

**ОРОДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ПЛЕНКИ КАК НОВАЯ ФОРМА  
ТРАНСМУКОЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
ИНГРЕДИЕНТОВ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ СИНЕРГИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ  
И РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ**

**Безносик Т.В., Гриншпан Д.Д., Савицкая Т.А., Кимленко И.М.**

**Безносик Т.В.**

*Аспирант химического факультета  
УО «Белорусский государственный университет»,  
г. Минск, Беларусь  
tbeznosik02@mail.ru*

**Гриншпан Д.Д.**

*Доктор химических наук, профессор  
УО «Белорусский государственный университет»  
г. Минск, Беларусь  
grinshpan@bsu.by*

**Савицкая Т.А.**

*Доктор химических наук, профессор  
УО «Белорусский государственный университет»  
г. Минск, Беларусь  
savitskayata@bsu.by*

**Кимленко И.М.**

*Кандидат химических наук, заведующий кафедрой радиационной химии  
и химико-фармацевтических технологий, химический факультет  
УО «Белорусский государственный университет»,  
г. Минск, Беларусь  
kimlenka@bsu.by*

*Разработаны ородиспергируемые пленки на основе природных полисахаридов для трансмукозальной доставки биологически активных веществ и лекарственных средств. Предложена универсальная полимерная матрица, позволяющая комбинировать синтетические препараты (антигистаминные, кофеин, противодиарейные, бронходилататоры) с растительными экстрактами для реализации синергетического эффекта. Новая форма доставки обеспечивает быстрое высвобождение активных ингредиентов, эффективную маскировку горечи, оптимизацию дозирования, не требует запивания водой, подходит пациентам с дисфагией и повышает приверженность лечению.*

**Ключевые слова:** трансмукозальная доставка; природные полисахариды; синергия компонентов; маскировка горечи; контролируемое высвобождение; биодоступность

## **ORODISPERSIBLE FILMS AS A NEW FORM OF TRANSMUCOSALS DELIVERY OF BIOLOGICALLY ACTIVE INGREDIENTS WITH THE REALIZATION OF SYNERGY OF SYNTHETIC AND PLANT COMPONENTS**

**Beznosik T.V.**

*Postgraduate Student, Faculty of Chemistry, Belarusian State University,  
Minsk, Belarus  
tbeznosik02@mail.ru*

**Grinshpan D.D.**

*Doctor of Chemical Sciences, Professor, Belarusian State University, Minsk, Belarus  
grinshpan@bsu.by*

**Savitskaya T.A.**

*Doctor of Chemical Sciences, Professor, Belarusian State University, Minsk, Belarus  
savitskayata@bsu.by*

**Kimlenka I.M.**

*Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Radiation Chemistry and  
Chemical-Pharmaceutical Technologies, Faculty of Chemistry, Belarusian State Uni-  
versity, Minsk, Belarus  
kimlenka@bsu.by*

*Orally dispersible films based on natural polysaccharides have been developed for the transmucosal delivery of biologically active substances and drugs. A universal polymer matrix has been proposed that allows for the combination of synthetic drugs (antihistamines, caffeine, antidiarrheals, bronchodilators) with plant extracts to achieve a synergistic effect. This new delivery method ensures rapid release of active ingredients, effectively masks bitterness, optimizes dosing, eliminates the need for water, is suitable for patients with dysphagia, and improves treatment adherence.*

**Key words:** *transmucosal delivery; polysaccharides; component synergy; bitterness masking; controlled release; bioavailability*

Традиционные пероральные лекарственные формы имеют ряд ограничений в современной фармакотерапии. К ним относятся: низкая приверженность лечению у пациентов с дисфагией, необходимость запивания водой, потеря биодоступности из-за прохождения через желудочно-кишечный тракт и эффекта первого прохождения через печень, а также сложность комбинирования синтетических активных веществ и растительных компонентов.

Решением являются ородиспергируемые пленки (*oral strips*) — инновационная система трансмукозальной доставки активных ингредиентов, обеспечивающая быстрое растворение полимерной матрицы в слюне и всасывание активных веществ через слизистую полости рта. Данная лекарственная форма исключает попадание в желудочно-кишечный тракт, обеспечивает ускоренное терапевтическое действие, что критически важно для препаратов неотложной помощи: коронародилататоров, бронходилататоров и антигистаминных средств. Также *oral*

*strips* минимизируют раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта, что актуально для противодиарейных препаратов.

Пленочная форма позволяет интегрировать в полимерную матрицу одновременно синтетические субстанции и растительные экстракты. Такая комбинация обеспечивает синергетический эффект, позволяя снизить дозировку основных лекарственных веществ и уменьшить риск побочных эффектов при сохранении высокой терапевтической эффективности [1].

Целью работы явилась разработка составов формовочных композиций на основе биоразлагаемых синтетических и природных полимеров, а также методов получения ородиспергируемых пленок для доставки широкого спектра активных ингредиентов с реализацией синергетического действия активных веществ и растительных компонентов. Комплексное изучение их физико-химических характеристик, органолептических свойств и релиза целевых ингредиентов.

**Материалы и методы.** Ородиспергируемые пленки получали на основе биосовместимых полимеров (кукурузный крахмал (КК), альгинат натрия (АН), пектин, ПВС) методом полива растворов на подложку *Mylar* с использованием автоматической установки *MSK-AFA-L800-H*.

В состав композиций вводили активные субстанции (кофеин-бензоат натрия, лоперамида гидрохлорид, препараты групп бронходилатирующих — Беродуал, антигистаминных — Фенистил Нью и др.) в сочетании с растительными экстрактами лонгана (*Dimocarpus longan*), кумквата (*Fortunella*), граната (*Punica granatum L.*), мяты перечной (*Mentha piperita*), чая (*Camellia sinensis L.*), эфирными маслами цитрусовых (*Citrus reticulata*, *Citrus sinensis*) и натуральными вкусомаскирующими горечь агентами.

Количественное определение действующих веществ осуществляли с помощью ВЭЖХ и УФ-спектроскопии. Исследование профиля высвобождения проводили в жидкостях, имитирующих физиологические среды.

**Результаты и их обсуждение. Ородиспергируемые пленки-полоски с биологически активными добавками.** Получены ородиспергируемые пленки, включающие как индивидуальные вещества: рутин, биодигидрокверцетин, так и комплексные коммерческие растительные препараты: «БиоЧага», «Терафлекс», «Черника Форте», «Железа хелат» и проведена оценка их свойств [2].

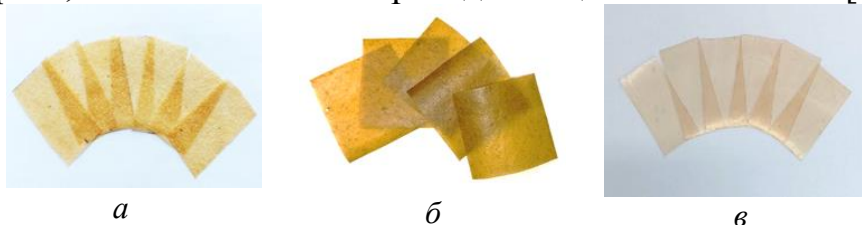


Рис. 1. Ородиспергируемые пленки-полоски состава КК-АН с БАДами: а — «Терафлекс», б — «Черника Форте», в — «Железа хелат»

Установлено, что пленки с хондропротекторным комплексом «Терафлекс» обладают высокой прочностью на разрыв и умеренно выраженным кислым вкусовым профилем, однако вследствие значительной мукоадгезии характеризуются дискомфортом применения. В отличие от них композиции с витаминно-мине-

ральным комплексом «Черника Форте» и аскорбиновой кислотой характеризовались оптимальными потребительскими свойствами: высокой пластичностью, нейтральным вкусом и отсутствием адгезивного взаимодействия с мукозальной поверхностью.

Оптимизация дозирования позволила ввести в пленку стандартного размера 2×4 см одновременно два активных компонента. При этом не только повышается биологическая активность, но и решается проблема полипрагмазии. Например, в комбинированной формуле с соотношением рутина и «Биочаги» 1:1 терапевтическая доза достигается при приеме всего одной пленки в сутки вместо двух-четырех при отдельном применении. Такой синергетический подход не только усиливает биологическую активность препарата, но и повышает комплаентность за счет упрощения режима дозирования.

Отдельное внимание было уделено перспективам применения **кофеинсодержащих ородиспергируемых пленок-полосок**.

Высокая социальная и медицинская значимость разработки новых форм доставки кофеина связана с его двойной функцией. Этот алкалоид выступает повседневным стимулятором центральной нервной системы, улучшает настроение и когнитивные способности обычных потребителей. Помимо этого, кофеин является официальным эргогенным средством для спортсменов.

Введение кофеина (1,3,7-триметилпурин-2,6-диона) в полимерную матрицу сопряжено с решением двух взаимосвязанных технологических задач. Необходимо обеспечить высокую концентрацию активного вещества в пленке площадью 3,5×5,5 см<sup>2</sup> без риска его кристаллизации и миграции на поверхность пленки-полоски. А также эффективно нейтрализовать горький вкус, обусловленный взаимодействием кофеина с высокочувствительными рецепторами TAS2R43 и TAS2R46, находящимися в слизистой оболочке полости рта.

Были разработаны две стратегии, основанные на синергии компонентов. Первая обеспечивает создание сложного кисло-сладкого вкуса с использованием натуральных соков, растительных экстрактов в комбинации с поверхностно-активными веществами или циклическими олигосахаридами. При этом вспомогательные компоненты усиливают маскировку горечи, выступая как солюбилизаторы, повышая растворимость кофеина. Вторая реализует принцип физиологической модуляции восприятия через активацию холодовых рецепторов TRPM8 с помощью ментола. Ощущение прохлады создает отвлекающий сигнал, который в сочетании с пищевыми ароматизаторами эффективно маскирует горький вкус, обеспечивая при этом хорошую органолептику.

Оценка кинетики высвобождения кофеина из различных лекарственных форм показала, что разработанные *oral strips* демонстрируют более высокую скорость выхода действующего вещества. В среде искусственной слюны (*Simulated Saliva*) при значении водородного показателя 6,8 и температуре 37 °С по данным УФ-спектроскопии за 10 минут высвобождается 98 % кофеина, причем 95 % высвобождается уже в первые 5 минут, что отражено на рисунке 2. Для сравнения, высвобождение кофеина из таблеток в среду желудочного сока при водородном показателе 3,0 составило лишь 69 % за аналогичный промежуток времени.

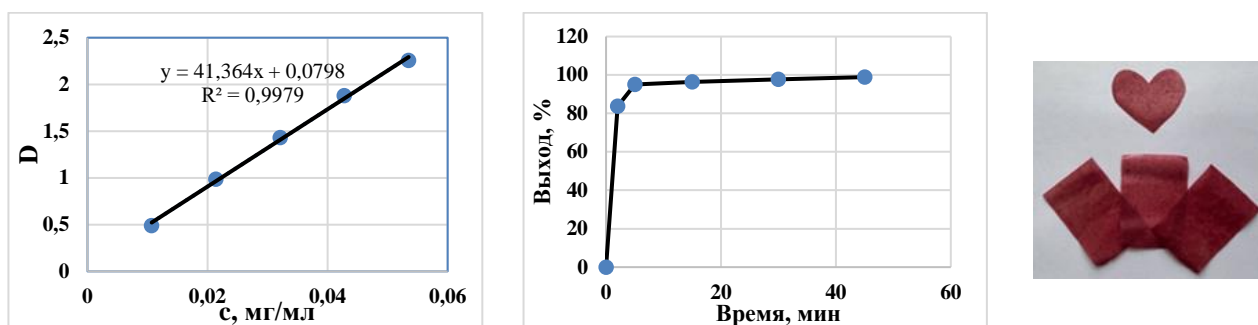


Рис. 2. Внешний вид и кинетика высвобождения кофеина в имитированную слюнную жидкость *Simulated Saliva*, pH 6,8 при 37 °С

**Ородиспергируемые пленки-полоски с эффективным противодиарейным действием для пациентов с целиакией.** Ключевая особенность полученной лекарственной формы — использование кукурузного крахмала в качестве полимерной основы, что исключает риск попадания в организм пациента глютена — белка, вызывающего аутоиммунное воспаление тонкого кишечника. Лекарственным препаратом для введения в полимерную матрицу был выбран лоперамида гидрохлорид — агонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов кишечной стенки. Этот препарат эффективно снижает моторику гладкой мускулатуры, усиливает реабсорбцию воды и электролитов для быстрого купирования диарейного синдрома. Однако монотерапия лоперамидом ограничена только «маскировкой» симптомов, но не лечением заболевания и защитой клеток кишечника от повреждений.

Для расширения терапевтического профиля в состав *oral strips* были включены экстракты растительного сырья, реализующие синергетический эффект.

Экстракт кожуры граната *Punica granatum L.*, богатый элаготанинами и эллаговой кислотой, обеспечивает выраженный антиоксидантный эффект. Данные соединения адсорбируются на поврежденном эпителии, стабилизируя барьерную функцию слизистой оболочки. Помимо этого, биологически активные вещества проявляют умеренную антимикробную активность, что важно при инфекционной диарее.

Основным действующим агентом экстракта мяты перечной *Mentha piperita* выступает розмариновая кислота, идентифицированная спектрофотометрически при длине волны 318 нм (рис. 3). Данный полифенол обладает высокой антиоксидантной активностью и подавляет механизмы воспаления. В комбинации с лоперамидом это создает условия не только для остановки диареи, но и для регенерации слизистой оболочки кишечника путем регуляции иммунного ответа.

Экстракт мякоти лонгана *Dimocarpus longan*, содержащий галловую кислоту, с максимумом поглощения при длине волны 296 нм (рис. 3). Проантоцианидины и биоактивные полисахариды, способствует повышению общей резистентности организма, поддержке энергетический обмен клеток кишечника и оказывает мягкое иммуномодулирующее действие, что особенно значимо при хронических расстройствах желудочно-кишечного тракта.

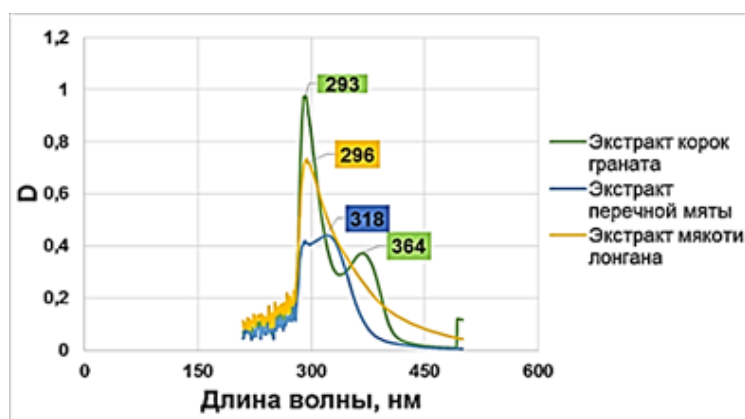


Рис. 3. УФ-спектры использованных водных растительных экстрактов

Дополнительное введение мезопористого активированного угля, синтезированного в НИИ физико-химических проблем БГУ, обеспечило тройной терапевтический эффект. Структурный анализ подтвердил наличие развитой системы микро- и мезопор, обуславливающей высокую сорбционную емкость в отношении токсинов, бактериальных клеток и газов. Являясь эффективным энтеросорбентом, уголь не абсорбируется в системный кровоток и выводится из организма в неизменном виде, обеспечивая детоксикацию кишечника без дополнительной нагрузки на организм.

**Ородиспергируемые пленки-полоски с антигистаминными препаратами.** Диметиндена малеат, входящий в состав препарата «Фенистил Нью» (капли для приёма внутрь, 0,1% раствор), характеризуется системной биодоступностью ~70%, началом действия через 30 минут и достижением максимальной плазменной концентрации через 2 ч после перорального приёма. С учётом этих параметров была обоснована целесообразность перехода к твёрдой быстрорастворимой в полости рта форме. Одна плёнка-полоска размером 2×4 см эквивалентна разовой дозе в 30 капель исходного препарата.

Релиз действующего вещества из экспериментальных плёнок оценивали *in vitro* методом ИК-спектроскопии (рис. 4).

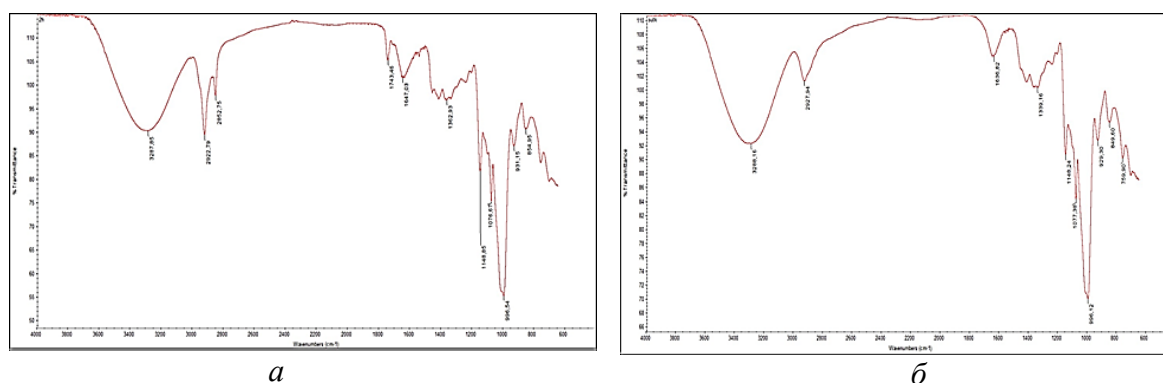


Рис. 4. ИК-спектр бислойной плёнки, содержащей диметиндена малеат, после выдерживания в фосфатном буфере:  
 а — в течение 2-х часов; б — в течение 24-х часов

Анализ спектральных характеристик позволил идентифицировать характеристическую полосу поглощения диметиндена малеата при  $1743\text{ см}^{-1}$ , соответствующую валентным колебаниям карбонильной группы. Наличие данной полосы в спектрах плёнок, полученных как из водных растворов, так и из растворов на основе яблочного сока, подтверждает сохранение химической структуры активного компонента в процессе формования. Исследования кинетики высвобождения в фосфатном буфере (рис. 4 а, б) продемонстрировали стабильность спектральных характеристик в течение 24 ч, что свидетельствует о контролируемом профиле релиза и отсутствии деградации вещества в модельной среде.

**Ородиспергируемые пленки-полоски с бронходилатирующими препаратами.** Фармакокинетический анализ подтвердил, что трансмукозальный путь введения повышает эффективность всасывания фенотерола минимум в 1,87 раза. Объем  $2,5\text{ см}^3$  препарата, введенный в состав пленки, обеспечивает эффект, сопоставимый с  $1\text{ см}^3$  ингаляционного раствора, что подтверждено расчетами для ипратропия бромиды. Стандартизирована разовая доза в пленке размером  $4\times 4\text{ см}$ . Для маскировки выраженной горечи разработан многокомпонентный вкусовой профиль на основе растительных агентов и подсластителей, не искажающий фармакологических свойств.

Разработанная форма лишена недостатков традиционных ингаляционных методов: не требует специализированного оборудования, электроэнергии и воды. Предварительные испытания показали сопоставимую с ингаляторами скорость наступления эффекта при купировании приступов астмы, при этом отмечен пролонгированный эффект благодаря контролируемому высвобождению веществ из полимерной матрицы.

**Вывод.** В работе показана технологическая целесообразность создания ородиспергируемых плёнок на основе природных полисахаридов как универсальной платформы для трансмукозальной доставки биологически активных веществ и лекарственных средств. Разработанные композиции для четырех фармакотерапевтических групп обеспечивают быстрое высвобождение активных веществ, эффективную маскировку горького вкуса и возможность синергетического сочетания синтетических препаратов с растительными экстрактами.

*Работа выполнена в рамках ГПНИ «Междисциплинарные и синергетические исследования» («Конвергенция-2030»). НИР «Биоразлагаемые интеллектуальные наноконструктивные пленки и покрытия с иммобилизованными растительными экстрактами и наночастицами неорганической природы для увеличения срока хранения и мониторинга качества упакованных продуктов»*

### **Список литературы**

1. A Short Review on «A Novel Approach in Fast Dissolving Film & their Evaluation Studies» / P. Gupta [et al.] // International Journal of Current Research and Review. – 2022. – Vol. 14, № 18. – P. 29–34. – doi: 10.31782/IJCRR.2022.141806
2. Получение ородиспергируемых композиционных пленок, содержащих биологически активные ингредиенты — Сборник материалов международной научно-практической конференции: Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии // М. А. Гунович [и др]. – 2023. – Россия, г. Курск: ЮЗГУ, 11 октября 2023. – С. 139–142.