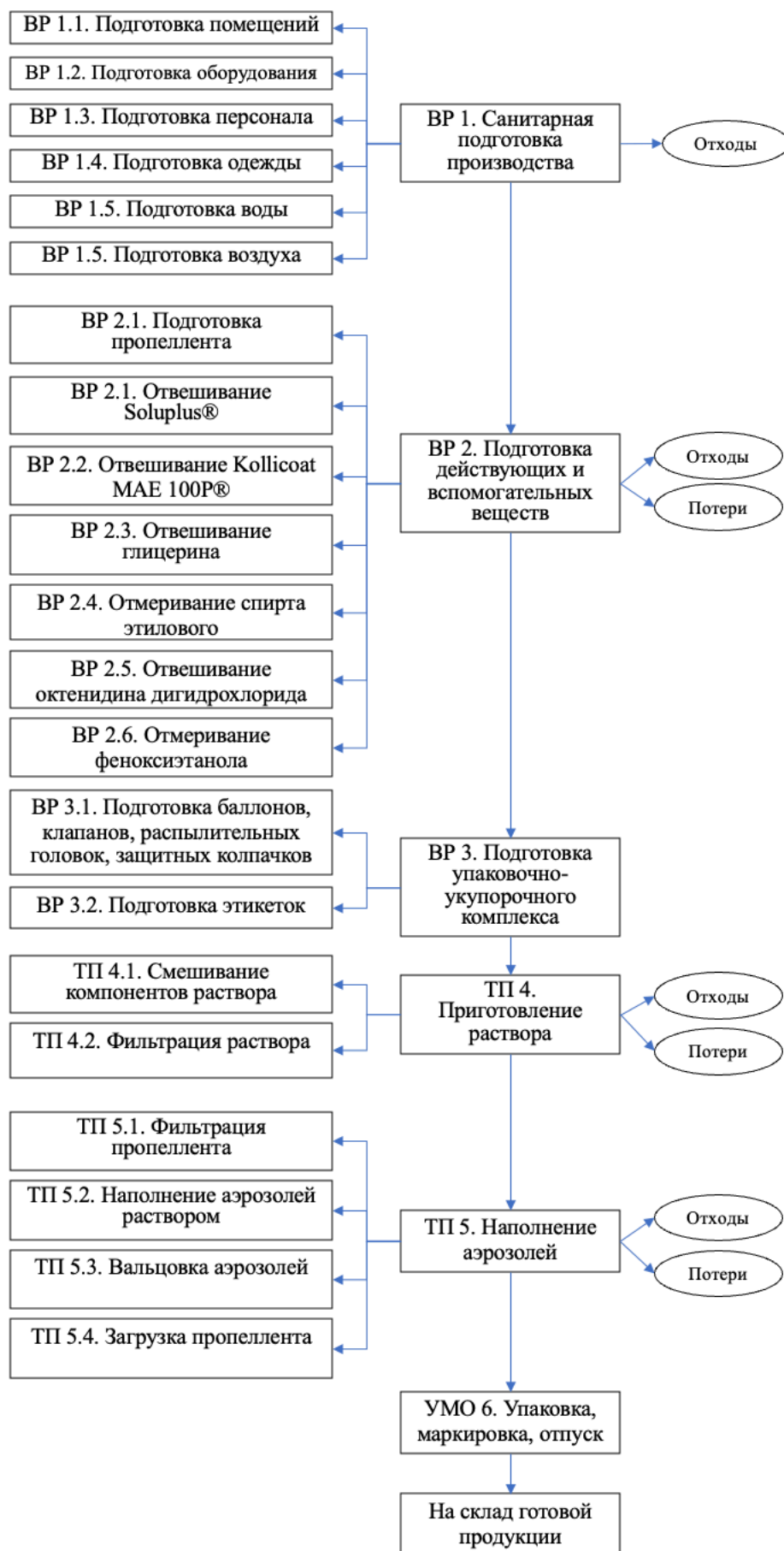
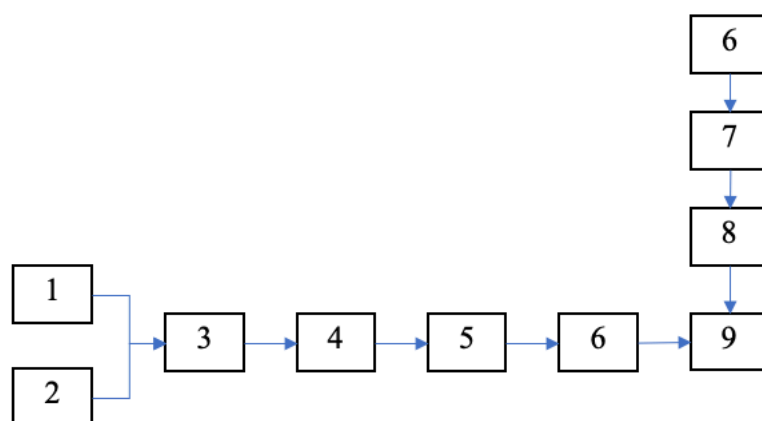


Рисунок 5.1 – Технологическая схема производства ГЛФ в форме ПАС с антибактериальным компонентом

В лабораторных условиях на этапе ТП 5 также возможно использование преднаполненных пропеллентом баллонов и использование компрессора с ресивером и встроенным осушителем для наполнения растворами баллонов.

Аппаратурная схема производства ГЛФ в лабораторных условиях представлена на Рисунке 5.2.



- 1 – весы тоннажные
- 2 – мерник для жидкостей
- 3 – магнитная мешалка
- 4 – шприцевой фильтр
- 5 – вальцовка аэрозольного баллона ручного типа
- 6 – компрессор с ресивером и осушителем
- 7 – подкачкой насос
- 8 – установка для лабораторной фильтрации жидкостей и газов под давлением
- 9 – заправочная головка для пропеллента ручного типа

Рисунок 5.2 – Аппаратурная схема производства ГЛФ в лабораторных условиях

Разработка технологии, как и разработка композиции лекарственного средства, закладывает и поддерживает его качество через контроль параметров технологических (Кт), химических (Кх) и микробиологических (Км). Перечень контрольных точек представлен в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Контрольные точки производства ГЛФ «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей»

Производственная стадия	Тип контрольной точки	Критические контрольные точки	Критерии приемлемости
ВР 1.1. Подготовка помещений	K _М	Контроль получения воды для инъекций методами обратного осмоса и фильтрации.	Класс чистоты «С»: - частиц в воздухе $\geq 5,0$ мкм - микробиологическая чистота: воздух, пластина, отпечаток перчатки > 1 КОЕ/м ³ /пластина(/перчатка)
ВР 1.5. Подготовка воды	K _М	Контроль микробиологической контаминации	Согласно ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций»
	K _Т	Контроль получения воды для инъекций методами обратного осмоса и фильтрации.	
ВР 2. Подготовка АФС и ВВ	K _Т , K _Х , K _М	Входной контроль для каждого сырья на соответствие показателям спецификаций	- Соответствие спецификации на сырье - Взвешивание и отмеривание компонентов согласно рецептуре согласно требованиям ОФС.1.1.0027 «Весы и взвешивание» и ОФС.1.4.1.0011 «Растворы»
ТП 4. Приготовление раствора	K _Т	Параметры оборудования и описание промежуточного продукта	- Скорость вращения мешалки - Температура перемешивания - Время перемешивания - Гомогенность раствора
	K _Т	Вязкость	В соответствии со спецификацией

Продолжение Таблицы 5.1

ТП 5. Наполнение аэрозолей	К _Т	Параметры оборудования и описание промежуточного продукта	- объем наполнения раствором - сила вальцовки - масса пропеллента
	К _Т	pH	В соответствии со спецификацией
	К _Т	Герметичность упаковки	В соответствии с ОФС.1.4.2.0025 Определение герметичности упаковки
	К _Т	Выход содержимого упаковки	В соответствии с ОФС.1.4.2.0020 Выход содержимого упаковки
	К _Х	Качественное и количественное определение АФС	В соответствии со спецификацией и ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
	К _М	Микробиологическая контаминация готового продукта	Соответствие требованиями решения Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (с изменениями на 12 апреля 2024 года) 2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистота лекарственных препаратов, фармацевтических субстанцией и вспомогательных веществ для производства»
УМО 6. Упаковка, маркировка, отпуск	К _Т	Контроль упаковки	- Контроль массы содержимого упаковки - Контроль маркировки первичной и вторичной упаковки - Контроль наличия листка-вкладыша
	К _Т , К _Х , К _М	Контроль содержимого упаковки	Согласно спецификации

Показатель «Вязкость» на ТП 3 может обеспечиваться за счет датчика вязкости, который опционально встраивается в реактор при перемешивании. Этот показатель позволяет говорить о том, что перемешивание прошло эффективно.

Показатель «Контроль наполнения пропеллентом», выраженный в массе пропеллента на баллон, необходим для периодического контроля наполнения, поскольку пропеллент в цельнометаллическом баллоне возможно измерять только в массе.

5.3. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методами долгосрочного и ускоренного хранения

5.3.1. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методом долгосрочного хранения

Исследование стабильности методом долгосрочного хранения является ключевым в процессе разработки ЛС. Целями проведения таких исследований являются получение данных об изменении качества ЛП с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности и света), а также установление рекомендуемых условий хранения.

Исследование проводили при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60\pm 5\%$ в климатической камере Binder KBF 115 (Binder, Германия), который квалифицирован в соответствии с требованиями ICH Q1A «Испытания новых лекарственных веществ и препаратов на стабильность», в точках 0, 3, 6 месяцев. Результаты исследований серий 01022025, 02022025 и 03022025 в условиях долгосрочного хранения представлены в Таблице 5.3.

В процессе исследования долгосрочного хранения также оценивались составы в колбах визуального контроля с целью исключения нарушения агрегативной устойчивости в процессе хранения (результаты отображены в разделе «Описание»).

По результатам долгосрочного хранения во всех исследованных сериях не отмечено изменений описания, рН, подлинности и количественного содержания октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола, выходящих за пределы проектируемой спецификации. Колебания средних значений рН и содержания АФС носили случайный характер и не сопровождалась тенденцией к снижению дозы или нарушению агрегативной устойчивости раствора. Полученные данные подтверждают сохранение качества лекарственной формы при хранении в заявленных условиях в течение всего периода наблюдения.

5.3.2. Изучение стабильности готовой лекарственной формы методом ускоренного хранения

Исследование стабильности методом ускоренного хранения является одним из ключевых в процессе разработки ГЛФ, поскольку хранение при надлежащих условиях напрямую влияет на безопасность и эффективность лекарственного средства. Результаты исследования могут послужить источником данных для установления сроков годности и стабильности для последующей разработки, масштабирования и изменения производственных процессов в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности методом ускоренного хранения лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций" и Государственной Фармакопеей Российской Федерации XV издания ОФС.1.1.0009.

Исследование проводили при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в климатической камере Binder KBF 115 (Binder, Германия), который квалифицирован в соответствии с требованиями ICH Q1A «Испытания новых лекарственных веществ и препаратов на стабильность», в точках 0, 3, 6 месяцев. Результаты исследований серий 01112024, 02112024 и 03112024 в условиях «ускоренного» хранения представлены в Таблице 5.3.

В процессе исследования ускоренного хранения также оценивались составы в колбах визуального контроля с целью исключения нарушения агрегативной

устойчивости в процессе хранения (результаты отображены в разделе «Описание»).

В условиях ускоренного хранения также не выявлено признаков дестабилизации лекарственной формы: во всех сериях сохранялись описание, герметичность упаковки, pH и количественное содержание АФС в пределах установленных норм. Существенных различий по динамике показателей между сериями не отмечено. Результаты ускоренного хранения свидетельствуют о достаточном запасе стабильности разработанной композиции в алюминиевом баллоне с клапаном AV05 и могут быть использованы для обоснования условий хранения и срока годности препарата на стадии регистрации.

Таблица 5.2 – Результаты долгосрочного хранения аэрозоля пленкообразующего с антибактериальным компонентом в алюминиевом баллоне с клапаном AV05

Параметры качества	Серия 01022025						Серия 02022025						
	Начало эксперимента		3 месяца		6 месяцев		Начало эксперимента		3 месяца		6 месяцев		
Описание	соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		
Идентификация													
Октенидина дигидрохлорид													
Инструментальный метод	соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		
Феноксизтанол													
Инструментальный метод	соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		
Статистические величины	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
pH раствора	6,20	0,05	6,20	0,04	6,10	0,06	6,30	0,06	6,20	0,05	6,2	0,05	
Количественное определение	О	101,80	0,56	101,25	0,42	100,70	0,51	101,10	0,49	100,60	0,58	100,20	0,63
	Ф	100,90	0,30	100,40	0,38	100,10	0,44	100,70	0,36	100,20	0,47	100,10	0,52
Примечание: mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, О – октенидина дигидрохлорид, Ф – феноксизтанол													

Продолжение Таблицы 5.2

Параметры качества		Серия 03022025					
		Начало эксперимента		3 месяца		6 месяцев	
Описание		соответствует		соответствует		соответствует	
Идентификация							
Октенидина дигидрохлорид							
Инструментальный метод		соответствует		соответствует		соответствует	
Феноксизтанол							
Инструментальный метод		соответствует		соответствует		соответствует	
Статистические величины		mean	SD	mean	SD	mean	SD
pH раствора		6,10	0,04	6,10	0,05	6,00	0,05
Количественное определение	О	101,50	0,53	101,00	0,47	100,50	0,55
	Ф	100,40	0,32	100,30	0,40	100,30	0,46
Примечание: mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, О – октенидина дигидрохлорид, Ф – феноксизтанол							

Таблица 5.3 – Результаты ускоренного хранения аэрозоля пленкообразующего с антибактериальным компонентом в алюминиевом баллоне с клапаном AV05

Параметры качества	Серия 01112024						Серия 02112024						
	Начало эксперимента		3 месяца		6 месяцев		Начало эксперимента		3 месяца		6 месяцев		
Описание	соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		
Идентификация													
Октенидина дигидрохлорид													
Инструментальный метод	соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		
Феноксизтанол													
Инструментальный метод	соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		соответствует		
Статистические величины	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
рН раствора	6,20	0,04	6,20	0,04	6,20	0,06	6,30	0,06	6,30	0,05	6,30	0,05	
Количественное определение	О	103,25	0,55	102,83	0,23	103,25	0,42	101,14	0,11	100,98	0,56	100,86	0,81
	Ф	101,10	0,20	100,08	0,53	101,10	0,26	102,22	0,45	102,01	0,54	101,88	0,63
Примечание: mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, О – октенидина дигидрохлорид, Ф – феноксизтанол													

Продолжение Таблицы 5.3

Параметры качества		Серия 03112024					
		Начало эксперимента		3 месяца		6 месяцев	
Описание		соответствует		соответствует		соответствует	
Идентификация							
Октенидина дигидрохлорид							
Инструментальный метод		соответствует		соответствует		соответствует	
Феноксизтанол							
Инструментальный метод		соответствует		соответствует		соответствует	
Статистические величины		mean	SD	mean	SD	mean	SD
рН раствора		6,20	0,05	6,20	0,05	6,10	0,04
Количественное определение	О	103,24	0,26	103,12	0,21	102,10	0,34
	Ф	101,80	0,36	101,75	0,26	101,58	0,33
Примечание: Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, О – октенидина дигидрохлорид, Ф – феноксизтанол							

5.4. Проект спецификации

Проект спецификации на лекарственное средство «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» представлен в Таблице 5.4. В соответствии с Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. N 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата», разделы «упаковка», «маркировка», «хранение» и «срок годности» не указываются в спецификации. В спецификацию включены только те показатели, которые ранее были обоснованы как характеристические для данной лекарственной формы и критические для качества ЛС, а также отнесенные к показателям качества, регламентируемые ГФ РФ XV издания. К характеристическим показателям лекарственной формы отнесены: «Описание» (отражает агрегатное состояние, однородность и способность образовывать плёнку) и «Выход содержимого упаковки» (обеспечивает воспроизводимость дозирования и удобство применения). К критическим показателям качества отнесены: «Качественное определение АФС» (подтверждает подлинность действующих веществ), «Количественное определение АФС» (связано с эффективностью и безопасностью), «рН раствора» (влияет на стабильность композиции и переносимость при нанесении на раневую поверхность), «Герметичность упаковки» и «Микробиологическая чистота» (определяют защиту от контаминации и сохранность качества в течение срока годности).

Таблица 5.4 – Проект спецификации на лекарственное средство «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей»

Показатели качества	Нормы	Метод определения
Описание	Бесцветный опалесцирующий раствор (эталон сравнения II)	Визуальный, ГФ XV ОФС.1.2.1.0007 Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей
Идентификация		
- Октенидина дигидрохлорид	Определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 285±5 нм	ГФ XV ОФС.1.2.1.2.0005 Высокоэффективная жидкостная хроматография
	Определяют методом ИК-спектromетрии. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандарта	ГФ XV ОФС.1.2.1.1.0002 Спектрометрия в средней инфракрасной области
- Феноксизтанол	Встряхивают 2 мл со смесью 4 г перманганата калия R, 5,4 г карбоната натрия R и 75 мл воды R в течение 30 мин. Добавляют 25 г хлорида натрия R и непрерывно перемешивают в течение 60 мин, фильтруют и подкисляют соляной кислотой R примерно до pH 1,7. Температура плавления осадка после перекристаллизации из воды R составляет от 96 °С до 99 °С.	Химический
	Определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 269-275 нм	ОФС.1.2.1.2.0005 Высокоэффективная жидкостная хроматография
pH раствора	6,0±0,2	ГФ XV ОФС.1.4.1.0045 Аэрозоли ГФ XV ОФС.1.2.1.0004 Ионометрия

Продолжение Таблицы 5.4

Герметичность упаковки	При температуре 45 ± 5 °С не менее чем на 15 мин, толщине слоя воды над штоком клапана не менее 1 см не наблюдается выделение пузырьков газа	ГФ XV ОФС.1.4.1.0045 Аэрозоли ОФС.1.4.2.0025 Определение герметичности упаковки
Выход содержимого упаковки	Выход содержимого каждой из трех упаковок составляет не менее 90 % от массы содержимого	ГФ XV ОФС.1.4.1.0045 Аэрозоли ОФС.1.4.2.0020 Выход содержимого упаковки
Количественное определение	Высвобождение октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола 0,1% и 2% 95,00-105,00% от дозы в лекарственном средстве	ГФ XV ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
Микробиологическая чистота	<ul style="list-style-type: none"> • Общее количество аэробных микроорганизмов – не более 10² КОЕ в 1 г (мл) препарата • Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10¹ КОЕ в 1 г (мл) Отсутствие <i>pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) препарата Отсутствие <i>staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл) препарата	Фармакопея ЕАЭС. 2.3.1.2 Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и ВВ для их производства (категория 2)

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5

1. Предложены и обоснованы технологические и аппаратурные схемы для лабораторного и промышленного производства лекарственного средства «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей».
2. Проведены исследования стабильности в условиях «естественного» и «ускоренного» хранения (отбор проб в точках 0, 3 и 6 месяцев, соответственно). Образцы ЛС «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» продемонстрировали стабильность при хранении в указанных условиях.
3. Разработан проект спецификации на лекарственное средство «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей», включающий в себя параметры «Описание», «рН раствора», «Герметичность упаковки», «Выход содержимого из упаковки», «Количественное определение».
4. Определены контрольные точки технологического процесса и сформирован перечень контролируемых технологических, химических и микробиологических показателей качества готовой лекарственной формы.
5. Подтверждена воспроизводимость лабораторной технологии и её применимость в качестве основы для последующего масштабирования процесса до промышленного уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполнено обоснование всех ключевых этапов разработки лекарственного средства в форме пленкообразующего аэрозоля, подтверждена эффективность и стабильность полученной композиции, а также предложены универсальные и специфичные методологические решения, применимые при создании ПАС и других наружных лекарственных форм.

Реализованные в работе подходы, основанные на принципах «качество через дизайн», обеспечивают научно обоснованную оптимизацию состава, технологии и параметров качества ЛС, что позволяет использовать полученные результаты для последующего масштабирования производства и внедрения в практику фармацевтических предприятий.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейшего совершенствования нормативной базы, регламентирующей разработку и стандартизацию ПАС, а также способствовать формированию новых направлений исследований в области разработки современных наружных лекарственных форм.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного научного, нормативно-правового и патентного поиска исследованы российские и международные публикации за период с 1952 по 2025 год, изучены нормативные акты, выделены приоритетные параметры качества (скорость высыхания пленки, рН, герметичность упаковки, выход содержимого, смываемость, паро- и газопроницаемость и др.), для каждого параметра рассмотрены возможные методы определения, целесообразность применения на этапе фармацевтической разработки. В рамках анализа прототипов установлено отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов в форме ПАС с антибактериальным компонентом; выявленные аналоги относятся к косметическим средствам и медицинским изделиям. Изучены составы и технологии получения зарубежных и отечественных образцов, в том числе «Opsite spray», «Афапласт с пантенолом», «Luxplast» и «Вторая кожа ФАРМ жидкий пластырь».

2. Проведено изучение структурно-механических, физико-химических и потребительских свойств средств в форме ПАС, представленных на российском рынке, выявлены общие тенденции в применяемых составах, а также характерные недостатки, включая снижение эластичности при ношении, несмываемость или недостаточная смываемость, использование токсичных растворителей и отсутствие антибактериальных компонентов. Сравнительный анализ позволил сформировать целевые показатели проектируемой системы по рН, биоадгезии, вязкости, времени пленкообразования, эластичности, смываемости и прочности пленки, которые легли в основу построения проектного поля разработки. Целевые показатели, определенные для проектируемой системы: рН $5,5 \pm 1,5$; величина адгезии $\geq 4,0$ Н; скорость высыхания < 7 мин; прочность при растяжении $\geq 1,0$ МПа; эластичность (удлинение при разрыве) $\geq 50\%$; смываемость более 1 мин и менее 5 мин без применения ПАВ.

3. Проведен обзор ВВ и АФС, применимых в составе ПАС с антибактериальным компонентом, и наработаны экспериментальные композиции

для скрининга. Определены ВВ совместимые с комбинацией октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола. Подобраны варианты соотношений компонентов, обеспечивающих требуемые показатели эластичности, паропроницаемости, биоадгезии, стабильности, прозрачности и комфорта при нанесении. На основании скрининга более 40 составов определены лидирующие композиции F1–F4, среди которых лидирующий состав F2 признан оптимальным по совокупности механических и функциональных характеристик. В составе F2 использованы Soluplus® 3% (м/о), Kollicoat® MAE 100P 0,5% (м/о), глицерин 2% (м/о), этанол 70% (до 100%), октенидин 0,1% (м/о) и феноксиэтанол 2% (м/о).

4. Исследованы и выбраны параметры распыляемой системы на основе анализа конструктивных и технологических особенностей спреев и аэрозолей. Показано, что аэрозольные ПАС обладают наибольшим потенциалом за счет возможности регулирования свойств пленки путем изменения параметров аэрозоля и элементов системы доставки. Описаны механизмы пленкообразования, включая комбинированные, и их значение для оптимизации характеристик лекарственной формы. Определены оптимальные типы клапанов (AV05) и распылительных головок (VV2.1) для обеспечения требуемой площади и равномерности распыления.

5. Разработана рациональная технология получения лекарственного средства в форме ПАС, содержащего октенидин и феноксиэтанол. Применен подход «качества через дизайн»: определены целевой профиль качества продукта, критические показатели качества и критические параметры процесса, сформирована стратегия оптимизации состава и производственного процесса. Разработана и апробирована технология лабораторного изготовления, включая фильтрацию, подбор клапанного механизма и заполнение баллонов. Предложены рекомендации по использованию лабораторных устройств для заправки аэрозольных упаковок и специальных прозрачных колб для визуального контроля и оценки стабильности на разных этапах разработки. Составлена технологическая схема, предусматривающая санитарную подготовку, подготовку АФС и ВВ,

смешивание с контролем вязкости, фильтрацию концентрата и пропеллента, наполнение и вальцовку баллонов с последующим контролем герметичности.

6. Изучены, апробированы и модифицированы методики оценки биофармацевтических свойств оптимальных составов, изучение свойств составов на моделях, имитирующих кожу, для оценки распыления, распределяемости и эластичности тонких пленок, а также подходы к определению паропроницаемости и *in vitro* высвобождения. Показана применимость модифицированных методов к тонким и непрочным пленкам, для которых механизм нанесения на поверхность существенно влияет на измеряемые параметры.

7. Для готовой лекарственной формы в виде ПАС с антибактериальными компонентами разработан проект спецификации и проведены исследования стабильности в условиях долгосрочного (25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % отн. влажности) и ускоренного (40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % отн. влажности) хранения в течение 6 месяцев. Во всех сериях не отмечено выхода содержания октенидина дигидрохлорида и феноксиэтанола, показателя рН и герметичности упаковки за пределы проектируемой спецификации (95,0–105,0 % по содержанию АФС; рН $6,0 \pm 0,2$). В проект спецификации включены показатели: описание, качественное и количественное определение АФС, рН раствора, герметичность упаковки, выход содержимого упаковки, микробиологическая чистота.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанное ЛС «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» может быть рекомендовано к внедрению на производстве. Полученные в ходе исследования результаты подтверждают воспроизводимость и стабильность свойств разработанного состава, что подтверждает потенциал использования средства.

Предложенные методики изучения физико-химических, биофармацевтических и технологических характеристик ПАС (время высыхания, биоадгезия, паропроницаемость, эластичность, показатели окклюзии и другие) могут быть использованы для разработки иных средств в форме ПАС.

Технологические решения и экспериментальные подходы, реализованные в ходе разработки, могут быть внедрены в практику лабораторий, работающих в соответствии с концепцией «качество через дизайн». Применение данных подходов позволяет повысить воспроизводимость результатов, сократить расходы и повысить эффективность разработки, а также обеспечить соответствие процессов современным фармацевтическим стандартам качества. Предложенные технологии лабораторной разработки аэрозолей могут быть внедрены в учебный процесс на уровне высшего фармацевтического образования как безопасные и эффективные методы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие исследований ЛС «Аэрозоль пленкообразующий для раневых поверхностей» лежит в области проведения доклинических и клинических испытаний средства с целью подтверждения его эффективности, безопасности и стабильности при различных условиях хранения и применения.

Перспективным направлением является расширение номенклатуры АФС, вводимых в состав ПАС, включая антибактериальные, противовоспалительные, регенеративные и анальгетические, а также создание комбинированных композиций пролонгированного действия. Целесообразно дальнейшее совершенствование полимерной матрицы, в том числе на основе водных дисперсий, направленное на регулирование скорости высвобождения АФС и повышение барьерных и механических характеристик формируемой плёнки.

Важным этапом последующих исследований является оптимизация методик *in vitro* оценки высвобождения и проницаемости АФС через искусственные и биологические мембраны для ПАС, а также внедрение современных подходов к математическому моделированию процессов пленкообразования и биофармацевтических свойств лекарственной формы.

Развитие предложенных научно-методических подходов и технологических решений может служить основой для формирования стандартов и нормативной базы, регламентирующей разработку, оценку качества и регистрацию лекарственных средств данного типа в Российской Федерации и странах Евразийского экономического союза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФС – Активная фармацевтическая субстанция
- БИП – Комбинации бутана, изобутана, пропана
- ВВ – Вспомогательное вещество
- ГЛФ – Готовая лекарственная форма
- ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации
- ЕЭК – Евразийская экономическая комиссия
- ЕАЭС – Евразийский экономический союз
- КПК – Критические параметры качества
- КПП – Критические параметры процесса
- КХМ – Критические характеристики материалов
- ЛФ – Лекарственная форма
- МПК – Метод последовательных микроразведений
- ПАС – Пленкообразующие аэродисперсные системы
- ТЭПВ – Транэпидермальная потеря воды
- УФ – Ультрафиолетовое излучение
- ЦПКП – Целевой профиль качества продукта
- ВPh – Британская фармакопея
- СPh – Китайская фармакопея
- ЕPh – Европейская фармакопея
- FDA – (англ. Food and Drug Administration) Управление по контролю за продуктами и лекарствами США
- GMP – (англ. Good Manufacturing Practice) Надлежащие производственные практики
- HFA-134a – 1,1,2,2-тетрафторэтан
- HFA-227 – 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуоропропан
- ICH – (англ. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) Международный совет по гармонизации технических требований лекарственных средств по медицинскому применению

IVRT – (англ. in vitro release test) Исследования на высвобождение in vitro

IVPT – (англ. in vitro permeation test) Исследования проникновения в кожу in vitro

JPh – Японская фармакопея

M-Cel – Мембрана из целлюлозы

PA – Полиамид, нейлон

PP – Полипропилен

QbD – Качество через проектирование

US-DMF – Мастер-файл или досье на субстанцию, является конфиденциальным документом, представленным в Управление по контролю за продуктами и лекарствами США фармацевтическими производителями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоматическая линия для наполнения аэрозольных баллонов на базе линии QGQ 750. Yangzhou Meida Filling Machinery Co., Ltd. [Электронный ресурс]. – URL: <https://inkompro.ru/avtomaticheskaya-liniya-dlya-napolneniya-aerolnyix-ballonov-na-baze-linii-qgq-750> (дата обращения: 05.04.2025).
2. Аэрозольдом. Лабораторная колба для оптического контроля за аэрозолями. [Электронный ресурс]. – URL: <https://aerosoldom.com/product/121/laboratornaia-kolba-dlia-opticheskogo-kontrolya-za-aeroliami> (дата обращения: 05.04.2025).
3. Бахрушина, Е.О. Создание методологических подходов к разработке и стандартизации in situ систем : специальность 3.4.1. «Промышленная фармация и технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Елена Олеговна Бахрушина ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2025. – 388 с.
4. Бытовые аэрозоли: технология производства. Применение. Экономика / Г. Л. Кореньков, И. Е. Кузьменко, Д. А. Лейнасаре, Н. А. Мерсова ; Ленинград : Химия, 1968. – 268 с. – Текст : непосредственный.
5. Демина, Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2. – С. 8–13.
6. Евразийская экономическая комиссия: офиц. сайт. Классификатор вспомогательных веществ [Электронный ресурс]. – URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/odata/redesign/Pages/DrugAuxiliarySubstanceClassifier.aspx> (дата обращения: 06.04.2025).
7. Касьянов, Г. И. Перспективы использования жидкого диметилового эфира как экстрагента / Г. И. Касьянов, И. В. Кисурин, И. Л. Евсеева // Наука. Техника. Технологии (политехнический вестник). – 2023. – № 1. – С. 79-89.
8. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм / Е. А. Киржанова,

В. В. Хуторянский, Н. Г. Балабушевич [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 61–82.

9. Патент № RU 2312658 С1. Пленкообразующий аэрозоль для защиты ран при лечении и способ его применения : заявл. 11.09.2006 : опубл. 20.12.2007 / Райгородский И.М., Копылов В.М., Иванов Д.В., Стернина Л.Ф, Ермолов А.С., Смирнов С.В. – Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2312658C1/ru> (дата обращения: 06.04.2025).

10. Разработка методики определения паропроницаемости для пленкообразующих аэродисперсных систем / М. М. Шумкова, М. В. Помыткина, А. А. Ананян [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – № 1. – С. 181-192.

11. Разработка состава и фармакотерапевтические исследования защитных дерматологических пленок с природными компонентами / Э.Ф. Степанова, В.М. Кищенко, Н.В. Прокущенко, З.Е. Цветкова // Актуальные проблемы медицины. – 2015. – Т. 219. – № 22. – Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-sostava-i-farmakoterapevticheskie-issledovaniya-zaschitnyh-dermatologicheskikh-plenok-s-prirodnymi-komponentami> (дата обращения: 06.04.2025).

12. Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберином / А. Г. Пальвинский, Е. О. Бахрушина, Ж. М. Козлова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 88–92.

13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 04.07.2023) «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» // Сайт Евразийской экономической комиссии : офиц. сайт. – URL: <https://docs.eaeunion.org/documents/306/2596/> (дата обращения: 06.04.2025)

14. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Том 2: учебник / И. И. Краснюк, Н. Б. Демина, М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 448 с. – ISBN 978-5-9704-6338-3.

15. Французский аэрозольный дом. Испытательная аэрозольная колба. [Электронный ресурс]. – ООО “Солматик Рус”, 2025. – URL: <https://aerosolparts.ru/catalog/equipment/izmeritelnye-pribory-kontrol-kachestva/ispitatelnaya-aerzolnaya-kolba/> (дата обращения: 05.04.2025).
16. Харенко, Е.А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 4 .
17. Шипунов, Б.П. Особенности реологии растворов агар-агара / Б. П. Шипунов, В. Е. Коптев, В. И. Маркин // Химия растительного сырья. – 2018. – № 1. – С. 53–60.
18. Шумкова, М. М. Обоснование дизайна фармацевтической разработки спрей-пленок для использования в терапии раневых поверхностей / М. М. Шумкова, Ф. С. Сергиенко, Е. О. Бахрушина. – Текст : непосредственный // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы. – Самара, 2021. – С. 151–156.
19. Шумкова, М. М. Обоснование проектного поля для проведения фармацевтической разработки пленкообразующих аэродисперсных систем (ПАС) / М. М. Шумкова, Ф. С. Сергиенко, Е. О. Бахрушина // Innovations in life sciences / Сб. материалов IV междунар. симпозиума. – Белгород, 2022. – С. 319–320.
20. Шумкова, М.М. Перспективы использования пленкообразующих аэроперсных систем при закреплении стомы / М. М. Шумкова, Е. О. Бахрушина. Н. Б. Демина // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – С. 26–30.
21. A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5% / К. I. Tiffner, I. Kanfer, T. Augustin [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 535. – № 1–2. – P. 217–227.
22. A novel metered dose transdermal spray formulation for oxybutynin / A. Bakshi, A. Bajaj, G. Malhotra [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 70. – № 6. – P. 733.

23. A pirfenidone loaded spray dressing based on lyotropic liquid crystals for deep partial thickness burn treatment: healing promotion and scar prophylaxis / J. Chen, H. Wang, L. Mei, B. Wang // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2020. – Vol. 13. – № 8. – P. 2573–2588.
24. Acute safety of the CFC-free propellant HFA-134a from a pressurized metered dose inhaler / D. Donnell, L. I. Harrison, S. Ward [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1995. – № 6 (48).
25. Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine / R. Barreto, B. Barrois, J. Lambert [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – № 3 (56). – P. 106064.
26. Ananian, A. A. Skin models for topical formulations analysis / A. A. Ananian, M. M. Shumkova, E. O. Bakhrushina // *The 4th China-Russia International Symposium for Young Scholars*. – Moscow, 2023. – P. 7.
27. Antibacterial and antioxidant double-layered nanofibrous mat promotes wound healing in diabetic rats / F. Nejaddehbashi, Z. Rafiee, M. Orazizadeh [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – № 1 (13). – P. 3166.
28. Anti-biofilm properties of a mupirocin spray formulation against *Escherichia coli* wound infections / D. Bakkiyaraj, R. Sritharadol, A. R. Padmavathi [et al.] // *Biofouling*. – 2017. – № 7 (33). – P. 591–600.
29. Aptar. Bag-on-Valve Technology Platform [Электронный ресурс]. – URL: <https://aptar.com/products/pharmaceutical/bag-on-valve-technology/> (дата обращения: 05.04.2025).
30. Aptar. DF30 Metered Dose Valve Platform for Pressurized Metered Dose Inhalers [Электронный ресурс]. – URL: <https://aptar.com/products/pharmaceutical/df30-metering-valve-pmdi/> (дата обращения: 05.04.2025).
31. Aptar. DF30 Technology Platform [Электронный ресурс]. – URL: https://aptar.com/wp-content/uploads/2020/07/pds_df30.pdf (дата обращения: 05.04.2025).

32. Aptar. Intranasal Vaccines MULTIDOSE SYSTEMS, NASAL VACCINES [Электронный ресурс]. – URL: <https://aptar.com/products/pharmaceutical/intranasal-vaccines/> (дата обращения: 05.04.2025).
33. Aptar Pharma. Advaspray® Unidose Nasal Spray [Электронный ресурс]. – URL: <https://aptar.com/products/pharmaceutical/advaspray-unidose-nasal-spray/> (дата обращения: 05.04.2025).
34. Aptar. Unidose (UDS) Liquid Nasal Spray System. [Электронный ресурс]. – URL: <https://aptar.com/products/pharmaceutical/uds-unidose-liquid-nasal-spray-system/> (дата обращения: 05.04.2025).
35. Ayranci, E. The measurement of carbon dioxide transmission of edible films by a static method / E. Ayranci, S. Tunç, A. Etçi // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 1999. – № 7 (79). – P. 1033–1037.
36. Bioadhesive Polymeric Films Based on Red Onion Skins Extract for Wound Treatment: An Innovative and Eco-Friendly Formulation / C. Pagano, M. Marinozzi, C. Baiocchi [et al.] // *Molecules*. – 2020. – № 2 (25). – P. 318.
37. Biophysical elucidation of the mechanism of enhanced drug release and topical delivery from polymeric film-forming systems / H. Garvie-Cook, K. Frederiksen, K. Petersson [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2015. – Vol. 212. – P. 103–112.
38. Bridging wounds: tissue adhesives' essential mechanisms, synthesis and characterization, bioinspired adhesives and future perspectives / K. Xu, X. Wu, X. Zhang, M. Xing // *Burns & Trauma*. – 2022. – Vol. 10.
39. Cavilon™ No Sting Barrier Film | Solvatum // 3MTM Cavilon™ No Sting Barrier Film [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.solvatum.com/en-us/home/f/b00042019/> (дата обращения: 03.04.2025).
40. Characterization and screening parameters of spray film-forming systems: a comprehensive study on dosage forms and quality indicators / M. M. Shumkova, E. O. Bakhrushina, M. A. Davydova, G. Pouya // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2023. – № 6 (15) – P. 118–124.
41. Choy, D.S.J. Clinical trials of a new plastic dressing for burns and surgical wounds / D.S.J. Choy // *Archives of Surgery*. – 1954. – № 1 (68). – P. 33.

42. Clinical application of a new plastic surgical dressing in 400 cases / D. J. Wexler, F. Bromberg, M. L. Rakietan, [et al.] // *The American Journal of Surgery*. – 1956. – № 4 (92). – P. 608–615.
43. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018 / A. Kramer, J. Dissemond, S. Kim [et al.] // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2018. – № 1 (31). – P. 28–58.
44. Current Developments in Excipient Science / M. Kar, Y. Chourasiya, R. Maheshwari, R. Tekade // *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. – 2019. – P. 29-83.
45. Daeschlein, G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management / G. Daeschlein // *International Wound Journal*. – 2013. – № 1 (10). – P. 9–14.
46. Daikin – SOLKANE 227 pharma, 134apharma [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.daikinchem.de/wp-content/uploads/2025/01/Daikin-Propellants-Solkane-227-pharma.pdf> (дата обращения: 05.04.2025).
47. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery / I. Zurdo Schroeder, P. Franke, U. F. Schaefer, C.-M. Lehr // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2007. – № 1 (65). – P. 111–121.
48. Development and Evaluation of Liquid Plaster Loaded with Chromolaena odorata Leaf Extract Endowed with Several Beneficial Properties to Wound Healing / T. Sangnim, P. Meeboon, P. Phongsewalak [et al.] // *Gels*. – 2022. – № 2 (8). – P. 72.
49. Development of a physiologically-based pharmacokinetic model of 2-phenoxyethanol and its metabolite phenoxyacetic acid in rats and humans to address toxicokinetic uncertainty in risk assessment / J. A Troutman, D. L. Rick, S. B Stuard [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2015. – № 2 (73). – P. 530-543.
50. Development of a topical mupirocin spray for antibacterial and wound-healing applications / R. Sritharadol, T. Nakpheng, P. W. S. Heng, T. Srichana // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2017. – № 10 (43). – P. 1715-1728.
51. Development of plasma functionalized polypropylene wound dressing for betaine hydrochloride controlled drug delivery on diabetic wounds / L. Zahedi, P. G. Beigi, M. Shafiee [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – № 1 (11).

52. Development of skin anti-pollution film-forming spray / R. Wacharalertvanich, R. Aimwattana, P. Panraksa, P. Jantrawut // Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 47-59.
53. Development, Optimization, and Stability Study of a Yataprasen Film-Forming Spray for Musculoskeletal Pain Management / J. Angsusing, W. Samee, S. Tadtong [et al.] // Gels. – 2025. – Vol. 11. – № 1. – P. 64.
54. Diaz, J.H. Skin and Soft Tissue Infections Following Marine Injuries and Exposures in Travelers // Journal of Travel Medicine. – 2014. – Vol. 21. – № 3. – P. 207-213.
55. Dreifke, M.B. Current wound healing procedures and potential care / M.B. Dreifke, A.A. Jayasuriya, A.C. Jayasuriya // Materials Science and Engineering: C. Materials for biological applications. – 2015. – Vol. 48. – P. 651–662.
56. Drugbank. Benzalkonium bromide [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11105> (дата обращения: 06.04.2025).
57. Drugbank. Fusidic acid [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB02703> (дата обращения: 06.04.2025).
58. Drugbank. Gramicidin D [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00027> (дата обращения: 06.04.2025).
59. Drugbank. Octenidine dihydrochloride. [Электронный ресурс]. -URL: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT003019> (дата обращения: 06.04.2025).
60. Drugbank. Phenoxyethanol. [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11304> (дата обращения: 06.04.2025).
61. Drugbank. Povidone-iodine. [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06812> (дата обращения: 06.04.2025).
62. Drugbank. Silver sulfadiazine. [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05245> (дата обращения: 06.04.2025).
63. Drugbank. Tyrothricin. [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13503> (дата обращения: 06.04.2025).

64. Drug Delivery Aspects. Expectations and Realities of Multifunctional Drug Delivery Systems / A. R. Ahmed, J. P. Mota, A. A-W. Shahba, M. Irfana. – : Elsevier, 2020. – 33–56 p. – ISBN 978-0-12-821222-6. – Текст : непосредственный.
65. Efficacy of a Tyrothricin-Containing Wound Gel in an Abrasive Wound Model for Superficial Wounds / W. Wigger-Alberti, M. Stauss-Grabo, K. Grigo [et al.] // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2013. Vol. 26. – № 1. – С. 52–56.
66. Electrospun polyvinyl alcohol-chitosan dressing stimulates infected diabetic wound healing with combined reactive oxygen species scavenging and antibacterial abilities / H. Liu, R. Chen, P. Wang [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2023. – Vol. 316. – P. 121050.
67. Ellerker, A. G. Nobecutane as a wound dressing / A. G. Ellerker // *The Lancet*. – 1955. Vol. 265. – № 6856. – P. 200.
68. Evaluation of gaseous transmission (O₂ and CO₂) through burn wound dressings / D. Queen, J. D. Gaylor, J. H. Evans [et al.] // *Burns*. – 1987. Vol. 13. – № 5. – P. 357–364.
69. Evaluation of Wound Healing Efficacy of an Antimicrobial Spray Dressing at Skin Donor Sites / L. G. Dai, K. Y. Fu, P. S. Hsieh [et al.] // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. – 2015. – Vol. 27. – N. 8. – P. 224–228.
70. Evidence-Based Care of Acute Wounds: A Perspective / D. T. Ubbink, F. E Brölmann, P. M N Y H Go, H. Vermeulen // *Advances in Wound Care*. – 2015. Vol. 4. – № 5. – С. 286–294.
71. Ewald K. – Impact of pipetting techniques on precision and accuracy. Userguide. Eppendorf AG. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.ahdiagnostics.dk/data/pdf_guides/en/UG_020-Impact-of-pipetting-techniques.pdf (дата обращения: 05.04.2025).
72. Fabrication and characterization of film-forming voriconazole transdermal spray for the treatment of fungal infection / N. M. Mori, S. Navin, L. V. Rathod, P. Patel // *Bulletiny of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. – 2017. Vol. 55. – № 1. – P. 41–51.

73. Fabrication of topical metered dose film forming sprays for pain management / S. Ranade, A. Bajaj, V. Londhe [et al] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 100. – P. 132–141.
74. Facilitating wound bed preparation: properties and clinical efficacy of octenidine and octenidine-based products in modern wound management / O. Assadian, G. Hämmerle, E. Lahnsteiner, D. Simon // *Journal of Wound Care*. – 2016. – № 25. - P. 1–27.
75. Faruk Hossain, M. Electrochemical laser induced graphene-based oxygen sensor / M. Faruk Hossain, S. McCracken, G. Slaughter // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2021. – Vol. 899. – P. 115690.
76. FDA Approved Drug Products: CYSTADANE (betaine anhydrous) for oral solution [Электронный ресурс]. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020576s014lbl.pdf (дата обращения: 06.04.2025).
77. FDA Drug Competition Action Plan. Maximizing scientific and regulatory clarity with respect to complex generic drugs [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/fda-drug-competition-action-plan-maximizing-scientific-and-regulatory-clarity-respect-complex> (дата обращения: 05.04.2025).
78. Felton, L.A. Mechanisms of polymeric film formation / L.A. Felton // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2013. Vol. 475. – № 2. – P. 423–427.
79. Film-Forming Sprays for Topical Drug Delivery / A. K. Umar, M. Butarbutar, S. Sriwidodo, N. Wathoni // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2020. – Vol. 14. – P. 2909–2925.
80. Film-Forming Spray of Water-Soluble Chitosan Containing Liposome-Coated Human Epidermal Growth Factor for Wound Healing / A. K. Umar, S. Sriwidodo, I. P. Maksum, N. Wathoni // *Molecules*. – 2021. Vol. 26. – № 17. – P. 5326.
81. Formulation and evaluation of clotrimazole transdermal spray / M. Paradkar, V. Thakkar, T. Soni [et al.] // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2015. Vol. 41. – № 10. – P. 1718–1725.

82. Frederiksen, K. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin / K. Frederiksen, R.H. Guy, K. Petersson // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2015. – Vol. 91. – P. 9–15.
83. Frederiksen, K. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs / K. Frederiksen, R.H. Guy, K. Petersson // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2016. Vol. 13. – № 3. – С. 349–360.
84. From Wet to Protective: Film Formation in Waterborne Coatings / A. Arjmandi, H. Bi, S. U. Nielsen, K. Dam-Johansen // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2024. Vol. 43. – № 16. – P. 58006–58028.
85. Furtado, S.C. Wound healing concepts: contemporary practices and future perspectives / S.C. Furtado, B. Srinivasan, S. Abraham // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2020. – P. 7–15.
86. Gohel, M.C. Fabrication of Modified Transport Fluconazole Transdermal Spray Containing Ethyl Cellulose and Eudragit® RS100 as Film Formers / M.C. Gohel, S.A. Nagori // *AAPS PharmSciTech*. – 2009. – Vol. 10. – № 2. – P. 684–691.
87. Guidance document. In Vitro Release Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-release-test-studies-topical-drug-products-submitted-andas> (дата обращения: 05.04.2025).
88. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 7th Edition // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2013. Vol. 18. – № 2. – P. 544–544.
89. Haofy Automatic Motion Sensor Flush Button, Touchless Toilet Flusher External Infrared 0.25S Induction Smart Toilet Flushing Sens, Bidet Attachment(White) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.amazon.com/Haofy-Automatic-Touchless-Induction-Attachment/dp/B0B788HQ4B?th=1> (дата обращения: 05.04.2025).
90. Hombach, J. Mucoadhesive Drug Delivery Systems / J. Hombach, A. Bernkop-Schnürch // *Handbook of experimental pharmacology*. – 2010. – P. 251–266.
91. Huanbutta, K. Development of topical natural based film forming system loaded propolis from stingless bees for wound healing application / K. Huanbutta, W.

Sittikijyothin, T. Sngnim // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2020. Vol. 50. – № 6. – P. 625–634.

92. Hyaluronate nanoparticles included in polymer films for the prolonged release of vitamin E for the management of skin wounds / G. G. Pereira, C. B. Detoni, A. G. Balducci [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 83. – P. 203–211.

93. Hyaluronic Acid–Povidone-Iodine Compound Facilitates Diabetic Wound Healing in a Streptozotocin-Induced Diabetes Rodent Model / R-F. Chen, C-T. Wang, Y-H. Chen [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2019. Vol. 143. – № 5. – P. 1371–1382.

94. Hämmerle, G. Efficacy and cost-effectiveness of octenidine wound gel in the treatment of chronic venous leg ulcers in comparison to modern wound dressings / G. Hämmerle, R. Strohal // *International Wound Journal*. – 2016. Vol. 13. – № 2. – P. 182–188.

95. Hübner, N. Octenidine Dihydrochloride, a Modern Antiseptic for Skin, Mucous Membranes and Wounds / N.-O. Hübner, J. Siebert, A. Kramer // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2010. – 23 (5). – P. 244–258.

96. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing / K. Raziyeva, Y. Kim, Z. Zharkinbekov [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. Vol. 11. – № 5. – P. 700.

97. In vitro and in vivo correlation for lipid-based formulations: Current status and future perspectives / Y. Huang, Q. Yu, Z. Chen [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2021. Vol. 11. – № 8. – P. 2469–2487.

98. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? / L. A. Schneider, A. Korber, S. Grabbe, J. Dissemond // *Archives of Dermatological Research*. – 2007. Vol. 298. – № 9. – P. 413–420.

99. Jang, H.-J. Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use / H.-J. Jang, C.Y. Shin, K.-B. Kim // *Toxicological Research*. – 2015. Vol. 31. – № 2. – P. 105–136.

100. Johnsen, M.A. The aerosol handbook / M.A. Johnsen. – Mendham, N.J: Wayne E Dorland Company. – 1982. – P. 647.

101. Karimunnisa, S. Mucoadhesive nanoliposomal formulation for vaginal delivery of an antifungal / S. Karimunnisa, P. Atmaram // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2013. Vol. 39. – № 9. – P. 1328–1337.
102. Kassab, H.J. development and physical characterization of a periodontal bioadhesive gel of gatifloxacin / H.J. Kassab, L.M. Thomas, S.A. Jabir // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2017. Vol. 9. – № 3. – P. 31.
103. Kathe, K. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery / K. Kathe, H. Kathpalia // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. Vol. 12. – № 6. – P. 487–497.
104. Keddie, J. Film formation of latex / J. Keddie // *Materials Science and Engineering: R: Reports*. – 1997. Vol. 21. – № 3. – P. 101–170.
105. Keller, K.H. Oxygen permeability in ultrathin and microporous membranes during gas-liquid transfer / K.H. Keller, K.L. Shultis // *Artificial Organ Research and Development Journal (ASAIO)*. – 1979. Vol. 25. – № 1. – P. 469–472.
106. Lang, C. Tyrothricin - An underrated agent for the treatment of bacterial skin infections and superficial wounds? / C. Lang, C. Staiger // *Pharmazie*. – 2016. Vol. 71. – № 6. – P. 299–305.
107. Lanzi, G.L. Facial Injuries in Sports, Soft Tissue Injuries (Abrasions, Contusions, Lacerations) / G.L. Lanzi // *Clinics in Sports Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 2. – P. 287–298.
108. Lee, Y.-H. Chitosan/PVA Hetero-Composite Hydrogel Containing Antimicrobials, Perfluorocarbon Nanoemulsions, and Growth Factor-Loaded Nanoparticles as a Multifunctional Dressing for Diabetic Wound Healing: Synthesis, Characterization, and In Vitro/In Vivo Evaluation / Y.-H. Lee, S.-J. Lin // *Pharmaceutics*. – 2022. Vol. 14. – № 3. – P. 537.
109. Liquid plaster Afaplast® n.d. [Электронный ресурс]. – URL: http://argopharm.ru/projects/zhidkiy_plastyr_afaplast/ (дата обращения: 06.04.2025).
110. Livingstone, V. The Treatment of Staphylococcus Aureus Infected Sore Nipples: A Randomized Comparative Study / V. Livingstone, L.J. Stringer // *Journal of Human Lactation*. – 1999. Vol. 15. – № 3. – P. 241–246.

111. Lowe, I. The antimicrobial activity of phenoxyethanol in vaccines / I. Lowe, J. Southern // *Letters in Applied Microbiology*. – 1994. Vol. 18. – № 2. – P. 115–116.
112. Marx, D. Multi-Dose Container for Nasal and Ophthalmic Drugs: A Preservative Free Future? / D. Marx, M. Birkhoff. : Books on Demand, 2011. – 509 с. – – Текст : непосредственный¹.
113. Medicated Foams and Film Forming Dosage Forms as Tools to Improve the Thermodynamic Activity of Drugs to be Administered Through the Skin / C. G. M. Gennari, F. Selmin, P. Minghetti, F. Cilurzo // *CDD*. – 2019. Vol. 16. – № 5. – P. 461–471.
114. Modulation of scarring in a liquid environment in the Yorkshire pig / R. G. Reish, B. Zuhaili, J. Bergmann [et al.] // *Wound Repair Regeneration*. – 2009. – Vol. 17. – № 6. – P. 806–816.
115. Mohammadi, Z. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics / Z. Mohammadi, P.V. Abbott // *International Endodontic Journal*. – 2009. – Vol. 42. – № 4. – P. 288–302.
116. Molecular Aspects of Film Formation of Partially Cross-Linked Water-Borne Secondary Dispersions that Show Skin Formation upon Drying / Y. Liu, P. P. de O. Silva, K. Tran [et al.] // *Macromolecules*. – 2019. – Vol. 52. – № 24. – P. 9536–9544.
117. Multifunctional Biological Properties and Topical Film Forming Spray Base on *Auricularia polytricha* as a Natural Polysaccharide Containing *Brown Agaricus bisporus* Extract for Skin Hydration / N. Nitthikan, P. Leelapornpisid, O. Naksuriya [et al.] // *Cosmetics*. – 2023. – Vol. 10. – № 5. – P. 145.
118. Mupirocin ointment - FDA Label [Электронный ресурс]. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/50788_Mupirocin_Prntlbl.pdf (дата обращения: 06.04.2025).
119. Mupirocine - Drugbank [Электронный ресурс]. – URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00410> (дата обращения: 06.04.2025).
120. Natural Health Products Ingredients Database Government of Canada [Электронный ресурс]. – URL: <https://webprod.he-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/ingredReq.do?id=4720&lang=eng> (дата обращения: 06.04.2025).

121. New method to assess the water vapour permeance of wound coverings / M. F. Jonkman, I. Molenaar, P. Nieuwenhuis [et al.] // *Biomaterials*. – 1988. – Vol. 9. – № 3. – P. 263–267.
122. Niemiec, K. Technological solutions and innovations within aerosol packaging / K. Niemiec, A. Fitrzyk, C. Grabowik // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. – 2018. – Vol. 400. – P. 022040.
123. Nilsson, G.E. Measurement of water exchange through skin / G.E. Nilsson // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 1977. – Vol. 15. – P. 209–218.
124. Non-invasive transdermal two-dimensional mapping of cutaneous oxygenation with a rapid-drying liquid bandage / Z. Li, E. Roussakis, P. G. L. Koolen [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2014. Vol. 11. – № 5. – P. 3748.
125. Norflurane, PubChem Compound Summary for CID 13129. -National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. -URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norflurane>. (дата обращения: 05.04.2025).
126. Novak, J. Recent methods for the treatment of burns. (preliminary report) / J. Novak, L. Brandstein, V. Faber // *Orvosi Hetilap*. – 1964. – P. 1602.
127. Novel Film Forming Spray from Tea Tree Leaves with Special Emphasis on Development, Formulation and Evaluation / S. N. Deshmukh, V. Gade, A. Garud [et al.] // *Journal of Positive School Psychology*. – 2022. – Vol. 6. – № 5. – P. 5179–5184.
128. Octenidine Hydrochloride. PubChem Compound Summary for CID 51166. – National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Octenidine-Hydrochloride> (дата обращения: 06.04.2025).
129. Oropallo, A.R. Use of Native Type I Collagen Matrix Plus Polyhexamethylene Biguanide for Chronic Wound Treatment / A.R. Oropallo // *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. e2047.
130. Pakrooh, H. Comparative Trial of Fucidin Ointment and Fucidin Cream in Skin Sepsis / H. Pakrooh // *Journal of International Medical Research*. – 1980. – Vol. 8. – № 6. – P. 425–429.

131. Pharm-X® Second Skin (Green Life) n.d. [Электронный ресурс]. – URL: https://smart-farm.ru/info/brands/green_life/ (дата обращения: 06.04.2025).
132. Pharmacists – Medscape [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.medscape.com/pharmacists> (дата обращения: 04.04.2025).
133. Plastic or glass: a new environmental assessment with a marine litter indicator for the comparison of pasteurized milk bottles / R. Stefanini, B. Giulia, A. Ronzano, G. Vignali // *The International Journal of Life Cycle Assessment*. – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 767–784.
134. Pouya, G. Rationalized selection of substances for the treatment of wounds / G. Pouya, M. M. Agabalyan, M. M. Shumkova // *The 4th China-Russia International Symposium for Young Scholars*. – Moscow, 2023. – P. 10-11.
135. Power, G. Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: a systematic review / G. Power, Z. Moore, T. O'Connor // *Journal of Wound Care*. – 2017. – Vol. 26. – № 7. – P. 381–397.
136. Principles of Wound Dressings: A Review / Z. Obagi, G. Damiani, A. Grada, V. Falanga // *Surgical Technology International*. – 2019. – № 35. – P. 50–57.
137. PubChem Compound Summary. Benzalkonium bromide. [Электронный ресурс]. – National Center for Biotechnology Information, 2025. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzalkonium-bromide> (дата обращения: 06.04.2025).
138. PubChem Compound Summary. Phenoxyethanol. – National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenoxyethanol> (дата обращения: 06.04.2025).
139. PubChem Compound Summary. Polihexanide. – National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polihexanide> (дата обращения: 06.04.2025).
140. PubChem Compound Summary. Polyhexamethylene biguanide. – National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. – URL:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyhexamethylene-biguanide> (дата обращения: 06.04.2025).

141. PubChem Compound Summary. Povidone iodine. – National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Povidone-iodine> (дата обращения: 06.04.2025).

142. PubChem Compound Summary for CID 9552081. Chlorhexidine Gluconate [Электронный ресурс]. – National Center for Biotechnology Information. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorhexidine-Gluconate> (дата обращения: 06.04.2025).

143. PubChem Compound Summary for CID 446596. Mupirocin. – National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Мупиросин> (дата обращения: 06.04.2025).

144. Pünnel, L.C. Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery / L.C. Pünnel, D.J. Lunter // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13. – № 7. – P. 932.

145. Radhakrishnan, A. Spray bandage strategy in topical drug delivery / A. Radhakrishnan, G. Kuppusamy, V.V.S.R. Karri // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2018. – Vol. 43. – P. 113–121.

146. Randomized Controlled Trial of Polyhexanide/Betaine Gel Versus Silver Sulfadiazine for Partial-Thickness Burn Treatment / S. Wattanaploy, K. Chinaroonchai, N. Namviriyachote, P. Muangman // *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 45–50.

147. Rath, S. A Validated IVRT Method to Assess Topical Creams Containing Metronidazole Using a Novel Approach / S. Rath, I. Kanfer // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 119.

148. Rationalising polymer selection for supersaturated film forming systems produced by an aerosol spray for the transdermal delivery of methylphenidate / A. Edwards, S. Qi, F. Liu [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2017. – Vol. 114. – P. 164–174.

149. Reverse-phase high-performance liquid chromatography methodology for film-forming mafenide spray: Compatibility, assay, and in-vitro release evaluation using Franz vertical diffusion cell apparatus / R. Mahajan, S. T. Chandragiri, V. Borse [et al.] // *Separation Science Plus*. – 2024. – Vol. 7. – № 4. – P. 2300148.
150. Royal Children's Hospital. Clinical Guidelines (Nursing). – Nursing Clinical Effectiveness Committee [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/nursing/RCH%20APN%20Orientation%20Guide%202019.pdf> (дата обращения: 05.04.2025).
151. Sánchez-Tamayo, M.I. Methods for gas permeability measurement in edible films for fruits and vegetables: a review / M.I. Sánchez-Tamayo, C.V. Pasos, C.I. Ochoa-Martínez // *Food Science & Technology*. – 2021. – Vol. 41. – № 4. – P. 807–815.
152. Safety Data Sheet of CaymanChem: Chlorhexidine MSDS [Электронный ресурс]. – URL: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/17343m.pdf> (дата обращения: 06.04.2025).
153. Safety Data Sheet Search by the International Hazard Communication Standard (HCS) [Электронный ресурс]. – URL: <https://chemicalsafety.com/sds-search/> (дата обращения: 06.04.2025).
154. Smart bioadhesives for wound healing and closure / J. Zhu, H. Zhou, E. M. Gerhard [et al.] // *Bioactive Materials*. – 2023. – Vol. 19. – P. 360–375.
155. Spray Film-Forming systems as promising topical in situ Systems: A review / E. O. Bakhrushina, M. M. Shumkova, F. S. Sergienko [et al.] // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2023. – Vol. 31. – № 1. – P. 154–169.
156. Sprayable Carbopol hydrogel with soluble beta-1,3/1,6-glucan as an active ingredient for wound healing – Development and in-vivo evaluation / J. Grip, R. E. Engstad, I. Skjæveland [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 107. – P. 24–31.
157. Suitability of skin integrity tests for dermal absorption studies in vitro / K. Guth, M. Schäfer-Korting, E. Fabian [et al.] // *Toxicology in Vitro*. – 2015. – Vol. № 1. – P. 113–123.


158. The Effect of Frequency of Dressing Replacement with 0.1% Betaine-Polyhexanide Solution on the Formation of Collagen and Epithelial Tissue in Albino Wistar Rats with Grade IIA Burns / H. Kristianto, O. T. K. Paundralingga, D. A. Purwantiningrum [et al.] // *Annals of Burns and Fire Disasters*. – 2020. – Vol. 33. – № 2. – P. 121–133.
159. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy / S. L. Percival, S. McCarty, J. A. Hunt, E. J. Woods // *Wound Repair Regeneration*. – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 174–186.
160. Therapeutic effects of a liquid bandage prepared with cellulose powders from *Styela clava* tunics and *Broussonetia kazinoki* bark: Healing of surgical wounds on the skin of Sprague Dawley rats / J. J. Park, J. E. Kim, W. B. Yun [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2018.
161. Thomas, S. Foam dressings / S. Thomas // *Journal of Wound Care*. – 1993. – Vol. 2. – № 3. – P. 153–156.
162. Topical effect of benzalkonium bromide on wound healing and potential cellular and molecular mechanisms / J. Zhang, Y. Yan, Y. Li [et al.] // *International Wound Journal*. – 2021. – Vol. 18. – № 5. – P. 566–576.
163. Topical Film-Forming Chlorhexidine Gluconate Sprays for Antiseptic Application / B. Chamsai, S. Soodvilai, P. Opanasopit, W. Samprasit // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. 1124.
164. Transdermal Drug Delivery Systems: Methods for Enhancing Skin Permeability and Their Evaluation / E. O. Bakhrushina, M. M. Shumkova, Y. V. Avdonina [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17. – № 7. – P. 936-975.
165. Transepidermal water loss and skin conductance as barrier integrity tests / Q. Zhang, M. Murawsky, T. LaCount [et al.] // *Toxicology in Vitro*. – 2018. – Vol. 51. – P. 129–135.
166. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first nasal spray treatment for anaphylaxis [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nasal-spray-treatment-anaphylaxis> (дата обращения: 04.04.2025).

167. Viskase® Companies, Inc. MEMBRA-CEL® – Viskase [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.viskase.com/products/applied-technologies/membra-cel> (дата обращения: 06.04.2025).
168. Walendowski, J. [и др.]. Evaluation of the Aerosols Dispensers Directive 75/324/EC Final report ENTR/172/PP/2012/FC – Lot 4 [Электронный ресурс]. – URL: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/25307/attachments/1/translations/en/renditions/pdf> (дата обращения: 05.04.2025).
169. Wani, A. Formulation, characterization, and in vitro evaluation of novel microemulsion-based spray for topical delivery of isotretinoin / A. Wani, C. Sanghani, S. Wani // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2018. – Vol. 11. – № 10. – P. 226.
170. Winnik, M.A. Latex film formation / M.A. Winnik // Current Opinion in Colloid & Interface Science. – 1997. – Vol. 2. – № 2. – P. 192–199.
171. Wong, P. Carbon Dioxide Transfer in Membrane Oxygenators and Associated Membranes : / Peter Wong ; University of Strathclyde. – Глазго, Шотландия, 1984. – 266 с.
172. Wood, J. M. Bacterial responses to osmotic challenges / J.M. Wood // Journal of General Physiology. – 2015. – Vol. 145. – № 5. – P. 381-388.
173. Wound dressings: Current advances and future directions / E. Rezvani Ghomi, S. Khalili, S. N. Khorasani, R. E. Neisiany // Journal of Applied Polymer Science. – 2019. – Vol. 136. – № 27. – P. 47738.

Приложение А. Заявка на патент

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение


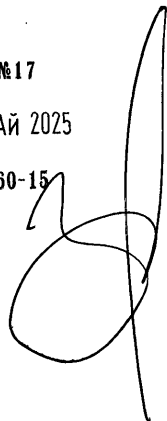
 «Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

28.05.2025 <i>Дата поступления</i>	034756 <i>Входящий №</i>	2025114584 <i>Регистрационный №</i>
--	------------------------------------	---

<p>госуслуги Проще, чем кажется</p>	<p>Заявление № 5605940120 5605940120</p> 
<p>Наименование ведомства: Федеральная служба по интеллектуальной собственности</p>	
<p>Государственная регистрация изобретения</p>	
<p>1. Номер заявления на ЕПГУ 5605940120</p>	
<p>2. Дата и время подачи заявления 2025-05-28 14:44</p>	
<p>3. Тип заявления Заявление о регистрации и выдаче патента на изобретение</p>	
<p>4. Данные лица, подающего заявку</p> <p>Является Заявителем _____</p> <p>Заявитель является автором изобретения _____</p> <p>Упомянуть как автора при публикации сведений о заявке? <u>Да</u></p> <p>Упомянуть как автора при публикации сведений о выдаче патента? <u>Да</u></p> <p>Страна местонахождения <u>РФ</u></p>	
<p>Сведения из личного кабинета</p> <p>ФИО <u>Шумова Марина Михайловна</u></p> <p>Документ, удостоверяющий личность <u>паспорт РФ</u></p> <p>Серия и номер <u>4520 628204</u></p> <p>Дата выдачи <u>03.09.2020</u></p> <p>Выдан <u>ГУ МВД РОССИИ ПО Г. МОСКВЕ, 770-110</u></p>	
<p>ОТД №17 30 МАЙ 2025 240-60-15</p> 	
<p>ПОЛУЧЕНО 28 МАЙ 2025 ФИПС ОТД №17</p>	

Общее количество документов в листах	14	Лицо, зарегистрировавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)	0	Зверев Г.О.
Количество платежных документов	0	
<p>Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: www.fips.ru/registers-web</p>		

Рисунок А.1 – Заявка на патент

Приложение Б. Акт внедрения в учебный процесс Научно-образовательного исследовательского центра «ФАРМА-ПРЕМИУМ»

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Т.М. Литвинова

20__ г.

05 МАЙ 2025

АКТ 655

о внедрении результатов диссертации Шумковой Марины Михайловны
в учебный процесс Научно-образовательного исследовательского центра «ФАРМА-ПРЕМИУМ»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Шумковой Марины Михайловны на тему: «Разработка и изучение аэродисперсной пленкообразующей системы с антибактериальным компонентом» внедрены в учебный процесс Научно-образовательного исследовательского центра «ФАРМА-ПРЕМИУМ» при изучении дисциплин «Управление производством и процессами в биомедицине», читаемой студентам по направлению подготовки (специальности) Менеджмент (38.04.02).

Директор Института фармации
им. А.П. Нелобина

Г.В. Раменская

Заведующий НОИЦ «ФАРМА-ПРЕМИУМ»

Е.В. Мельник

Начальник Учебного управления

Л.Ю. Юдина

Рисунок Б.1 – Акт внедрения результатов диссертационной работы в учебный процесс НОИЦ «ФАРМА-ПРЕМИУМ» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Приложение В. Акт внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Т.М. Литвинова

20__ г.



05 МАЙ 2025

АКТ № 656

о внедрении результатов диссертации Шумковой Марины Михайловны
в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Шумковой Марины Михайловны на тему: «Разработка и изучение аэродисперсной пленкообразующей системы с антибактериальным компонентом» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии при изучении дисциплин «Частная фармацевтическая технология», «Биофармация», читаемой студентам по направлению подготовки (специальности) Фармация (33.05.01).

Директор Института фармации
им. А.П. Нелобина

Г.В. Раменская

Заведующий кафедрой
фармацевтической технологии

И.И. Краснок

Начальник Учебного управления

Л.Ю. Юдина

Рисунок В.1 – Акт внедрения результатов диссертационной работы в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Приложение Г. Акт внедрения в работу общества с ограниченной ответственностью «ВЕТСТЕМ»





	<p>ООО «ВЕТСТЕМ» ОГРН: 1207700244 ИНН: 9724016361 КПП: 773101001 Адрес местонахождения: 121205, г. Москва, тер. Сколково инновационного центра, Большой бульвар, д. 42, стр. 1, пом. 209</p>
<p>«УТВЕРЖДАЮ» Генеральный директор ООО «ВЕТСТЕМ»  Решетнев А.В.</p>	
<p>АКТ о внедрении результатов диссертационной работы Шумковой Марины Михайловны на тему «Разработка и изучение аэродисперсной пленкообразующей системы с антибактериальным компонентом»</p>	
<p>Существенным вкладом в развитие фармацевтической и медицинской промышленности является разработка оптимальных решений для аэродисперсной антимикробной обработки ран пролонгированного действия для наружного применения, обладающих защитным характером. На сегодняшний день на рынке отсутствуют средства, удовлетворяющие потребностям пациентов.</p>	
<p>Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации научно-исследовательской работы на тему «Разработка и изучение аэродисперсной пленкообразующей системы с антибактериальным компонентом» были внедрены в компании ООО «ВЕТСТЕМ».</p>	
<p>Также компания ООО «ВЕТСТЕМ» рассмотрела вопрос об использовании средства, разработанного в рамках кандидатской диссертации «Разработка и изучение аэродисперсной пленкообразующей системы с антибактериальным компонентом» и постановила следующее. Разработанное средство подлежит внедрению после проведения доклинических и клинических исследований.</p>	
<p>С уважением, Генеральный директор ООО «ВЕТСТЕМ»</p>	<div style="text-align: right;">  Решетнев А.В. 10.01.2025 </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div>
<div style="background-color: #800040; color: white; padding: 5px 10px; display: inline-block;"> VETSTEM.RU </div>	

Рисунок Г.1 – Акт внедрения результатов диссертационной работы в работу ООО «ВЕТСТЕМ»

Приложение Д. Некоторые препараты и средства для медицинского и ветеринарного применения в форме аэродисперсных пленок

Таблица Д.1. Некоторые препараты и средства для медицинского и ветеринарного применения в форме аэродисперсных пленок

	Название	Форма выпуска	Действующее вещество	Применение
1	Opsite® Spray (Smith and Nephew Ltd., (Великобритания))	Спрей	–	Средство для медицинского применения. Аэрозольная пленочная повязка для чистых, сухих, хирургических или поверхностных ран. Может использоваться при фиксации кожного лоскута. Защищает кожу от натирания. Быстрое и легкое нанесение. Водостойкая. Проницаема для воздуха и паров жидкости. Адаптируемая и эластичная
2	BENEV-Silicone-Spray® (BENEV, США)	Спрей	–	Средство для медицинского применения. Силиконовый аэрозоль-гель для ускорения лечения ран и рассасывания гипертрофических рубцов. Гелеобразный состав наносят на раневую поверхность аэрозольным методом с формированием на поверхности мономолекулярного слоя полимера как защитного слоя от проникновения бактерий и грибковых инфекций. Полимерная силиконовая пленка обеспечивает одновременно доступ к ране кислорода и сохраняет необходимую влажность. Аэрозоль распыляют на рану многократно тонкими слоями до получения по возможности желаемого результата лечения
3	AkutoI™ (Aveflor, Чехия)	Жидкий бинт	–	Средство для медицинского применения. Используется для быстрого лечения мелких ссадин и поверхностных ран. Покрывает травму гибкой пленкой, которая предотвращает доступ посторонних веществ из окружающей среды, является воздухопроницаемой. Водонепроницаемая пленка предотвращает испарение влаги с кожи, обладает высокой адгезией. Подходит для раневых поверхностей большой площади. Самопроизвольное, постепенное удаление истиранием через 3-4 дня. Легкое и быстрое нанесение, высыхание через 2 минуты.

Продолжение Таблицы Д.1

4	3M™ Cavity™ No Sting Barrier Film (3M, США)	Защитная пленка	–	Средство для медицинского применения. Спрей-пленка, не содержащая спирта, на терполимерной основе, для защиты кожи от механических повреждений. Обеспечивает адгезию, позволяет склеивать ленты, повязки и приспособления. Прозрачна, воздухопроницаема. После нанесения образуется тонкое, не липкое, эластичное покрытие.
5	Афапласт® (ООО Аргофарм, Россия)	Жидкий пластырь	Дексап антено л, коллои дное серебр о	Средство для медицинского применения. Используется для обеззараживания и ускорения регенерации ран. Не смывается водой, время высыхания - 30 секунд, сохраняет эластичность в течение долгого времени.
6	No-Sting Liquid Bandage Nexcare™ (3M, США)	Жидкий пластырь	-	Средство для медицинского применения. Применяется для различных небольших повреждений – от порезов до крупных ссадин. Пленка высыхает за 30 секунд и обеспечивает водонепроницаемую защиту кожи, не содержит спиртов и консервантов.
7	LUXPLAST® (FARMAC - ZABBAN S.p.A, Италия)	Спрей- пластырь	–	Средство для медицинского применения. Образует на коже защитную водоотталкивающую пленку, которая способствует быстрому заживлению порезов, царапин, ссадин, защищает рану от загрязнений и бактерий. Обладает противовоспалительным действием. Удобен для применения в труднодоступных местах. Быстро сохнет, не сковывает движения.
8	Фарм-Х® Вторая кожа (Green Life, Россия)	Спрей	различ ные	Средство для применения в ветеринарии. В процессе регистрации для медицинского применения. Применяется для заживления ран (в зависимости от состава активных компонентов обладает антимикробным, противовоспалительным, антигистаминным, обезболивающим свойствами). Используется при порезах, стягивая края раны, что позволяет избежать применений скоб и шовных материалов. (рекомендован при косметических швах). Наиболее часто используется как бесцветный пластырь, препятствуя попаданию грязи, возникновению повторной бактериальной контаминации. При нанесении на пораженный участок кожи, образует плотную, эластичную, водонерастворимую пленку, которая одновременно обладает дышащими и подсушивающими свойствами.

Продолжение Таблицы Д.1

9	Hansaplast Spray Plaster (Hansaplast, Германия)	Спрей-пластырь	-	Средство для медицинского применения. Покрывает ранку прозрачной и эластичной незаметной пленкой, оказывая антисептическое действие за счет этилового спирта, входящего в состав. Водонесмываемая пленка.
10	Пентазол (Valeo Club, Россия)	Жидкая аэрозольная повязка	-	Средство для медицинского применения. По мере заживления раны повязка легко отделяется, не травмируя кожу, через 1-2 суток.
11	Boots Advanced First Aid Spray Plaster (Boots, Великобритания)	Спрей-пластырь	-	Средство для медицинского применения. Высыхает в течение минуты, образуя дышащую гибкую пленку, которая защищает от воды, грязи и микробов, снижает риск заражения и способствует естественному заживлению.
12	Elastoplast Spray Plaster (Beiersdorf, Германия)	Спрей-пластырь	-	Средство для медицинского применения. Образует прозрачную, гибкую, дышащую пленку, защищающую от воды, грязи и бактерий. Держится на коже до двух дней.
13	MedSpray [®] (MedPharm, США)	Пленкообразующий спрей в баллоне	-	Запатентованная технология «patch-in-a-can», предполагающая добавление действующего вещества для пролонгированного высвобождения

Приложение Е. Сравнительная характеристика антибактериальных фармацевтических субстанций

Таблица Е.1. Сравнительная характеристика антибактериальных фармацевтических субстанций

Вещество	Спектр действия	Токсичность (LD50)	Концентрация	Предупреждения об опасности	Применение у детей, при беременности и лактации
Октенидин дигидрохлорид	Антимикробная активность при инфицированных и заживающих ранах [95, 130]	Перорально: 800 мг/кг [153]	0,1% [59]	Вызывает сильное раздражение глаз и кожи. Вреден при проглатывании. Может вызывать раздражение дыхательных путей [128].	У недоношенных детей 23–26 недель не вызывает повреждений кожи
Феноксизанол	Антимикробное и консервирующее действие, лечение поверхностных ран и ожогов [61, 111]	1980 мг/кг [49]	2% [60]	Вызывает серьезное повреждение глаз. Вреден при проглатывании. Может вызывать раздражение дыхательных путей [138]	Токсичность не зарегистрирована
Хлоргексидин глюконат	Антимикробный эффект [115]	5000 мг/кг [152]	2% [138]	Избегать контакта с сульфатами, боратами, бикарбонатами, хлоридами и сильными окислителями [FDA Approved Drug Products: CYSTADANE (betaine anhydrous) for oral solution [76]	Токсичность не зарегистрирована

Продолжение Таблицы Е.1

Полигексаметилен бигуанид	Лечение диабетических ран [129].	2 мл/кг [Polihexanide - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary [139]	0,5%	Может вызывать раздражение глаз и кожи. Не ожидается опасности для дыхания при нормальном использовании. Несовместим с сильными окислителями [140].	Лактация: применять с осторожностью, проникает в грудное молоко [132].
Повидон-йод	Эффективен против грамотрицательных бактерий. Применяется при диабетических ранах и инфекциях [93, 141]	8000 мг/кг [62]	10% [62]	Низкие аллергенные и цитотоксичные свойства [153]	Применять с осторожностью у беременных, кормящих и младенцев [132]
Бензалкония бромид	Антимикробный эффект [56, 162]	1420 мг/кг [57, 137]	0,1% [57]	Несовместим с сильными кислотами/щелочами и окислителями/восстановителями [153]	Токсичность не зарегистрирована
Грамицидин	Дерматологические и офтальмологические инфекции. Эффективен против грамположительных бактерий [58]	20 мг/кг [153]	0,025% [58]	Опасные реакции не известны	Применять с осторожностью у беременных, кормящих и младенцев [132]
Тиротрицин	Эффективен против бактерий, грибов и вирусов [106]	3000 мг/кг [153]	0,1% [63, 106]	Вызывает раздражение глаз и кожи. Может вызывать раздражение дыхательных путей. Возможна потеря обоняния [49]	Токсичность не зарегистрирована

Продолжение Таблицы Е.1

Серебро-сульфадiazин	Применяется при ожогах II–III степени. Бактерициден для широкого спектра бактерий и грибов [146]	126 мг/кг [153]	1% [62]	Чувствителен к свету. Может вызывать раздражение дыхательных путей, сонливость, головокружение. Внимание при аллергии на сульфаниламиды [153]	Противопоказан на поздних сроках беременности, недоношенным и детям младше 2 месяцев [132]
Мупицин	Лечение импетиго и кожных инфекций, вызванных <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Streptococcus pyogenes</i> [118]	>500 0 мг/кг [118]	2% [119,118]	Несовместим с сильными окислителями [143,153]	Токсичность не зарегистрирована
Фузидиевая кислота	Инфекции кожи и травматические раны. Эффективна против грамположительных бактерий [130]	1500 мг/кг [153]	2% [57]	Светочувствительное вещество. Избегать перегрева и контакта с сильными кислотами/окислителями [153]	Токсичность не зарегистрирована