

І.С. Гриновець, Р.І. Лучечко, В.С. Гриновець, В.В. Бумаценко

Розробка складу та технології стоматологічної лікарської плівки з діоксидином

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Мета. Асортимент м'яких лікарських форм для лікування запальних захворювань порожнини рота доволі обмежений, тому розробка та опрацювання стоматологічних лікарських плівок як засобів пролонгованої дії, що матимуть системну комбіновану – антибактеріальну та протизапальну дію, на сьогодні є актуальним.

Методи. На основі даних наукової літератури розроблено новий склад аплікаційної форми у вигляді стоматологічних лікарських плівок і проведено низку експериментальних досліджень.

Результати. Полімерний тип основи дозволяє досягнути поступового пролонгованого й контрольованого вивільнення діючих речовин з лікарського засобу та забезпечує їх безболісне проникнення крізь епітеліальні тканини.

Висновок. Стоматологічні лікарські плівки – лікарська форма для локальної аплікації на слизову оболонку порожнини рота чи ясна на полімерній основі, у склад якої можна ввести різні активні фармацевтичні інгредієнти.

Ключові слова: стоматологічна лікарська плівка, діоксидин, аплікаційні лікарські форми, захворювання пародонта.

Серед усіх захворювань пародонта 90–95 % – це, як правило, форми, обтяжені запальним процесом, такі як гінгівіт і пародонтит [7, 9]. Поширеними у стоматологічній практиці є такі захворювання м'яких тканин, як стоматит, афти й ерозії слизової оболонки та ясен, які можуть мати різну етіологію [8].

Характерною ознакою початку та розвитку більшості захворювань порожнини рота є різке збільшення патогенної мікрофлори. Тому, відповідно до протоколів лікування лікарські засоби (ЛЗ) протимікробної дії, залежно від анамнезу та стану хворого, можна призначати не тільки локально, а й системно та комплексно [4, 6].

Зважаючи на фізіологічні особливості в порожнині рота, зокрема такі як, салівація та проковтування – локальне введення в організм ЛЗ вимагає трохи більш високої концентрації активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), щоб досягти стабілізації та підтримання ефективного рівня дози антибактеріального засобу в ураженій ділянці, що може призвести до таких несприятливих явищ, як реакція гіперчутливості, порушення функцій ШКТ та формування резистентних штамів бактерій. Кількість цих побічних ефектів помітно зменшується і терапевтична схема буде більш ефективною за умов локального та пролонгованого дотримання відповідної концентрації протимікробних засобів завдяки трансдермальним терапевтичним системам [5, 1].

У практичній фармації до групи ліків для місцевого застосування м'яких ЛФ традиційно відносять мазі, гелі, креми, лініменти, пасти, плівки,

піноутворюючі препарати тощо [10]. В якості носія для біологічно активних речовин (БАР) усе частіше використовують СЛП на полімерній основі, які здатні повністю розчинитись у гідрофільному середовищі впродовж більш тривалого часу порівняно з іншими формами, вивільняючи при цьому іммобілізований фармакологічний препарат [3, 22]. Отже, створення аплікаційних ЛФ на основі полімерів синтетичного і природного походження є перспективним напрямом діяльності в сучасній фармації та терапевтичній стоматології [11, 12]. Полімерні форми гідрофільного типу можна застосовувати у складі з різними АФІ, що дозволить збільшити асортимент медикаментозних засобів і вдосконалити терапевтичну схему, оскільки СЛП окрім пролонгованої дії, вигідно відрізняються зручним і безболісним способом застосування, який здійснюється без порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота [13, 14].

Даючи характеристику СЛП, слід зазначити, що це однорідні тонкі еластичні полімерні плівки у формі пластинок різної геометричної (переважно прямокутної) форми, розміри яких обумовлюються областю застосування, функціональним призначенням і дозуванням препарату, а колір – забарвленням полімеру, допоміжних і діючих речовин, а також умовами їх виготовлення. Гідро-розчинність СЛП є одним із критеріїв якісної характеристики форми від якої залежить часові періоди розсмоктування в біорідинах організму після їх аплікації на поверхню слизової оболонки чи ясен. Процес розчинення є поступовим у часі, тим самим забезпе-

чується пролонговане вивільнення АФІ шляхом дифузії й підтримується її оптимальна концентрація протягом відповідного часового періоду. Показник рН для такої ЛФ, як СЛП, повинен відповідати біорідинам людського організму, зокрема ротової рідини, слизової рідини, й перебувати в межах 5,5–6,5 [15, 16, 17].

Утрата в масі аплікаційної форми при висушуванні є ключовим критерієм якості, пов'язаним з такими фізичними показниками як: еластичність і міцність на розрив, а також рівень адгезії полімерної основи. Зокрема, ослаблення вологості СЛП пропорційно погіршуватиме процес прилипання у процесі аплікації до біотканин у порожнині рота [20]. Таким чином, у процесі фармацевтичної розробки вдосконаленої ЛФ опрацьовано оптимальний склад СЛП гідрофільного типу для аплікацій на біотканини в порожнині рота з антимікробним засобом – діоксидином.

Основу аплікаційної ЛФ складають гелеутворюючі високо молекулярні сполуки (ВМС) натрійкарбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) та полівініловий спирт (ПВС), які, гідролізуючись, при взаємодії з очищеною водою, набухають і формують еластичну плівку. У склад СЛП включено також допоміжні речовини іншого типу: гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, твін-80, а також коригент смаку – сахарин.

В якості АФІ використано діоксидин, оскільки це відомий синтетичний антимікробний препарат широкого спектру дії, який було дозволено медично використовувати ще в 1976 році. Препарат при гнійних інфекціях може використовуватись місцево, вводиться у порожнину людського організму та ендобронхіально [1]. Активність діоксидину підвищується в анаеробному середовищі за рахунок індукції утворення активних форм кисню. Він ефективний по відношенню до стафілококів (включаючи деякі метицилін-резистентні штами), стрептококів, менінгококів, грамнегативних бактерій (*E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. multocida*, *M. tuberculosis*), анаеробів (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* (включаючи *B. fragilis*), *P. acnes*, *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Veilonella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P. niger*), а також актиноміцетів [2].

Терапевтичні концентрації діоксидину у крові зберігаються протягом 4–6-ти годин. Добре всмоктується при введенні в порожнини, а також в раньову поверхню при місцевому використанні. Практично не метаболізується, виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації та екстраренально, при повторних введеннях не має здатності до кумуляції [18].

Унаслідок інформативного аналізу наукових джерел в екстемпоральних умовах розроблено протимікробний ЛЗ у формі СЛП з діоксидином, що дозволяє застосовувати його місцево без порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота шляхом безболісної аплікації. Даний препарат проявляє пролонговану антибактеріальну дію, а також дає змогу підтримувати відповідну терапевтичну концентрацію АФІ упродовж відповідного часу, за умов локального застосування.

Технологія СЛП полягала в тому, що у склад полімерного плівко носія, який містить Na-КМЦ, полівініловий спирт (ПВС) та допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, ПЕО-400, ПЕГ, сахарин і воду, очищену як розчинник, включено діоксидин при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Діоксидин	-1,0;
натрій карбоксиметилцелюлоза	-3,0;
полівініловий спирт	-0,5;
гліцерин	-3,04;
пропіленглікол	-2,0;
поліетиленоксид-400	-2,0;
твін-80	-2,0;
сахарин	-0,01;
вода очищена	- до 100.

Запропонований засіб виготовляли таким чином. Точну наважку діоксидину 1,0 г розчиняли в невеликій кількості очищеної води, додавали гліцерин, поліетиленоксид-400 і твін-80. У частині киплячої води очищеної спочатку розчиняли сахарин, потім полівініловий спирт з подальшим охолодженням суміші. Натрійкарбоксиметилцелюлозу настоювали у другій частині очищеної води при кімнатній температурі. До розчину при перемішуванні додавали попередньо одержаний розчин діоксидину. Суміш гомогенізували до утворення однорідного в'язкого розчину. Плівкоутворюючий розчин заливали у форми й висушували при температурі 45–50°C впродовж 4–6 год. і мінімальному показнику вологості

Таблиця 1

Технологічна схема СЛП з діоксидином

Підготовчі роботи	Виготовлення СЛП	Контроль у процесі виробництва
Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали		

повітря не вище 10–5 %. Висушені еластичні СЛП висікали прямокутними пластинками розміром 60×10 мм за допомогою різачка та герметично запакували у полімерні пакети нейтрального складу.

Для отриманого ЛЗ визначено такі параметри: СЛП після висушування напівпрозорі, прямокутної форми, матово-жовтуватого кольору, без запаху, розміром 10×60 мм [24].

Опрацювання фахової літератури та проведення досліджень дозволили визначити оптимальну концентрацію АФІ для запропонованого ЛЗ – це 1 % концентрація при разовій аплікації. Розчин з діоксидом на сьогодні випускається АТ «Фармак», м. Київ, розчин 1 % [23].

Стандартизацію плівок, що містять діоксидин, проводили за технологічними показниками: розчинність, рівень рН – потенціометрично перед і після висушування полімерної плівки, показник середньої маси, еластичність, міцність на розрив, гладкість поверхні, однорідність та остаточна вологість мето-

дом висушування. У процесі зберігання ЛФ полімерного типу упродовж шести місяців при кімнатній температурі встановлено, що СЛП з діоксидом стабільні за умов герметичності пакування й не втрачають своїх властивостей [19, 20].

Потенціометричне визначення рН проводили шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами, зануреними у випробуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (звичайно це скляний електрод), другий – електрод порівняння [19].

Мікробіологічну чистоту та чутливість до досліджуваних СЛП визначали на різних щільних поживних середовищах: жовтково-сольовому агарі для *Staphylococcus Aureus*, кров'яному агарі для *Streptococcus Pyogenes*, середовищі Ендо для *Escherichia Coli* та *Сабуро* для *Candida Albicans*. Обліковували результати мікробіологічної чистоти шляхом вимірювання зони затримки росту мікроорганізмів у міліметрах відповідно до вимог ДФУ [19].

ПОСИЛАННЯ

1. Metody yndyvydualyzatsyy u optymizatsyy pryimenenya lekarstv na osnove yzuchennya farmakokynetyky: sb. trudov vsesoiuzn. konf. Kholodov L.E., Amynova Y.Iu., Tahyrov R.F., Yakovlev V.P. – Tbyl'sy, 1982. – S. 99–103.
2. Petrovskiy B.V. Rany u ranevaia ynfektsiya / Petrovskiy B.V., Bohomolova N.S., Sorokyna V.Y. – M., 1998. – S. 66–73.
3. Hrynovets I.S. Avtoreferat dysertatsii kand. farm. nauk Hrynovetsia I.S.: Rozrobka skadu tekhnolohii i doslidzhennia stomatolohichnykh likarskykh plivok. – Lviv 2013. – 24 s.
4. Zabolevaniya parodonta: sovremenny vzgliad na klynykodyahnostycheskiye y lechebnyye aspekty. Yanushevych O.O. – M.: Нютар-Медя, 2010. – 146 s.
5. Horbacheva Y.A., Kyrsanov A.I., Orekhova L.Iu.. Edynstvo systemnykh patohenetycheskykh mekhanizmov pry zabolevaniyakh vnutrennykh orhanov, assotsyrovannykh s heneralizovannym parodontytom // Stomatolohiya. – 2004. – № 3. – С. 6–11.
6. Orekhova L.Iu., Hrudianova A.Y. Zabolevaniya parodonta. – M.: MEDpress-ynform, 2009. – 96 s.
7. Yanushevych O.O. Zabolevaniya parodonta. Sovremenny vzgliad na klynyko dyahnostycheskiye y lechebnyye aspekty. – M.: Нютар-Медя, 2010. – 146 s.
8. Jansson H. Studies on periodontitis and analyses of individuals at risk for periodontal diseases // Swed. Dent. J. Suppl. – 2006. – N 180. – P. 5–49.
9. Pihlstrom B.L. Periodontal diseases / B.L. Pihlstrom, B.S. Michalowicz, N.W. Johnson // Lancet. – 2005. – Vol. 366, N 9499. – P. 1809–1820.
10. Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv / Ye.V. Hladukh, O.A. Ruban, I.V. Saiko ta in. – Kharkiv: NFAU, 2016. – 632 s.
11. Hotsulia T.S. Polimerni materialy u farmatsii / T.S. Hotsulia, A.V. Samko // Zaporozh. med. zhurnal. – 2010. – № 3. – S. 153–156.
12. Pankrusheva T.A. Lekarstvennyye formy, yspolzuemye v mestnoi terapii vospalytelnykh zabolevaniy parodonta / T.A. Pankrusheva, N.V. Avtyna, A.A. Pankrushev // Vestn. novykh med. tekhnolohiy. – 2009. – № 1. – S. 139–141.
13. Kovalenko H.A. Medytsynske preparaty prolonyrovannoho deistviya na osnove ymmobylozovannykh lekarstvennykh veshchestv dlia stomatolohiy / H.A. Kovalenko // Chelovek y lekarstvo. – M., 2000. – S. 371.
14. Likarski formy u vyhladi polimernykh plivok yak zasib likuvannia stomatolohichnykh ta inshykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky / I.S. Hrynovets, T.H. Kalyniuk, A.V. Mahlovanyi, V.S. Hrynovets // Zhurn. Akad. med. nauk Ukrainy. – 2008. – № 2. – S. 336–342.
15. Korytniuk R.S. Tekhnolohiia ta biofarmatsevtichni aspekty likarskykh plivok antimikrobnoi dii. – Kyiv: Osнова, 2005. – 90 s.
16. Osnovnyye podkhody k standartyzatsyy plenok lekarstvennykh [Elektronnyy resurs] / A.L. Holovanenko, M.M. Smyrnova, Y.V. Alekseeva, O.A. Blynova. Rezhyim dostupu: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5694>.
17. Vlasenko I. O. Stomatolohichni likarski plivky: vid tekhnolohii do zastosuvannia / I.O. Vlasenko, L.L. Davtian, S.S. Yeroshenko. Naukovotekhnichniy prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ : materialy 4 nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastii, 29–30 veres. 2011 r. – Ternopil: Ukrmedkn., 2011. – S. 65–66.
18. Navashyn S.M. Ratsionalnaia antybyotyoterapiya / S.M. Navashyn, Y.P. Fomya. – M., 1982. – S. 104–109.
19. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Miaki likarski zasoby. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». – 1-e vyd. – Kh.: RIREH, 2001. – 556 s.
20. Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka. M. Liapunov, O. Bezuhla, O. Soloviov ta in. – Kyiv, MOZ Ukrainy, 2011. – 35 s.
21. Dusane J. et al. Recent trends in treatment of periodontitis // Pharmaceutical and Biological Evaluations. 2016; 3 (1): 19–31.
22. Hrynovets I.S., Zimenkovskiy B.S., Kalyniuk T.H., Malovanyi A.V., Hrynovets V.S. Klasyfikatsiya ta kharakterystyka stomatolohichnykh likarskykh plivok // Zhurn. NAMN Ukrainy. – 2013; 22 (2): 249–252 [In Ukrainian].

23. Dioksydyn [Elektronnyi resurs] «Farmak» (Rezhym dostupu): [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[23094\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[23094]).
24. Zasib dlia likuvannia parodonta i slyzovoi obolonky porozhnyny rota z l-lizynu estsynatom u formi stomatolohichnoi likarskoi plivky: pat. 87718 Ukraina MPK: A61P 7/10, A61K 31/00. Hrynovets I.S., Kalyniuk T.H., Hrynovets V.S., Mahlovanyi A.V. – № 2013 12198, biul. № 3. – 5 s.

Разработка состава и технологии стоматологической лекарственной пленки с диоксидином

И.С. Гриновец, Р.И. Лучечко, В.С. Гриновец, В.В. Бумаценко

Цель. Ассортимент мягких лекарственных форм для лечения воспалительных заболеваний полости рта достаточно ограничен, поэтому разработка стоматологических лекарственных пленок, как средств пролонгированного действия, которые будут иметь системное комбинированное – антибактериальное и противовоспалительное действия, на сегодня является актуальным вопросом.

Методы. На основе данных научной литературы разработан новый состав аппликационной формы в виде стоматологических лекарственных пленок, также проведен ряд экспериментальных исследований.

Результаты. Полимерный тип основания лекарственных пленок позволяет достичь постепенного пролонгированного и контролируемого высвобождения действующих веществ из лекарственного средства и обеспечивает их безболезненное проникновение сквозь эпителиальные ткани внутрь.

Вывод. Стоматологические лекарственные пленки – лекарственная форма для локальной аппликации на слизистую оболочку полости рта или десна на полимерной основе, в состав которой можно ввести различные активные фармацевтические ингредиенты.

Ключевые слова: Стоматологическая лекарственная пленка, диоксидин, аппликационные лекарственные формы, заболевания пародонта.

Development of the composition and technology of dental medical film with dioxidine

I. Hrynovets, R. Luchechko, V. Hrynovets, V. Bumachenko

Purpose. The range of mild dosage forms for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity is quite limited, so the development and processing of dental medicinal films as a means of prolonged action, which will have a systemic combined - antibacterial and anti-inflammatory action is relevant today.

Methods. Based on the data of the scientific literature, a new composition of the application form in the form of dental medicinal films has been developed and a number of experimental studies have been carried out.

Results. The polymeric type of the base allows to achieve a gradual prolonged and controlled release of active substances from the drug and ensures their painless penetration through the epithelial tissues.

Conclusion. Dental medicinal films – a dosage form for topical application to the mucous membrane of the mouth or gums on a polymer basis in which you can enter various active pharmaceutical ingredients.

Key words: Dental medicinal films, dioxidine, application dosage forms, periodontal disease.

Гриновець І.С. – доцент кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010. **E-mail:** i_hrynovets@ukr.net.

Лучечко Р.І. – магістрант фармацевтичного факультету

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010.

Гриновець В.С. – доцент кафедри терапевтичної стоматології

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010. **E-mail:** hrynovets@ukr.net.

Бумаценко В.В. – лікар-стоматолог (ФОП).