

Разработка методики определения паропроницаемости для пленкообразующих аэродисперсных систем

М. М. Шумкова✉, М. В. Помыткина, А. А. Ананян, Г. Пуя, М. М. Агабальян, Е. О. Бахрушина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Шумкова Марина Михайловна. E-mail: shumkovamm@gmail.com

ORCID: М. М. Шумкова – <https://orcid.org/0000-0002-4448-2588>;
М. В. Помыткина – <https://orcid.org/0000-0002-6380-1302>;
А. А. Ананян – <https://orcid.org/0009-0008-3418-5003>;
Г. Пуя – <https://orcid.org/0009-0009-6112-7420>;
М. М. Агабальян – <https://orcid.org/0009-0004-6988-6222>;
Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>.

Статья поступила: 28.02.2024

Статья принята в печать: 25.02.2025

Статья опубликована: 28.02.2025

Резюме

Введение. Пленкообразующие аэродисперсные системы (ПАС) являются лекарственными формами, образующими *in situ* пленку при распылении. Одной из ключевых особенностей ПАС является частичная паропроницаемость – частный случай окклюзии. Для оценки паропроницаемости данных систем используются различные методики определения фактора окклюзии, однако на данный момент в исследованиях описаны разрозненные подходы, что не позволяет гармонизировать результаты исследований и описать оптимумы для данного параметра.

Цель. Разработка методики определения паропроницаемости ПАС, измерение фактора окклюзии, а также изучение наиболее значимых факторов, влияющих на точность определения данной характеристики.

Материалы и методы. Определение паропроницаемости проводилось с использованием специальной установки, представляющей собой ячейку с водой с закрепленной над ней мембраной, на которую наносился модельный состав ПАС. В качестве ячеек использовались мерные цилиндры объемом 25 мл (Россия) или пенициллиновые флаконы объемом 10 мл с гладким горлом (Россия), в качестве мембран для нанесения ПАС – мембраны для стерилизующей фильтрации (нейлон, ЭПМ.К, ООО НПП «Технофильтр», Россия) и Sartopure® PP3 (полипропилен, Sartorius Stedim Biotech, Германия), диализный мешок MEMBRA-CEL® (ацетат целлюлозы, Viskase Companies, Inc., США). В качестве герметиков, используемых для изолирования воздушных потоков вокруг мембраны, – Parafilm M, C-силикон ZetaPlus L Intro Kit (Zhermack, Польша, Италия), стержневой термоклей Master Hand (Union Source Co., Ltd., Китай), УФ-отверждаемый материал «УНИРЕСТ» (ООО «СтомаДент», Россия). Сравнительный анализ материалов и методов проводился на модельном образце ПАС, содержащем 0,5 % (м/о) Kollicoat® MAE 100P (BASF, Германия), 3 % (м/о) Soluplus® (BASF, Германия), 2 % (м/о) Kollisolv® PEG-400 (BASF, Германия), 70%-й спирт этиловый (СОО «Ферейн», Беларусь).

Результаты и обсуждение. Комбинация Parafilm M и герметиков показала высокую эффективность герметизации. Для синтетических мембран окклюзионный фактор варьировался в зависимости от типа мембраны от $9,35 \pm 3,58$ до $16,86 \pm 6,09$, что отражает низкую или среднюю степень окклюзии модельного состава ПАС и согласуется с опубликованными данными.

Закключение. В ходе исследования удалось разработать оптимизированную методику определения паропроницаемости для ПАС. Было отмечено, что необходим рационализированный подбор мембран, учет вероятности абсорбции влаги мембранами, способ герметизации и калибровки ячейки, уровни температуры и влажности, давление пара.

Ключевые слова: окклюзия, окклюзия пленок, паропроницаемость, пленкообразующий спрей, пленкообразующие аэродисперсные системы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. О. Бахрушина – руководство исследованием, редакционные замечания, утверждение текста статьи к публикации. М. М. Шумкова, А. А. Ананян, М. В. Помыткина – разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, редактирование текста статьи. М. М. Шумкова, М. В. Помыткина – написание текста статьи. М. М. Агабальян, Г. Пуя – выполнение экспериментальной части исследования.

Благодарность. Благодарим Е. Новожилову и Д. Белоусова за комментарии по улучшению статьи, Silgan Dispersing Systems Hemer, Sartorius, ООО НПП «Технофильтр» за предоставление спреев и мембран.

Для цитирования: Шумкова М. М., Помыткина М. В., Анanian А. А., Пуя Г., Агабян М. М., Бахрушина Е. О. Разработка методики определения паропроницаемости для пленкообразующих аэродисперсных систем. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):181–192. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1773>

Development of water vapor permeability determination methodology for spray film-forming systems

Marina M. Shumkova✉, Maria V. Pomytkina, Arsen A. Ananian, Ghazaleh Pouya, Margarita M. Agabalyan, Elena O. Bakhrushina

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Marina M. Shumkova. **E-mail:** shumkovamm@gmail.com

ORCID: Marina M. Shumkova – <https://orcid.org/0000-0002-4448-2588>;
Maria V. Pomytkina – <https://orcid.org/0000-0002-6380-1302>;
Arsen A. Ananian – <https://orcid.org/0009-0008-3418-5003>;
Ghazaleh Pouya – <https://orcid.org/0009-0009-6112-7420>;
Margarita M. Agabalyan – <https://orcid.org/0009-0004-6988-6222>;
Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>.

Received: 28.02.2024

Accepted: 25.02.2025

Published: 28.02.2025

Abstract

Introduction. Spray film-forming systems (SFFSs) are dosage forms that form an *in situ* film when sprayed. One of the key features of SFFSs is partial vapor permeability, a special case of occlusion. Various methods assess vapor permeability by determining the occlusion factor, but disparate approaches in studies prevent harmonizing results and identifying optimal parameters.

Aim. Development of a methodology for determining the vapor permeability of spray film-forming systems, measuring the occlusion factor and studying the most significant factors affecting the accuracy of determining this characteristic.

Materials and methods. Determination of vapor permeability was carried out using a special setup, consisting of a cell with water and a membrane fixed over it, on which the model composition was applied. Measurement cylinders of 25 ml (Russia) or penicillin vials with a smooth neck of 10 ml (Russia), membranes for filtration and dialysis (nylon, EPM.K, LLC RME "Technofilter", Russia), dialysis bags MEMBRA-CEL® (cellulose acetate, Viskase Companies, Inc., USA) and Sartopure® PP3 (polypropylene, Sartorius Stedim Biotech, Germany) were used. As sealants to isolate airflow around the membrane Parafilm M, C-silicone ZetaPlus L Intro Kit (Zhermack, Poland, Italy), hotmelt adhesive Master Hand (Union Source Co., Ltd., China), UV-curable material "UNIREST" (LLC "StomaDent", Russia) were used. Comparative analysis of materials was carried out on a model composition containing 0.5 % (m/o) Kollicoat® MAE 100P (BASF, Germany), 3 % (m/o) Soluplus® (BASF, Germany), 2 % (m/o) Kollisolv® PEG-400 (BASF, Germany), 70 % ethyl alcohol (SOJSC "Ferein", Belarus).

Results and discussion. The combination of Parafilm M and the presented sealants showed high performance. Synthetic membrane occlusion factor for the model substance varied depending on the membrane type from 9.35 ± 3.58 to 16.86 ± 6.09 , reflecting low-medium degree of occlusion.

Conclusion. In this study optimized techniques for determining the vapor permeability for SFFS were developed. It was observed that rationalized membrane selection, consideration of the probability of moisture absorption by the membranes, method of sealing and cell calibrations, temperature and humidity levels, and vapor pressure were necessary.

Keywords: occlusion potential, film occlusion, water-vapor permeability, film-forming spray, film-forming systems

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena O. Bakhrushina – research supervision, editorial comments, approval of the text of the article for publication. Marina M. Shumkova, Arsen A. Ananian, Maria V. Pomytkina – development of the research design, evaluation of the research results, editing of the text of the article. Marina M. Shumkova, Maria V. Pomytkina – writing the text of the article. Margarita M. Agabalyan, Ghazaleh Pouya – fulfillment of the experimental part of the study.

Acknowledgment. We thank E. Novozhilova and D. Belousov for comments on improving the article, Silgan Dispersing Systems Hemer, Sartorius, LLC RME "Technofilter" for providing sprays and membranes.

For citation: Shumkova M. M., Pomytkina M. V., Ananian A. A., Pouya G., Agabalyan M. M., Bakhrushina E. O. Development of water vapor permeability determination methodology for spray film-forming systems. *Drug development & registration*. 2025;14(1):181–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1773>

ВВЕДЕНИЕ

Пленкообразующие аэродисперсные системы (ПАС) представляют собой инновационный метод доставки лекарственных веществ (ЛВ), при котором частицы твердых фармацевтических агентов в составе растворов или суспензий распыляются наружно или местно и формируют так называемую лекарственную пленку.

Одной из ключевых характеристик ПАС является окклюзия, в основе которой лежит покрытие кожи материалами, предотвращающими попадание влаги, воздуха, внешних раздражителей и патогенов на поверхность кожи [1]. Создавая барьер на поверхности раны, ПАС могут обеспечивать оптимальную влажность и защищать рану от внешних загрязнений. Тест на окклюзию позволяет оценить способность ПАС поддерживать влажность и создавать подходящую среду для заживления ран или терапии кожных заболеваний [2, 3]. Также в современных исследованиях подчеркивается влияние и значимость окклюзии для усиления проницаемости кожного барьера для активных фармацевтических субстанций, что играет немаловажную роль в трансдермальной доставке компонентов лекарственных средств. Данный механизм усиления проницаемости связан с набуханием корнеоцитов, вызванным задержкой воды, и разрушением корнеодесмосомальных связей, что приводит к усилению проницаемости и позволяет уменьшить количество активаторов всасывания в составе лекарственной формы [4].

Однако большинство исследователей, изучающих свойства и параметры ПАС, проводят оценку параметра окклюзии при помощи нестандартизированных методик, поскольку стандартизованные методы используют пленку, полученную методом выливания или экструзии [5], что нерелевантно для пленок, полученных методом распыления, ввиду различий в морфологии пленок [6–9]. При построении дизайна исследования по анализу паропроницаемости остается открытым множество вопросов. Так, например, при распылении ПАС образуются довольно тонкие пленки, которые трудно отделить от субстрата или закрепить на стандартизированных приборах для определения параметра окклюзии, значительно разнятся условия экспериментов, а также используемые методы. В то же время прежние нормативные документы более не используются, а малообоснованные и нестандартизованные вариации подходов к исследованию окклюзии множатся [1, 7, 9]. В результате не представляется возможным гармонизировать результаты исследований и описать оптимумы для данного параметра, что является серьезным препятствием в процессе фармацевтической разработки ПАС.

Таким образом, **целью данного исследования** является подбор оптимальных материалов, параметров и методов измерения окклюзии ПАС, то есть

разработка методики определения паропроницаемости и измерение наиболее доступного из численных параметров – фактора окклюзии, а также изучение наиболее значимых факторов, влияющих на точность определения данной характеристики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа различных методик исследования паропроницаемости использовался модельный состав (МС) пленкообразующего спрея, содержащий 0,5 % (м/о) Kollicoat® MAE 100P (BASF, Германия), 3 % (м/о) Soluplus® (BASF, Германия), 2 % (м/о) Kollisolv® PEG-400 (BASF, Германия), 70%-й спирт этиловый (СООАО «Ферейн», Беларусь). Технология изготовления заключалась в последовательном смешении компонентов в течение 60 мин без нагревания с использованием магнитной мешалки C-MAG HS 10 digital (IKA, Германия) при температуре 22 °С. Раствором наполняли спрей Mark II™ Pump (Silgan Dispersing Systems Hemer GmbH, Германия) на 0,15 мл с насадкой «throat short».

Целевая установка (рисунок 1) для проведения эксперимента по определению паропроницаемости состояла из следующих элементов:

- ✓ Мембраны – материала, служащего подложкой (или матрицей), на поверхность которого наносят модельный состав.
- ✓ Модельного состава – пленкообразующей аэродисперсной системы, находящейся в форме спрея, 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 использовался суховоздушный шкаф FED 53 (BINDER, Германия), нагретый до

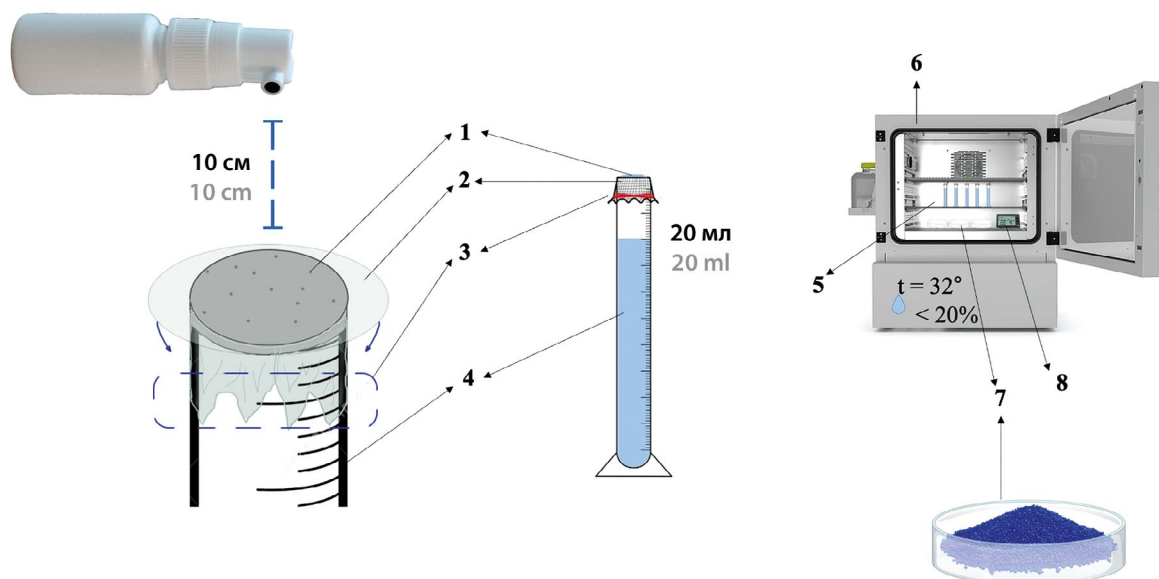


Рисунок 1. Целевая установка для проведения эксперимента по определению паропроницаемости.

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

Figure 1. Target construction for the experiment on vapor permeability determination.

1 – model composition; 2 – membrane; 3 – sealing material; 4 – cell; 5 – prepared cell; 6 – chamber; 7 – silica gel for drying the chamber; 8 – thermohygrometer

температуры 32 °С. Дно камеры наполняли осушенным силикагелем, влажность поддерживалась на уровне ниже 20 % и контролировалась с помощью термогигрометра RGK TH-10 (RGK, Россия).

Анализ материалов для герметизации

Для анализа материалов для герметизации использовали флаконы пенициллиновые объемом 10 мл с гладким горлом (рисунок 2). 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 / пломбировочный 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 воз-



Рисунок 2. Флакон, используемый для анализа герметизирующих материалов

Figure 2. Vial used to analyze sealant materials

душные 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).

Анализ мембран для ПАС

В качестве мембран для нанесения МС использовались: мембрана для стерилизующей фильтрации (нейлон, ЭПМ.К, ООО НПП «Технофильтр», Россия),

Таблица 1. Характеристика используемых мембран

Table 1. Characterisation of the membranes used

Мембрана Membrane	Материал Material	Размер пор (мкм или кДа) Pore size (µm or kDa)	Использование с неводными растворителями Compatibility with non-aqueous solvents	Ранее использовали для <i>in-vitro</i> -тестов ПАС Previously used for <i>in vitro</i> testing of SFFS	Ссылки References
PA	Полиамид Polyamide	0,45	+	+	[10]
PP	Полипропилен Polypropylene	0,45	+	+	[11]
M-Cel	Регенерированная целлюлоза Regenerated cellulose	12–14	+	–	*

Примечание. PA – MMK-0,45-142; PP – Sartopure PP3; M-Cel – диализный мешок MEMBRA-CEL®.

* MEMBRA-CEL® dialysis membranes. Available at: <https://www.viskase.com/products/applied-technologies/membra-cel/> Accessed: 28.02.2024.

Note. PA – MMK-0,45-142; PP – Sartopure PP3; M-Cel – MEMBRA-CEL® dialysis bag.

* MEMBRA-CEL® dialysis membranes. Available at: <https://www.viskase.com/products/applied-technologies/membra-cel/> Accessed: 28.02.2024.

диализный мешок MEMBRA-CEL® с диаметром пор 12–14 кДа (ацетат целлюлозы, Viskase® Companies, Inc., США), Sartopure PP3 с размером пор 0,45 мкм (полипропилен, Sartorius Stedim Biotech, Германия) (таблица 1).

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 100х, 40х и 10х в зависимости от особенностей мембраны (толщины и морфологии). Производилась оценка целостности мембран во избежание повреждения растворителем и натяжением при высыхании пленки, а также для оценки равномерности распределения пленки.

Мерные цилиндры наполняли 20 мл воды очищенной. На пять видов мембран наносили модельный состав; контроль осуществлялся в виде мембран без нанесенного МС. Все эксперименты были проведены в трех повторностях. Мембраны закреплялись на мерных цилиндрах, края герметизировали, как описано ранее, с помощью пломбировочного материала УФ-отверждения «УНИРЕСТ» с отверждением 2 мин (ООО «СтомаДент», Россия) и Para-film M (метод, изображенный на рисунке 2). Через 30 мин взвешивалась масса установки. Взвешивание также производилось в контрольных точках: 0, 24 и 48 ч (аналогично тому, как это производилось при анализе средств для герметизации). Для взвешивания использовали аналитические весы METTLER TOLEDO ME104 первого класса точности (METTLER TOLEDO, Швейцария). Мембраны использовали без дополнительной пробоподготовки.

Обработка результатов

Для выбора формулы расчета окклюзии используют оценку скорости передачи водяного пара (Water-Vapor Transmission Rate), проницаемости поверхности для водяного пара (Water-Vapor Permeance), проницаемости для водяного пара (Water-Vapor Permeability) и оценку фактора окклюзии (Occlusion Factor). Для определения первых трех показателей используется площадь поверхности пленки и ее толщина, что представляется затруднительным в случае использования мембран ввиду их пористой структуры, в связи с чем их использование для анализа ПАС не распространено¹ [11].

Фактор окклюзии (Occlusion Factor) относится к способности материала или состава блокировать испарение влаги с поверхности кожи.

В данном исследовании паропроницаемость ПАС изучалась по величине фактора окклюзии [12]:

$$F(\%) = 100 \cdot \left[\frac{A - B}{A} \right],$$

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 ± стандартное отклонение (SD)». Для анализа данных был использован Python (v. 3.8), библиотеки pandas и seaborn.

¹ MEMBRA-CEL® dialysis membranes. Available at: <https://www.viskase.com/products/applied-technologies/membra-cel/> Accessed: 28.02.2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За последние десятилетия анализ паропроницаемости пленкообразующих аэродисперсных систем проводился с помощью нестандартизированной методики, которая использовалась в различных вариациях [2, 7–11]. В исследованиях не приведены обоснования выбора тех или иных мембран для нанесения пленки, а также отсутствуют описания методов герметизации мембран, необходимых для изоляции просвета ячейки, на которую они наносятся [7, 9]. Как правило используются модифицированные методики ASTM E96 «Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials» от Американской ассоциации испытаний и материалов (American Society for Testing and Materials, ASTM International). Основная причина подбора мембран для распыления – невозможность отделения распыляемой пленки от поверхности [11–12].

В рамках данного исследования были предложены различные ячейки, камеры и герметизирующие материалы, в том числе ранее не используемые в схожих исследованиях. Каждый из данных объектов был оценен в предварительном исследовании при подготовке вспомогательных материалов (таблица 2).

Анализ средств для герметизации

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.

Таблица 2. Оценка применимости вспомогательных материалов

Table 2. Assessment of the applicability of auxiliary materials

	Название Name	Применимость Applicability	Комментарий Comment
Ячейки Cells	Мерный цилиндр / мерный стакан Measuring cylinder / beaker	++	Стандартизованная доступная система с нанесенными мерными делениями [7, 9, 13] Standardized accessible system with marked divisions [7, 9, 13]
	Чашки Петри Petri dishes	–	Помещались в эксикатор; требуют мембран определенного размера из-за большого диаметра просвета Placed in a desiccator; require membranes of a certain size due to the large lumen diameter
	Флаконы Bottles	+	Высоко стандартизованы, но не подходят по объему для исследования, поскольку объем воды, используемый во флаконах с различными мембранами испаряется менее чем за 24 ч. Могут использоваться с более плотными материалами, чем мембраны и диализные пленки Highly standardized, but not suitable for study volume, since the volume of water used in vials with various membranes evaporates in less than 24 hours. Can be used with denser materials than membranes and dialysis films
	Стандартизованные, изготовленные в лабораторных условиях чаши в соответствии с рекомендациями нормативных документов (локальные и международные фармакопеи, ASTM E96 и др.) Standardized cups manufactured in laboratory conditions in accordance with the recommendations of regulatory documents (local and international pharmacopoeias, ASTM E96, etc.)	–	Могут быть смоделированы определенного объема по потребностям исследования и напечатаны на 3D-принтере. Дорогой метод, требующий определенных параметров 3D-принтера и используемых материалов для печати, а также стандартизации по паропроницаемости самой чаши. Путем подбора параметров печати и материалов возможно добиться высокой степени стандартизации [1] They can be modeled to a certain volume according to research needs and printed on a 3D printer. An expensive method that requires certain parameters of the 3D printer and the printing materials used, as well as standardization of the vapor permeability of the bowl itself. By selecting printing parameters and materials, it is possible to achieve a high degree of standardization [1]

Продолжение таблицы 2

	Название Name	Применимость Applicability	Комментарий Comment
Камеры Cameras	Эксикатор Desiccator	+	Высоко стандартизованы, поддерживают необходимые уровни влажности и давления пара. Низкая вместимость по количеству образцов; нестабильность системы при открывании ввиду создаваемых механических колебаний системы и смачивания мембран [1] Highly standardized, maintaining the required levels of humidity and steam pressure. Low sample capacity; instability of the system when opening due to the created mechanical vibrations of the system and wetting of the membranes [1]
	Суховоздушный шкаф Dry air cabinet	+	Стандартизованная доступная система со встроенными параметрами нагрева и термометром. Из недостатков – низкий отток влаги из системы [13] Standardized, affordable system with built-in heating parameters and thermometer. Disadvantages include low moisture outflow from the system [13]
	Открытые (комнатные) условия Open (room) conditions	+	Нестандартизованная система с относительно нестабильными термическими и гигроскопическими условиями [7, 9] Non-standardized system with relatively unstable thermal and hygroscopic conditions [7, 9]
	Изготовленная в лабораторных условиях система (установка) с постоянным мониторингом условий Laboratory-manufactured system (installation) with constant monitoring of conditions	–	Камера может быть смоделирована таким образом, чтобы непрерывно определять массу конструкций, влажность и температуру среды, а также давление пара и обеспечивать своевременную смену осушающего элемента. Необходима квалификация установки [8] The chamber can be modeled in such a way as to continuously determine the mass of structures, humidity and temperature of the environment, as well as steam pressure, including ensuring timely change of the drying element. Installation qualification required [8]
Герметизирующие материалы Sealing materials	Parafilm M	++	Материал стандартизован, хорошо изолирует мембрану по площади просвета ячейки, однако образуются незначительные складки, приводящие к образованию воздушных потоков The material is standardized, it insulates the membrane well over the lumen area of the cell, however, minor folds are formed, leading to the formation of air flows
	С-силикон C-silicone	–	Материал стандартизован, хорошо изолирует мембрану по площади просвета ячейки The material is standardized and insulates the membrane well over the cell lumen area
	Двухкомпонентный силикон Two-component silicone	–	Может быть использован со стандартизованными чашами в форме прокладок. Требуется моделирования формы для выливания. Может быть использован для систем, собранных в лабораторных условиях Can be used with standardized cup-shaped gaskets. Requires modeling of the pouring mold. Can be used for systems assembled in laboratory conditions

	Название Name	Применимость Applicability	Комментарий Comment
Герметизирующие материалы Sealing materials	Стержневой термоклей Hot melt adhesive rod	++	Материалы имеют различные составы, широко доступны, редко стандартизованы, хорошо изолируют мембрану по площади просвета ячейки, однако неудобны в использовании, плохо открепляются от стекла и пластика и повреждают менее прочные материалы при откреплении, например мембраны или Parafilm M The materials have different compositions, are widely available, are rarely standardized, well isolate the membrane over the lumen area of the cell, but are inconvenient to use, are difficult to detach from glass and plastic and damage less durable materials when detached, for example, membranes or Parafilm M
	УФ-отверждаемый материал УФ-отверждаемый материал	++	Материалы имеют различные составы, стандартизованы, широко доступны, хорошо изолируют мембрану по площади просвета ячейки, однако неудобны в использовании, плохо открепляются от стекла и пластика и повреждают менее прочные материалы при откреплении, например мембраны или Parafilm M The materials have different compositions, are standardized, widely available, well isolate the membrane over the lumen area of the cell, but are inconvenient to use, are difficult to detach from glass and plastic and damage less durable materials when detached, for example, membranes or Parafilm M

Примечание. ++ Высокая применимость. Материал является наиболее подходящим для использования в данном исследовании.

+ Средняя применимость. Материал может быть использован, но также может потребоваться дополнительная адаптация или учет некоторых ограничений.

– Неприменим для данного исследования, но обладает потенциалом для применения в иных схожих исследованиях. Материал имеет ограничения или недостатки, которые могут повлиять на результат.

Note. ++ High applicability. The material is most suitable for use in this study.

+ Average applicability. The material can be used, but additional adaptation or limitations may need to be taken into account.

– Not applicable to this study, but has potential for use in other similar studies. The material has limitations or shortcomings that may affect the results.

Результаты демонстрируют критическую роль герметиков в комбинации с Parafilm M в повышении эффективности герметизации (таблица 3). Эффективность использования герметиков с Parafilm M была следующей (от самого проникаемого герметизирующего материала до самого непроницаемого):

С-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 паропрооницаемости.

Анализ мембран для ПАС

Для подбора мембран используется теоретический и практический подход. В первую очередь мембрана должна быть совместима с исследуемым составом. Липофильность и гидрофильность могут влиять на распределение модельного состава, и некоторые мембраны могут быть неприменимы для определенных исследуемых составов¹. Гидрофильные или дифильные мембраны лучше взаимодействуют с полярными молекулами, такими как вода.

¹ Pharmacopeia (USP-50(2)), General Chapters: Filters And Membranes. Available at: https://online.uspnf.com/uspnf/document/2_GUID-96923282-C14E-4714-9FD0-9ABE3BA7704F_10101_en-US?source=Activity. Accessed: 21.10.2024.

Таблица 3. Эффективность герметизирующих материалов

Table 3. Effectiveness of sealing materials

	PM	PM_UV	PM_GR	PM_CS
F24, %	99,1883 ± 0,0251	99,9815 ± 0,0118	99,9370 ± 0,0085	99,3101 ± 0,8711
F48, %	98,8199 ± 0,2561	99,9283 ± 0,0158	99,9201 ± 0,0069	99,9258 ± 0,0069

Примечание. F24 – фактор окклюзии, рассчитанный на основании данных за 24 ч; F48 – фактор окклюзии, рассчитанный на основании данных за 48 ч; PM – Parafilm M; PM_UV – Parafilm M и пломбировочный материал; PM_GR – Parafilm M и стержневой клей, PM_CS – Parafilm M; C-силикон.

Note. F24 – occlusion factor calculated based on 24 h of study data; F48 – occlusion factor calculated based on 48 h of study data; PM – Parafilm M; PM_UV – Parafilm M and UV curable filler; PM_GR – Parafilm M and glue rod; PM_CS – Parafilm M; C-silicone.

Гидрофильность способствует увлажнению поверхности мембраны, что может увеличивать паропроницаемость. Тем не менее использование мембран ограничивается их коммерческой доступностью, в то время как импортозамещение мембран на российском рынке постепенно развивается. Плотность мембраны должна быть такой, чтобы в рамках 24–48 часов исследования пар проходил с подходящей для исследования скоростью.

Все используемые мембраны показали однородную распределяемость ПАС при микроскопии, а также отсутствие деструкции вследствие воздействия неводных растворителей и натяжения пленки при высушивании (рисунок 3).

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) [14]. Несмотря на то, что при микроскопии не было выявлено повреждения пленок вне зависимости от концентрации кислоты, использовавшейся для отделения, фактор окклюзии значительно разнился между повторностями, а сами подскорлуповые пленки были очень хрупкими и легко повреждались при избыточном натяжении с течением времени, поэтому в дальнейшем сравнении подскорлуповая пленка яйца не использовалась.

Диализный мешок и мембрана из нейлона показали схожие факторы окклюзии: от $9,35 \pm 3,58$ до $16,86 \pm 6,09$ (рисунок 4). Проницаемость для Sartopore PP3 для 24 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. Полученные экспериментальные данные показывают низкую или среднюю окклюзию, что согласуется с опубликованными ранее результатами мировых исследований.

В схожем исследовании пленка, разработанная Ranade и соавт. (2017), показала фактор окклюзии около 10,35. Авторами использовался мерный стакан

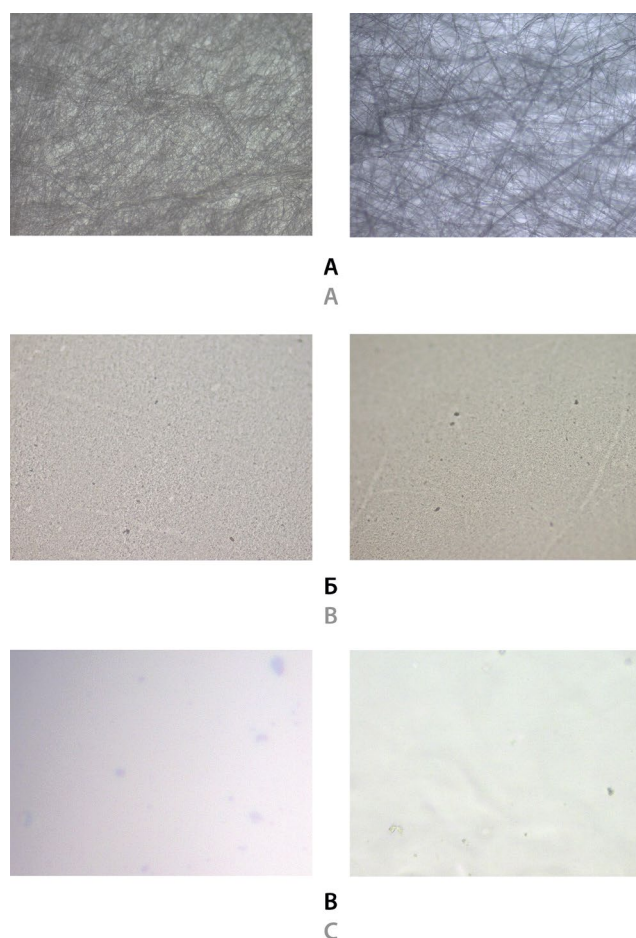


Рисунок 3. Микроскопия мембран до и после нанесения модельного состава.

1 – полипропилен, Sartopore PP3 (увеличение 10х); 2 – нейлон, ЭПМ.К (увеличение 40х); 3 – ацетат целлюлозы, MEMBRA-CEL® (увеличение 40х)

Figure 3. Microscopy of the membranes before and after application of the model composition.

1 – polypropylene, Sartopore PP3 (10x magnification); 2 – nylon, EPM.K (40x magnification); 3 – cellulose acetate, MEMBRA-CEL® (40x magnification)

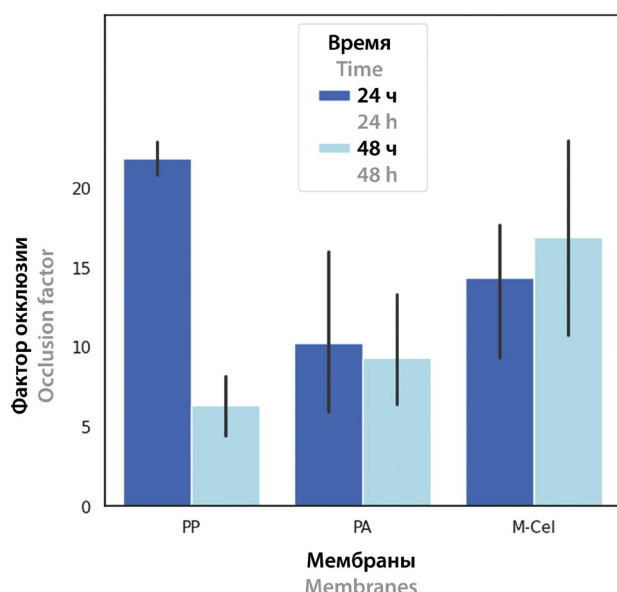


Рисунок 4. Факторы окклюзии при использовании различных мембран.

PP – мембрана Sartopure PP3; PA – мембрана из нейлона; M-Cel – диализный мешок Membra-Cel

Figure 4. Occlusion factors for different types of membranes.

PP – Sartopure PP3 membrane; PA – nylon membrane; M-Cel – dialysis membrane

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 [9].

В исследовании Umar и соавт. (2021) сравнивался фактор окклюзии для ПАС, содержащих разную концентрацию хитозана и пропиленгликоля. Значение фактора окклюзии варьировалось от $12,44 \pm 2,97$ до $25,26 \pm 4,11$, а для оптимизированного состава составило $14,57 \pm 3,41$ % [7].

В исследовании Nitthikan и соавт. (2023) исследовали фактор окклюзии распыляемой пленки, содержащей неводные растворители, с использованием бумажного фильтра Whatman, закрепленного на мерном стакане, при 40 °C в течение 24 ч при влажности 50–55 %. Фактор варьировался от 1,5 до 18,86 и в оптимальном составе достигал 17,67, что рассматривалось как подходящее окклюзионное покрытие для кожи. Герметизация и валидация мембраны также не обсуждались [13].

В случае мембран, традиционно используемых для фильтрации, следует отметить, что мембраны из немодифицированной целлюлозы неустойчивы к воздействию неводных растворителей, таким образом, стандартные бумажные фильтры при теоретическом подходе к подбору не рекомендуются для исследований¹.

Исследование при различных показателях температуры и влажности обсуждалось только в некоторых исследованиях и сильно варьировалось [1, 13].

Повышение температуры увеличивает испарение и приводит к повышению давления водяного пара, что вызывает изменение количества пара, проходящего через пленку. Так, в исследовании Zurdo Schroeder и соавт. измерение температуры проводилось при 25, 32 и 37 °C [1], а влажность снижали до 0 %, тогда как в исследовании Nitthikan и соавт. она достигала 55 % [13]. Осушение воздуха в процессе исследования также может играть значительную роль из-за влияния давления пара в системе. Использование осушенного силикагеля, в том числе индикаторного, может упростить задачу [8].

Таким образом, полученные в обоснованном эксперименте данные согласуются с ранее опубликованными результатами, что подтверждает правильность предложенной методики. Тем не менее возможно улучшение ячейки, например, при помощи 3D-печати, но без воссоздания экспериментальной установки с одновременной оценкой необходимого количества образцов [8]. Также возможен поиск аналогичных методик, не связанных с вычислением фактора окклюзии, однако сопоставимых по доступности [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паропроницаемость пленок, в том числе распыляемых, для лечения ран и для наружного применения обсуждается в многочисленных исследованиях ввиду неоспоримости ряда преимуществ данной лекарственной формы (антибактериального барьера, обеспечения умеренной увлажненности среды, управляемой газопроницаемости) [15, 16].

Исследования показали, что при определении паропроницаемости необходимо учитывать способ герметизации, калибровку ячейки, условия проведения эксперимента для поддержания уровня влажности, давления пара, температуры, способы вычисления параметров окклюзии, а также проницаемость мембран для пара, так как пар должен проходить с достаточной скоростью.

В качестве ячеек наиболее подходящими являются те, которые надлежащим образом откалиброваны и имеют соответствующий размер сечения отверстия для газообмена, обеспечивающий наглядное испарение влаги через мембраны в течение необхо-

¹ Pharmacopeia (USP-50(2)), General Chapters: Filters And Membranes. Available at: https://online.uspnf.com/uspnf/document/2_GUID-96923282-C14E-4714-9FD0-9ABE3BA7704F_10101_en-US?source=Activity. Accessed: 21.10.2024.

димого времени. Примерами таких ячеек могут служить мерные стаканы, цилиндры, ячейка, изготовленная в соответствии с ASTM E96.

В рамках подбора мембран следует обращать внимание на свойства самой мембраны, совместимость с растворителем, поскольку для ПАС обычно используют неводные растворы, несовместимые с некоторыми материалами. Мембрана также должна быть достаточно прочная и эластичная во избежание образования трещин. Размер пор мембран должен быть таким, чтобы образовывалась однородная пленка. *Ex vivo* мембраны в данной работе не обсуждались, поскольку подлежат значительной валидации и отличаются от модели к модели. Такие свойства, как липофильность и гидрофильность мембран, а также возможность их регенерации после исследования, являются дополнительным возможным вопросом для изучения.

Длительность эксперимента обоснована способом применения лекарственной формы или медицинского изделия и варьируется от 24 до 72 ч.

Среди наиболее важных инструментов для изучения паропрооницаемости был выделен влагопоглощающий элемент, в данном случае высушенный силикагель. В качестве элемента, стандартизирующего среду, рационально использовать суховоздушный шкаф при температуре 32 или 37 °C.

Тем временем предложенный способ герметизации при помощи комбинации Parafilm M и дополнительных средств для герметизации представляет собой коммерчески доступный метод, обеспечивающий изоляцию ячейки, а также более эффективный, нежели использование Parafilm M в качестве монометода.

Несмотря на то что распыляемые пленки, по-видимому, обладают низкой окклюзией, она может быть критически важна для моделирования терапии при помощи ЛС и медицинских изделий в форме ПАС [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zurdo Schroeder I., Franke P., Schaefer U.F., Lehr C.-M. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007;65(1):111–121. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.07.015.
2. Godse K., Dethe G., Sawant S., Sharma A., Pereira R., Ghate S., Kuvi S., Pawar V., Parekar R., Khalse M., Patel K. Clinical evaluation of the safety and tolerability of film-forming sprays in patients with psoriasis and eczema. *Cureus*. 2024;16(3):e57020. DOI: 10.7759/cureus.57020.
3. Umar A. K., Butarbutar M. E. T., Sriwidodo S., Wathoni N. Film-forming sprays for topical drug delivery. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:2909–2925. DOI: 10.2147/DDDT.S256666.
4. Pünnel L. C., Lunter D. J. Film-forming systems for dermal drug delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):932. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070932.
5. Кищенко В. М., Верниковский В. В., Привалов И. М., Шевченко А. М. Пленки в российской медицине и косметологии: история развития, классификация, технология. *Фармация и фармакология*. 2020;8(2):124–132. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132.
6. Потороко И. Ю., Малинин А. В., Цатуров А. В., Кади А. М., Багале У. Биоразлагаемые материалы на основе растительных полисахаридов для упаковки пищевых продуктов. Часть 2: Управление процессами утилизации. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии*. 2020;8(4):30–37. DOI: 10.14529/food200404.
7. Umar A. K., Sriwidodo S., Maksum I. P., Wathoni N. Film-forming spray of water-soluble chitosan containing liposome-coated human epidermal growth factor for wound healing. *Molecules*. 2021;26(17):5326. DOI: 10.3390/molecules26175326.
8. Cazón P., Morales-Sanchez E., Velazquez G., Vázquez M. Measurement of the water vapor permeability of chitosan films: a laboratory experiment on food packaging materials. *Journal of Chemical Education*. 2022;99(6):2403–2408. DOI: 10.1021/acs.jchemed.2c00449.
9. Ranade S., Bajaj A., Londhe V., Babul N., Kao D. Fabrication of topical metered dose film forming sprays for pain management. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;100:132–141. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.01.004.
10. Paradkar M., Thakkar V., Soni T., Gandhi T., Gohel M. Formulation and evaluation of clotrimazole transdermal spray. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41(10):1718–1725. DOI: 10.3109/03639045.2014.1002408.
11. Sritharadol R., Nakpheng T., Wan Sia Heng P., Srichana T. Development of a topical mupirocin spray for antibacterial and wound-healing applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(10):1715–1728. DOI: 10.1080/03639045.2017.1339077.
12. Хафизова Л. Н., Мусин И. Н., Ксембаев С. С., Нестеров О. В. Физико-химическое обоснование эффективности сорбента «Целоформ» для защиты и лечения открытой раневой поверхности. *Вестник технологического университета*. 2015;18(9):178–182.
13. Nitthikan N., Leelapornpisid P., Naksuriya O., Intasai N., Kiattisin K. Multifunctional biological properties and topical film forming spray base on *Auricularia polytricha* as a natural polysaccharide containing brown *Agaricus bisporus* extract for skin hydration. *Cosmetics*. 2023;10(5):145.
14. Wani A., Sanghani C., Wani S. Formulation, characterization, and *in vitro* evaluation of novel microemulsion-based spray for topical delivery of isotretinoin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(10):226–232. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27019.
15. Bakhrushina E. O., Shumkova M. M., Sergienko F. S., Novozhilova E. V., Demina N. B. Spray Film-Forming systems as promising topical *in situ* Systems: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(1):154–169. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.11.014.
16. Alven S., Peter S., Mbese Z., Aderibigbe B. A. Polymer-based wound dressing materials loaded with bioactive agents: potential materials for the treatment of diabetic wounds. *Polymers*. 2022;14(4):724. DOI: 10.3390/polym14040724.
17. Furtado S. C., Srinivasan B., Abraham S. Wound healing concepts: contemporary practices and future perspectives. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020;12(5):7–15. DOI: 10.22159/ijap.2020v12i5.38588.

REFERENCES

1. Zurdo Schroeder I., Franke P., Schaefer U.F., Lehr C.-M. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007;65(1):111–121. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.07.015.
2. Godse K., Dethé G., Sawant S., Sharma A., Pereira R., Ghatte S., Kuvi S., Pawar V., Parekar R., Khalse M., Patel K. Clinical evaluation of the safety and tolerability of film-forming sprays in patients with psoriasis and eczema. *Cureus*. 2024;16(3):e57020. DOI: 10.7759/cureus.57020.
3. Umar A. K., Butarbutar M. E. T., Sriwidodo S., Wathoni N. Film-forming sprays for topical drug delivery. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:2909–2925. DOI: 10.2147/DDDT.S256666.
4. Pünnel L. C., Lunter D. J. Film-forming systems for dermal drug delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):932. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070932.
5. Kishchenko V. M., Vernikovskiy V. V., Privalov I. M., Shevchenko A. M. Films in russian medicine and cosmetology: development history, classification, technology. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(2):124–132. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132.
6. Potoroko I. Yu., Malinin A. V., Tsaturov A. V., Kadi A. M., Bagale U. Biodegradable materials based on plant polysaccharides for food packaging. Part 2: Management recycling processes. *South Ural State University Bulletin. Series: Food and Biotechnology*. 2020;8(4):30–37. (In Russ.) DOI: 10.14529/food200404.
7. Umar A. K., Sriwidodo S., Maksum I. P., Wathoni N. Film-forming spray of water-soluble chitosan containing liposome-coated human epidermal growth factor for wound healing. *Molecules*. 2021;26(17):5326. DOI: 10.3390/molecules26175326.
8. Cazón P., Morales-Sanchez E., Velazquez G., Vázquez M. Measurement of the water vapor permeability of chitosan films: a laboratory experiment on food packaging materials. *Journal of Chemical Education*. 2022;99(6):2403–2408. DOI: 10.1021/acs.jchemed.2c00449.
9. Ranade S., Bajaj A., Londhe V., Babul N., Kao D. Fabrication of topical metered dose film forming sprays for pain management. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;100:132–141. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.01.004.
10. Paradkar M., Thakkar V., Soni T., Gandhi T., Gohel M. Formulation and evaluation of clotrimazole transdermal spray. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41(10):1718–1725. DOI: 10.3109/03639045.2014.1002408.
11. Sritharadol R., Nakpheng T., Wan Sia Heng P., Srichana T. Development of a topical mupirocin spray for antibacterial and wound-healing applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(10):1715–1728. DOI: 10.1080/03639045.2017.1339077.
12. Khafizova L. N., Musin I. N., Ksembaev S. S., Nesterov O. V. Physico-chemical substantiation of the effectiveness of the sorbent "Celoform" for the protection and treatment of open wound surfaces. *Bulletin of the Technological University*. 2015;18(9):178–182. (In Russ.)
13. Nitthikan N., Leelapornpisid P., Naksuriya O., Intasai N., Kiattisin K. Multifunctional biological properties and topical film forming spray base on *Auricularia polytricha* as a natural polysaccharide containing brown *Agaricus bisporus* extract for skin hydration. *Cosmetics*. 2023;10(5):145.
14. Wani A., Sanghani C., Wani S. Formulation, characterization, and *in vitro* evaluation of novel microemulsion-based spray for topical delivery of isotretinoin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(10):226–232. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27019.
15. Bakhrushina E. O., Shumkova M. M., Sergienko F. S., Novozhilova E. V., Demina N. B. Spray Film-Forming systems as promising topical *in situ* Systems: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(1):154–169. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.11.014.
16. Alven S., Peter S., Mbese Z., Aderibigbe B. A. Polymer-based wound dressing materials loaded with bioactive agents: potential materials for the treatment of diabetic wounds. *Polymers*. 2022;14(4):724. DOI: 10.3390/polym14040724.
17. Furtado S. C., Srinivasan B., Abraham S. Wound healing concepts: contemporary practices and future perspectives. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020;12(5):7–15. DOI: 10.22159/ijap.2020v12i5.38588.