

УДК 615.014:615.211:615.453.8

**ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЛЁНОК
ЛЕКАРСТВЕННЫХ С АНИЛОКАИНОМ****Алексеева И.В., Рюмина Т.Е.***ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,
Пермь, e-mail: irina2473@mail.ru*

В последние десятилетия во всем мире прослеживается тенденция роста заболеваний пародонта. По данным ВОЗ, более 95% взрослого населения и 80% детей имеют те или иные признаки заболевания пародонта. Широко распространенные заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР), такие как рецидивирующие афты, гингивит, стоматит, поражение вследствие надавливания съемных протезов, а также травматические повреждения нередко сопровождаются выраженным болевым синдромом, что приводит к нарушению качества жизни пациентов. Усиленное развитие научных исследований в области биофармации убедительно показало, что важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает и удобство применения, и целенаправленное использование действия содержащегося в ней фармакологически активного препарата. С этой точки зрения, использование пролонгированных лекарственных форм полифункционального действия – пленок лекарственных (ПЛ) – открыло новые возможности для лечения заболеваний в челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: местные анестетики, анилокаин, стоматология, пленки лекарственные**THE RATIONALE OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY
OF FILM DRUG WITH ANYLOCAINE****Alekseeva I.V., Ryumina T.E.***Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: irina2473@mail.ru*

In recent decades, the worldwide trend of growth of periodontal disease. According to WHO, more than 95% of adults and 80% of children have some signs of periodontal disease. Common diseases of the mucous membranes of the oral cavity (NOM), such as recurrent atty, gingivitis, stomatitis, defeat due to the pressure of dentures, as well as traumatic injuries are often accompanied by severe pain, which leads to disruption of the quality of life of patients. Increased development of research in the field of biopharmaceutics convincingly demonstrated that important for effective treatment of diseases has correctly selected dosage form, which provides the convenience of use, and targeted use of actions contained pharmacologically active drug. From this point of view, the use of extended-release dosage forms polyfunctional action films medicinal (PL) opened new possibilities for the treatment of diseases in the maxillofacial region.

Keywords: local anaesthetics, anilocain, stomatology, films medicinal

Одно из ведущих мест в современной стоматологии занимают воспалительные заболевания пародонта [2]. В терапии этих заболеваний чаще всего используются традиционные лекарственные формы (ЛФ) такие как полоскания, мази, пасты, аэрозоли. Увлажнение ротовой полости слюной обуславливает их быстрое вымывание в низлежащие отделы пищеварительного тракта, что требует многократного введения. Поэтому особое внимание уделяется разработке ЛФ для наружного применения, которые обеспечивали бы пролонгирующее терапевтическое действие. С этой точки зрения использование плёнок лекарственных (ПЛ) открыло новые возможности для лечения заболеваний в челюстно-лицевой области [3].

Целью настоящих исследований явилось создание на основе комплекса технологических, биофармацевтических, физико-химических и химических исследований эффективных и стабильных ПЛ с анилокаином, обладающих полифакторным воздействием на воспалительные процессы при стоматологических заболеваниях.

Материалы и методы исследований

В процессе исследований и разработки оптимальных составов ПЛ использовали лекарственные средства (ЛС) и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации: анилокаин (ВФС 42-2846-97), диоксидин (ФС 42-2308-97), хлоргексидина биглюконат 20% (ФС 42-2761-98), фурацилин (ФСП 42-0037-0783-01), натрия альгинат (ФС 42-1680-97), метилцеллюлозу (ТУ 2231-107-05742755-96м), натрий карбоксиметилцеллюлозу (ТУ 2231-034-07507908-01), Бланозе Целлюлозе Гам (Blanose Gum) типов 7MF и 7M8SF (МФ 3-е изд., Т. 4, С. 190), Натросол 250 Фарм (Natrosol 250 Pharm) типов 250 НХ, 250 М, 250 G (МФ 3-е изд., Т. 4, С. 228), глицерин (ФС 42-2202-99), воду очищенную (ФС 42-2619-97).

ПЛ оценивали по следующим критериям: описание (цвет, запах, размеры и форма); определение средней массы; растворимость; pH водного раствора; микробиологическая чистота; потеря массы при высушивании; подлинность; количественное определение; упаковка, маркировка, транспортирование; срок годности. Кроме того, критериями оценки качества ПЛ служили такие технологические параметры, как паропроницаемость, механическая прочность на разрыв, толщина пленок, потеря массы при высушивании, время растворения.

Кинетическое исследование процесса высвобождения анилокаина проводили *кондуктометрическим методом*.

Результаты исследований и их обсуждение

Выбор оптимального состава ПЛ, обеспечивающего необходимые технологические и потребительские свойства, осуществляли в три этапа.

На первом этапе проводили отсеивающийся эксперимент, цель которого отбор вспомогательных ингредиентов – плёнкообразователей и пластификаторов, способных сформировать плёнку-матрицу для

последующего введения в нее ЛС. В ходе эксперимента изучены плёнкообразующие свойства растворов полимеров природного и синтетического происхождения как отечественного, так и зарубежного производства в различных концентрациях (всего изучено 54 композиции). Критерием отбора плёночных композиций на первоначальном этапе являлся удовлетворительный внешний вид (прозрачность, эластичность, однородность, отсутствие микротрещин и разрывов в плёнке). На основании предварительных исследований выбрано 10 композиций, состав которых представлен в табл. 1.

Таблица 1

Составы выбранных композиций

№ п/п	Композиции основ	№ п/п	Композиции основ
1	Na КМЦ – 3,0 Глицерин – 2,0	6	Na альгинат – 2,0 Глицерин – 1,5
2	Na КМЦ – 3,0 Глицерин – 1,0	7	Na альгинат – 4,0 Глицерин – 2,0
3	Na КМЦ – 4,0 Глицерин – 2,0	8	Бланозе 7MF – 3,0 Глицерин – 1,5
4	Na КМЦ – 0,5 Na альгинат – 2,5 Глицерин – 2,0	9	Натросол 250G – 3,0 Глицерин – 0,5
5	Na альгинат – 3,0 Глицерин – 2,0	10	Na КМЦ – 3,0 Бланозе 7MF – 1,0 Глицерин – 1,0

Второй этап исследований заключался в выборе оптимальной композиции матрицы – основы ПЛ методом математического планирования. Критериями отбора служили следующие показатели качества плёнок: значение pH водного раствора, толщина, влаж-

ность. Для статистической обработки результатов эксперимента использовали метод обобщенной функции желательности, предложенный Харрингтоном. По результатам обобщенной функции желательности выбраны 3 композиции основ №№ 1, 7 и 9 (рис. 1).

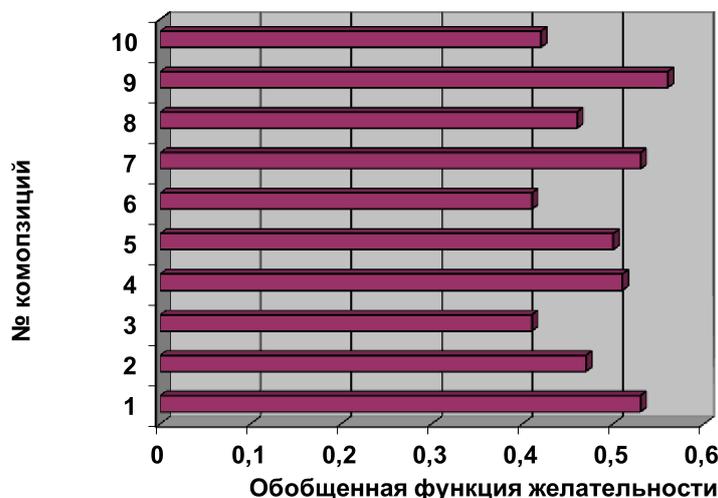


Рис. 1. Обобщенные функции желательности различных пленочных композиций

Дальнейший выбор плёночных матриц проводили на основании изучения следующих функциональных свойств: внешний вид, толщина, время растворения, значение рН водного раствора, потеря в массе при

высушивании, паропроницаемость, механическая прочность на разрыв. Результаты изучения показателей качества, представленных в табл. 2, свидетельствуют об удовлетворительном качестве матриц.

Таблица 2

Технологические параметры плёнок (n = 5)

Состав	Средняя масса, г	Толщина, мм	Время растворения, мин.	Влажность, %	Паропроницаемость, %	Механич. прочность на разрыв, $\sigma \times 10^{-5}$, Н/м ²
Na КМЦ – 3,0 глицерин – 2,0	0,049 ± 0,003	0,152 ± 0,015	3,45 ± 0,1	9,93 ± 0,5	112,4 ± 0,16	12,40 ± 0,04
Na альгинат – 4,0, глицерин – 2,0	0,049 ± 0,002	0,169 ± 0,016	4,30 ± 0,2	10,12 ± 0,1	97,8 ± 0,56	13,22 ± 0,01
Натросол 250 G – 3,0, глицерин – 0,5	0,047 ± 0,004	0,159 ± 0,015	2,10 ± 0,1	10,47 ± 0,3	109,9 ± 0,39	9,98 ± 0,02

Относительную биологическую доступность анилокаина из выбранных составов определяли методом равновесного диализа *in vitro* через полупроницаемую мембрану и кондуктометрическим методом. Результаты изучения высвобождения анилокаина с использованием кондуктометрического метода коррелируют с результатами, полученными при применении титриметрического метода. Проведенные исследования показали, что наиболее высокая скорость высвобождения анилокаина наблюдается из полимерной матрицы на основе Натросол

250G-Pharm. (через 3 часа – 100%), а композиции на основах Na КМЦ и Na альгинат можно отнести к пролонгированным системам, из которых полное высвобождение ЛС происходит через 7 часов.

Определенный вклад в кинетику высвобождения ЛС вносит процесс набухания высокомолекулярные вещества (ВМВ). Кривые, характеризующие кинетику набухания, представлены на рис. 2. Высокую способность к набуханию имеют ПЛ на основе Натросол, меньшее набухание наблюдается у плёнок на основах Na КМЦ и Na альгинат.

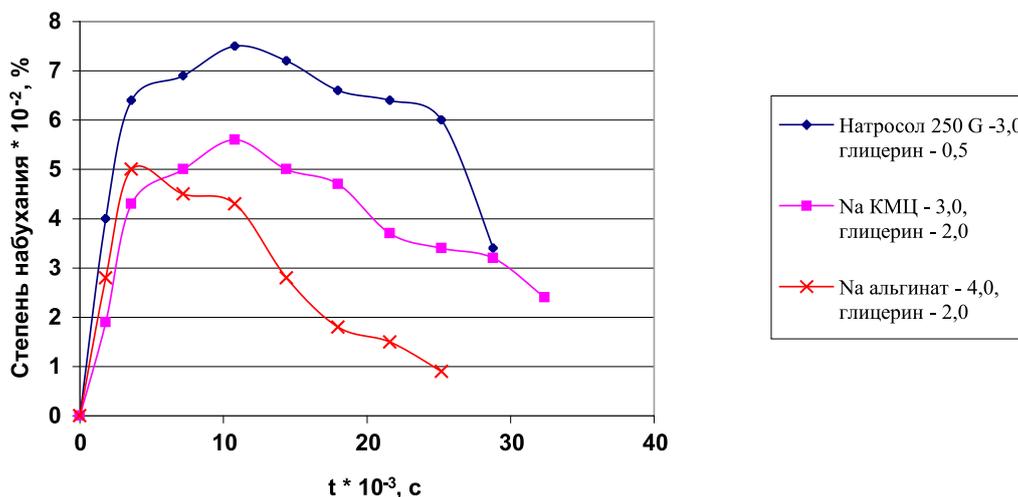


Рис. 2. Степень набухания ПЛ на исследуемых основах

Таким образом, на основании изученных кинетических параметров, ПЛ следует отнести к неограниченно набухающим системам матричного типа, обеспечивающим диффузионный пролонгированный релиз ЛС.

Окончательный выбор плёнокообразователя сделали на основании пожеланий специалистов, по мнению которых, для эффективности лечения стоматологических больных необходимо пролонгирующее действие. Ввиду того, что свойства

Na КМЦ и Na альгината как плёнообразователей практически идентичны, с учетом экономической и сырьевой доступности, предпочтение на данном этапе отдано натрия альгинату. Кроме того, проведенные ранее исследования установили способность альгиновой кислоты и ее солей останавливать кровотечение, что немаловажно при оказании стоматологической помощи.

Как известно, в развитии воспалительных процессов в пародонте ведущую роль играет микрофлора. Поэтому следующий этап работы связан с введением в состав ПЛ антимикробного ЛС, в качестве которых изучены ЛС широкого спектра действия, наиболее часто применяемые в стоматологии: хлоргексидина биглюконат (ХГБ), фурацилин, диоксидин. Исследования

проведены под руководством зав. кафедрой микробиологии, д.ф.н., проф. Одеговой Т.Ф. Первоначально антимикробную активность плёнок с антисептиками определяли диффузионным методом по отношению к тест-микроорганизмам – *St.aureus* и *E. coli*. Наиболее активными в отношении грамположительных (*St. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий являются композиции №№ 1, 4, 5, 7 и 8 (табл. 3). Ввиду того, что при повышении концентрации диоксидина от 1% до 1,5% и хлоргексидина биглюконата от 0,1% до 0,2% увеличение антимикробной активности практически не происходит, для дальнейших исследований по отношению к пяти видам тест микроорганизмов *St.aureus*, *E. coli*, *St.epidermidis*, *Ps.aeruginosa*, *Cand.albicans* были выбраны составы №№ 1, 4 и 7.

Таблица 3

Антимикробная активность ПЛ с анилокаином и различными антисептиками

№ п/п	Состав, %	Диаметр зоны задержки роста, мм	
		<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; Фурацилин 0,1	21,8 ± 1,9	18,0 ± 3,2
2	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; ХГБ 0,05	9,8 ± 1,5	8,7 ± 0,7
3	Na альгинат 4; Глицерин 2 № Анилокаин 5; ХГБ 0,075	12,3 ± 0,7	14,3 ± 0,8
4	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; ХГБ 0,1	29,0 ± 1,9	24,5 ± 0,9
5	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; ХГБ 0,2	28,0 ± 0,7	23,0 ± 1,5
6	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; Диоксидин 0,5	18,3 ± 0,7	15,0 ± 1,1
7	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; Диоксидин 1	28,0 ± 0,5	29,8 ± 1,2
8	Na альгинат 4; Глицерин 2; Анилокаин 5; Диоксидин 1,5	26,0 ± 0,2	27,0 ± 1,2

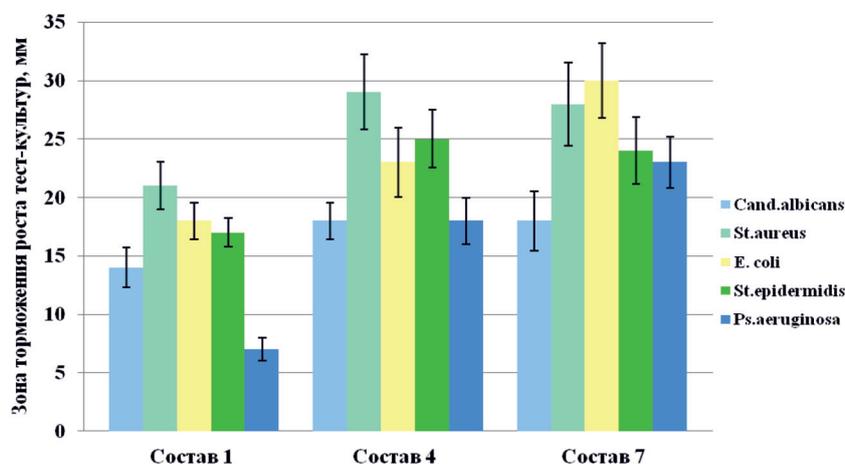


Рис. 3. Антимикробная активность ПЛ с анилокаином и различными антисептиками

Антимикробная активность выбранных концентраций антисептиков в отношении грамположительных (*St.aureus*, *St.epidermidis*), грамотрицательных (*E. coli*, *Ps.aeruginosa*) бактерий и грибов (*Cand.albicans*) была подтверждена в последующих опытах (рис. 3).

Таким образом, проведенные технологические, физико-химические, биофармацевтические и микробиологические исследования позволили получить 3 состава плёнок лекарственных, представленных в табл. 4. ПЛ имеют специфический запах и горький вкус, поэтому в качестве корри-

гирующего средства в состав пленок ввели масло мятное в количестве 0,06 г.

В связи с тем, что в настоящее время фурацилин характеризуется как слабый антисептик, то для дальнейших исследований и внедрения предложено 2 состава ПЛ – «Анилдиокс» и «Анилгек».

Для создания ПЛ выбран метод полива на гидрофобную подложку с последующей сушкой в сушильном шкафу при экспериментально установленной температуре 40–50 °С в течение 17–19 часов. Концентрация анилокаина составляла 5% в пересчете на сухую массу плёнки.

Таблица 4

Композиции плёнок лекарственных

Название композиции	Ингредиенты композиции	Количество, %
Анилфур	Анилокаин	5,0
	Фурацилин	0,1
	Масло мятное	0,06
	Натрия альгинат	4,0
	Глицерин	2,0
	Вода очищенная	до 100,0
Анилгек	Анилокаин	5,0
	Хлоргексидина биглюконат	0,1
	Масло мятное	0,06
	Натрия альгинат	4,0
	Глицерин	2,0
	Вода очищенная	до 100,0
Анилдиокс	Анилокаин	5,0
	Диоксидин	1,0
	Масло мятное	0,06
	Натрия альгинат	4,0
	Глицерин	2,0
	Вода очищенная	до 100,0

При разработке методов стандартизации ПЛ за основу взяты требования и показатели качества, опубликованные Государственным НИИ по стандартизации и контролю качества лекарственных средств. В целях формирования единого подхода к стандартизации как механизма обеспечения требуемого уровня качества и безопасности продукции аптеки предложены следующие разделы контроля качества ПЛ: описание (цвет, запах, размеры и форма плёнок); подлинность лекарственных средств, входящих в состав плёнки; определение средней массы; растворимость; рН водного раствора; микробиологическая чистота; потеря массы при высушивании; количественное определение; упаковка, маркировка, транспортирование; срок годности. Кроме того, критериями оценки качества ПЛ служили такие технологические параметры, как паропроницаемость, механическая прочность на разрыв, толщина пленок, потеря массы при высушивании, время растворения.

По внешнему виду ПЛ представляют собой эластичные пластины коричневого цвета прямоугольной формы с запахом мяты.

На следующем этапе исследования разработанные для субстанций анилокаина, ХГБ, диоксилина методики идентификации модифицировали и апробировали при оценке качества ПЛ. Для количественного определения действующих веществ в ПЛ за основу взяты титриметрические, физико-химические методы, модифицированные с учетом специфики плёночных форм. Количественное определение анилокаина в плёнках проводили экстракционно-титриметрическим методом, для чего устанавливали оптимальные условия проведения анализа применительно к плёнкам. Содержание анилокаина в средних терапевтических дозах составляет: в ПЛ «Анилгек» $2,55 \pm 0,03$ мг и для ПЛ «Анилдиокс» – $2,51 \pm 0,02$ мг. Определение содержания ХГБ в ПЛ «Анилгек» и диоксилина в ПЛ «Анилдиокс» проводили

спектрофотометрическим методом. Содержание ХГБ в средней терапевтической дозе (1×2 см) плёнки должно быть от 0,040 до 0,060 мг, а диоксидина в средней терапевтической дозе (1×2 см) плёнки составляет $0,506 \pm 0,003$ мг. Изучение стабильности ПЛ в процессе хранения определяли путем оценки технологических, микробиологических показателей, количественного определения действующих веществ в условиях естественного хранения. Установлено, что количественное содержание действующих веществ, технологические параметры и микробная чистота остались в пределах нормы в течение 2 лет и 3 мес.

Выводы

На основании комплекса технологических, биофармацевтических, физико-химических и химических исследований экспериментально обоснованы состав и технология пленок лекарственных с анилокаином.

Список литературы

1. Алексеева И.В., Панцуркин В.И. Состояние и перспективы внедрения лекарственных форм анилокаина в медицинскую практику // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10 (часть 15). – С. 3472–3476.
2. Гажва С.И., Гулуев Р.С. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта Обзор. *Стоматология*. – 2012. – № 1 (75). – С. 13–14.
3. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок

лекарственных // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 2; URL: www.science-education.ru/102-5694 (дата обращения: 16.10.2014).

4. Патент РФ № 1146989, 07.04.1994.
5. Патент РФ № 2139050, 10.10.1999.

References

1. Alekseeva I.V., Pantsurkin V.I. State and prospects of introduction of medicinal forms anilocaine in medical practice // *Fundamental research*. 2013. no. 10(Part 15). pp. 3472–3476.
2. Gzhva S.I., Guluev R.S. Prevalence and intensity of inflammatory periodontal diseases Review. *Dentistry*. – 2012. no 1 (75). – pp. 13–14.
3. Golovanenko A.L., Smirnova M.M., Alekseeva I.V., Blinova O.A. Main approaches to the standardization of medicinal films // *Modern problems of science and education*, 2012, no. 2.
4. Patent PF № 1146989, 07.04.1994.
5. Patent PF № 2139050, 10.10.1999.

Рецензенты:

Солонина А.В., д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Олешко О.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 05.12.2014.