

УДК 615.453.8:616.311:615.331:615.014.2

**ПОЛІМЕРНІ СТОМАТОЛОГІЧНІ ПЛІВКИ З ЛІНКОМІЦИНУ  
ГІДРОХЛОРИДОМ НА ОСНОВІ «ЗШИТИХ» АНІОННИХ  
ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТІВ**

*Леонова М.Р., Дмитрієвський Д.І., Шрам Н.А.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** До найбільш розповсюджених стоматологічних захворювань відносяться запальні процеси слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і тканин пародонту, які реєструються у пацієнтів майже всіх вікових груп [1].

Традиційні лікарські препарати для лікування захворювань СОПР і тканин пародонту (розчини, гелі, мазі, пасти, аерозолі та ін.) не забезпечують тривалого лікувального впливу на уражені тканини – ротова порожнина постійно зволожується слиною. Тому перспективним та ефективним методом є застосування фармацевтичних препаратів пролонгованої дії, які забезпечують дозоване та рівномірне вивільнення активного інгредієнту з лікарської форми, підтримуючи тривалий час його терапевтичну концентрацію в місцях застосування без значного підвищення його рівня у загальному кровотоці. До таких лікарських форм відносяться полімерні стоматологічні плівки (ПСП), які добре фіксуються на слизовій оболонці порожнини рота і, в залежності від типу і природи носія, а також концентрації та властивостей включених до їх складу активних інгредієнтів оказують пролонговану дію [4].

Зазначене свідчить про актуальність досліджень, спрямованих на розробку складу і технології полімерних стоматологічних плівок для фармакотерапії запальних захворювань СОПР і тканин пародонту.

Раніше [5] нами, на замовлення практичних стоматологів було розроблено гель з лінкоміцину гідрохлоридом, антибіотиком, який на відміну від більшості антимікробних засобів добре проникає при місцевому застосуванні вглиб уражених тканин, у тому числі твердих тканин зубів і щелепи. За період його практичного застосування (2016-2018 рр.) було виявлено, що основним недоліком запропонованого гелю є короткочасний період дії, так як гель при його застосуванні змочується слиною і через незначний проміжок часу (5-10 хв.) змивається з місця нанесення. Пошук більш зручної лікарської форми спонукав нас до розробки полімерних стоматологічних плівок (ПСП).

**Метою роботи** є розробка складу і технології ПСП з лінкоміцину гідрохлоридом (ЛГ) на основі «зшитих» аніонних поліелектролітів.

**Матеріали та методи дослідження.** Як плівкоутворювачі нами використано аніонні поліелектроліти – натрій-альгінат та натрій карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ), які широко застосовуються у фармацевтичній технології як загусники, стабілізатори, пролонгатори. У складі ПСП як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) було використано 30% розчин лінкоміцину гідрохлориду, а також допоміжні речовини (ДР): гліцерин, як пластифікатор, двозарядні неорганічні катіони  $\text{Ca}^{++}$  та  $\text{Cu}^{++}$  у вигляді солей ( $\text{CaCl}_2$  і  $\text{CuSO}_4$ ), що спроможні взаємодіяти з карбоксильними групами аніонних поліелектролітів, «зшиваючи» їх, та вода очищена, як розчинник.

ПСП одержували, використовуючи метод поливу. Взаємодію аніонних натрій-альгінату та натрій-КМЦ із двозарядними катіонами  $\text{Ca}^{++}$  та  $\text{Cu}^{++}$  вивчали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану з наступним визначенням концентрації неорганічних катіонів за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії у полум'ї ацетилен-повітря з використанням спеціальних ламп для аналізу катіонів кальцію і міді [3].

Якість отриманих ПСП оцінювали на підставі дослідження їх фізико-механічних властивостей, часу розчинення та антимікробної дії. Антибактеріальна активність одержаних ПСП була досліджена з використанням методу дисків.

**Основні результати.** Технологія ПСП методом поливу зводиться до отримання молекулярних розчинів лікарських речовин в носіях – високомолекулярних сполуках, які після видалення розчинника утворюють гомогенну плівку. В процесі її формування змінюється надмолекулярна структура полімеру, що надає суттєвий вплив на якісні показники кінцевого продукту. При отриманні плівок з розчинів на вторинну структуру полімерної речовини, а отже, на властивості плівок, впливає характер розчинника, природа та кількість пластифікатора, умови висушування, а також структура поверхні, на якій висихає плівка [2, 3].

Основними стадіями даного процесу є: приготування розчину, його фільтрування і деаерація, формування і сушка плівки.

На підставі попередньо проведених досліджень для отримання ПСП ми використовували наступні концентрації полімерів: натрій-альгінату – 4% і натрій-КМЦ – 3%.

В склад розчину, приготованого для поливу входили такі речовини: полімер – 3-4%; гліцерин – 25-35%; «зшиваюча» речовина –  $\text{Ca}^{++}$  (0,1-0,3%),  $\text{Cu}^{++}$  (0,5-1,5%); вода очищена до 100 мл.

В процесі приготування розчину у всьому об'ємі розчиняли необхідну кількість «зшиваючої» сполуки та пластифікатора. До отриманого розчину добавляли розраховану кількість полімеру, перемішували та залишали на 30-40 хв. для набрякання, після чого розчин гомогенізували 3-5 хв. при 315 рад/с та фільтрували під вакуумом через скляний фільтр № 1 або № 2. Для деаерації включених в розчин пухирців повітря проводили його витримання під вакуумом.

Полив приготованого розчину здійснювали на підложках по масі таким чином, щоб після висихання одержувались плівки товщиною 0,25-0,30 мм. Висушування здійснювали в сушильній шафі типу 2В-151 при температурі  $60 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Висушені до вологості 10-15% плівки знімали з підложок та за допомогою спеціального штампу вирізали прямокутні пластини розміром  $5 \times 10$  мм або круглі диски діаметром 15 мм та товщиною 0,25-0,50 мм та досушували в тих же умовах до вологості 5-7%.

Отримані плівки фасували по 30 штук в скляні флакони, герметично їх закупорювали (під обкатку) і стерилізували.

Концентрація лінкоміцину гідрохлориду для включення до складу ПСП була обґрунтована на підставі мікробіологічних досліджень розчинів, які проводились в лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» під керівництвом канд. біол. наук Т.П. Осолодченко з використанням методу дифузії в агар.

Взаємодію натрій-альгінату та натрій-КМЦ з катіонами кальцію і міді досліджували за допомогою методу діалізу, помістив розчини полімерів з одного боку напівпроникної мембрани (целофан), а розчин солей – з іншої. Як видно із представлених в таблиці даних, концентрація незв'язаних з полімерами катіонів  $\text{Ca}^{++}$  і  $\text{Cu}^{++}$  ( $C_B$ ) зменшується по мірі зростання концентрації полімерів, що свідчить про зв'язування їх частки і збільшення величини  $R$ , яку можна представити як коефіцієнт взаємодії даних речовин, що залежить від концентрації полімеру.

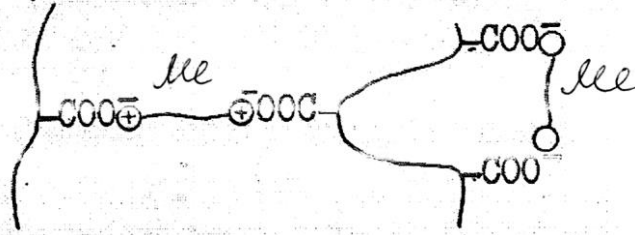
*Таблиця*

**Взаємодія аніонних натрій-альгінату і натрій-КМЦ з катіонами кальцію і міді при  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  ( $n = 5$ ,  $p = 95\%$ )**

№ з/п	Розчин полімеру, %	Концентрація розчину солі, %		R
		$C_0$	$C_B$	
1	0,1% розчин $\text{CaCl}_2$	0,051	0,051	1,0
2	Натрій-альгінат 0,1	0,051	0,042	1,21
3	Натрій-альгінат 0,3	0,051	0,033	1,54
4	Натрій-альгінат 0,5	0,051	0,020	2,55
5	Натрій-альгінат 0,7	0,051	0,015	3,40
6	Натрій-КМЦ 0,1	0,050	0,038	1,37
7	Натрій-КМЦ 0,3	0,050	0,020	2,50
8	Натрій-КМЦ 0,5	0,050	0,015	3,30
9	Натрій-КМЦ 0,7	0,050	0,011	4,54
10	0,1% розчин $\text{CuSO}_4$	0,050	0,050	1,0

Як видно із даних табл. у відділенні камери для діалізу (№1, 10), у якому відсутні полімери, концентрація солей ( $\text{CaCl}_2$  і  $\text{CuSO}_4$ ) рівномірно розділились з обох сторін напівпроникної мембрани і відношення  $C_0/C_B$  дорівнює 1,0. Присутність полімерів з однієї сторони мембрани вплинуло на цей розподіл і привело до зменшення концентрації вільних катіонів кальцію і міді, які спроможні для проникнення крізь мембрану. А це значить, що деяка їх кількість зв'язалась з макромолекулами натрій-альгінату і натрій-КМЦ і втратила можливість дифундувати крізь напівпроникну мембрану. Величина  $R$  (відношення загальної концентрації солі  $C_0$  до концентрації незв'язаної (вільної) солі  $C_B$ ) як видно з даних таблиці залежить від концентрації полімеру у розчині: по мірі збільшення концентрації полімеру у розчині величина  $R$  зростає. Користуючись даною величиною можна розрахувати співвідношення між реагуючими речовинами – полімером і неорганічним катіоном (при даній

концентрації полімеру). Цю кількість, яка залежить від концентрації полімерів, можна розрахувати і одержати співвідношення між реагуючими речовинами: натрій-альгінату з  $\text{CaCl}_2$  і натрій-КМЦ з  $\text{CuSO}_4$ . Для взаємодії катіонів  $\text{Ca}^{++}$  з натрій-альгінатом вона дорівнює 1 : 0,80, а катіонів  $\text{Cu}^{++}$  з натрій-КМЦ – 1 : 0,85.



Таким чином, взаємодія двозарядних неорганічних катіонів  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Cu}^{2+}$  з аніонними поліелектролітами – натрій-КМЦ та натрій-альгінатом здійснюється за допомогою електростатичних сил, виникаючих між позитивно зарядженими групами неорганічних катіонів та негативно зарядженими групами  $-\text{COO}^-$  аніонних полімерів. У результаті взаємодії утворюються як внутрішньомолекулярні, так і міжмолекулярні зв'язки, які приводять до «зшивання» окремих макромолекул та утворенню сітчастих структур. Розчинність утворившихся сполук залежить від ступеня насиченості полімерів катіонами. Розчиняються у воді продукти взаємодії, в яких концентрація двозарядних катіонів не перевищує 2,2%.

Можливість аніонних поліелектролітів взаємодіяти з позитивно зарядженими біфункціональними сполуками (двозарядними неорганічними катіонами) з утворенням «зшитих» структур була використана нами для отримання ПСП зі швидкістю вивільнення діючих речовин, яку можна регулювати. Рисунок демонструє вплив катіонів  $\text{Ca}^{++}$  і  $\text{Cu}^{++}$  на розчинність отриманих ПСП.

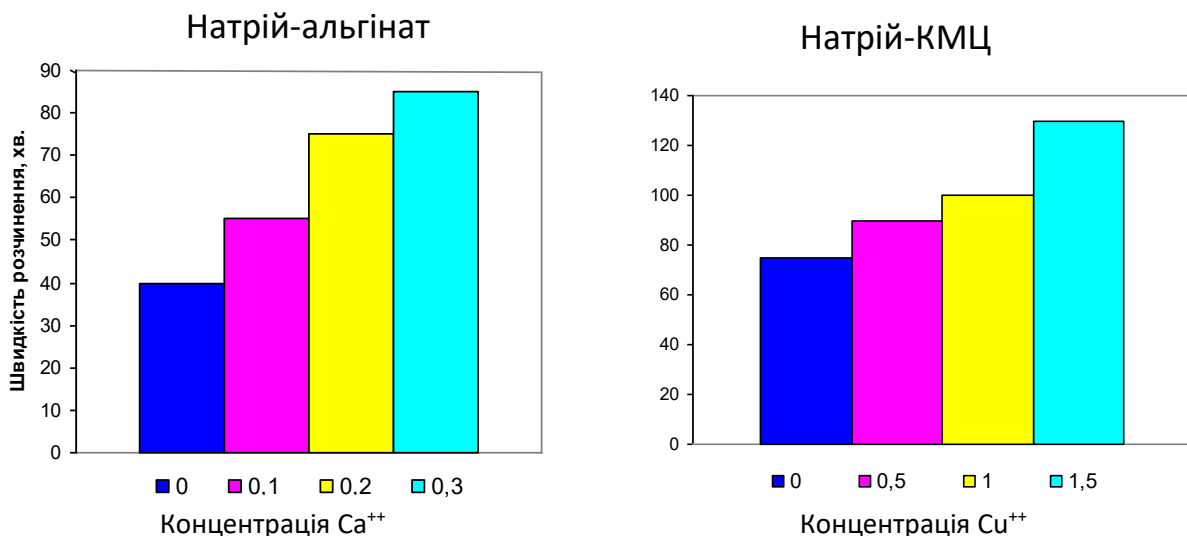


Рис. Вплив концентрації «зшиваючих» катіонів кальцію і міді на розчинність ПСП при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$

Введені в склад ПСП катіони  $\text{Ca}^{++}$  (до 0,3%) збільшували час розчинення плівок на основі натрій-альгінату до 165 та до 225 хв. для ПСП на основі натрію-КМЦ, «зшитих» катіонами  $\text{Cu}^{++}$  (див. рис.). Змінюючи концентрацію

неорганічних катіонів у складі, можна отримати ПСП з заданою швидкістю розчинення. При цьому, в процесі отримання плівок відбувається не тільки хімічна, але й структурна модифікація полімерів, яка полягає в зміні їх надмолекулярної структури, що проявляються в зміні поверхневих властивостей плівок, швидкості протікання в них релаксаційних процесів, а також процесів набрякання, розчинення та вивільнення введених лікарських речовин.

**Висновки.** Для лікування захворювань СОПР і тканин пародонту запропоновано пролонгований лікарський препарат – полімерні стоматологічні плівки з лінкоміцину гідрохлоридом на основі аніонних поліелектролітів натрій-альгінату і натрій-КМЦ, «зшитих» двозарядними неорганічними катіонами – кальцію і міді. Показано, що в процесі приготування полімерних плівок, двозарядний катіон взаємодіє з двома карбоксильними групами полімерів, що призводить до «зшивання» їх ланцюгів та утворенню каркасоподібної структури, розчинність якої значно уповільнюється. Доведено, що змінюючи концентрацію «зшиваючої» речовини, можна отримувати полімерні плівки з контролюємою розчинністю і, відповідно, терміном дії.

### Список літератури

1. Бойцанюк С.І. Фармакотерапія захворювань пародонта (огляд літератури) / С.І. Бойцанюк, М.С. Залізник, О.І. Залізник // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 1-2. – С. 5-10.
2. Власенко І.О. Стоматологічні лікарські плівки: від технології до застосування / І.О. Власенко, Л.Л. Давтян, С.С. Єрошенко // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. 4-ї науково-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 вересня 2011 р., Тернопіль. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2011. – С. 65-66.
3. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: дис. ... д-ра фармац. наук: спец. 15.00.01 / Д.И. Дмитриевский. – Х.: ХФИ, 1985. – 404 с.
4. Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки (огляд літератури) / І.С. Гріновець, Т.Г. Калинюк, А.В. Магльований, В.С. Гріновець // Журн. АМН України. – 2008. – № 2. – С. 336-343.
5. Lutsenko D.A. Gel and polymer film containing Lincomycin hydrochloride for inflammatory periodontitis diseases treatment / D.A. Lutsenko, V.V. Smorodska, D.I. Dmitrievskiy // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доп. XXIII міжнародн. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 21 квітня 2016 р., м. Харків. В 2-х т., т. 1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 283-284.