

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА БУККАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

В статье представлены результаты исследовательской работы – разработка буккальной пленки с ацетилсалициловой кислотой, подбор рационального состава вспомогательных компонентов и предложена технологическая схема получения пленок.

**Ключевые слова:** трансдермальные терапевтические системы, буккальная пленка, ацетилсалициловая кислота

Введение. Ацетилсалициловая кислота (АСК) с широким успехом применяется в клинической практике благодаря противовоспалительному, жаропонижающему, анальгезирующему и антиагрегантному эффектам [1,2]. В текущем году исполняется 114 лет с начала коммерциализации АСК в мире [3]. Несмотря на более чем вековой жизненный цикл препарата, АСК остается одним из самых широко применяемых лекарственных средств в мировой медицинской практике [3]. По данным систематического обзора Campbell С.Л и соавт. каждый год во всем мире потребляется около 40 000 тонн АСК, и только в США более 50 миллионов человек принимают свыше 10 миллиардов таблеток АСК с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [4,5]. АСК – единственный из антитромботических препаратов, который в настоящее время рекомендован для использования в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее время были получены новые данные о применении АСК. В 2012 г. были опубликованы результаты мета-анализа 34 исследований с применением АСК у 69 224 пациентов, в которых было обнаружено, что у пациентов, принимавших Аспирин достоверно ниже риск смерти от онкологических заболеваний на 15%, а после 5 лет приема АСК наблюдалось более очевидное снижение риска онкологической смертности - на 37%. [6].

АСК относится к препаратам с относительно благоприятным профилем переносимости, но в некоторых случаях его применение сопровождается развитием побочных эффектов (5–8%), частота и тяжесть которых находится в прямой зависимости с дозой. Метаанализ 31 рандомизированных клинических исследований, показал, что частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут.) дозы АСК – менее 1%, средние (100–200 мг/сут.) – 1,56%, а высокие (283–1300 мг/сут.) – более 5% [7]. В 2002 году в метаанализе, проведенном Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов выявлено, что назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза [8]. Существуют несколько механизмов развития желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом АСК [9]. Первый обусловлен механизмом действия АСК - ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов. Второй связан с влиянием АСК на синтез простагландинов слизистой желудка и зависит от принимаемой дозы препарата. То есть, применение даже очень низких доз (30–50 мг/сут.) АСК не может полностью избавить от риска серьезных желудочно-кишечных кровотечений. Тем не менее, установлено, что язвоборный эффект аспирина усиливается при увеличении дозы препарата. При сравнении трех режимов применения АСК в дозах 75, 150 и 300 мг/сут. относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений составлял соответственно 2,3%, 3,2%, 3,9% [10], т.е. применение препарата в минимальной дозе сопровождалось снижением риска развития данного осложнения. Основными факторами риска развития желудочно-кишечных кровотечений при длительном приеме аспирина являются: предшествующий анамнез желудочно-кишечных кровотечений, совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, кортикостероидов, возраст старше 60, и особенно старше 75 лет [11]. В некоторых исследованиях в качестве фактора риска рассматривается наличие *Helicobacter pylori* [12]. Риск повторных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии аспирином у лиц с их предшествующим анамнезом составляет 15% в течение года [13]. Применение ингибиторов протонного насоса, мизопростила и лечение *Helicobacter pylori* существенно снижают частоту желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском их развития [11–13]. Вместе с тем рутинное использование противоязвенных препаратов в качестве сопутствующей терапии при назначении АСК не может быть признано приемлемым у большинства пациентов [14]. Одной из наиболее частой причиной прекращения приема аспирина является аспирин-индуцированная гастропатия, возникающая вследствие раздражающего влияния АСК на слизистую оболочку желудка при непосредственном контакте, что может проявляться различными ощущениями дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т.д. Частично эти эффекты можно уменьшить при снижении дозы препарата, но, кроме этого, есть другие пути улучшения переносимости АСК – использование новых более безопасных лекарственных форм.

В Республике Казахстан (РК), согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на текущий момент зарегистрировано 9 антиагрегантов с международным непатентованным названием - ацетилсалициловая кислота. Эти препараты представлены в одной лекарственной форме – таблетках [15].

Внедрение в РК новой буккальной терапевтической системы с АСК может быть хорошей альтернативой пероральным препаратам с точки зрения безопасности и вытекающих из нее фармакоэкономических преимуществ.

Цель исследования - разработка состава и технологии производства буккальной терапевтической системы с ацетилсалициловой кислотой (АСК).

## Материал и методы

Выбор компонентов для матрицы пленок

На основании изученной номенклатуры пленок определены основные группы компонентов, входящих в состав матрицы пленок, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Компоненты основы пленок

Основные группы компонентов	Примеры компонентов основы	Допустимые концентрации, %
Полимеры	желатин, метилцеллюлоза (МЦ), Na- карбокси метилметилцеллюлоза (Na-КМЦ), альгинат Na, хитозан, поливиниловый спирт (ПВС)	1,0-5,0
Пластификаторы	глицерин медицинский, касторовое, оливковое масла	0,5-2,0
Консерванты	сорбиновая к-та, сорбат калия, нипагин, нипазол	0,1-0,5
Корригенты вкуса	в-ва, разрешенные в пищевой	q.s.

Красители	промышленности	q.s.
-----------	----------------	------

С целью выбора рационального состава пленочной матрицы было изучено 30 композиций, включающих различные сочетания полимеров природного и синтетического происхождения (натрия альгинат, желатин, производные целлюлозы, поливиниловый спирт и другие). Количество пленкообразователя выбиралось опытным путем.

Критериями оценки пленочных композиций на первом этапе являлись результаты оценки их органолептических свойств: однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность, отсутствие пузырьков, запах, вкус, а также хорошее отставание от подложки [16].

Составы, изученных пленочных матриц, и результаты их оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Составы пленочных матриц и их оценка

№ основы	МЦ	ПВС	Na-КМЦ	желатин	альгинат Na	хитозан	глицерин	1%укс кислота	кремофор	вода очищ.	Оценка матрицы
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	3,0	-	-	-	-	-	1,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, отсутствие микротрещин, гладкость
2	2,0	-	-	-	-	-	1,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, однородность, прозрачность
3	5,0	-	-	-	-	-	2,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность
4	5,0	-	-	-	-	-	3,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность
5	5,0	-	-	-	-	-	6,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, прозрачность
6	-	-	-	3,0	-	-	1,0	-	-	до 100,0	плохое отставание от подложки, наличие пузырьков, микротрещин
7	-	-	-	4,0	-	-	2,0	-	-	до 100,0	низкая прозрачность, наличие разрывов
8	-	-	-	6,0	-	-	2,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, прозрачность, отсутствие трещин, разрывов
9	-	-	-	-	1,0	-	1,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, высокая прозрачность, однородность, гладкость, отсутствие микротрещин
10	-	-	-	-	2,0	-	2,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, высокая прозрачность, однородность, гладкость, отсутствие микротрещин, разрыв
11	-	-	3,0	-	-	-	2,0	-	-	до 100,0	низкая прозрачность, неприятна на вкус, наличие микротрещин
12	-	-	1,0	2,0	-	-	2,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, прозрачность, приятная на вкус, отсутствие пузырьков
13	-	-	2,0	4,0	-	-	2,0	-	-	до 100,0	низкая прозрачность, наличие разрывов, отсутствие пузырьков
14	-	-	2,0	2,0	-	-	1,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, высокая прозрачность, гладкость, отсутствие микротрещин, пузырьков, разрывов
15	-	1,0	2,0	-	-	-	1,0	-	-	до 100,0	низкая прозрачность, неоднородность
16	-	2,0	1,0	-	-	-	1,0	-	-	до 100,0	низкая прозрачность, наличие разрывов
17	2,0	2,0	-	-	-	-	1,0	-	-	до	хорошее отставание от

										100,0	подложки, прозрачность, приятная на вкус, отсутствие разрывов, пузырьков
18	1,0	2,0	-	-	-	-	1,0	-	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, отсутствие пузырьков, гладкость
19	2,0	-	-	-	-	1,0	1,0	48,0	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, наличие пузырьков, микротрещин, очень липкая
20	-	2,0	-	-	-	1,0	1,0	48,0	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, наличие пузырьков, разрывов, очень липкая
21	0,5	-	-	-	-	1,0	1,0	48,75	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, высокая прозрачность, гладкая, однородность
22	1,0	-	-	-	-	1,0	1,0	48,5	-	до 100,0	хорошее отставание от подложки, отсутствие пузырьков, разрывов, микротрещин
23	-	-	1,0	-	-	1,0	1,0	48,5	-	до 100,0	при приготовлении раствора полимера образовывалась густая, гелеобразная масса
24	-	-	0,5	-	-	2,0	1,0	48,25	-	до 100,0	при приготовлении раствора полимера образовывалась густая, гелеобразная масса
25	-	-	-	-	-	4,0	4,0	92,0	-	-	образовывалась густая, гелеобразная масса
26	-	-	-	-	-	4,0	4,0	92,0	-	-	при приготовлении раствора полимера образовывалась густая, гелеобразная масса, наличие пузырьков
27	-	-	-	-	-	2,0	4,0	94,0	-	-	студнеобразная, очень липкая
28	-	-	-	-	-	1,0	5,0	94,0	-	-	студнеобразная, очень липкая, неприятная на вкус
29	-	-	-	3,0	-	-	-	-	4,0	до 100,0	студнеобразная, очень липкая
30	-	-	-	3,0	-	-	2,0	-	2,0	до 100,0	хорошее отставание от подложки, высокая прозрачность, гладкая, однородность
31	-	-	-	2,0	-	-	3,0	-	1,0	до 100,0	студнеобразная, очень липкая
32	-	-	-	4,0	-	-	4,0	-	-	до 100,0	студнеобразная, очень липкая

Таким образом, на основании анализа результатов эксперимента, представленных в таблице 2, было установлено, что матрицы пленок на основе МЦ (модели № 1, 2, 3, 4, 5), желатина (модель №8), альгината Na (модели № 9, 10), сочетания Na-КМЦ и желатина (модели №12, 14), сочетания МЦ и ПВС (модели № 17,18), сочетания МЦ и хитозана (модели № 21, 22), сочетания желатина и кремфора (модель № 30) имеют хорошие органолептические показатели. Поэтому для дальнейших исследований были выбраны указанные выше составы матриц.

Затем у матриц пленок, выбранных составов, определяли функциональные свойства, а именно: толщина, время растворения, pH водного раствора, эластичность и время удерживания. Исследования проводились в соответствии с методиками, изложенными ниже.

#### А. Определение pH

Определение pH проводили потенциометрически в соответствии с требованиями ГФ XI изд., (вып.1, с.113), с использованием pH-метра - мВт типа рН750 (Россия). Для определения pH готовили водный раствор исследуемого образца пленки, для этого из колбы с растворенным образцом пленки отбирали 50 мл раствора и определяли pH.

#### Б. «Тест на растворение» [16]

Плёнку помещали в колбу со средой растворения (вода очищенная  $t=37^{\circ}\text{C}$ ). Отбор проб осуществляли через каждые 5 мин. и определяли содержание АСК в процентах, перешедшего в раствор. Анализ проводили до полного растворения плёнки.

#### В. Определение времени удерживания

Время удерживания определяли путём сравнения времени, за которое плёнка будет держаться на стенке стеклянного стакана в среде (вода очищенная  $t=37^{\circ}\text{C}$ ), со временем стандартного образца. Стандартный образец представлял собой плёнку ( $20*10*0,5\text{мм}$ ) из метилцеллюлозы.

#### Г. Органолептические свойства

Плёнки осматривали визуально. Отмечали следующие признаки: однородность, прозрачность, отсутствие микротрещин, разрывов, запах, вкус.

#### Д. Определение эластичности

Эластичность определяли путём сгибания на  $180^{\circ}$  стандартного образца и исследуемой плёнки. Стандартный образец представлял собой плёнку  $20*10*0,5\text{мм}$  из поливинилового спирта.

Результаты исследований функциональных свойств матриц пленок, относительно стандартов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Исследование функциональных свойств матриц пленок

№ основы	Время удерживания, мин	Толщина, мм	Время раствор., мин.	pH водного раствора	Эластичность %, по ПВС
стандарт 1	70,0	-	-	-	-
стандарт 2	-	-	-	-	100
1	160,0±0,5	0,5±0,1	114,0±0,5	5,5±0,1	50±5
2	155,0±0,5	0,6±0,1	102,0±0,5	5,8±0,1	20±5
3	1,1±0,5	0,6±0,1	90,0±0,5	6,0±0,1	20±5
4	3,0±0,5	0,5±0,1	96,0±0,5	5,8±0,1	35±5
5	0,8±0,5	0,5±0,1	119,0±0,5	6,0±0,1	70±5
8	39,0±0,5	0,5±0,1	89,0±0,5	5,4±0,1	80±5
9	8,3±0,5	0,5±0,1	18,0±0,5	6,0±0,1	10±5
10	10,1±0,5	0,4±0,1	35,9±0,5	5,9±0,1	30±5
12	90,0±0,5	0,5±0,1	131,1±0,5	6,0±0,1	99±5
14	65,0±0,5	0,5±0,1	115,2±0,5	6,0±0,1	70±5
17	57,3±0,5	0,6±0,1	135,0±0,5	6,0±0,1	80±5
18	117,0±0,5	0,5±0,1	150,0±0,5	6,2±0,1	75±5
21	0,6±0,5	0,3±0,1	105,0±0,5	5,9±0,1	40±5
22	1,6±0,5	0,4±0,1	145,0±0,5	5,5±0,1	55±5
30	120,0±0,5	0,5±0,1	135,0±0,5	5,4±0,1	99±5

Стандарт 1 – пленка на основе МЦ

Стандарт 2 – пленка на основе ПВС.

Составы пленок-стандартов представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Состав пленок-стандартов

Пленка-стандарт	Содержание компонентов, %			
	МЦ	ПВС	Глицерин	Вода очищенная
Стандарт 1	3,0	-	2,0	95,0
Стандарт 2	-	3,0	2,0	95,0

На основании результатов исследований функциональных свойств матриц пленок, представленных в таблице 3, были выбраны 5 наиболее оптимальных состава матрицы пленок: №12, №14, №17, №18, №30, состав которых приведен в таблице 5. Установлено, что матрицы пленок № 12, №14, №17, №18 и №30 имеют хорошие показатели эластичности, времени адгезии времени растворения.

Таблица 5 - Составы выбранных матриц пленок

№ основы	Содержание компонентов, %						
	МЦ	ПВС	Na-КМЦ	Желатин	Кремофор	Глицерин	Вода очищенная
12	-	-	1,0	2,0	-	2,0	до 100,0
14	-	-	2,0	2,0	-	1,0	до 100,0
17	2,0	2,0	-	-	-	1,0	до 100,0
18	1,0	2,0	-	-	-	1,0	до 100,0
30	-	-	-	3,0	2,0	2,0	до 100,0

Кроме компонентов, образующих матрицу пленки в состав пленки для придания эстетических и потребительских свойств можно вводить красители (кармуазин, сансет, концентрат свекольного сока, растительный уголь, диоксид титана, антоцианин, бета-каротин и т.д.), корригенты вкуса (сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин, мятное, анисовое, апельсиновое эфирные масла), консерванты (сорбиновая кислота, сорбат калия, нипагин, нипазол) и терапевтически активный компонент.

Разработка технологии и выбор состава пленки с кислотой ацетилсалициловой

Предварительно в стеклянном стакане вместимостью 50 мл готовили концентрированный раствор полимера и вводили рассчитанное количество пластификатора. Из-за быстрого гидролиза ацетилсалициловой кислоты в водных растворах в качестве ее растворителя был выбран спирт этиловый. Во втором стакане в 50 мл спирта этилового 96% растворяли 1,0 кислоты ацетилсалициловой и при перемешивании вводили солилизатор. Затем оба раствора смешивали до получения однородной массы. Систему подвергали деаэрации в вакуум-сушильном шкафу. Получение пленок осуществлялось методом полива пленочной массы на подложку с последующей сушкой при комнатной температуре в течение 24-36 часов.

В выбранные матрицы в качестве терапевтически активного компонента вводили кислоту ацетилсалициловую в количестве 1% от объема поливочного раствора. В таблице 6 приведен состав пленки, на основе выбранных матриц пленок с кислотой ацетилсалициловой

Таблица 6 - Составы изучаемых пленок, на основе выбранных матриц с кислотой ацетилсалициловой

№ П	Содержание компонентов, %								
	МЦ	ПВС	Na-КМЦ	Желатин	Глицерин	Кремофор	Спирт этиловый 96%	АСК	Вода очищенная
12	-	-	1,0	2,0	2,0	-	50,0	1,0	до 100,0
14	-	-	2,0	2,0	1,0	-	50,0	1,0	до 100,0
17	2,0	2,0	-	-	1,0	-	50,0	1,0	до 100,0

18	1,0	2,0	-	-	1,0	-	50,0	1,0	до 100,0
30	-	-	-	3,0	2,0	2,0	50,0	1,0	до 100,0

АСК, введенная в основы матриц №12,14,17 и 18 выкристаллизовывалась. У полученной пленки определяли функциональные свойства, результаты оценки представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Оценка функциональных свойств пленок с АСК

№ пленки	Время удерживания, мин	Толщина, мм	Время раствор, мин.	рН водного раствора	Эластичность %, по ПВС
Стандарт 1	70,00	-	-	-	-
Стандарт 2	-	-	-	-	100
30	120,0±0,5	0,5±0,1	135,0±0,5	5,4±0,1	99±5

Затем пленку подвергали «тесту на растворение» по основному действующему веществу.

Результаты исследований пленок на «тест-растворение» по основному действующему веществу – АСК в условиях in vitro представлены на рисунке 1.

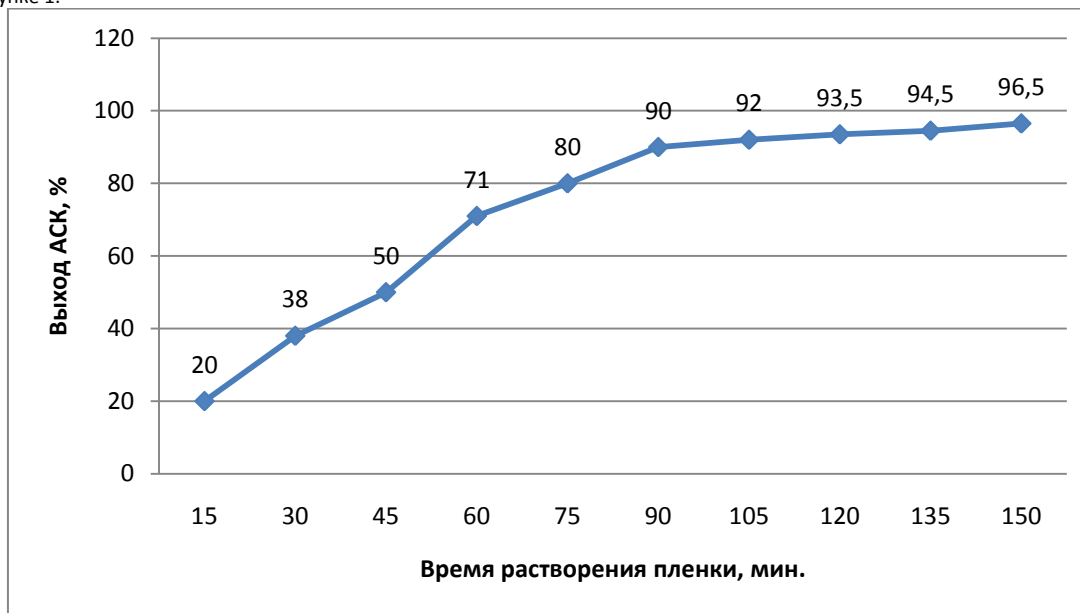


Рисунок 1 - Кинетика высвобождения АСК из пленок

За 120 минут в среду растворения переходит 93,5 % АСК, что обеспечивает достаточную пролонгацию высвобождения действующих веществ в слизистую оболочку полости рта.

Состав буккальной пленки с АСК на основе матрицы №30 представлен в таблице 8.

Таблица 8 - Состав буккальной пленки с АСК на основе матрицы №30

Наименование компонента	Содержание компонента, %
Желатин	3,0
Глицерин	2,0
Кремофор	2,0
АСК	1,0
Калия сорбат	0,1
Спирт этиловый 96%	50,0
Вода очищенная	до 100,0

Результаты определения показателей качества буккальных пленок с АСК на основе матрицы №30, таких как органолептические свойства, эластичность, время удерживания, «тест на растворение» по основному действующему веществу, рН водного раствора, отклонение от средней массы представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Показатели качества буккальных пленок с АСК

Показатель	Результаты испытаний

Органолептические свойства	Однородные прозрачные пластины светло-желтого цвета размером 20*10*0,5 мм. Запах и вкус специфические.
Эластичность	Высокоэластичные
Время удерживания, мин	Не менее 100 мин
Средняя масса, г	0,052±0,003
Растворимость, мин	135 ±5
pH водного раствора	6,0-6,5
Количественное содержание АСК,%	0,944±0,047

На рисунке № 2 представлена технологическая схема получения буккальных пленок с АСК.  
Технология производства пленочной лекарственной формы включает в себя следующие стадии:  
ВР 1 Подготовка воды очищенной  
ВР 2 Санитарная обработка производства

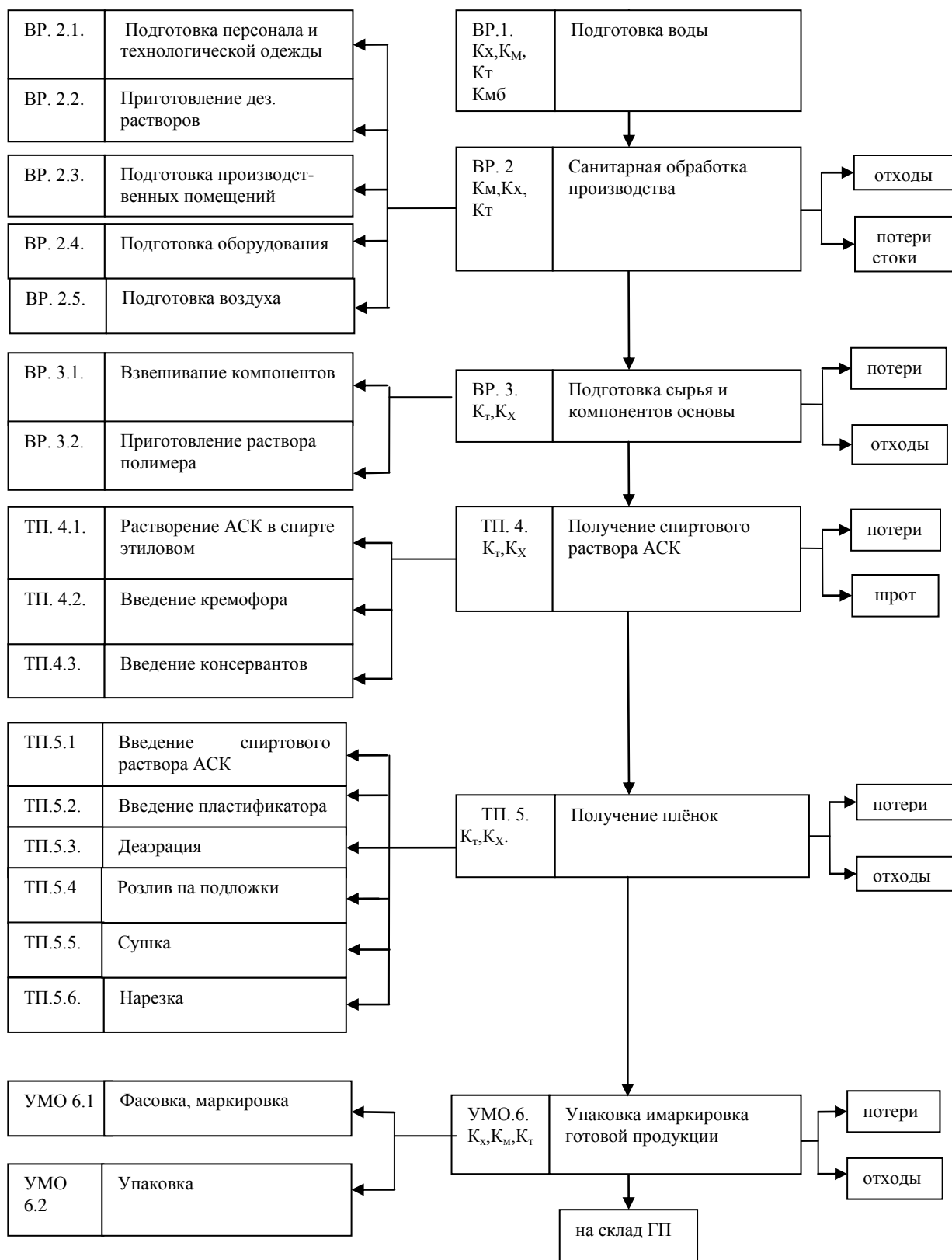


Рисунок 2 - Технологическая схема получения буккальных плёнок с АСК

BP 3 Подготовка сырья и компонентов основы

BP 3.1. Взвешивание компонентов

Взвешивание компонентов производят на весах

BP 3.2. Приготовление раствора полимера

Приготовление раствора полимера осуществляется следующим образом: исходные компоненты (пленкообразователь, вода) отвешивают на весах, полимер обрабатывают водой, нагретой до 80-90<sup>0</sup>С. При этом полимер смачивается и набухает, увеличиваясь в объеме.

ТП 4. Получение спиртового раствора АСК

ТП 4.1. Растворение АСК в 50 мл спирта этилового

ТП 4.2. Введение кремофора в спиртовой раствор АСК

Кремофор вводят при перемешивании до получения однородной массы.

ТП 4.3. Введение консерванта в спиртовой раствор АСК в количестве 0,1%

ТП 5. Получение пленок

ТП 5.1. Введение в основу спиртового раствора АСК

ТП 5.2. Введение пластификатора

Пластификатор при перемешивании добавляют к раствору полимеров.

В качестве пластификатора вводят глицерин. Гомогенизация поливочного раствора проводят на смесителе с якорной мешалкой после снижения температуры массы до комнатной. Смесь тщательно перемешивают до получения однородного раствора.

ТП 5.3. Деаэрация

Деаэрацию осуществляют под вакуумом или центрифугированием.

ТП 5.4. Розлив пленочной массы на подложки

Полив полимерной матрицы на подложки. Полученный раствор с помощью специальной установки наносят в два слоя (через щель) на поверхность металлической ленты, обработанную этиловым спиртом и движущейся со скоростью 0,13-0,14 м/мин.

ТП 5.5. Сушка пленок

Полученную пленку сушат в камере с пятью зонами сушки от 40 до 48<sup>0</sup>С, охлаждают до 38<sup>0</sup>С и снимают пленку с металлической ленты в виде рулона.

ТП 5.6. Нарезка пленок.

Полученную пленку разрезают на полоски и с помощью штампа получают лекарственную пленку требуемого размера (20\*10\*0,5 мм).

УМО 6. Упаковка и маркировка готовой продукции

УМО 6.1. Фасовка, маркировка

Для фасовки пленок рекомендуется безъячейковый блистер (бумага с ламинатным покрытием). Это обеспечит герметичность, что предотвратит высыхание или набухание продукта. Рекомендуемая упаковка: 10 шт. в блистере, 3 блистера в пачке. Также готовые ЛС можно упаковывать по 30 штук в специальные пеналы-дозаторы, обеспечивающие герметичность при хранении и использовании.

УМО 6.2. Упаковка

Пачки укладываются в гофрокороба для удобства хранения и транспортировки.

Выводы

1. Разработана буккальная пленка с АСК.
2. Установлен оптимальный компонентный состав матрицы пленки.
3. Определен технологический режим получения пленок.

Разработана технологическая схема получения препарата.

[1] – John Robert Vane (1971). "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs". *Nature – New Biology* 231 (25): 232–5. PMID 5284360.

[2] – Vane JR, Botting RM (2003). "The mechanism of action of aspirin" (PDF). *Thromb Res* 110 (5–6): 255–8. doi:10.1016/S0049-3848(03)00379-7. PMID 14592543.

[3] – Алехин Е. К., Аспирин: новая жизнь старого лекарства; Соросовский образовательный журнал.

[4] – Campbell C.L., Smyth S. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review // *JAMA*. 2007. Vol. 297. P. 2018–2024.

[5] – Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность, *Русский медицинский журнал*, 1256;

[6] – Rothwell P.M., Price J.F. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials // *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 1602–1612.

[7] – Pearson T.A., Blair S.N. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 388–391.

[8] – McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Br. Med. J.* 2002. Vol. 324. P. 71–86.

[9] – Patrono C. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 // *Chest*. 2004. Vol. 126. P. 234s–264s.

[10] – Well J., Colin-Jones D. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *Br. Med. J.* 1995. Vol. 310. P. 827–830.

[11] – Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers // *Am. J. Gastroent.* 1998. Vol. 93. P. 2037–2046.

[12] – Chan F.K., Chung S.C. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 967–973.

[13] – Lai K.C., Lam S.K. et al. Lansoprazole for the prevention of ulcer complications from long term low dose aspirin use // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 2033–2038.

[14] – Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P.166–181.

[15] – Государственный реестр лекарственных средств РК, 2013, www.dari.kz

[16] – Блинова, О. А. Разработка лекарственных форм на основе субстанций природного происхождения: автореф. дис. канд. фарм. наук:15.00.02/ О. А. Блинова //Пермск. гос.фарм.акад. – Пермь, 2008.-115 с.].



**З.Б. САКИПОВА, С. К. ЖЕТЕРОВА, Р. М. БЛАТОВ**

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ ҚЫШҚЫЛЫ БАР ТРАНСДЕРМАЛЬДІ ТЕРАПИЯЛЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ҚҰРАМЫН ЖӘНЕ ӨНДІРІС ТЕХНОЛОГИЯСЫН  
ЗЕРРТЕП ДАЙЫНДАУ

**Түйін:** Мақалада зерртеу жұмыстарының нәтижелері ұсынылған, оның ішінде ацетилсалицил қышқылымен буккалді қабықшаны өндіру, қосымша заттардың тиімді құрамын таңдау және қабықша шығару технологиясының схемасы ұсынылған.

**Түйінді сөздер:** трансдермалды терапиялық жүйелер, буккалды қабықша, ацетилсалицил қышқылы

**Z.B. SAKIPOVA, S.K. ZHETEROVA, R.M. BLATOV**

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF BUCCAL FILM WITH ACETYLSALICYLIC ACID

**Resume:** In the article presents the results of research - development of buccal film with acetylsalicylic acid, rational selection of excipients and proposed a technological scheme production of films.

**Keywords:** transdermal therapeutic systems, buccal film, acetylsalicylic acid