

*І.С. Гриновець, І.С. 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 розчинятись 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, слізної 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) натрій-карбоксиметилцелюлоза (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 активнісметів [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;
пропіленгліколь	-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 остаточно 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 undyvdualyzatsyy u optymizatsyy prymerenya lekarstv na osnove yzucheniya farmakokynetyky: sb. trudov vsesoiuzn. konf. Kholodov L.E., Amynova Y.Iu., Tahyrov R.F., Yakovlev V.P. – Tbylisy, 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 Hrynovtsia I.S.: Rozrobka skadu tekhnolohii i doslidzhennia stomatolohichnykh likarskykh plivok. – Lviv 2013. – 24 s.
4. Zabolevaniya parodonta: sovremenniy vzglyad na klynykodyahnostycheskiye y lechebnye aspekty. Yanushevych O.O. – M.: Naotar-Medya, 2010. – 146 s.
5. Horbacheva Y.A., Kyrsanov A.I., Orekhova L.Iu.. Edynstvo systemnykh patohenetycheskykh mekhanyzmov 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. Sovremenniy vzglyad na klynyko dyahnostycheskiye y lechebnye aspekty. – M.: Naotar-Medya, 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. Lekarstvennye 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 ymmobylyzovannykh lekarstvennykh veshchestv dlia stomatolohiy / H.A. Kovalenko // Chelovek y lekarstvo. – M., 2000. – S. 371.
14. Likarski formy u vyhladi polimernykh plivok yak zasib likuvannya 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: Osnova, 2005. – 90 s.
16. Osnovnyye podkhody k standartyzatsyy plenok lekarstvennykh [Elektronnyi resurs] / A.L. Holovanenko, M.M. Smyrnova, Y.V. Alekseeva, O.A. Blynova. Rezhym dostupu: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5694>.
17. Vlasenko I. O. Stomatolohichni likarski plivky: vid tekhnolohii do zastosuvannya / 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. uchastiu, 29–30 veres. 2011 r. – Ternopil: Ukrmedkn., 2011. – S. 65–66.
18. Navashyn S.M. Ratsyonalnaia 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. Гривовец, Р.И. Лучечко, В.С. Гривовец, 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.

*Гривовець 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.*

*Гривовець 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).*