

УДК 661.122: 615.454.1.014.22.616.31-002

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ
МАТРИЧНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ.**

¹*Т.Ф. Маринина, ¹Л.Н. Савченко, ²А.С. Саушкина, ¹Л.И. Иванова*

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

²Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

E-mail: marininatoma@mail.ru

Показана актуальность разработки двухслойных матричных систем (стоматологических лекарственных пленок), обладающих противовоспалительным, местноанестезирующим, регенерирующим, противоотечным действием. Один слой системы включает лидокаина гидрохлорид и сок каланхоэ, другой – фурацилин и мочевины. Избраны оптимальные полимерные носители изучаемых препаратов, обеспечивающие достаточное их высвобождение из матричной системы.

Установлена выраженная антимикробная активность двухслойной системы, осмотическая активность. Разработаны методики качественного и количественного определения действующих лекарственных веществ. Предлагаемые двухслойные матричные системы могут быть использованы в стоматологии с целью лечения и профилактики различных заболеваний тканей пародонта.

Ключевые слова: двухслойная матричная система, лидокаина гидрохлорид, сок каланхоэ, фурацилин, мочевина.

**TECHNOLOGY AND ANALYSIS DEVELOPMENT OF STOMATOLOGICAL
MATRIX SYSTEM OF MULTIFUNCTIONAL ACTION DELIVERY**

¹*T.F. Marinina, ¹L.N. Savchenko, ²A.S. Saushkina, ¹L.I. Ivanova*

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

E-mail: marininatoma@mail.ru

Timeliness of double-layer matrix system (of stomatological medicated films) with anti-inflammatory, local anesthetic, regenerative, anti-edematous action was shown. One layer of the system includes lidocaine hydrochloride and kalanchoe sap, another contains furacilin and urea. The best possible polymer carriers of preparations under study which provide their sufficient release from matrix system.

Signified antimicrobial activity of double-layer system and osmotic activity were established. Double-layer matrix systems offered may be used in stomatology with for treatment and preventive measures of different diseases of parodontium tissues.

Keywords: double-layer matrix system, lidocaine hydrochloride, kalanchoe sap, furacilin, urea

Медикаментозная терапия заболеваний тканей пародонта направлена на устранение условий, индуцирующих и пролонгирующих дистрофический и воспалительный процессы, устранение их клинических проявлений. Средства общего воздействия предназначены для изменения состояния организма в целом, а средства местного воздействия, подавляя микрофлору и нейтрализуя интра- и экстрацеллюлярные продукты ее жизнедеятельности, ослабляя факторы ее аутоагрессии, усиливают факторы реактивности и в связи с этим способствуют оздоровлению. Агрессивность микробной среды полости рта постоянно требует средств защиты от нее, а также поиск и разработку оптимальных лекарственных форм, сочетающих комплексное воздействие, как на бактериальную флору, так и на очаги воспалительного процесса. Известно, что полость рта является сбалансированной биологической системой, а заболевания пародонта в большинстве случаев рассматриваются как результат нарушения равновесия между бактериальным симбиозом и тканями полости рта [4].

В стоматологической практике достаточно широко в качестве противомикробных средств используют наряду с антибиотиками производные нитрофуранов, которые по антибактериальной активности нередко превосходят многие антибиотики.

Большинство стоматологических вмешательств сопровождаются болевыми ощущениями большей или меньшей степени интенсивности, поэтому обезболивание при их проведении наряду с изложенными выше проблемами является одной из актуальных задач стоматологии. После появления в практике новых высокоэффективных амидных анестетиков эффективность лечения стоматологических заболеваний существенно возросла. Причем безболезненным стали не только проведение манипуляций, но и проведение самого местного обезболивания. С этой целью используют аэрозольные средства (10% аэрозольный раствор), мазь 2,5-5% лидокаина гидрохлорида [1]. Но аэрозоль может попадать в дыхательные пути, а при использовании мази или растворов зона обезболивания всегда захватывает участки слизистой оболочки полости рта, которые не должны входить в зону обезболивания. Весьма важным является также отсутствие антибактериального действия анестетика [3].

В современной стоматологической практике для лечения и профилактики заболеваний тканей пародонта успешно применяют стоматологические лекарственные пленки (СЛП), которые изготавливают на основе полимеров и, как иммобилизованные препараты преимущественно местного действия, они выгодно отличаются от традиционных лекарственных форм. Пленки действуют непосредственно на зону патологии или максимально близко к ней, и лекарственное вещество высвобождается в заданном месте, что позволяет снизить ряд нежелательных побочных эффектов. Кроме того, возможно достижение пролонгированного действия в условиях атравматического введения путем аппликации на слизистую оболочку полости рта с коррекцией локальных нарушений микроциркуляции кровяного русла и активацией процессов регенерации тканей на клеточном уровне. Безусловно, многое зависит от лекарственных препаратов, входящих в СЛП.

Цель исследований заключалась в разработке состава и технологии двухслойной матричной системы, обладающей противовоспалительным, антимикробным, анестезирующим, регенерирующим, противоотечным действием, а также в разработке методик анализа изучаемых препаратов.

Объектами исследований были избраны:

- анестетик лидокаина гидрохлорид – основное действие местноанестезирующее с быстрым началом действия, средней продолжительностью. Применяется для аппликационного обезболивания;
- сок каланхоэ – широко используется в стоматологии, оказывает противовоспалительное действие, способствует очищению ран от некротических тканей, стимулирует заживление, обладает анестезирующим эффектом [2, 4];

- фурацилин – антибактериальный препарат, действующий на грамположительные и грамотрицательные бактерии, в т.ч. на различные виды стафилококков, стрептококков, сохраняет активность в присутствии гноя, некротических масс, обладает ранозаживляющим действием;
- мочевины – биологически активное вещество, свободно проникающее в межклеточные пространства и клетки; активизирует многие ферменты обмена, влияет на проницаемость. Она усиливает регенеративные процессы, уменьшает отек тканей, быстро очищает раны от некротических масс [5].

Функционирование матричных систем определяется кинетикой высвобождения действующих веществ, изучение которой позволяет прогнозировать композиционный состав матрицы-носителя, обеспечивающей пролонгированность действия и скорость релиза лекарственных веществ в биологическую среду.

Приготовление СЛП осуществляли методом полива на стеклянную подложку. Для получения матриц-носителей лекарственных веществ использовали метилцеллюлозу (МЦ), натрий карбоксиметилцеллюлозу (NaКМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), желатин и их сочетания друг с другом [6].

Препараты вводили раствором методом, в качестве пластификатора использовали глицерин, полиэтиленоксид-400, полученные пленки высушивали при комнатной температуре в течение 2-3 дней. Растворы полимеров приготавливали по общепринятым методикам. Критерием оценки оптимальной матрицы-носителя были избраны степень и скорость высвобождения действующих веществ из полученных модельных образцов пленок. Экспериментальные исследования проводили методом равновесного диализа через мембрану по общепринятой методике.

В качестве мембраны использовали целлофановую пленку марки «Купрофан» с толщиной слоя 45 мкм. Диализ осуществляли в термостате при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, средой для диализа служила вода очищенная, забор проб осуществляли через равные интервалы времени.

Количественное определение лидокаина гидрохлорида в диализатах и в пленке устанавливали спектрофотометрически при длине волны 263 нм (табл. 1).

Предварительно было установлено, что пленочная масса-плацебо не мешает идентификации и количественному определению лидокаина гидрохлорида: спектр поглощения водного извлечения из пленочной массы в области 200-300 нм имеет полосу поглощения при 262 нм, что соответствует спектру поглощения раствора лидокаина гидрохлорида в воде (262 ± 2) нм.

Фурацилин определяли методом спектрофотометрии при длине волны 373 нм (табл. 2).

Содержание суммы органических кислот (сок каланхоэ) в пересчете на яблочную кислоту в пленке определяли алкалометрически.

Идентификацию изучаемых препаратов осуществляли:

- фурацилин – спектрофотометрически; спектр поглощения раствора фурацилина в пленке идентичен спектру поглощения раствора стандартного образца и характеризуется наличием максимума при длине волны 373 ± 2 нм.
- лидокаина гидрохлорид – спектрофотометрически; спектр поглощения водного извлечения из пленочной массы имеет максимум поглощения при длине волны 262 ± 2 нм.
- мочевины – химически; в результате реакции с раствором 4-диметиламинобензальдегида в спирте этиловом 95% наблюдали появление желто-зеленого окрашивания.

Определение технологических показателей: средней массы двухслойной матричной системы, времени растворения проводили в соответствии с ОФС «Таблетки»

ГФ XI, рН водного раствора – потенциометрически; остаточной влажности – методом высушивания двухслойной матричной системы.

Осмотическую активность характеризует способность пленок очищать раневые поверхности, оказывая дренирующее действие. Для установления дренажной способности системы использовали метод диализа. Взвешивание осуществляли через каждый час.

Антибактериальную активность двухслойной матричной системы исследовали микробиологическим методом, диффузией в агар. В качестве тест-культур использовали: 1. *Staphylococcus aureus* (209); 2. *Staphylococcus aureus* (Макаров), 3. *Staphylococcus aureus* (Type); 4. *Staphylococcus epidermidis* Wood-46, 5. *Escherichia coli* 675; 6. *Bacillus subtilis* L2, 7. *Bacillus anthracoides*-16 (табл. 3).

Критерием оценки антибактериальной активности служил диаметр зон ингибирования роста микроорганизмов, который выражали в мм. Диаметр до 10 мм соответствовал невыраженной биоцидной активности, свыше 10 мм – выраженной.

Результаты проведенных исследований позволили избрать оптимальную матрицу-носитель для лидокаина гидрохлорида и фурацилина (табл. 1).

Таблица 1 – Кинетика высвобождения лидокаина гидрохлорида из СЛП

Состав СЛП	Экспозиция, мин	Оптическая плотность	Содержание лидокаина гидрохлорида в пробах диализата, %
3% раствор МЦ	5	0,461	8,90
	20	0,502	9,70
	35	0,643	12,43
	50	1,070	20,68
6% раствор ПВС	5	0,263	5,08
	20	0,301	6,80
	35	0,445	8,60
	50	0,743	14,35

Оптимальной матрицей-носителем лидокаина гидрохлорида является 3% раствор МЦ – за 50 минут диализа высвобождается свыше 20% препарата. Для фурацилина оптимальной является матрица на 5% растворе NaKMЦ (табл. 2). За 50 мин диализа высвобождается свыше 25% препарата.

Таблица 2 – Содержание фурацилина в пробах диализата

Состав СЛП	Экспозиция, мин / Концентрация, %			
	5	20	35	50
5% раствор NaKMЦ + мочевины	6,3	12,6	18,9	25,3
3% раствор МЦ + мочевины	4,8	10,7	11,6	13,4
5% раствор NaKMЦ без мочевины	5,4	10,7	15,9	21,4
3% раствор МЦ без мочевины	3,7	8,4	9,7	11,2

В результате изучения влияния мочевины на степень высвобождения фурацилина установлено, что мочевины способствует более полному его высвобождению, что, по всей вероятности, способствует более полному растворению фурацилина. Далее осуществляли приготовление двухслойной матричной системы с избранными оптимальными носителями-полимерами.

Состав первого слоя системы на 100,0 поливочной массы:

- Лидокаина гидрохлорид 0,12
- Сок каланхоэ 30,0
- МЦ 3,0
- Глицерин 3,0
- Воды очищенной до 100,0

Приготовление 3% раствора МЦ проводили следующим образом: МЦ смачивали горячей водой температуры 80 °С, выдерживали до набухания, затем добавляли воду очищенную, раствор лидокаина гидрохлорида выдерживали при температуре +4 °С в течение одного часа до полного растворения МЦ. К полученному гелю добавляли сок каланхоэ и перемешивали до однородной массы. Поливочную массу выливали на стеклянную подложку с бортиками, предварительно смазанную вазелиновым маслом. Высушивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Пленку извлекали и вырезали по размеру 10x20 мм.

Приготовление второго слоя матричной системы.

Состав на 100,0 г поливочной массы:

- Фурацилин 1,0
- Мочевина 1,0
- NaKMЦ 5,0
- ПЭО 400 2,0
- Воды очищенной до 100,0

Готовили 5% раствор NaKMЦ, после полного растворения полимера добавляли раствор фурацилина+мочевина+ПЭО400, перемешивали до получения однородной массы. Далее приготовление проводили по вышеизложенной схеме.

С целью выбора мембраны, которая позволила бы склеить два слоя пленок и разделить их, экспериментально была избрана композиционная мембрана: ПЭГ400 + ПЭГ4000. Расплавляли ПЭГ4000 на водяной бане, смешивали с ПЭО400, охлаждали до температуры 37 °С. Мембрану на первый слой матричной системы наносили с помощью пульверизатора, затем помещали второй слой и пленки выдерживали под прессом в течение 2 часов. Избранный интервал времени позволял получить достаточно прочно соединенные два слоя матричной системы.

Далее изучали антибактериальную активность приготовленных пленок (табл. 3).

Таблица 3 – Антибактериальная активность матричной системы

№ п/п	Состав пленок	Зоны ингибирования роста тест-штаммов, мм						
		1	2	3	4	5	6	7
1.	МЦ + фурацилин + мочевина	15	14	15	14	12	15	18
2.	NaKMЦ + фурацилин + мочевина	15	18	16	16	12	15	20
3.	МЦ + лидокаина г/хл + сок каланхоэ	11	10	10	9	10	11	10
4.	ПВС+лидокаина г/хл + сок каланхоэ	10	9	9	9	10	10	11

Изучаемые составы пленок, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что матричная система обладает биоцидной активностью в отношении всех изучаемых тест-штаммов.

Средняя масса двухслойной матричной системы составляет $0,2055 \pm 0,006$, т.е. отклонение в массе составляет $\pm 3\%$, что соответствует требованиям; pH водного раствора равно 6,65-7,3; время растворения 90 ± 3 мин; осмотическая активность 360%; остаточная влажность $9,65 \pm 1,3\%$.

Содержание в двухслойной матричной системе лидокаина гидрохлорида $0,24\% \pm 0,0057$, фурацилина 0,96-1,05%, суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту $0,27\% \pm 0,007$.

Выводы

1. В результате проведенных исследований разработан состав и технология двухслойных матричных систем: первый слой включает в себя лидокаина гидрохлорид и сок каланхоэ, второй – фурацилин и мочевины. Определены: средняя масса системы, рН водного раствора, остаточная влажность, время растворения системы.

2. Двухслойная матричная система обладает выраженной осмотической и биоцидной активностью.

3. Разработаны методики качественного и количественного анализа изучаемых препаратов предлагаемой двухслойной матричной системы.

4. Проведенные исследования позволяют прогнозировать возможность использования предлагаемых двухслойных матричных систем в клинической стоматологии при различных заболеваниях тканей пародонта, т.к. они обладают антимикробной активностью, противовоспалительным, местноанестезирующим действием, способствуют регенерации тканей.

Библиографический список

1. Вебер В.Р., Мороз Б.Т. Клиническая фармакология для стоматологов. СПб.: Изд-во «Человек», 2003. 352 с.

2. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта. – Киев, 2000. – 462 с.

3. Заболевания пародонта / Под ред. О.О. Янушевича. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2004. – 146 с.

4. Лекарственные препараты, применяемые в стоматологии / Под ред. В.В. Яснецова, Г.Н. Ефремовой. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2004. – С. 128-129.

5. Разработка и исследование стоматологического геля с фурацилином, мочевиной и ротоканом / Т.Ф. Маринина и др. / под ред. М.В. Гаврилина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2012. – Вып 67. – С 179-181.

6. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 398с.

Маринина Тамара Филипповна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: стоматологические лекарственные формы, инновационные технологии и лекарственные формы. E-mail: marininatoma@mail.ru

Савченко Людмила Николаевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: стоматологические лекарственные формы, инновационные технологии и лекарственные формы.

Саушкина Анна Степановна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры военно-медицинского снабжения и фармации Военно-Медицинской Академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург. Область научных интересов: современные методы анализа лекарственных препаратов.

Иванова Людмила Ивановна, кандидат химических наук, консультант кафедры аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: современные аналитические методы исследования лекарственных препаратов.