

ОБҐРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДО СКЛАДУ ОСНОВИ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК

Ключові слова: технологія виготовлення, декаметоксин, лідокаїну гідрохлорид, фармацевтичні фактори, стоматологічні плівки

Основним завданням у процесі створення нового лікарського засобу (ЛЗ) у сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і зниження до мінімуму їхньої можливої побічної дії на організм [1, 2]. Дослідженнями встановлено, що фармацевтичні фактори впливають на ефективність ЛЗ. Тому під час обґрунтування складу нового ЛЗ враховано такі фармацевтичні фактори як допоміжні речовини, їхня природа, кількість (мають відповідати основній вимозі – розкривати всю гамму фармакологічних властивостей препарату й тим самим забезпечувати оптимальну дію АФІ), вид лікарської форми (ЛФ) і шлях введення, фармацевтична технологія [3, 4].

У зв'язку з тим, що терапевтична ефективність ЛЗ залежить від технології виготовлення, яка визначає стабільність препарату, швидкість вивільнення АФІ із ЛФ та інтенсивність всмоктування, важливим завданням є вивчення оптимального способу введення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду до основи лікарських плівок (ЛП) із подальшим встановленням їх оптимальної концентрації.

Метою цієї роботи було вивчення способу введення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду до основи ЛП залежно від антимікробної активності з подальшим встановленням оптимальної концентрації АФІ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були зразки опрацьованих ЛП, що містять декаметоксин та лідокаїну гідрохлорид.

Вивчення антимікробної активності стоматологічної ЛП здійснювали на базі кафедри клінічної імунології та мікробіології ХМАПО під керівництвом проф. Бірюкової С. В.

Визначення антимікробної активності випробовуваних зразків виконували методом дифузії в агарі на твердому поживному середовищі згідно з Державною фармакопеею України [5]. У роботі використано еталонні тест-штами з американської типової колекції культур мікроорганізмів (США) (АТСС) (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Таксономічна характеристика тест-штамів

Родина	Рід	Вид	Тест-мікроорганізм
<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538
<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536
<i>Saccharomycetaceae</i>	<i>Candida</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231

Перелік використаних поживних середовищ наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Перелік використаних поживних середовищ, розчинів та їх призначення

№ з/п	Назва	Виробництво	Призначення
1	Соево-казеїновий агар	MERCK, Німеччина	Вирощування та випробування бактерій
2	Сабуро-декстрозний агар	MERCK, Німеччина	Вирощування та випробування <i>C. albicans</i>
3	Буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном, рН 7,0	–	Приготування суспензії тест-мікроорганізмів

Кожну партію готових поживних середовищ перевіряли на відповідність за ростовими, індикативними, селективними властивостями та на стерильність.

Приготування суспензії тест-мікроорганізмів. Тест-мікроорганізми *St. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027 та *E. coli* ATCC 10536 вирощували на поверхні соєво-казеїнового агару, інкубацію здійснювали за температури 35–37 °С протягом 18–20 год.

Тест-мікроорганізм *C. albicans* ATCC 10231 вирощували за температури 20–25 °С протягом 18–48 год на поверхні Сабуро-декстрозного агару.

Суспензії тест-мікроорганізмів готували у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном, рН 7,0, відповідно до стандарту мутності (10^9 КУО/мл для бактерій та 10^7 КУО/мл для *C. albicans*).

Кількість мікроорганізмів у суспензії підтверджували методом прямого висівання на поверхню відповідних густих поживних середовищ та з подальшою інкубацією зразків, як описано вище.

Результати перевірки властивостей використаних тест-мікроорганізмів наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати перевірки властивостей використаних тест-мікроорганізмів

№ з/п	Назва мікроорганізму, колекція	Властивості		Біохімія
		морфологічні	культуральні	
1	<i>St. aureus</i> ATCC 6538	Відповідають	Відповідають	Відповідають
2	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	»	»	»
3	<i>E. coli</i> ATCC 10536	»	»	»
4	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	»	»	»

Відповідне густе поживне середовище, температурою 40–45 °С, інокулювали мікроорганізмом в оптимальній концентрації (10^7 КУО/мл поживного середовища для бактерій та 10^5 КУО/мл поживного середовища для грибів) і вносили по 20 мл у чашки Петрі, розміщені на горизонтальній рівній поверхні до застигання агару.

Кількість суспензії вегетативних клітин визначали експериментально на основі таких критеріїв: оптимальний ріст мікроорганізмів; наявність зон пригнічення росту мікроорганізмів.

У застиглому поживному середовищі за допомогою стерильного металевого пробійника з внутрішнім діаметром 6 мм та зовнішнім діаметром 8 мм робили лунки, в які за допомогою дозатора вносили однаково кількість досліджуваних зразків.

Вимірювання діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів із точністю до 0,01 мм виконували за допомогою електронного штангенциркуля. У разі зони пригнічення росту тест-культури діаметром до 11 мм її визначають як неактивну, 11–16 мм – помірно активну, від 16 мм і більше – як активну.

Результати дослідження та обговорення

Попередніми фізико-механічними дослідженнями нами обґрунтовано склад основи для ЛП, що містить поліакриламід (ПАА), полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт (ПВС), натрій-карбоксиметилцелюлозу (Na-КМЦ) та гліцерол (зразки 1–9, табл. 4). До складу основи декаметоксин введено в концентрації від 4,4 до 26,47 мкг/см² за постійної концентрації лідокаїну гідрохлориду – 176,5 мкг/см². Виходячи з розчинності лідокаїну гідрохлориду як розчинник було використано воду очищену. Референтним препаратом слугувала мазь Мірімістин-Дарниця (Виробник ЗАТ «Фармацевтична фірма “Дарниця”», Україна). Результати мікробіологічних досліджень наведено в табл.4.

Таблиця 4

Антимікробна активність зразків залежно від технології та способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів

№ з/п	Склад плівок, мкг/см ²	Тест-мікроорганізми та діаметр зон затримки росту, мм			
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
1	Основа	9,93 ± 0,03	9,01 ± 0,06	–	–
2	Основа + декаметоксину – 4,412	13,68 ± 1,01	8,04 ± 0,03	13,88 ± 3,24	7,04 ± 0,02
3	Основа + декаметоксину – 4,412 + лідокаїну гідрохлориду – 176,500	15,8 ± 1,21	9,24 ± 0,07	13,74 ± 2,17	9,56 ± 0,01
4	Основа+ декаметоксину – 8,824	14,25 ± 1,11	13,38 ± 2,12	14,13 ± 1,50	11,21 ± 1,13
5	Основа + декаметоксину – 8,824 + лідокаїну гідрохлориду – 176,500	17,28 ± 1,34	14,26 ± 1,23	15,24 ± 1,46	9,58 ± 0,84
6	Основа + декаметоксину – 11,029	14,64 ± 1,72	11,96 ± 1,37	13,80 ± 1,47	11,12 ± 1,82
7	Основа + декаметоксину – 11,029 + лідокаїну гідрохлориду – 176,500	16,10 ± 1,03	13,09 ± 1,78	14,04 ± 1,31	11,07 ± 1,04
8	Основа + декаметоксину – 17,650 + лідокаїну гідрохлориду – 176,500	14,32 ± 1,47	10,78 ± 0,97	13,8 ± 1,54	9,86 ± 1,15
9	Основа + декаметоксину – 26,47 + лідокаїну гідрохлориду – 176,500	14,32 ± 1,54	15,70 ± 3,14	13,98 ± 1,86	9,76 ± 0,17

№ з/п	Склад плівок, мкг/см ²	Тест-мікроорганізми та діаметр зон затримки росту, мм			
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
10	Na-КМЦ Гліцерол Декаметоксину – 8,824 + лідокіаїну гідрохлориду – 176,500	16,88 ± 1,3	–	–	–
11	Na-КМЦ Гліцерол Декаметоксин – 8,824	15,02 ± 1,11	11,16 ± 1,73	13,58 ± 1,68	9,54 ± 0,78
12	Основа + лідокіаїну гідрохлориду – 176,500	15,86 ± 1,27	13,01 ± 1,08	11,54 ± 1,24	11,32 ± 1,27
13	Мірамістин-Дарниця	16,52 ± 1,46	16,89 ± 2,3	0	31,50 ± 4,7

Примітка: $n = 5$; $P = 95\%$.

Встановлено, що основа плівок (зразок 1) не має антимікробної активності. При додаванні до основи декаметоксину у кількості від 4,412 до 8,824 мкг/см² антимікробну активність можна охарактеризувати як помірну (зразок 4, 5). Збільшення кількості декаметоксину до 11,029 мкг/см² (зразок 6) не призводить до збільшення затримки росту мікроорганізмів.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу лідокаїну гідрохлориду (із концентрацією 176,5 мкг/см²) на антимікробну активність модельних зразків 3, 5, 7–9. Дослідженнями встановлено, що під впливом лідокаїну гідрохлориду збільшується діаметр зон пригнічення росту тест-культур навколо лунок. Показано (табл. 4), що збільшення концентрації декаметоксину від 8,824 мкг/см² (зразок 5) до 11,029 мкг/см² (зразок 6) зони затримки росту тест-культур знаходяться майже на однаковому рівні. За подальшого збільшення концентрації декаметоксину від 11,029 мкг/см² (зразок 6) до 26,47 мкг/см² (зразок 9) антимікробна активність зразків зменшується. Отже, оптимальним для подальших досліджень є зразок 5 за концентрації декаметоксину 8,824 мкг/см², лідокаїну гідрохлориду – 176,5 мкг/см². Цей зразок має антимікробну активність на рівні препарату порівняння – мазі Мірамістин-Дарниця.

У зв'язку з тим, що до складу основи модельних зразків входить комплекс полімерів (ПАА, ПВС, Na-КМЦ), нами вивчена антимікробна активність комплексу полімер (Na-КМЦ)–АФІ (зразки 10, 11) порівняно з антимікробною активністю зразків 5 та 7. До складу зразків 2–9 декаметоксин введено у формі розчину в гель полімерів ПАА з ПВС. Після гомогенізації отриманий гель вводять до розчину Na-КМЦ. А до складу 10, 11 декаметоксин у формі розчину введено до розчину Na-КМЦ. Результатами досліджень встановлено, що антимікробна активність зразка 10 менше за активності зразка 5, а антимікробна активність зразка 11 – менше ніж зразка 7. Отже, оптимальним є спосіб введення декаметоксину до складу розчину полімерів ПАА та ПВС із наступним додаванням до розчину Na-КМЦ.

У зв'язку з тим, що можливе розчинення декаметоксину у поліетиленгліколі-400 (ПЕГ-400), нами до складу модельного зразка введено ПЕГ-400 (табл. 5). Виконано порівняльне оцінювання одержаних експериментальних даних, які наведено в табл. 4 та 5.

Залежність антимікробної активності модельних зразків від способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до основи

№ з/п	Склад ЛП, мг/см ²	Тест-мікроорганізми та діаметр зон затримки росту, мм			
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
1	Основа + ПЕГ-400	9,91 ± 0,07	9,11 ± 0,02	–	–
2	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 4,412	13,73 ± 0,018	8,17 ± 0,021	13,89 ± 0,031	7,08 ± 0,017
3	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 4,412 лідокаїну гідрохлориду – 176,5	15,91 ± 0,02	9,18 ± 0,03	13,82 ± 0,01	9,58 ± 0,01
4	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 8,824	14,26 ± 0,01	13,40 ± 0,032	14,11 ± 0,02	11,23 ± 0,03
5	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 8,824 лідокаїну гідрохлориду – 176,5	14,050 ± 0,029	13,077 ± 0,032	14,028 ± 0,012	11,093 ± 0,017
6	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 11,029	16,08 ± 0,034	13,07 ± 0,017	14,09 ± 0,030	11,10 ± 0,038
7	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 11,029 + лідокаїну гідрохлориду – 176,5	14,65 ± 0,01	11,97 ± 0,02	13,81 ± 0,04	11,11 ± 0,03
8	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 17,65 + лідокаїну гідрохлориду – 176,5	16,58 ± 0,026	14,26 ± 0,015	14,0 ± 0,019	0
9	Основа + ПЕГ-400 + декаметоксину – 26,47 + лідокаїну гідрохлориду – 176,5	14,58 ± 0,032	15,88 ± 0,013	13,32 ± 0,024	9,8 ± 0,012

Аналіз одержаних експериментальних даних (табл. 4, 5) свідчить, що ПЕГ-400 практично не впливає на антимікробну активність модельних зразків. Зони пригнічення росту тест-культур знаходяться практично на одному рівні за різних способів введення АФІ до основи – розчин у воді (табл. 4) та розчин у ПЕГ-400 (табл. 5). Тому для подальших досліджень нами обрано спосіб введення декаметоксину до складу основи – розчин у воді.

Таким чином, на основі виконаних мікробіологічних досліджень нами обрана така технологія виготовлення ЛП: декаметоксин розчиняють у воді, додають лідокаїну гідрохлорид і вводять до розчину полімерів ПВС із ПВП. До одержаного гелю додають розчин Na-КМЦ і в останню чергу – гліцерол.

Перспективою цього дослідження є вивчення фізико-механічних та фізико-хімічних властивостей ЛП, які отримано методом поливу на поверхню з подальшим сушінням.

В и с н о в к и

1. Встановлено оптимальний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи плівок: декаметоксин та лідокаїну гідрохлорид розчиняють в мінімальній кількості води та додають до розчину полімерів (полівініловий спирт, поліакриламід). До одержаної суміші додають розчин Na-КМЦ і в останню чергу – гліцерол.

2. Оптимальна концентрація, що забезпечує антимікробну активність лікарського засобу – 8,824 мкг/см² декаметоксину за концентрації лідокаїну гідрохлориду 176,500 мкг/см².

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Ploy Klangmuang, Rungsinee Sothornvit. Barrier properties, mechanical properties and antimicrobial activity of hydroxypropyl methylcellulose-based nanocomposite films incorporated with Thai essential oils // Food Hydrocolloids. – 2016 – V. 61. – P. 609–616.

2. Ana Filipa Borges, Cláudia Silva, Jorge F.J. Coelho, Sérgio Simões. Oral films: Current status and future perspectives II — Intellectual property, technologies and market needs // J. Controlled Release. – 2015. – V. 206. – P. 108–121.

3. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств / Под ред. В. В. Гладышева // Днепропетровск: ЧМП «Экономика», 2014. – 374 с.

4. Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. Промышленная технология лекарств. – Харьков: НФаУ, Оригінал, 2016. – 632 с.

5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харьков: PIPEГ, 2001. – 556 с.

Надійшла до редакції 28 жовтня 2016 року.

Л. Л. Давтян, Д. В. Рева

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев

ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ДЕКАМЕТОКСИНА И ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВ ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК

Ключевые слова: технология приготовления, декаметоксин, лидокаина гидрохлорид, фармацевтические факторы, стоматологические пленки

А Н Н О Т А Ц И Я

Известно, что на эффективность лекарственного средства оказывают фармацевтические факторы, в частности технология приготовления. Выбор оптимальной технологии приготовления лекарственного препарата зависит от такого фактора как способ введения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в состав препарата. Поэтому при обосновании состава и технологии нового лекарственного препарата нами исследовано влияние вспомогательных веществ, способ введения АФИ в основу и технология приготовления. Исходя из этого, целью нашего исследования было изучение способа введения декаметоксина и лидокаина гидрохлорид в основу лекарственных пленок в зависимости от антимикробной активности и дальнейшее установление их оптимальной концентрации.

Исследована антимикробная активность модельных образцов лекарственных пленок, содержащих декаметоксин в концентрации от 4,412 до 26,47 мкг/см² при постоянной концентрации лидокаина гидрохлорид 176,5 мкг/см².

Исследование антимикробной активности осуществляли методом диффузии в агар. На основе проведенных микробиологических исследований обоснован способ введения декаметоксина и лидокаина гидрохлорид в основу. В состав основы декаметоксин и лидокаина гидрохлорид вводят в виде раствора. Установлено, что при этом способе введения активных фармацевтических ингредиентов оптимальной является концентрация декаметоксина 8,824 мкг/см² при постоянной концентрации лидокаина гидрохлорид – 176,5 мкг/см². Этот модельный образец проявляет антимикробную активность на уровне антимикробной активности препарата сравнения – мази Мирамистин-Дарница.

Изучение зависимости антимикробной активности образцов в зависимости от способа введения декаметоксина показало, что ПЭГ-400 практически не влияет на антимикробную активность образцом. Поэтому в дальнейшем нами выбран способ введения декаметоксина и лидокаина гидрохлорида в виде растворов. При этом активные фармацевтические ингредиенты вводятся в смесь полимеров, состоящую из поливинилового спирта и полиакриламида.

Перспективой этого исследования является обоснование технологии приготовления лекарственных пленок и изучение их физико-механических и физико-химических свойств.

L. L. Davtyan, D. V. Reva

Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

THE RATIONALE FOR THE METHOD OF ADMINISTRATION OF DECAMETHOXINUM AND LIDOCAINE HYDROCHLORIDE IN THE BASIS OF DRUG FILMS

Key words: the technology of preparation, decamethoxine, lidocaine hydrochloride, pharmaceutical factors, dental films

ABSTRACT

It is known that the efficiency of the medicine depends on pharmaceutical factors, in particular on the technology of preparation. The choice of optimal technology preparation of a drug depends on such factors as the method of introducing active pharmaceutical ingredients in the drug. Therefore, in justifying the composition and technology of the new drug we studied the influence of excipients, the route of administration of active pharmaceutical ingredients in basis and manufacturing technology. The aim of our research was to study the introduction of decamethoxine and lidocaine hydrochloride in a basis of medicinal films, depending on the antimicrobial activity and further determination of their optimal concentrations.

We investigated antimicrobial activity modeling medicinal films samples containing decamethoxin in a concentration of from 4,412 to of 26.47 mcg/of cm² at a constant concentration of lidocaine hydrochloride 176,5 mcg/of cm².

Research of antimicrobial activity was conducted by the method of diffusion in an agar. Taking into account conducted microbiological researches we justified the method of introduction of decamethoxine and lidocaine hydrochloride in basis. Solution of decamethoxine and lidocaine hydrochloride are entered in the compound of the basis. It is set that at this method of introduction of API optimal concentration of decamethoxine is 8,824 mcg/of cm² while the permanent concentration of lidocaine hydrochloride – 176,5 mcg/of cm². This model shows antimicrobial activity at the level of comperator drug ointment Miramistyn-Darnytsia.

The study of antimicrobial activity dependence in samples dependent on the method of introduction of decamethoxine showed that PEG 400 practically does not influence on antimicrobial activity. Therefore in future we choosed the method of introduction of decamethoxine and lidocaine hydrochloride as solutions. Thus active pharmaceutical ingredients are entered in mixture of polymers consisting of polivinil alcohol and polyacrylamide.

The prospect of this research is a rationale of technology of preparation of MF and study of their physical-mechanical and physical-chemical properties.

Електронна адреса для листування з авторами: ldavtian@mail.ru