

ИССЛЕДОВАНИЕ АДГЕЗИОННЫХ СВОЙСТВ ПЛЕНОК ДЛЯ НАКЛЕИВАНИЯ НА ДЕСНУ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е. Б. Никифорова, Н. М. Бат, К. А. Угринович, М. В. Гордиенко

Кубанский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

Аннотация. В статье представлены результаты исследований по изучению адгезионных свойств пленок для наклеивания на десну полифункционального действия. Показано, что разработка полифункциональных лекарственных средств на основе действующих веществ синтетического и растительного происхождения для стоматологической практики, является актуальным направлением. Обоснована перспективность создания пленок полифункционального действия для наклеивания на десну, содержащих синтетическое лекарственное средство анестезирующего действия и комплекс биологически активных веществ растительного происхождения с противовоспалительной активностью.

В разрабатываемые пленки введен местный анестетик лидокаина гидрохлорид с выраженной локальной анестезирующей активностью и достаточно низким уровнем побочного действия. Комплекс природных биологически активных веществ в составе пленок обеспечивается присутствием жидкого экстракта плодов софоры японской, обладающих противовоспалительной, антимикробной и иммуномодулирующей активностью.

Основное внимание в статье уделено оптимизации состава вспомогательных компонентов посредством исследования их мукоадгезивных характеристик, обеспечивающих оптимальный контакт лекарственного препарата со слизистой оболочкой ротовой полости.

Качественный и количественный состав экспериментальных композиций устанавливали на основании данных научной литературы о рекомендуемом содержании действующих и вспомогательных веществ в лекарственных пленках. В качестве пленкообразующих веществ были использованы метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, желатин. Приготовление композиций пленочной массы осуществляли в соответствии с физико-химическими свойствами и рекомендованными технологическими режимами получения растворов пленкообразователей.

Адгезионные свойства разрабатываемых пленок изучали по методике, которая основана на применении устройства, включающего равноплечие весы, имеющие на одной стороне чашку с контейнером для воды, а на другой – стеклянную пластину.

В результате исследований выявлено несколько составов пленок для наклеивания на десну, которые обладали наилучшими адгезионными характеристиками, что позволило сделать вывод о целесообразности дальнейшего изучения данных составов в рамках фармацевтической разработки.

Ключевые слова: пленки для наклеивания на десну, полифункциональное действие, лидокаина гидрохлорид, плодов софоры экстракт жидкий, адгезионные свойства.

Комбинированная медикаментозная терапия широко используется в современной медицинской практике. Одновременное назначение нескольких лекарственных средств (полипрагмазия) может быть обусловлено наличием у больного сочетанных патологий, разнообразной патогенетической картиной заболевания, проведением терапии прикрытия с целью предотвращения или уменьшения побочных

эффектов и др. При этом нельзя забывать о том, что полипрагмазия довольно часто может быть причиной нежелательных фармацевтических и фармакологических взаимодействий между ингредиентами лекарственных препаратов, назначаемых одновременно, и, как следствие, возникновений осложнений и побочных проявлений проводимой терапии.

В качестве альтернативны сочетанному использованию нескольких лекарственных препаратов представляется рациональным расширение

номенклатуры полифункциональных лекарственных препаратов, в состав которых включены комбинации действующих веществ с доказанной эффективностью и безопасностью. С этой точки зрения представляется перспективной разработка лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества синтетического и растительного происхождения. Данный подход позволит, с одной стороны, использовать все фармакотерапевтические преимущества терапии в части ее воздействия на различные этиологические и патогенетические звенья заболевания, а с другой стороны - избежать отрицательных последствий полипрагмазии [1].

Одним из актуальных направлений, в этой связи, является разработка полифункциональных лекарственных средств на основе действующих веществ синтетического и растительного происхождения для стоматологической практики, поскольку значительная часть патологий полости рта требует комплексного терапевтического воздействия. В частности, нередкими являются состояния, когда необходимо одновременно оказать анестезирующее и противовоспалительное действие на воспаленный участок ротовой полости [2,3]. Решению данного вопроса может способствовать создание пленок полифункционального действия для наклеивания на десну, содержащих синтетическое лекарственное средство анестезирующего действия и комплекс биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения с противовоспалительной активностью [4].

Пленки, как лекарственная форма, в последние годы пользуются повышенным интересом с научной и практической точки зрения в силу целого ряда неоспоримых преимуществ, таких как регулирование фармакокинетических параметров действующих веществ, пролонгирование терапевтического действия, возможность сочетания в одной композиции лекарственных средств, обладающих различными физико-химическими и фармакотерапевтическими свойствами [5,6].

В качестве анестезирующего компонента представлялось целесообразным рассмотреть возможность включения в разрабатываемые пленки лидокаина гидрохлорида. Данное лекарственное средство характеризуется выраженной местноанестезирующей активностью наряду с достаточно низким уровнем побочного действия [7].

Что касается комплекса БАВ растительного происхождения, то перспективным выглядит применение в составе пленок жидкого экстракта, по-

лученного из софоры японской плодов, хорошо известных своей противовоспалительной, антимикробной и иммуномодулирующей активностью [8,9,10,11].

Одним из важнейших этапов разработки лекарственного препарата, с современной точки зрения, является оптимизация состава вспомогательных компонентов, выполняющих роль матрицы-носителя действующих веществ и придающих необходимые физико-химические и потребительские свойства лекарственной форме и способных в значительной степени менять ее биофармацевтические свойства [12,13,14]. С точки зрения процесса создания пленок, предназначенных для наклеивания на десну, особое значение имеют их мукоадгезивные характеристики, обеспечивающим оптимальный контакт лекарственного препарата со слизистой оболочкой ротовой полости [15,16,17].

Таким образом, представляется актуальным изучение адгезионных характеристик различных комбинаций лидокаина гидрохлорида, плодов софоры экстракта жидкого (ПСЭЖ) и вспомогательных веществ в качестве первого этапа в рамках исследования по разработке пленок для наклеивания на десну полифункционального действия.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

При выполнении исследований использовали весы аналитические лабораторные 2 класса по ГОСТ 24108-80 с пределом взвешивания 200.0 г; электронные лабораторные весы; термостат по ГОСТ 25336-82; сушильный шкаф; лабораторный измельчитель ЛМ20; лабораторные экстракторы; лабораторную фильтровальную установку и др.

Для изготовления экспериментальных композиций пленок использовали фармацевтическую субстанцию лидокаина гидрохлорида (ФС.2.1.0123.18); софоры японской плоды, заготовленные в сентябре - октябре 2020 г. в Краснодарском крае, отвечающие требованиям нормативной документации (ФС 42-452-72); вспомогательные вещества, разрешенные к применению в медицинской практике и соответствующие требованиям существующей нормативной документации: вода очищенная (ФС.2.2.0020.18); желатин (ФС.2.1.0099.18); метилцеллюлоза (МЦ) (ТУ 64-11-129-92); натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) (ТУ 2231-034-0750908-01); оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ) (ТУ 2231-107-0574-2755-96); полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400) (ФС 42-1242-96).

ПСЭЖ получали ускоренной дробной мацерацией методом противотока с циркуляционным перемешиванием по разработанной на кафедре фармации КубГМУ технологии [18].

С использованием указанных выше вспомогательных веществ, лидокаина гидрохлорида и ПСЭЖ было приготовлено несколько экспериментальных композиций пленок для наклеивания на десну. Количественный состав композиций устанавливали на основании данных научной литературы о рекомендуемом содержании действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах в форме пленок и результатов опубликованных ранее исследований [4]. Полученные пленки оценивали по их внешнему виду, способности сниматься с подложки, сохраняя целостность, эластичности, отсутствию трещин. В результате проведенной таким образом оценки были выявлены составы, перспективные для дальнейших исследований (таблица 1).

Для приготовления каждой из композиций пленочной массы получали раствор пленкообразователя в соответствии с его физико-химическими свойствами и рекомендованными технологическими режимами [19]. В том случае, если состав представлял собой раствор двух пленкообразователей, каждый из них растворяли отдельно, а затем смешивали. Перемешивание раствора пленкообразователя проводили в течение 30-40 минут до гомогенизации гелеобразной массы. Далее, к полученной массе при перемешивании прибавляли полиэтиленоксид-400, предварительно растворенный в воде очищенной лидокаина гидрохлорид, ПСЭЖ. Смесь перемешивали до однородного состояния 20-30 минут, а затем отстаивали при температуре около 35°C в течение 1 часа с целью деаэрации. Приготовленную теплую пленочную массу разливали на поверхность стеклянных пластин и высушивали при комнатной температуре.

Готовые пленки снимали с подложки, разрезали на отдельные полоски длиной 10.0±1.0 мм, шириной 5.0±0.5 мм.

Адгезионные свойства разрабатываемых пленок изучали по методике, которая основана на применении устройства, включающего равноплечие весы, имеющие на одной стороне чашку с контейнером для воды, а на другой – стеклянную пластину [20,21,22]. Стеклянную пластину смачивали водой очищенной, далее помещали на нее экспериментальный образец пленки массой 0.1 г и накрывали другой стеклянной пластиной, прикрепленной к коромыслу весов. Конструкцию из пластин в течение 5 минут нагружали стандартным грузом массой 50 г. Далее контейнер, находящийся на чашке весов, с равномерной скоростью наполняли водой до достижения отрыва поверхностей стеклянных пластин друг от друга. Эксперимент повторяли несколько раз для нахождения среднего значения массы воды и рассчитывали силу ($F_{\text{отр}}$), обеспечившую отрыв стеклянных пластин друг от друга:

$$F_{\text{отр}} = mg,$$

где m – масса воды, вызвавшая отрыв стеклянных пластин друг от друга, г; g – ускорение свободного падения, м²/с.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования адгезионных свойств пленок различного состава представлены в таблице 2.

Данные, содержащиеся в таблице 2, свидетельствуют о том, что сила отрыва стеклянных пластинок друг от друга, характеризующая адгезионную активность изученных экспериментальных композиций с лидокаина гидрохлоридом и ПСЭЖ, варьировалась в интервале от 872.4 до 953.1 Н·10⁻³. При этом найдено, что составы №2, №4, №6 и №7, показали более выраженные адге-

Таблица 1

Состав экспериментальных композиций пленочной массы с лидокаина гидрохлоридом и плодов софоры экстрактом жидким

№ состава	МЦ	Na-КМЦ	ОПМЦ	Желатин	ПЭО-400	Лидокаина гидрохлорид	ПСЭЖ	Воды очищенной
1	5.0				3.0	0.2	8.0	до 100.0
2		5.0			3.0	0.2	8.0	до 100.0
3			5.0		3.0	0.2	8.0	до 100.0
4				5.0	3.0	0.2	8.0	до 100.0
5	2.5			2.5	3.0	0.2	8.0	до 100.0
6		2.5		2.5	3.0	0.2	8.0	до 100.0
7			2.5	2.5	3.0	0.2	8.0	до 100.0

зионные свойства. Сила отрыва пластинок, которая была достигнута при их испытании, составляла более $930 \text{ Н} \cdot 10^{-3}$, тогда как для составов №1, №3 и №5 она была существенно ниже.

Таблица 2

Результаты исследования адгезионных свойств пленок для наклеивания на десну с лидокаина гидрохлоридом и плодов софоры экстрактом жидким

№ состава	Сила отрыва стеклянных пластинок, $\text{Н} \cdot 10^{-3}$
1	872.4±5.6
2	941.7±6.5
3	918.3±5.9
4	934.1±6.3
5	916.8±6.1
6	953.1±6.7
7	938.5±6.4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено сравнительное исследование адгезионных свойств экспериментальных композиций пленок для наклеивания на десну, содержащих лидокаина гидрохлорид, плодов софоры экстракт жидкий и отличающиеся компонентным составом вспомогательных веществ. Установлено, что среди изученных составы пленок №2, №4, №6 и №7 обладали наилучшими адгезионными свойствами. Результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности дальнейшего изучения данных составов в рамках фармацевтической разработки пленок для наклеивания на десну полифункционального действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Гамагина М.В. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. Т. 22. № 1. С. 80-85.
2. Ou Yi-Hsuan, Ou Yi-Hui, Gu J., Kang L. // Int. J. Bioprint. 2019. Vol. 24(5), p. 203.
3. Ursakov R.V., Gerasimova T.P., Nikolaev V.A. // Stomatologija. 2019. Vol. 98(5), pp. 6-10.
4. Сампиев А.М., Беспалова А.В., Никифорова Е.Б. // Запорожский медицинский журнал. 2017. Т. 19. № 5 (104). С. 668-674.
5. Кищенко В.М., Верниковский В.В., Привалов И.М., Шевченко А.М. // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. № 2. С. 124-132.
6. Ali S. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012. Vol. 2 (11), pp. 114-119.
7. Qi W., Yujun Z., Jin L., Wensheng Z. // Drug design, development and therapy. 2021. Vol. 15, pp. 195-207.
8. Ковалева Л.Г., Сампиев А.М., Хочава М.Р., Никифорова Е.Б. // Научные ведомости Белгородского университета. 2012. № 22 (141). С.163-170.
9. He X., Bai Y., Zhao Z., Wang X., Fang J., Huang L., Zeng M., Zhang Q., Zhang Y., Zheng X. // J. Ethnopharmacol. 2016. Vol. 187, pp. 160-182.
10. Ковалева Л.Г., Колесникова Н.В., Сампиев А.М. // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 5. С. 107-110.
11. Kim B.H., Chung E.Y., Ryu J., Jung S., Min K.R., Kim Y. // Arch. Pharm. Res. 2003. Vol. 26. № 4, pp. 306-311.
12. Hombach J., Bernkop-Schnurch A. // Handb. Exp. Pharmacol. 2010. Vol. 197. pp. 251-266.
13. Andrews G.P, Laverty T.P, Jones D.S. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009. Vol. 71(3), pp. 505-518.
14. Laffleur F. // Drug Dev. Ind. Pharm. 2014. Vol. 40(5), pp. 591-598.
15. Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T.P. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2005. Vol. 57(11), pp. 1666-1691.
16. Bansal K., Rawat M.K., Jain A., Raiput A., Chaturvedi T.P., Singh S. // AAPS PharmSciTech. 2009. Vol. 10 (3), pp. 716-723.
17. Харенко Е.А., Ларионова Н.И., Демина Н.Б. // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 4. С. 21-29.
18. Ковалева Л.Г., Сампиев А.М. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 4 (9). С. 46-54.
19. Сливкин А.И., Краснюк И.И., Беленова А.С., Дьякова Н.А. Фармацевтическая технология. Высокмолекулярные соединения в фармации и медицине. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2017, 560 с.
20. Aslani A., Ghannadi A., Najafi H. // Advanced Biomedical Research. 2012. Vol. 2, pp. 21.
21. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Козлова Ж.М., Синицына А.А., Краснюк И.И. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. № 4. С. 88-92.
22. Сампиев А.М., Беспалова А.В., Никифорова Е.Б. // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5 (160). С. 107-110.

Кубанский государственный медицинский университет

*Никифорова Е. Б., кандидат фармацевтических наук, доцент, исполняющий обязанности заведующего кафедрой фармации,

E-mail: elenanik94@mail.ru

Kuban State Medical University

*Nikiforova E. B., PhD., Acting Head of the Department of Pharmacy

E-mail: elenanik94@mail.ru

Бат Н. М., доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета, профессор кафедры фармации

E-mail: farmdep@mail.ru

Bat N. M., PhD., DSci., Dean of the Faculty of Pharmacy, Professor of the Department of Pharmacy,

E-mail: farmdep@mail.ru

Угринович К. А., ассистент кафедры фармации

E-mail: farmdep@mail.ru

Ugrinovich K. A., assistant of the Department of Pharmacy,

E-mail: farmdep@mail.ru

Гордиенко М. В., ординатор кафедры фармации, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

E-mail: farmdep@mail.ru

Gordienko M. V., resident of the Department of Pharmacy

E-mail: farmdep@mail.ru

RESEARCH OF ADHESION PROPERTIES POLYFUNCTIONAL GUM ADHESIVE FILM

E. B. Nikiforova, N. M. Bat., K. A. Ugrinovich, M. V. Gordienko

Kuban State Medical University

Abstract. The article presents the results of studies on the study of the adhesive properties of films for sticking to the gums of polyfunctional action. It is shown that the development of polyfunctional drugs based on active substances of synthetic and herbal origin for dental practice is an important direction. The prospects of creating films of polyfunctional action for sticking to the gums, containing a synthetic drug of anesthetic action and a complex of biologically active substances of plant origin with anti-inflammatory activity, are substantiated.

The local anesthetic lidocaine hydrochloride with a pronounced local anesthetic activity and a fairly low level of side effects was introduced into the developed films. The complex of natural biologically active substances in the composition of the films is provided by the presence of a liquid extract of Japanese Sophora fruits, which have anti-inflammatory, antimicrobial and immunomodulatory activity.

The main attention in the article is paid to the optimization of the composition of auxiliary components by studying their mucoadhesive characteristics, which ensure optimal contact of the drug with the oral mucosa.

The qualitative and quantitative composition of the experimental compositions was established on the basis of scientific literature data on the recommended content of active and excipients in medicinal films. Methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and gelatin were used as film-forming substances. The preparation of compositions of the film mass was carried out in accordance with the physicochemical properties and recommended technological modes for obtaining solutions of film formers.

The adhesive properties of the developed films were studied using a technique based on the use of a device that includes an equal-arm scale with a cup with a water container on one side and a glass plate on the other.

As a result of the research, several compositions of films for sticking to the gums were identified, which had the best adhesive characteristics, which led to the conclusion that it is expedient to further study these compositions in the framework of pharmaceutical development.

Keyword: films for gluing on the gums, polyfunctional action, trimecaine, sophora fruit extract, liquid, adhesive properties

REFERENCES

1. Sampiev A.M., Nikiforova E.B., Gamagina M.V., Medical and pharmaceutical journal "Pulse", 2020, Vol. 22, № 1, pp. 80-85. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-80-85.
2. Ou Yi-Hsuan, Ou Yi-Hui, Gu J., Kang L., Int. J. Bioprint., 2019, Vol. 24(5), p. 203. DOI: 10.18063/ijb.v5i2.1.203.
3. Ursakov R.V., Gerasimova T.P., Nikolaev V.A., Stomatologija, 2019, Vol. 98(5), pp. 6-10. DOI: 10.17116/stomat2019980516.
4. Sampiev A.M., Bespalova A.V., Nikiforova E.B., Zaporozhye Medical Journal, 2017, Vol. 19, № 5 (104), pp. 668-674. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110230.
5. Kishhenko V.M., Vernikovskij V.V., Privalov I.M., Shevchenko A.M., Farmacija i farmakologija, 2020, Vol. 8, № 2, pp. 124-132. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132.
6. Ali S., Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012, Vol. 2 (11), pp. 114-119. DOI: 10.7324/JAPS.2012.21120.
7. Qi W., Yujun Z., Jin L., Wensheng Z., Drug design, development and therapy, 2021. Vol. 15, pp. 195-207. DOI:10.2147/DDDT.S291229.
8. Kovaleva L.G., Sampiev A.M., Hochava M.R., Nikiforova E.B., Nauchnye vedomosti Belgorodskogo universiteta, 2012, № 22 (141), pp. 163-170.
9. He X., Bai Y., Zhao Z., Wang X., Fang J., Huang L., Zeng M., Zhang Q., Zhang Y., Zheng X., J. Ethnopharmacol., 2016, Vol. 187, pp. 160-182. DOI: 10.1016/j.jep.2016.04.014.
10. Kovaleva L.G., Kolesnikova N.V., Sampiev A.M., Kuban Scientific Medical Bulletin, 2013, № 5, pp. 107-110.
11. Kim B.H., Chung E.Y., Ryu J., Jung S., Min K.R., Kim Y., Arch. Pharm. Res., 2003, Vol. 26, № 4, pp. 306-311. DOI: 10.1007/BF02976960.
12. Hombach J., Bernkop-Schnurch A., Handb. Exp. Pharmacol., 2010, Vol. 197, pp. 251-266. DOI: 10.1007/978-3-642-00477-3_9.
13. Andrews G.P., Laverty T.P., Jones D.S., Eur. J. Pharm. Biopharm., 2009, Vol. 71(3), pp. 505-518. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.09.028.
14. Laffleur F., Drug Dev. Ind. Pharm., 2014, Vol. 40(5), pp. 591-598. DOI: 10.3109/03639045.2014.892959.
15. Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T.P., Adv. Drug Deliv. Rev., 2005, Vol. 57(11), pp. 1666-1691. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.003.
16. Bansal K., Rawat M.K., Jain A., Raiput A., Chaturvedi T.P., Singh S., AAPS PharmSciTech., 2009, Vol. 10 (3), pp. 716-723. DOI: 10.1208/s12249-009-9260-z.
17. Harenko E.A., Larionova N.I., Demina N.B., Pharmaceutical Chemistry Journal, 2009, Vol. 43, № 4, pp. 21-29.
18. Kovaleva L.G., Sampiev A.M., Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv, 2014, № 4 (9), pp. 46-54.
19. Slivkin A.I., Krasnjuk I.I., Belenova A.S., D'jakova N.A. Farmaceuticheskaia tehnologija. Vysokomolekuljarnye soedinenija v farmacii i medicine. Moscow, GEOTAR-Media, 2017, 560 p.
20. Aslani A., Ghannadi A., Najafi H., Advanced Biomedical Research, 2012, Vol. 2, pp. 21. DOI: 10.4103/2277-9175.108007.
21. Pal'vinskij A.G., Bahrushina E.O., Kozlova Zh.M., Sinicyna A.A., Krasnjuk I.I., Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv, 2020, Vol. 9, № 4, pp. 88-92.
22. Sampiev A.M., Bespalova A.V., Nikiforova E.B., Kuban Scientific Medical Bulletin, 2016, № 5 (160), pp. 107-110.