

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.454.123:615.211:616.31

ОПРАЦЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ІЗ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ

© І. С. Гриновець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: розроблено лікарську форму у вигляді стоматологічних лікарських плівок, яка складається з полімерної основи гідрофільного типу та аплікаційними властивостями, до складу якої включено знеболювальний засіб лідокаїну гідрохлорид.

Ключові слова: знеболювальні засоби, лідокаїну гідрохлорид, стоматологічні лікарські плівки.

Вступ. Оскільки більшість хвороб слизової оболонки порожнини рота (СОПР) різної етіології супроводжуються больовою симптоматикою – питання створення знеболювальних засобів з новими якісними характеристиками залишається актуальним [1].

Розробка нової лікарської форми (ЛФ) з обґрунтуванням оптимального складу та концентрації активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) дозволяє вирішити питання розширення асортиментної групи лікарських засобів (ЛЗ), відкриває нові можливості комплексного підходу до терапії ушкоджень пародонта і СОПР та піднімають на якісно вищій, ефективніший рівень надання терапевтичної допомоги стоматологічним хворим.

Стоматологічні лікарські плівки (СЛП) дозволяють локально вводити АФІ, шляхом аплікації на СОПР, без порушення цілісності епітеліальної тканини, мають виражену знеболювальну дію, полегшують процес регенерації та сприяють зменшенню травмування тканин на початковій стадії лікування.

Лідокаїну гідрохлорид, включений до складу СЛП., – відомий ЛЗ для місцевої анестезії у стоматологічній практиці. Цей ЛЗ широко застосовують в терапевтичних схемах для полегшення больової симптоматики при ураженнях СОПР механічної, термічної чи хімічної етіології. Лідокаїну гідрохлорид відносять до групи сильних місцевоанестезувальних засобів та має здатність викликати всі види місцевої анестезії: термінальну (у стоматології), інфільтраційну та провідникову [2].

Застосування розчину лідокаїну гідрохлориду у формі спрею, внаслідок неможливості контрольованого вивільнення ЛЗ з контейнера, має низку недоліків: небезпека передозування, підвищений ризик побічних реакцій, системно-сенситивна та токсична дія на організм хворого.

Ін'єкційна ЛФ лідокаїну гідрохлориду, яка передбачає шприцевий спосіб введення, призводить до надлишкового механічного травмування й без того уражених епітеліальних тканин, посилення больової реакції під час введення препарату та суб'єктивно важко переноситься хворими.

Введення знеболювального засобу місцевої дії до складу СЛП аплікаційного типу на полімерній основі має низку переваг: рівномірність контакту з лікованою поверхнею СОПР, підтримкою відповідної терапевтичної концентрації, пролонгованою дією зменшення больового відчуття, а також відсутністю перелічених вище недоліків аерозольної та ін'єкційної форм.

Методи дослідження. Основним завданням було розробити нову ЛФ у вигляді СЛП аплікаційного типу, яка б відповідала таким параметрам, як контрольована (у часовому періоді) пролонгована дія та відповідність дози вивільнення лідокаїну гідрохлориду.

Результати та обговорення. У процесі роботи опрацьовано та розроблено склад ЛФ, що містить знеболювальний засіб – лідокаїну гідрохлорид, який включено до плівконосія полімерного типу з адгезивними властивостями. Плівконосій містить полімероутворювальні речовини натрій карбоксиметилцелюлозу (Na КМЦ), полівініловий спирт (ПВС), а також інші допоміжні речовини: гліцерин, пропіленгліколь, твін-80, поліетиленоксид-400, сахарин і воду очищену при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

лідокаїну гідрохлорид	– 10,0
натрій карбоксиметилцелюлоза	– 3,5
полівініловий спирт	– 0,5
гліцерин	– 3,0
пропіленгліколь	– 2,0
поліетиленоксид-400	– 2,0
твін-80	– 2,0
сахарин	– 0,01
вода очищена	до 100 мл

Основу плівконосія одержували внаслідок реакції полімеризації Na КМЦ та ПВС, використовуючи метод поливання на гладку поверхню [3].

Включення лідокаїну гідрохлориду до складу СЛП сприяє контрольованому та швидшому всмоктуванню АФІ крізь СОПР, а резорбтивна дія відбувається без травмування ураженої запальним процесом епітеліальної тканини. Полімерну основу СЛП складають Na КМЦ і ПВС. Водні розчини гелеутворювальних речовин мають в'язку консистенцію та внаслідок відповідного висушування утворюють еластичну плівку [4].

ПВС у складі СЛП забезпечує пролонгований ефект, що пояснюється наявністю водневих зв'язків між сусідніми ланками його макромолекул. Помірну осмотичну активність та підсушувальну дію на тканини пародонта надають плівці пропіленглікольту поліетиленоксид-400, які є малотоксичними та проявляють слабо виражений протимікробний ефект. Гліцерин і твін-80 у складі СЛП забезпечують необхідну еластичність, гідрофільність та пенетрувальні властивості. Сахарин відіграє роль коригенту смаку. Вода очищена слугує розчинником [5].

Наважку лідокаїну гідрохлориду 10,0 розчиняли у невеликій кількості води очищеної, додавали гліцерин, поліетиленоксид-400, пропіленглікольту твін-80. У частині киплячої води очищеної розчиняли сахарин, далі додавали ПВС з подальшим охолодженням суміші. У другій частині води очищеної при кімнатній температурі настоювали Na КМЦ. До розчину Na КМЦ і ПВС, при перемішуванні, додавали попередньо одержаний розчин АФІ. Суміш гомогенізували до утворення однорідного в'язкого розчину.

Плівкоутворювальний розчин заливали у форми і висушували при температурі $(45 \pm 50) ^\circ\text{C}$ упродовж 4-6 год та мінімальному показнику вологості повітря не вище $10 \pm 5 \%$. Висушені еластичні СЛП висікали прямокутними пластинками розміром 10x60 мм за допомогою різакка та герметично пакували у полімерні пакети нейтрального складу.

Для отриманої СЛП досліджувалися такі показники: органолептичні, фізико-механічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні. Унаслідок проведеної роботи визначено такі важливі параметри, як показник адгезії, еластичності, міцності на розрив. Плівки після висушування напівпрозорі, прямокутної форми розміром 10x60 мм, матово-

білого кольору, без запаху, ледь солодкі на смак. Допускається наявність газових міхурців.

У процесі розробки нової ЛФ у вигляді СЛП із лідокаїну гідрохлоридом було також проведено дослідження:

– мікробіологічні з метою встановлення показника мікробіологічної чистоти; мікробіологічну чистоту 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* [6].

– фізико-хімічні та фізико-механічні для підтвердження якісного і кількісного складу ЛФ та механічних властивостей плівкоутворювальної основи.

Опрацювання наукової літератури і показників з вищеперелічених досліджень, а також проведених експериментів на самцях 20 щурів, 10 мурчаків та 4 кролів, дозволили визначити оптимальну концентрацію АФІ для даного ЛЗ, яка складала 10 %. Отримані результати за токсикологічними характеристиками (рекомендації ДЕЦ МОЗ України) дозволяють віднести досліджувані СЛП з лідокаїну гідрохлоридом – до відносно нешкідливих речовин (IV класу токсичності) за умов внутрішнього шлункового введення (ЛД₅₀ >10 000 мг/кг).

Стандартизацію СЛП, що містили лідокаїну гідрохлорид, проводили за такими фармако-технологічними показниками: розчинення, рН до та після висушування полімерної плівки, показник середньої маси, еластичність, міцність на розрив, гладкість поверхні, однорідність та залишкову вологість, відсутність якісних та кількісних змін унаслідок зберігання упродовж 1-го року.

При зберіганні СЛП упродовж 12 міс. при кімнатній температурі встановлено, що СЛП з лідокаїну гідрохлоридом були стабільними за умов герметичності упакування та не втратили своїх фармакологічних властивостей.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування СЛП дозволяє місцево та пролонговано вводити крізь неушкоджену слизову оболонку лідокаїну гідрохлорид при хворобах СОПР.

Розроблена ЛФ аплікаційного типу на полімерній основі у вигляді СЛП забезпечує контрольоване, пролонговане вивільнення ЛЗ крізь неушкоджену СОПР.

Література

1. Дичко Є. Н. Больовий та парестетичний феномен слизової оболонки порожнини рота / Є. Н. Дичко, А. В. Вербицька, С. О. Карнаух // Медичні перспективи. – 2013. – № 3. – С. 51-54.

2. Інструкція до застосування лідокаїну гідрохлориду [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1012>.

3. Вайнштейн В. А. Исследование полимерных ком-

позиций для лекарственных пленок и процессов их получения / В. А. Вайнштейн, Г. Н. Наумчик // Хим.-фармац. журн. – 1983. – Т. 17, №3. – С. 347-353.

4. Гриновець І. С. Розробка складу, технології і дослідження стоматологічних лікарських плівок : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Гриновець Ігор Степанович. – Львів, 2013. – 25 с.

5. Перцев И. М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / И. М. Перцев, И. А. Зупанец – Х. : УкрФА, 1999. – Т.1. – 275 с.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

И. С. Гриновець

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: разработано лекарственную форму в виде стоматологических лекарственных пленок, состоящую из полимерной основы гидрофильного типа и аппликационными свойствами, в состав которой включено обезболивающее средство лидокаина гидрохлорид.

Ключевые слова: обезболивающие средства, лидокаина гидрохлорид, стоматологические лекарственные пленки.

PROCESSING TECHNOLOGY AND MEDICAL RESEARCH DENTAL FILMS OF LIDOCAINE HYDROCHLORIDE

I. S. Hrynovets

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: a dosage form as dental medical films consisting of hydrophilic polymer base films and characteristics of the application which included anesthetic lidocaine hydrochloride was developed.

Key words: anesthetics, lidocaine hydrochloride, dental medical films.

Отримано 24.12.13