

Рекомендована д. фармац.наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615. 454.1:616.314-008.1-06:616.379-008.64]-085/242-035

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК: ЛАБОРАТОРІЯ – АПТЕКА – КЛІНІКА

©**І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, О. Я. Коритнюк, С. С. Єрошенко**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: на підставі фармако-технологічних та біофармацевтичних методів дослідження опрацьовано склад та технологію двошарових лікарських плівок під умовною назвою «Метронім-плівка». Вивчено терапевтичну ефективність опрацьованих лікарських плівок у терапії генералізованого пародонтиту I–II ступеня. Отримано виразний лікувальний ефект, який підтверджувався зниженням значень індексів ПМА, гігієнічного індексу Федорова-Володкіної, збільшенням часу утворення гематоми (проба Кулаженка), суб'єктивним зменшенням/зникненням відчуття болю, жару та набряку ясен у пацієнтів.

Ключові слова: фармацевтична розробка, лікарські плівки, лікування, генералізований пародонтит.

Вступ. За даними статистики, гінгівіт і пародонтит становлять 94–96 % усіх захворювань пародонта [1]. Значне поширення запальних захворювань пародонта свідчить про необхідність лікувальних заходів, ефективність яких визначається багатьма факторами, у тому числі й адекватною фармакотерапією. Однак з цією метою часто застосовують лікарські засоби (ЛЗ) у нерациональних формах, внаслідок чого терапевтичний ефект їх незначний [2]. В зв'язку з цим, перспективним є використання принципово нових лікарських форм – лікарських плівок (ЛП), терапевтична ефективність яких забезпечується за рахунок адгезії до тканин ротової порожнини, пролонгуванням дії, точністю дозування, комфортністю та зручністю у застосуванні [3, 4]. Відсутність таких препаратів потребує проведення всебічного наукового пошуку створення оптимальної технології вітчизняних стоматологічних ЛП на основі полімерних носіїв та встановлення їх фармако-терапевтичної ефективності.

Для лікування і профілактики запальних захворювань пародонта рекомендується використовувати ЛЗ, які запобігають формуванню мікробних утворень та мають антимікробний і протизапальний ефекти [5, 6]. Тому метою роботи було створення двошарових ЛП з метронідазолом та німесулідом та вивчення їх лікувальної ефективності в клінічній практиці.

Методи дослідження. Для реалізації мети експериментальної роботи щодо фармацевтичної розробки двошарових ЛП з метронідазолом та німесулідом використовували фармакотехнологічні, фізико-хімічні, фізико-механічні та біологічні дослідження.

Доклінічними дослідженнями встановлено терапевтичний ефект та нешкідливість опрацьо-

ваних ЛП, що слугувало підставою для подальшого вивчення в клінічній практиці.

Вивчення лікувальної дії ЛП проводили на кафедрі терапевтичної стоматології під керівництвом професора Г. Ф. Білоклицької.

Для вивчення лікувальної дії розроблених ЛП під умовною назвою «Метронім-плівка» обстежено і проведено лікування 60 пацієнтів з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту (ГП) I-II ступеня. Обстежених хворих на ГП I-II ступеня розподілено на 2 групи по 30 осіб в кожній: I – основна і II – порівняльна. Пацієнтів основної групи лікували аплікаціями ЛП «Метронім-плівка». Хворим порівняльної групи проводили терапію шляхом нанесення гелю «Метрогіл Дента» (Індія) в пародонтальні кишені. Попередньо всім пацієнтам проводили санацію ротової порожнини.

Діагностику захворювань пародонта проводили за прийнятою в Україні класифікацією захворювань пародонта за Данилевським (1994). Для оцінки клінічної ефективності лікування використовували пробу Шиллера-Писарева, індекс ПМА за С. Парма [7], гігієнічний індекс Федорова-Володкіної [8], вакуумну пробу за Кулаженко [9]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою критерію Ст'юдента.

Результати й обговорення. Першим етапом створення двошарових ЛП був експериментальний пошук оптимального складу полімерної основи, що розчиняється в біорідинах. За узагальненими результатами вивчення фізико-механічних властивостей модельних плівкових основ, які є показниками технологічної якості плівок, обрано зразки з оптимальними фізико-механічними показниками: відносне подовження, зусилля на розрив, адгезія, суцільність.

У подальшому на підставі досліджень на осмотичну активність обрано зразки, що проявили високу осмотичну активність (500 – 620 %). Такий високий відсоток абсорбції води зумовлений фармацевтичними факторами, зокрема допоміжними речовинами та технологічним процесом виготовлення плівок.

Згідно з поставленою метою, для виготовлення двошарових ЛП необхідно було обрати композицію для склеювання. Експериментальними дослідженнями, які базувались на вивченні фізико-механічних показників, як композицію для склеювання обрано склад, що містить той же розчин полімеру з пластифікаторами, що входять до складу ЛП. Експериментально доведено, що витрати композиції для склеювання складають 27 мг на 1 см² плівки.

Вплив способу введення діючих речовин (ДР) до складу двошарових плівок на антимікробну активність з подальшим встановленням їх оптимальної концентрації базувався на мікробіологічних дослідженнях (метод *in vitro*). Згідно з результатами досліджень, оптимальним є спосіб введення ДР у вигляді розчинів у ПВП та ДМСО. Концентрація метронідазолу склала 0,118 мг/см², а німесулід – 0,236 мг/см², що обґрунтовано методом *in vivo* на моделі стандартних шкірних ран у щурів [10].

Технологію виготовлення (виробництва) апробовано в аптеках м. Вінниця.

Технологічний процес виготовлення ЛЗ «Метронім-плівка» складається з таких *стадій*: підготовка сировини; отримання одношарових плівок з ДР; виготовлення полімерної основи та введення ДР; розлив на підложку; сушіння; склеювання двох одношарових плівок з попереднім виготовлення композиції для склеювання; різка; фасування; пакування.

Критичними точками процесу виготовлення ЛП є: температура, час перемішування, однорідність полімерної основи та розчинів з ДР; деаерація та товщина шару при розливі на підложку; температура та час сушіння; рівномірність склеювання одношарових плівок; відповідність розмірів, контроль проміжної продукції.

На підставі комплексу досліджень вивчено фізико-хімічні показники (осмотична активність, рН, час розчинення), що дозволили встановити специфікаційні характеристики технологічної якості ЛП.

В ДФУ наведено статтю «Очні вставки» (плівки), де регламентація основного показника фармако-технологічного випробування ЛП проводиться за тестом «Однорідність вмісту». Але вважаємо, що за цим показником можна робити висновок про технологічну якість ЛП тільки щодо кількісного вмісту ДР, проте повну інфор-

мацію можна отримати при вивченні їх фізико-механічних властивостей: зусилля на розрив, відносне подовження, блискучість, суцільність та адгезія [11, 12].

Вивчено стабільність опрацьованих ЛП при зберіганні. Експериментальними дослідженнями встановлено їх термін придатності: 2 роки при температурі 2–25 °С.

Кінетичні процеси вивільнення метронідазолу і німесулідів із ЛП проходять за рівнянням першого порядку; вивільнення ДР із ЛЗ спочатку зменшується, потім з часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

Токсикологічна характеристика ЛЗ вивчена в «гострому» дослідженні на теплокровних тваринах – білих щурах та білих мишах. Доведено токсичну безпечність та нешкідливість ЛП.

Експериментально доведено виражену протизапальну та репаративну активність опрацьованих ЛП [13].

Визначення показника «мікробіологічна чистота» проводили методом мембранної фільтрації (бактерії) та прямого висівання (гриби). Встановлено відповідність розроблених ЛЗ нормам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» [14].

Таким чином, авторами розроблено склад та технологію двошарових ЛП під умовною назвою «Метронім-плівка», що містять метронідазол (0,118 мг/см²) та німесулід (0,236 мг/см²). ЛЗ «Метронім-плівка» захищені патентами України на корисну модель. Технологічні інструкції на виготовлення в умовах аптек ЛП затверджені керівниками аптек м. Вінниці.

Підґрунтям для проведення клінічних досліджень щодо визначення терапевтичної дії ЛП «Метронім-плівка» (виготовлених *ex tempore*) стали результати експериментального вивчення дії даного ЛЗ на лабораторних тваринах (*in vivo*), що свідчило про відсутність токсичності, нешкідливості та наявності високого терапевтичного ефекту [15].

ЛП «Метронім-плівка» використовували шляхом накладення аплікацій у пародонтальну кишеню після проведення терапевтичних та хірургічних маніпуляцій. Попередньо ізолювали пародонтальну кишеню від ротової рідини та її підсушували. Після чого ЛП змочували водою очищеною та негайно вводили у пародонтальну кишеню пінцетом.

Завдяки осмотичному ефекту та адгезивним властивостям ЛП «Метронім-плівка» через 1–2 хв надійно фіксувалася на тканинах пародонту.

Комплексне обстеження хворих ГП I-II ступеня основної групи показало наявність у них вираженого дистрофічно-запального процесу в

тканинах пародонта. Гігієнічний індекс Федорова-Володкиної складав в середньому $3,4 \pm 0,2$, проба Шиллера-Писарева була позитивною у всіх хворих. Індекс ПМА у хворих ГП I–II ступеня складав у середньому $(64,1 \pm 0,41) \%$. Стійкість судин ясен була знижена, вакуумна гематома утворювалася в середньому через $(12,4 \pm 1,8)$ с.

Після лікування в групі порівняння з використанням стоматологічного гелю «Метрогіл Дента» (Індія) у хворих досягнуто виражений протизапальний ефект. Гігієнічний індекс Федорова-Володкиної складав в середньому $2,0 \pm 0,2$, проба Шиллера-Писарева була слабко позитивною у 13-ти $(43,3 \%)$ хворих. Індекс ПМА у хворих ГП I–II ступеня дорівнював у середньому $(31,4 \pm 0,4) \%$. Стійкість судин ясен була підвищена, вакуумна гематома утворювалася в середньому через $(20,1 \pm 1,6)$ с.

При лікуванні основної групи з використанням ЛП «Метронім-плівка» відмічено значніше пригнічення проявів запалення і дистрофічно-запального процесу в пародонті. Гігієнічний індекс Федорова-Володкиної складав в середньому $1,4 \pm 0,3$, проба Шиллера-Писарева була слабко позитивною у двох $(6,6 \%)$ хворих. Індекс ПМА у хворих ГП I–II ступеня складав у середньому $(21,8 \pm 0,4) \%$. Стійкість судин ясен була підвищена, вакуумна гематома утворювалася в середньому через $(26,3 \pm 1,9)$ с.

Одним з показників клінічної ефективності застосування ЛЗ «Метронім-плівка» в лікуванні

хворих ГП I–II ступеня було також зменшення в процесі лікування суб'єктивних відчуттів пацієнтів: болю, свербіжу в яснах, набряку ясен. У хворих групи порівняння при використанні гелю «Метронім Дента» суб'єктивні відчуття зменшувалися на 5-ту добу у $43,3 \%$ пацієнтів, повністю припинялися на 8-му добу у $66,6 \%$ пацієнтів і на 10-ту добу – у $86,6 \%$ пацієнтів. При застосуванні ЛП «Метронім-плівка» відчуття болю, свербіжу, жару в яснах і набряку ясен значно зменшувалися на 3-тю добу у 21-го $(70,0 \%)$ пацієнта, повністю припинялися на 5-ту добу у 25-ти $(83,3 \%)$ пацієнтів і на 8-му добу – у 28-ми $(93,3 \%)$.

У результаті проведеного дослідження щодо вивчення ефективності лікування із застосуванням ЛП «Метронім-плівка» встановлено, що призначення опрацьованих ЛП в лікуванні хворих ГП I–II ступеня дозволяє ефективніше пригнічувати дистрофічно-запальні процеси в тканинах пародонта. Це підтверджується зниженням індексу ПМА, збільшення часу утворення гематоми при проведенні вакуумної проби за Кулаженко, поліпшення рівня гігієни порожнини рота.

Висновки. Розроблено склад та технологію принципово нового типу лікарського засобу для стоматології – двошарових ЛП під умовною назвою «Метронім-плівка», що містять метронідазол і німесулід, та доведено його ефективність у лікуванні захворювань пародонта в клінічній практиці.

Література

1. Грудянов А. И. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей / А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова. – М., 2004. – 546 с.
2. Терапевтическая стоматология: учебник / Под ред. Е. В. Боровского. – М., 2003. – 840 с.
3. Ерофеева Л. Н. Разработка технологии и исследование полимерных лекарственных пленок с доксирубицином / Л. Н. Ерофеева, Е. Н. Чигарева, В. К. Шорманов [и др.] // Хим. – фармац. журн. – 2003. – Т. 40, № 12. – С. 30–34.
4. Cetin E. O. In vitro studies on controlled-release cellulose acetate films for local delivery of chlorhexidine, indomethacin, and meloxicam / E. Cetin, N. Buduneli, E. Atlihan [et al.] // Journal Of Clinical Periodontology. – 2004. – Vol. 31, № 12. – P. 1117–1121.
5. Salvi G. E. The Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Selective and Non-Selective) on the Treatment of Periodontal Diseases / G. E. Salvi, N. P. Lang // Current Pharmaceutical Design. – 2005. – Vol. 11, № 14. – P. 1757–1770.
6. Барер Г. М. Рациональна фармакотерапія в стоматології / Г. М. Барер, Е. В. Зорян. – М.: Литтерра, 2006. – 562 с.
7. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие / В. В. Гунчев. – Ижевск, 2008. – 324 с.
8. Федоров Ю. А. Оценка очищающего действия зубных гигиенических средств и качества ухода за полостью рта / Ю. А. Федоров, В. В. Володкина // Терапевтическая и ортопедическая стоматология. – Киев: Здоров'я, 1971. – Вып. 1. – С. 117–119.
9. Кулаженко В. И. Пародонтоз и его лечение с применением вакуума / В. И. Кулаженко. – Одесса, 1960. – 145 с.
10. Середа П. І. Обґрунтування концентрацій діючих речовин у м'яких лікарських засобах протизапальної і антимікробної дії / П. І. Середа, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2008. – № 1 (5). – С. 31–33.
11. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.
12. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії / за ред. проф. Р. С. Коритнюк. – Київ: Основа, 2005. – 90 с.
13. Власенко И. А. Определение оптимальной концентрации действующих веществ в лекарственных плен-

ках / И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, П. И. Середа // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорской гос. фарм. академии. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 226 – 228.

14. 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.

15. Власенко И. А. Изучение токсикологической активности стоматологических лекарственных пленок «Метроним» / И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, П. И. Середа // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства: материалы межд. науч.-практ. конф. 2009 г. – Шымкент, Казахстан, 2009. – С. 293 – 296.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК: ЛАБОРАТОРИЯ – АПТЕКА – КЛИНИКА

И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, А. Я. Корытнюк, С. С. Ерошенко

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: на основании фармако-технологических и биофармацевтических исследований разработан состав и технологию двухслойных лекарственных пленок под условным названием «Метроним-пленка». Изучена терапевтическая эффективность разработанных лекарственных пленок в лечении генерализованного пародонтита I-II степени. Получен выраженный лечебный эффект, который подтверждался снижением индексов ПМА, гигиенического индекса Федорова-Володкиной, увеличением времени образования гематомы (проба Кулаженко), субъективным уменьшением/исчезновением боли, ощущения жара и отека десен у пациентов.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, лекарственные пленки, лечение, генерализованный пародонтит.

PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT AND INTRODUCTION OF MEDICINAL FILM: LABORATORY – THE CHEMIST'S SHOP – CLINIC

I. O. Vlasenko, I. L. Davtyan, O. Ya. Korytniuk, S. S. Yeroshenko

National Medical Academy of Post-Graduate Education by P. L. Shupyk

Summary: on the basis of pharmaco-technological and biopharmaceutical researches there was developed the composition and technology of double-layer medicinal films currently known as the "Metronim-film". Therapeutic efficiency of developed medicinal films in treatment of patients with generalized parodontitis of the I - II degree was studied. The high anti-inflammatory effect which proved to be true decrease in indexes PMA, hygiene index (Fedorov-Volodkinoi), was received by increase in time of formation of a gum haematoma (test Kulazhenko), subjective reduction or disappearance of a pain, feeling of heat and gum swelling.

Key words: pharmaceutical drug development, medicinal films, treatment, generalized parodontitis.