

N.A. Vetitutneva, L.A. Fedorova., S.G.Ubohov,  
T.V. Zakydal'ska T.N.Sliesarenko

## Implementation of written procedures and protocols in pharmacies as a constituent of the quality assurance system of medicinal products

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Development of scientific and practical principles of organization and perfection of processes of storage and medicinal products flow is one of the urgent tasks in improvement of retail sales of pharmaceutical products.

Aim. Scientific and practical substantiation of principles of design and introduction of written procedures and protocols in pharmacies for documenting medicinal products flow foreseen by the good storage and distribution practices (GSP/GDP).

Materials and methods. Bills of lading, documents, work sheets, registers kept in pharmacies were used as materials of the studies. The research was conducted by methods of direct supervision, system overview, expert evaluation.

Results. The processes of intra-pharmacy medicinal products flow as exemplified by pharmacies of Chernihiv region were investigated. Based on the requirements of the legislative and regulatory framework of the pharmaceutical sector of Ukraine in order to improve intra-pharmacy processes there were substantiated principles of design and introduction of written procedures and protocols for documenting delivery, distribution, dispatch, transportation and return of medicinal products. Documenting intra-pharmacy operations of medicinal products flow was shown to be foreseen by the good storage and distribution practices (GSP/GDP) and to be a constituent of the quality assurance system of medicinal products.

Conclusions. The principles of development and introduction of written procedures and protocols for documenting delivery, distribution, dispatch, transporting and return of medicinal products were reasoned. Documenting the above processes foreseen by the good storage and distribution practices (GSP/GDP) was proved to be an important constituent of creating medicinal products quality assurance system.

Key words: medicinal products, pharmacy, processes, procedures, records, good storage practices, quality system.

© І.О. ВЛАСЕНКО, Л.Л. ДАВТЯН, 2013

І.О. Власенко, Л.Л. Давтян

## ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРІВ У ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика

Вступ. Біополімерні плівки є новою перспективною лікарською формою. Дана форма забезпечує спрямовану доставку активних фармацевтичних інгредієнтів безпосередньо в зону ураження, що забезпечує точність дозування та високу терапевтичну ефективність. Тому розробка лікарських плівок є актуальною. Пошук допоміжних речовин, які забезпечать високу фармакологічну активність та оптимальну споживчу якість є необхідним при їх створенні.

Об'єкти. Сучасні допоміжні речовини, що використовуються у фармацевції. Застосовували загальноприйнятні дослідження електронних та паперових джерел інформації: публікації, монографії, електронні ресурси.

Результати. Представлено огляд властивостей природних, синтетичних і полусинтетичних біодеградуєчих полімерних основ для лікарських плівок. Визначено перелік необхідних допоміжних речовин з урахуванням можливості комбінації декількох полімерів у складі однієї плівки.

Ключові слова: технологія лікарських плівок, біодеградуєчі полімери, допоміжні речовини.

### ВСТУП

Лікарські плівки є однією з нових лікарських форм, що можуть забезпечувати як місцеву, так і резорбтивну дію. Лікарські плівки можна віднести до біоадгезивних систем локального введення, в яких спрямована доставка активних фармацевтичних інгредієнтів здійснюється безпосередньо в зону ураження, що забезпечує точність дозування, стабільність та високу терапевтичну ефективність [1].

Активно ведуться розробки біосумісних біодеградуєчих лікарських плівок з пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів, що призначені для лікування різноманітних уражень шкіри та слизових оболонок (здебільшого, очей, ротової порожнини, трофічних виразок та ран); серцевих, неврологічних, психічних, ендокринних хвороб, болювого синдрому тощо [2, 3]. Їх застосування має ряд переваг: відсутність необхідності видалення через певний термін, можливості застосування без допомоги медичного персоналу, низький ризик розвитку запальних та алергічних реакцій, а при їх виникненні - можливість негайного зняття плівки, при місцевому застосуванні забезпечується висока концентрація діючої речовини у місці ураження протягом тривалого часу, захист від дії чинників, що здані подразнювати тканини і сповільнювати загоєння.

Мета. Представити короткий огляд найбільш перспективних природного походження, синтетичних та напівсинтетичних полімерів, що застосовуються у якості основ для лікарських плівок, їх фізико-хімічних, технологічних властивостей, складу допоміжних речовин для кожної з них та можливості створення комбінованих плівок.

Перспективними у виготовленні пліткових покриттів є полімери рослинного та тваринного походження.

Альгинати. Альгинати калію і натрію у воді утворюють колоїдні розчини, на відміну від нерозчинної альгінової кислоти. Альгінат натрію високо гідрофільний, біосумісний і відносно економічний, забезпечує високу в'язкість структури при невеликих концентраціях, має нейтральний смак, значення рН його розчинів близькі до нейтральних. Гелі, утворені альгінатом натрію, термостійкі і мають відносну кислотостійкість [4].

Для отримання гелів із сформованою структурою оптимальна тривалість набухання альгінату натрію становить 25 хв. Для обводнення альгінату натрію рекомендується використовувати воду з температурою 18-20 °С. Підвищення температури води до 95 °С не робить впливу на в'язкість гелю, що утворюється, але призводить до збільшення енергоємності технологічного процесу і собівартості продукції. Найбільшою в'язкістю володіють альгинати, що мають середню (Alg500) і високу (Alg700) ступінь полімеризації. В'язкість гелів з Alg300 на 25-30% нижче, ніж з

Alg700. При цьому альгілати з високим ступенем полімеризації виробляють міцні гелі, стійкі до нагрівання. У той час як альгілати з низьким ступенем полімеризації забезпечують отримання нетривких гелів, які мають меншу стійкість до нагрівання і мають високу тенденцією до водовіддачі [5].

Крім того, альгінат натрію володіє широким спектром лікувально-профілактичних властивостей, що обумовлює його широке застосування в медицині і біотехнології.

Колаген - основний білок у складі людського тіла. Перевагою колагену та отриманих на його основі колагенових матеріалів для медицини є відсутність токсичних і канцерогенних властивостей, слабка антигенність, висока механічна міцність і стійкість до тканинних ферментів, регульована швидкістю лізису в організмі, здатність утворювати комплекси з біологічно активними речовинами, стимуляція регенерації власних тканин організму. Колаген є розчинним полімером і піддається в живому організмі резорбції, терміни якої можна регулювати в широких межах. Колаген може широко використовуватися в поєднаннях з різними ліками.

Розчин колагену звичайно готують, використовуючи мономерний людський або бичачий колаген при концентрації від 20 мг/мл або вище, розчинений у кислому середовищі (наприклад, при додаванні оцтової кислоти). Можуть використовувати і розчини з меншою концентрацією колагену 1-10 мг/мл, які потім загущуються відомими способами, наприклад, діалізом, до необхідної концентрації. Процес плівкоутворення залежить від параметрів вихідного розчину колагену. Технологічно він легко здійснимий. При сушінні на повітрі композитних складів в умовах, що виключають денатурацію колагену (температура не повинна бути вище 30 °С), можна отримувати щільні, прозорі, досить еластичні, завдяки додаванню пластифікатора, плівки. Товщина їх залежить, головним чином, від концентрації розчину колагену і товщини налитого в кювети шару. У процесі сушіння в міру віддалення розчинника підвищується концентрація біополімеру, посилюється взаємне тяжіння його молекул і молекул лікарської речовини і в результаті утворюється зовні монолітна щільна плівка [6].

Нативний триспіральний колаген в розчині сам є формоутворювачем і не вимагає введення до складу додаткового гелеутворюючого компонента, який робить важчою і обтяжує композицію. При нанесенні колагенового гелю на шкіру утворюється найтонша плівка, яка сприяє накопиченню вологи в тканинах.

Натрій - карбоксиметилцелюлоза (NaКМЦ). Na-КМЦ розчиняється у холодній і гарячій воді, 50% етанолі. Утворює високов'язкі водні розчини. Na-КМЦ є значно більш стійкою до впливу мікроорганізмів, ніж інші високомолекулярні вуглеводні. Гелі Na-КМЦ сумісні зі значною кількістю консервантів [7, 8].

Плівки з Na-КМЦ виготовляють при концентрації полімеру в розчині 2-7%. Розчинником може бути дистильована вода або суміш ізопропанолу і води у співвідношенні 1:4. [9, 10] Додають пластифікатори: гліцерин – у концентрації до 30%, поліетиленгліколь (ПЕГ) – 1-1,5% [11, 12]. Комбінують з желатином, водорозчинними ефірами целюлози, крохмалем, гліцерином, деякими гліколями та їх похідними [2, 13].

Етилцелюлоза. Весь комплекс фізико-механічних властивостей етилцелюлози визначається числом заміщених в одній елементарній ланці груп ОН, тобто, ступенем заміщення (СЗ). Розчинність етилцелюлози також визначається ступенем заміщення і при СЗ > 2,4 вона розчиняється у більшості органічних розчинників (бензол, толуол, етилацетат, бутанол, суміш бензол-етанол та ін.), не розчиняється у воді, продуктах переробки нафти (наприклад, в бензині і гексані). Етилцелюлоза стійка до дії концентрованих розчинів лугів і розведених мінеральних кислот. В концентрованих розчинах кислот етилцелюлоза деполімеризується протягом кількох діб. Етилцелюлоза сумісна з більшістю пластифікаторів [14].

Плівки з етилцелюлози при виготовленні дво- та тришарових плівок використовують у якості бар'єрних мембран, що регулюють швидкість вивільнення. Для виливання плівок готують розчини у хлороформі, ацетоні, суміші ацетону і ізопропілового спирту при концентрації 3-5% з додаванням пластифікаторів – дибутилфталату у концентрації 5-25% або ПЕГ – до 30 % [15, 16].

Гідроксietилцелюлоза. Є легкорозчинною у холодній воді речовиною. Також розчиняється у сумішах етанол: вода, мурашиній кислоті, етиленхлоргідрині, диметилсульфоксиді, диметилформаміді і всіх розчинниках целюлози.

У водних розчинах сумісна з хлоридами, нітратами, карбонатами, більшістю поверхнево активних речовин, полярними органічними розчинниками, іншими водорозчинними синтетичними і природними полімерами, гірше - з сульфатами і фосфатами лужних і лужноземельних металів і амонію. Водні розчини є стабільними у широкому діапазоні рН (2-12); відносно стійкими до ферментативного гідролізу (стерилізують їх термічними методами) [17].

Здатна утворювати плівки при концентрації 1,5-5% [18, 19]. Комбінують у складі основи для плівок з NaКМЦ [19], як пластифікатор використовують ПЕГ у концентрації до 7,5 % [20].

Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза, ГПМЦ). Хоча полімер не є токсичним, він є вибухонебезпечним і здатен бурхливо реагувати з окислювачами.

Процес утворення гелю з розчину є залежним від температури. При нагріванні розчину до критичної температури утворюється нетекуча гнучка маса. Значення критичної температури залежить від концентрації полімеру у розчині і відсоткового вмісту метоксигруп у молекулі ГПМЦ. При збільшенні відсоткового вмісту метоксигруп критична температура знижується і отримана маса є більш в'язкою і менш гнучкою [21].

Плівки готують при концентрації 3-4% у водних розчинах [22]. Як пластифікатор додають гліцерин у концентрації до 40% , ПЕГ – 0,5-1 % [16]. Для отримання плівки з гідрофобними властивостями, використовують 0,75 % розчин полімеру у дихлорметані [23].

Комбінують їх з натрію альгінатом, хітозаном, поліакриламідом, карбополом, метилцелюлозою, етилцелюлозою [15, 16, 23].

Полівініловий спирт (ПВС). Плівки з ПВС застосовуються для лікування гнійних ран, при додаванні йоду, диоксину та катанолу набувають антисептичних властивостей. Розчинний у воді, стабільний при поєднанні з оліями, розведеними

лугами та кислотами. Склад плівок комбінують з полівінілпіролідом, крохмалем [24]. Як пластифікатор застосовують гліцерин або ПЕГ у концентрації до 4,5% [25].

Розроблені одно- та двошарові лікарські плівки для застосування у стоматології [1, 2].

Полі (молочно-гліколева) кислота, ПМГК. ПМГК – кополімер молочної та гліколевої кислот, дозволений для застосування FDA з огляду на те, що він здатен до біодеградації і є сумісним з тканинами організму людини. Ко-полімер є розчинним у багатьох рідинах, у тому числі хлоровмісних розчинниках, тетрагідрофурані, ацетоні і етилацетаті.

Час деградації полімеру залежить від співвідношення залишків гліколевої та молочної кислот у його складі. Доведена можливість створення плівок, біодеградація яких відбувається більше ніж за 2 місяці [26].

На сьогоднішній день, ПМГК за кордоном вважається своєрідною «стандартною» основою для лікарських плівок, властивості нових плівкоутворюючих матеріалів (у тому числі, токсичність та прозапальну активність) порівнюють саме з цим полімером [27, 28].

Концентрація ПМГК у розчині для утворення плівки зазвичай не перевищує 12,5% [29, 30].

### ВИСНОВОК

У огляді представлені фізико-хімічні та технологічні властивості найбільш перспективних, з нашої точки зору, основ для лікарських плівок; можливості поєднання у складі плівок кількох полімерів; склад допоміжних речовин для кожної з основ.

### Література

1. Опарин С.В., Чemezov С.А., Фурин В.А. и др. Применение лекарственных желатиновых пленок в ЛОР-практике, стоматологии для лечения пародонтоза. Фундаментальные вопросы фармакологии. М. 2003.,

2. Пат. на корисну модель 35103 Україна, А 61 К 31/00. Багатошарова стоматологічна лікувальна плівка. Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Власенко І.О., Тарасенко В.О., Коритнюк О.Я. №u2008 06487; заявл. 14.05.08; опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16.

3. Власенко І. О. Дослідження фізико-хімічних показників технологічної якості м'яких лікарських засобів для стоматології. Запорізький мед. журн. 2008, 3: 131 – 134.

4. Оберюхина И. А., Боголицын К. Г., Попова Н. Р., Парфенова Л. Н. Применение метода лазерной корреляционной спектроскопии в исследовании гидродинамических свойств разбавленных растворов альгината натрия. Материалы II Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ». Казань. 2002: 104-105.

5. Яковлева Т. П., Филимонова Е. Ю. Использование альгината натрия в качестве загустителя при производстве плодово-ягодного десерта «Облепиха». Сборник статей и докл. тринадцатой научно-практ. конф. «Современные проблемы техники и технологии пищевых производств». Барнаул. Алт. гос. ун-т им. И. И. Ползунова. 2010: 78-82.

6. Режим доступу: <http://www.collagen.su/archives/1276>

7. Boddupalli V.M., Mohammed Z.N.K., Nath R.A. et al. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. 2010, 1 (4): 381–387.

8. Mansour H.M., Sohn M., Al-Ghananeem A. et al. Materials for Pharmaceutical Dosage Forms: Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010, 11(9): 3298–3322.
9. Sassi A.B., Cost M.R., Cole A.L. et al. Formulation Development of Retrocyclin 1 Analog RC-101 as an Anti-HIV Vaginal Microbicide Product. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011, 55 (5): 2282–2289.
10. Sahni J., Raj S., Ahmad F.J. et al. Design and in vitro characterization of buccoadhesive drug delivery system of insulin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, 70 (1): 61-65.
11. Nussinovitch A., Gal A., Padula C. et al. Physical Characterization of a New Skin Bioadhesive Fil. *AAPS PharmSciTech*. 2008, 9 (2): 458–463.
12. Roza J.I., Zarow A., Zhou B. et al. Complementary near-infrared and Raman chemical imaging of pharmaceutical thin films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011, 100 (11): 4888-4895.
13. Tongdeesoontorn W., Mauer L. J., Wongruong S. et al. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. *Chemistry Central Journal*. 2011, 5 (6): 347-352.
14. Aburahma M.H., Mahmoud A.A. Biodegradable ocular inserts for sustained delivery of brimonidine tartarate: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2011, 12 (4): 1335-1347.
15. Patel D.P., Setty C.M., Mistry G.N. et al. Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation. *AAPS PharmSciTech*. 2009, 10 (2): 437-442.
16. Singh V., Bushetti S.S., Raju S.A. Polymeric ocular hydrogels and ophthalmic inserts for controlled release of timolol maleate. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2011, 3 (2): 280-285.
17. Ferrero C, Massuelle D, Doelker E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis. *Journal of Controlled Release*. 2010, 141 (2): 223-233.
18. El-Setouhy D.A., Abd El-Malak N.S. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech*. 2010, 11 (3): 1018-1025.
19. Semalty A., Semalty M., Nautiyal U. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of enalapril maleate. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, 72 (5): 571-575.
20. Shaikh R., Singh T.R.R., Garland M.J. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2011, 3 (1): 89–100.
21. Piao Z., Lee K., Kim D. et al. Comparison of Release-Controlling Efficiency of Polymeric Coating Materials Using Matrix-type Casted Films and Diffusion-Controlled Coated Tablet. *AAPS PharmSciTech*. 2010, 11 (2): 630–636.
22. Luppi B., Bigucci F., Baldini M. et al. Hydroxypropylmethylcellulose films for prolonged delivery of the antipsychotic drug chlorpromazine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010, 62 (3): 305-309.
23. Juliano C., Cossu M., Pigozzi P. et al. Preparation, in vitro characterization and preliminary in vivo evaluation of buccal polymeric films containing chlorhexidine. *AAPS PharmSciTech*. 2008, 9 (4): 1153-1158.

24. Muschert S., Siepmann F., Leclercq B. et al. Dynamic and static curing of ethylcellulose:PVA-PEG graft copolymer film coatings. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011, 78 (3): 455-461.

25. El-Meshad A.N., El Hagrasy A.S. Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2011, 12 (4): 1384-1392.

26. Makadia H.K., Steven J. Siegel S.J. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers (Basel)*. 2011, 3 (3): 1377-1397.

27. Belgamwar V.S., Surana S.J. Design and development of oral mucoadhesive multiparticulate system containing atenolol: in vitro-in vivo characterization. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 2010, 58 (9): 1168-1175.

28. Kesavan K., Nath G., Pandit J.K. Preparation and in vitro antibacterial evaluation of gatifloxacin mucoadhesive gellan system. *Daru*. 2010, 18 (4): 237-246.

29. Houchin M.L., Neuenswander S.A., Topp E.M. Effect of excipients on PLGA film degradation and the stability of an incorporated peptide. *Journal of Controlled Release*. 2007, 117 (3): 413-420.

30. Pang J., Luan Y., Li F. et al. Ibuprofen-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) films for controlled drug release. *International Journal of Nanomedicine*. 2011, 6: 659-665.

И.О. Власенко, Л.Л. Давтян

## Применение полимеров в технологии лекарственных пленок

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика

Вступление. Биополимерные пленки являются новой перспективной лекарственной формой. Данная форма обеспечивает целенаправленную доставку активных фармацевтических ингредиентов непосредственно в зону поражения, что гарантирует точность дозирования и высокую терапевтическую эффективность. Поэтому разработка лекарственных пленок является актуальной. Поиск вспомогательных веществ, которые обеспечат высокую фармакологическую активность и оптимальные потребительские качества пленок необходим при их создании.

Объекты. Современные вспомогательные вещества, используемые в фармации. Использовали общепринятые исследования электронных и бумажных источников информации: публикации, монографии, электронные ресурсы.

Результаты. Представлен обзор свойств природных, синтетических и полу-синтетических биodeградирующих полимерных основ для лекарственных пленок. Составлен перечень необходимых вспомогательных веществ с учетом возможности комбинирования нескольких полимеров в составе одной пленки.

Ключевые слова: технология лекарственных пленок, биodeградирующие полимеры, вспомогательные вещества.

## Application of polymers in medicinal films production

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Biopolymer films are a promising new drug form. This form provides targeted delivery of active pharmaceutical ingredients directly into the injury-bearing area, which ensures the accuracy of dosing and high therapeutic efficacy. Therefore, the development of medicinal films is relevant. Search for excipients which will provide high pharmacological activity and optimum consumer quality of the films is needed to create them.

Objects. Study were modern auxiliary substances used in pharmacy. Electronic and paper literature was used.

Results. The review represents properties of natural, synthetical and semisynthetical biodegradable polymers for medicinal films production. The list of excipients was represented given the possibility of combining several polymers in a composition of the medicinal film.

Key words: medicinal films production, biodegradable polymers, excipients.

© Н.І. Гудзь, 2013

Н.І. Гудзь

## ОБҐРУНТУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТА ЇХ КРИТЕРІЇВ ПРИЙНЯТНОСТІ ДЛЯ РОЗЧИНІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

Вступ. Актуальність даних досліджень обумовлена недостатньою кількістю розчинів для перитонеального діалізу (ПД) вітчизняного виробництва, що пояснюється відсутністю методології фармацевтичної розробки розчинів для діалізої терапії. Обґрунтування показників якості та критеріїв їх прийнятності є однією зі складових розділу 3.2.P.5 «Контроль лікарського препарату» реєстраційного досьє у форматі загального технічного документу.

Мета. Обґрунтування показників якості та критеріїв прийнятності для організації вітчизняного промислового виробництва розчинів для ПД.

Матеріали та методи. Для виконання даної роботи використовувалися наступні методи досліджень: бібліосемантичний, порівняльний, розрахунковий, статистичні методи, хімічний, потенціометричний, спектрофотометричний.

Результати. Розроблено та обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для розчинів для ПД (опис, ідентифікація, прозорість, ступінь забарвлення, рН, об'єм, що витгається, бактеріальні ендотоксини або пірогени, стерильність, вміст алюмінію та 5-гідроксиметилфурфуролу, невидимі частки, кількісний вміст компонентів, осмолярність), запропонована методика ідентифікація іонів кальцію за допомогою амонію оксалату.

Висновки. На основі проведених досліджень було розроблено та обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для розчинів для ПД, запропонована методика ідентифікація іонів кальцію. У статті обговорюється питання введення у специфікацію