

УДК 615.454:015.154

Л. Л. ДАВТЯН¹, д-р фарм. наук, проф., А. С. ГОЛОД², асистент

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ ПЛІВОК

Ключові слова: лікарська плівка, основи для плівок, державний реєстр лікарських засобів

В останні роки відбувається стрімкий розвиток біофармації, науки, що обґрунтувала вплив лікарської форми та допоміжних речовин на терапевтичний ефект лікарського засобу [1]. Актуальним стає створення нових лікарських форм з підвищеною біодоступністю лікарських речовин, а також, окрім того, більш зручних для використання хворими та лікарем, що сприятиме підвищенню комплаєнтності та якості життя пацієнта.

Широкого розвитку в світі набуває розроблення нових лікарських форм з лікарськими речовинами, іммобілізованими на полімерних носіях – плівок, що застосовують у різних галузях медицини.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами для дослідження стали друковані та електронні інформаційні джерела щодо розроблення нових лікарських засобів у формі плівок, а методами – узагальнення та систематизація даних.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з даними джерел літератури дослідження з розроблення нових лікарських засобів у вигляді плівок здійснюють, в основному, в напрямі оптимізації розчинності основ та вивільнення лікарських речовин, від чого залежить фармакодинаміка лікарської форми та, відповідно, галузь використання. Швидкорозчинні плівки, а також букальні плівки резорптивної дії використовують для створення пероральних лікарських форм, особливо тих, що застосовують в педіатрії та геріатрії. Метою розроблення таких лікарських форм є створення заміни твердим лікарським формам (таблеткам, капсулам тощо), що можуть викликати складнощі під час проковтування пацієнтом, і тому їх майже не використовують в педіатрії, супозиторіям, що мають незручності під час застосування, та рідким лікарським формам для внутрішнього застосування, що мають невисоку точність дозування [2]. Як основи для цих плівок використовують природні полімери: Pullulan [3, 4], желатин, похідні крохмалю (Luscoat NG 73 – використовують для виготовлення плівок з бензокаїном натрію, Luscoat RS 720 – при виготовлення плівок з натрію тіанептином, дифенгідраміном [4, 5]), желатинований крохмаль, крохмаль, збагачений амілазою; похідні пектину (НМР, LMP), солі альгінової кислоти (для виготовлення плівок з левоцетиризину гідрохлоридом, сальбутамолу сульфатом), полімеризовані камеді, желатин, мальтодекстрин з еквівалентами за декстрозою від 3 до 20 (для виготовлення плівок з піроксикамом та нікотиним) [4]; а також синтетичні та напівсинтетичні: похідні

метилцелюлози – гідроксипропілцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза (НРМС E5LV, НРМСЕ6, НРМС15 cps – для виготовлення плівок з дексаметазоном, верапамілом, ондансетроном [4] та нікотинном [6] відповідно, Metolose – для розроблення плівок з кофеїном для дітей [2], Klucel GF), карбоксиметилцелюлоза (Walocel C30 – для виготовлення плівок з сорбентами) [7, 8], полівініловий спирт (у комбінації з іншими полімерами для виготовлення плівок з рофекоксибом, сальбутамолу сульфатом, ондансетроном тощо), поліетиленоксид (в комбінації з похідними метилцелюлози при виготовленні плівок з ондансетроном), полівінілпіролідон (при виготовленні плівок з індометацином) [9]. Розроблення лікарських форм на полімерних носіях, особливо для педіатрії, було схвалено ВООЗ у 2007 р., та визначено як необхідне внаслідок їх більшої стабільності порівняно до рідких [10].

Плівки, що розчиняються повільніше, вже більш ніж 30 років застосовують в офтальмології [11]. Це зумовлено тривалішою їх дією порівняно до рідких лікарських форм та гелів, що швидко змиваються слізною рідиною, тоді як використання очних плівок дає змогу зменшити частоту введення очного лікарського засобу з 6–8 до 1–2 разів на добу [11, 12]. Як носії для активних фармацевтичних інгредієнтів у цьому випадку використовують естери целюлози (KLUCEL GF, Methocel 60), альгінат натрію [13], полівінілпіролідон, Gelfoam R, полівініловий спирт, поліакриламід, поліметилметакрилат [11, 12] та його сополімери (Eudragit) [13], декстран, пектини, колаген, хітозан [14], желатин (плівки з тимололом) [1, 11, 12, 15, 16] тощо. Найчастіше це однокомпонентні препарати з вмістом пілокарпіну, тимололу [13, 14, 16], канаміцину, натаміцину [17] дикаїну, прополісу та ін. [1, 11, 18], що використовують для лікування глаукоми, запальних захворювань ока, синдрому сухого ока тощо.

Надзвичайно перспективним є використання плівок у стоматологічній практиці. Вони внесені і до класифікатора лікарських форм, затвердженого наказом № 235 МОЗ України від 26.06.2002 [19], та визначені, як тверді або м'які препарати відповідного розміру та форми, що складаються з матриці, в яку включено діючу речовину, або діючої речовини, оточеної мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Їх застосовують в терапії пародонтиту для введення в ясну кишеню, а також для аплікації на ясна та слизову оболонку рота. Залежно від складу полімерної матриці розчинення такої плівки відбувається протягом від 1 [20] до 30 діб [14], а дослідження *in vitro* показали можливість вивільнення діючих речовин упродовж близько 90 діб [21]. Тобто дія плівок тривала, що надзвичайно зручно для пацієнтів, що працюють та не мають можливості часто відвідувати лікаря.

На сьогодні промисловістю у Ізраїлі (Dexcel Pharma Technologies LTD) виготовляються плівки PerioChip, що містять хлоргексидин, іммобілізований на розчинній матриці на основі гідролізованого желатину зі вмістом гліцеролу та глутаралу. До 40% діючої речовини після введення плівки в ясну кишеню вивільняється протягом перших 24 год, решта – протягом 7–10 діб [22, 23]. В Росії розроблено та виготовляють (АОЗТ «Норд-Ост») двошарові плівки Диплен-Дента. Один з шарів – гідрофобний, як основу має полівінілбутираль та пластифікатор ТВІН, інший – гідрофільний із вмістом полівінілового спирта та поліетиленгліколю. Плівки мають різні активні фармацевтичні інгредієнти: солкосерил (Диплен-Дента С), лінкоміцин (Диплен-Дента Л), метронідазол (Диплен-Дента М), хлоргексидин (Диплен-Дента Х), гентаміцин (Диплен-Дента Г), кліндаміцин (Диплен-Дента К), фтор (Диплен-Дента Ф), лідокаїн і хлоргексидин (Диплен-Дента ЛХ), дексаметазон і хлоргексидин (Диплен-Дента ХД), перекис

водню (Диплен-Дента ПФ) та використовуються для лікування пародонтиту та інших запальних, ерозивних та травматичних захворювань порожнини рота, місцевого знеболення перед стоматологічними процедурами та захисної дії після них, відбілювання зубів тощо [24, 20].

Зважаючи на вдалий досвід використання, дослідження щодо розроблення стоматологічних плівок продовжують, як у напрямі використання відомих активних фармацевтичних інгредієнтів у новій лікарській формі, так і в напрямі вибору оптимального полімерного носія для них. Так, науковці університету Сассарі (Італія) запропонували використання стоматологічних та букальних плівок зі вмістом прополісу на основі альгінату натрію, комбінації альгінату та хітозану, а також агару [25]. У Саудівській Аравії вивчають ефективність протизапальної дії розроблених плівок з кеторолаком на основі гідроксипропілметилцелюлози та поліакрилової кислоти та їх вплив на шлунково-кишковий тракт [26]. В Ізраїлі запропоновано склад полімерних біорозчинних плівок з контрольованим вивільненням метронідазолу на основі полімеризованої молочної кислоти (PDLLA) та її сополімеру з гліколевою кислотою (PDLGA) [21].

В Україні розробленням стоматологічних плівок займаються професор Давтян Л. Л. у НМАПО імені П. Л. Шупика (плівки комбінованої та протизапальної дії з метронідазолом та німесулідом, цефтриаксоном та німесулідом, метронідазолом, метилурацилом та хлоргексидином [27–34]), професор Калинюк Т. Г. у Львівському національному медичному університеті (плівки протизапальної дії з мексидолом, кеторолаком, рекутаном, декаметоксином, амізонам [35]).

Незважаючи на те, що стоматологічні плівки внесено до класифікатора лікарських засобів, проте на сьогодні в Україні жоден вид стоматологічних плівок не зареєстровано як лікарський засіб [36]. Асортимент м'яких лікарських засобів для лікування запальних захворювань порожнини рота обмежений, тому створення стоматологічних лікарських засобів пролонгованої дії (плівок), що матимуть комбіновану антибактеріальну та протизапальну дію на сьогодні є актуальним. У разі виготовлення таких стоматологічних плівок доцільним є використання природних або напівсинтетичних полімерів, що мають обволікаючу та ранозагоювальну дію (ефіри целюлози, хітозан, солі альгінової кислоти) [1]. Комбінація цих полімерів дасть змогу отримати плівкову основу з необхідними фізико-хімічними та структурно-механічними властивостями.

Перспективним на сьогодні є виготовлення стоматологічних плівок в умовах аптеки, що не потребуватиме державної реєстрації та дасть можливість лікарям варіювати вміст активних фармацевтичних інгредієнтів залежно від потреб конкретного хворого.

В и с н о в к и

1. На підставі огляду літератури встановлено, що лікарські плівки на основі полімерних носіїв є перспективними та широко застосовуваними в світі. Залежно від використаної полімерної матриці можна досягнути різної швидкості вивільнення інгредієнтів.

2. В Україні за даними Державного реєстру лікарських засобів не зареєстровано жодного виду стоматологічних плівок.

3. В Україні промислово виготовляють лише 2 м'яких лікарських засоби, показаних для лікування пародонтиту, при чому вони мають однаковий склад та лише антибактеріальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.* Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
2. *Verena Ingeborg Garsuch.* Preparation and characterisation of fast-dissolving oral films for pediatric use: Inaugural dissertation... zur erlangung des doctorades: April 2009. – Dusseldorf, 2009. – 121 p.
3. *Aggarwal Jyoti, Singh Gurpreet, Saini Seema et al.* A comparative investigation on different polymers employed in the formulation of oral fast dissolving films // *Inter. J. Pharmac. Sciences.* – 2012. – V. 4, N 1. – P. 1739–1741.
4. *Arun Arya, Amrisha Chandra, Vijay et al.* Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form // *Inter. J. Chem. Tech. Res.* – 2010. – V. 2, N 1. – P. 576–583.
5. *Preis M., Pein M., Breikreutz J.* Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate // *Pharmaceutics.* – 2012. – V. 4, N 4. – P. 551–562.
6. *Sneha S. Chauhan, S. Lin, P. L. Madan.* Preparation and evaluation of nicotine hydrogen tartrate fast dissolving films for smoking cessation // *Asian J. Pharmac. Sciences.* – 2012. – V. 7, N 3. – P. 181–192.
7. *Dinge A., Nagarsenker M.* Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2008. – V. 9, N 2. – P. 349–356.
8. *Garsuch V., Breikreutz J.* Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2010. – V. 62, N 4. – P. 539–545.
9. *Priyanka Nagar, Iti Chauhan, Mohd Yasir.* Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films // *Drug Invention Today.* – 2011. – V. 3, N 12. – P. 280–289.
10. WHO mode list for essential medicines for children / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf
11. *Rathore K. S., Nema R. K.* Review on Ocular Inserts // *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1, N 2. – P. 164–169.
12. *Wagh V. D., Inamdar B., Samanta M. K.* Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems // *Asian J. Pharm.* – 2008. – V. 2. – P. 12–17.
13. *Gilhotra R. M., Mishra D. N.* Alginate-chitosan film for ocular drug delivery: Effect of surface cross-linking on film properties and characterization // *Pharmazie.* – 2008. – V. 63. – P. 576–579.
14. *Fulgêncio Gde O, Viana F. A., Ribeiro R. R. et al.* New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation // *J. Ocular Pharmacol. Therap.* – 2012. – V. 28, N 4. – P. 350–358.
15. *Батырбеков Е. О., Утельбаева З. Т., Умерзакова М. Б. и др.* Релиз лекарственных препаратов из полимерных глазных пленок // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 7 – С. 233–234.
16. *Rathore K. S., Nema R. K., Sisodia S. S.* Preparation and Characterization of Timolol Maleate Ocular Films // *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* – 2010. – V. 2, N 3. – P. 1995–2000.
17. *Rajasekaran A., Sivakumar V., Karthika K. et al.* Design and evaluation of polymeric controlled release natamycin ocular inserts // *Engineering and technology.* – 2010. – V. 6, N 1. – P. 108–115.
18. *Kumari A., Sharma P. K., Garg V. K. et al.* Ocular inserts — Advancement in therapy of eye diseases // *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* – 2010. – V. 1, N 3. – P. 291–296.
19. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікатора лікарських форм» / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1113>

20. Мазур И. П. Применение адгезивных стоматологических пленок «Диплен-Дента» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом // Совр. стоматология. – 2006. – № 1. – С. 52–54.
21. Shifrovitch Y., Binderman I., Bahar H. et al. Metronidazole-Loaded Bioabsorbable Films as Local Antibacterial Treatment of Infected Periodontal Pockets // J. Periodontol. – 2009. – V. 80, N 2. – P. 330–337.
22. PerioChip 2010 © / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://periochip.com/>
23. PERIOCHIP (chlorhexidine gluconate) insert, extended release (Adrian Pharmaceuticals, LLC) / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=c40ab6ac-8987-42d2-a95b-95fbfd3b0162>
24. Абакарова Д. С. Применение новой солкосерилсодержащей пленки Диплендента С при лечении травм слизистой оболочки рта // Стоматология. – 2004. – № 4. – С. 33–36.
25. Juliano C. C. A., Pala C. L., Cossu M. Preparation and characterisation of polymeric films containing propolis // J. Drug Delivery Science and Technol. – 2007. – V. 17, N 3. – P. 177–180.
26. Khalid Al-Hezaimi, Mansour Al-Askar, Zuied Selamhe et al. Evaluation of Novel Adhesive Film Containing Ketorolac for Post-Surgery Pain Control: A Safety and Efficacy Study // J. Periodontology. – 2011. – V. 82, N 7. – P. 963–968.
27. Давтян Л. Л. Обоснование состава и технологии полимерных пленок как носителя лекарственных субстанций / Зб. наук. праць співробітн. КМАПО імені П. Л. Шупика. – 2003. – Вип. 12, Кн. 1. – С. 827–833.
28. Давтян Л. Л., Давтян А. Л. Технологічна лінія виробництва лікарських плівок // Фармац. журн. – 2003. – № 5. – С. 88–93.
29. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин // Фармац. журн. – 2010. – № 2. – С. 62–66.
30. Давтян Л. Л., Тимченко І. М., Власенко О. І. та ін. Обґрунтування фармакокінетичних показників лікарських плівок для задач математичного моделювання // Мед. інформатика та інженерія. – 2011. – № 1. – С. 45–47.
31. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Білоклицька Г. Ф. та ін. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії: Навч. посібник – К.: Основа, 2005. – 92 с.
32. Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Коритнюк Р. С. та ін. Технологія та застосування стоматологічних лікарських плівок «Трикален»: Метод. рек. – К.: СПД «Горпиненко», 2003. – 22 с.
33. Власенко І. О., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я. та ін. Результат лікування захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет із застосуванням лікарських плівок «Метронім-плівка» // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2011. – № 2. – С. 97–101.
34. Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Коритнюк Р. С. та ін. Технологія та застосування стоматологічних лікарських плівок «Віруспен»: Метод. рек. – К.: СПД «Горпиненко», 2003. – 22 с.
35. Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С. та ін. Опрацювання стоматологічних лікарських плівок для лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота // Експеримент. клін. фізіол. біохім. – 2012. – № 2. – С. 97–103.
36. «Державний реєстр лікарських засобів України» / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.drlz.kiev.ua/>

Надійшла до редакції 19.06.2013.

Л. Л. Давтян¹, А. С. Голод²

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П. Л. Шупика, г. Киев*

² *Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФОРМЕ ПЛЕНОК

Ключевые слова: лекарственная пленка, основы для пленок, государственный реестр лекарственных средств

А Н Н О Т А Ц И Я

Изменение скорости высвобождения действующих веществ, что возможно при использовании полимерных носителей, повышает качество жизни пациента за счёт удобства использования препаратов. Особенно актуальны лекарственные средства, иммобилизованные на пленочных основах.

Цель данной работы – изучить составы лекарственных полимерных пленок и вспомогательных веществ, которые используются для их изготовления.

Материалами для исследования стали печатные и электронные источники информации, касающиеся разработки новых лекарственных средств в форме пленок, а методами – обобщение и систематизация данных.

В результате анализа информации было выяснено, что чаще всего лекарственные пленки используют для внешнего применения в качестве местной терапии в офтальмологии и стоматологии, а также для внутреннего применения (быстрорастворимые пленки). Как основы для быстрорастворимых пленок используют Pullulan, Lycoat, производные пектина, метилцеллюлозы и комбинации поливинилового спирта и полиэтиленоксида с другими полимерами. Для офтальмологических плёнок в качестве основы выбирают эфиры целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон, полиметилметакрилат и его сополимеры, пектиновые вещества и желатин. Как основы для стоматологических пленок используют желатин, комбинации поливинилбутираля, поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, и проводят исследования по использованию альгинатов, хитозана, агара, солей целлюлозы, производных полимеров молочной кислоты.

Вследствие ограниченного ассортимента мягких лекарственных средств для стоматологии в Украине разработка стоматологических лекарственных средств в форме пленок является актуальной. Наиболее перспективны для исследований натуральные и полусинтетические полимерные носители для стоматологических пленок (альгинаты, хитозан, эфиры целлюлозы) и их комбинации.

L. L. Davtyan¹, A. S. Golod²

¹ P. L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

² Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

USE OF POLYMERS FOR COMPOSITION OF NEW MEDICINES IN THE FILM FORM

Key words: medicinal film, bases for films, state register of medicines

ABSTRACT

Modified release of active substances is possible using polymeric bases. It improves patient quality of life due to ease of use of drugs. Especially actual are medicines immobilized on a film base.

The purpose of the work is to study the compositions of medicinal polymeric films and adjuvants used for their production.

Materials for investigation were printed and electron informational sources, dealing with the development of new medicines in film form with different ways of use. Methods were data compilation and systematization.

As a result of analyzing the information it has been found that most medical films are used for external use as a topical therapy in ophthalmology and dentistry and also for oral administration (fast-dissolving films). As bases for fast-dissolving oral films Pullulan, Lycoat, pectin and methylcellulose derivatives, combinations of polyethylene oxide and polyvinyl alcohol with other polymers are used. For ophthalmic films as bases are chosen cellulose derivatives, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, polymethyl methacrylate and its co-polymers, pectin and gelatin. As bases for stomathologic films gelatin, compositions of polyvinyl butyral, polyvinyl alcohol and polyethylene glycol are used. Investigations are provided for using of alginates, chitosan, agar, cellulose salts, lactic acid derivatives.

Due to the limited assortment of soft drugs for dentistry in Ukraine, development of dental medicines in the form of films is relevant. The most perspective for investigations are natural and semisynthetic polymeric carriers for dental films (Alginates, Cellulose esters, Chitosan etc.) and combinations thereof.

Електронна адреса для листування з авторами: algot2808@gmail.com