

*I. С. ГРИНОВЕЦЬ, асист., Т. Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, проф.,
В. С. ГРИНОВЕЦЬ, канд. мед. наук, доц.*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПЛІВКИ З ДЕКАМЕТОКСИНОМ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ

Ключові слова: декаметоксин, активнодіючі речовини, лікувальний курс, лікарська форма, парадонт, полімерна форма, стоматологічні лікарські плівки, ротова порожнина, слизова оболонка

Хвороби та патологічні зміни пародонта у стоматологічній практиці сьогодні за статистикою становлять близько 98 %. При цьому приблизно у 90 % дорослого населення промислово розвинених країн спостерігаються симптоми гінгівіту, у 3 % — важкі форми захворювань пародонта, у 50 % — симптоми захворювань пародонта середньої важкості. Дослідження вікового цензу пацієнтів висвітлено в доповіді наукової групи Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 1990 р. Вони включають обстеження населення 53 країн. Досить високий рівень захворювань пародонта спостерігається у людей віком 35—44 років (65—98%) та 15—19 років (55—89%) [1, 2].

Розвиток захворювань пародонта пов'язують переважно з локалізацією флори анаеробних мікроорганізмів у ділянці підясенної зубної бляшки [1, 3, 4, 9, 14, 15, 20]. Мікрофлора всієї порожнини рота може відрізнятися і є різною за локалізацією. Грамнегативна анаеробна флора — бактероїди, фузобактерії та ін. — переважає, як правило, при розвинутій формі пародонта. При вираженому пародонтиті виявляється велика кількість спірохет та різних специфічних мікроорганізмів [3, 4, 9, 10, 16, 18, 19].

Найбільш ефективними і доступними при лікуванні локальних інфекційно-запальних захворювань залишаються засоби місцевої антисептикотерапії. Застосування їх у стоматологічній практиці має певні особливості, пов'язані зі складним рельєфом слизової оболонки та постійною зволоженістю ротової порожнини у результаті омивання її ротовою рідинкою. Актуальною проблемою в умовах порожнини рота залишається забезпечення достатньої концентрації активнодіючої речовини, необхідної для проведення терапевтичного курсу у вогнищі запального процесу протягом тривалого часу [9, 14, 18, 19].

Лікарські засоби у рідкій та мазеподібній формах не можуть повною мірою забезпечити відповідний терапевтичний ефект, оскільки при їх застосуванні досить часто відбуваються процеси руйнування активнодіючих речовин під впливом ротової рідини ферментів та ензимів і т. ін. [6, 10, 18].

Системне застосування antimікробних речовин, включених до складу м'якої або рідкої лікарської форми, не дає можливості створити необхідну концентрацію лікарського засобу, а тим більше пролонговану дію у відмежованому запальним валом вогнищі інфекції. До таких засобів досить швидко розвивається антибіотикорезистентність. Ураховуючи можливість побічного впливу і три-валого малоефективного процесу лікування, виникає потреба у нових ефективніших засобах [1, 13, 18, 21].

Перелічені недоліки застосовуваних на практиці лікарських форм та підвищені вимоги стоматологів спонукали нас до пошуку, опрацювання та розробки нових ефективних полімерних лікарських форм. У результаті проведеної

роботи опрацьовано цілий ряд різних лікарських форм для локального застосування. Процес лікування захворювань пародонта та слизової оболонки має певну специфіку, а саме для того, щоб курс лікування був ефективним, засоби місцевого застосування повинні мати добру проникну здатність крізь неушкодженну слизову оболонку, швидку та заявлену пролонговану дію та відповідати ряду інших вимог. Таким вимогам відповідає лікарська форма у вигляді полімерної лікарської плівки, яка має суттєві переваги, а саме: високу біологічну доступність, пролонговану дію, виражений терапевтичний ефект, точність дозування, зручність у застосуванні, відсутність протипоказань, та не подразнює слизової оболонки у процесі застосування.

Перелік стоматологічних лікарських плівок (СЛП) у вигляді трансдермальних терапевтичних систем, які розроблено, поки що не дуже великий, але сьогодні він постійно зростає [5, 7, 9, 12, 17, 21].

Об'єкти дослідження. Метою наших досліджень було опрацювання складу та розробка СЛП з декаметоксином. Фармакологічна група декаметоксина — антисептики і дезінфекційні засоби. Показання до застосування — профілактика та лікування захворювань порожнини рота, зіва, гортані, санація носіїв патогенного стафілокока і дифтерійної палички, профілактика інфекційних ускладнень, завдяки вираженій бактерицидній дії декаметоксина, відсутності алергічних реакцій та сприянню регенерації ушкоджених тканин [3, 4].

При опрацюванні технології нами була вивчена здатність похідних метилцелюлози, полівінілового спирту (ПВС), полівінілпіролідону та желатину залежно від їх концентрації утворювати еластичну полімерну плівку, яка досить щільно прилипає до слизової оболонки. Оскільки вивільнення активної субстанції із лікарських плівок відбувається поступово (30—40 хв), у процесі розчинення полімера має місце пролонговане вивільнення діючих речовин та перехід їх крізь цілісну слизову оболонку на клітинному рівні. Для отримання відповідного полімера за типом та консистенцією вивчалися властивості й інших допоміжних речовин, які входять до складу розробленої лікарської форми: пропіленгліколю, ПЕО-400, емульгатора Твін-80, сахарину, води очищеної.

Для досліджуваних плівок вивчались органолептичні, фізичні, фізико-хімічні, фізико-механічні, технологічні, мікробіологічні, органолептичні, біо-фармацевтичні властивості, а саме: адгезія, межа міцності, УФ-спектри поглинання, розчинення у воді та ротовій порожнині, вивільнення активної речовини у воду та ротову рідину, органолептичні та смакові властивості.

Створення лікарської форми пролонгованої дії досягається завдяки тому, що традиційний засіб для лікування запальних захворювань пародонта та слизової оболонки ротової порожнини 0,02 % декаметоксина включено до складу плівконосія полімерного типу [11, 13].

Декаметоксин у складі СЛП справляє виражену бактерицидну дію відносно стафілококів, стрептококів, грибів, деяких вірусів та найпростіших мікроорганізмів [11, 13, 17]. Ця субстанція сприяє регенерації ушкоджених тканин, запобігає інфікуванню ран, не спричинює побічних ефектів, подразнення та алергії. Полівініловий спирт і натрій-карбоксиметилцелюлоза мають добре клейкі властивості, в'язкі водні розчини цих речовин при висиханні утворюють плівку. Крім того, наявність у складі СЛП полівінілового спирту забезпечує пролонгований ефект, що пояснюється наявністю водневих зв'язків між сусідніми ланками його макромолекул. Помірну осмотичну активність та підсушувальну дію на тканини пародонта надає плівці ПЕО-400, який є малотоксичним і не піддається мікробній контамінації.

Наявність у складі плівки гліцерину і Твіну-80 забезпечують їй необхідну еластичність, гідрофільність, здатність діючої речовини проникати крізь слизову оболонку ясен [12, 13]. Сахарин корегує гіркуватий смак декаметоксину. Вода очищена служить розчинником у даному прописі.

Технологія СЛП. Розраховану кількість (точну наважку) декаметоксину розчиняють з гліцерином, ПЕО-400 і Твіном-80. У частині киплячої води, очищеної спочатку, розчиняють сахарин, а потім полівініловий спирт. Третій розчин готують із натрій-карбоксиметилцелюлози та частини води очищеної. Об'єднаний гелеподібний розчин гомогенізують до утворення в'язкого розчину, заливають у форми та сушать при температурі 45 °С протягом 8 годин.

Кількісне визначення декаметоксину в СЛП проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину досліджуваних розчинів визначали при довжині хвилі 540 нм.

Антибактеріальну активність лікарської форми з декаметоксином 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* [17]. Досліджувану лікувальну плівку попередньо розчиняли у стерильному фізіологічному розчині у співвідношенні 1 г плівки на 5 мл розчину.

Сусpenзію тест-культур готовили з посівною дозою 10 млн. КУО на 1 мл середовища. На поверхні поживних середовищ засівали газоном вищезазначені тест-культури і після десятихвилинної експозиції наносили різні кількості декаметоксину з гліцерином та без гліцерину (0,01, 0,02, 0,025 і 0,03 г) і стандартний розчин декаметоксину 0,02 %. Після цього посіви вміщували у термостат на 24–72 год при температурі +37 °С для бактерій та +28 °С для грибів.

Облік результатів проводили шляхом вимірювання ділянки затримки росту мікроорганізмів. Описаний метод зручний, він дає можливість встановити дифузію препарату в агар залежно від досліджуваної кількості та концентрації, порівняти дію різних засобів, вибрати оптимальні кількості, концентрації, раціональні основи для лікувальних плівок.

Результати проведеного дослідження свідчать, що СЛП з декаметоксином виявляють виражену активність відносно грампозитивних мікроорганізмів і менш виражену — відносно грамнегативних мікроорганізмів.

Проводилися дослідження із застосуванням екстемпорально виготовлених СЛП. Спостереження проведено у стоматологічній клініці у 33 хворих з альтеративними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і такими діагнозами: виразково-некротичним гінгівітом, декубітальною і трофічною виразками, ерозивними ушкодженнями різної етіології. Контрольну групу пацієнтів (15 чоловік) лікували за допомогою традиційних методик, решту — комплексно з використанням лікарських плівок, що містили декаметоксин у концентрації 0,02 %.

Висновок лікарів-стоматологів містить порівняльну оцінку ефективності лікування і свідчить, що у хворих із зазначеними ушкодженнями слизової оболонки ліквідація запальних змін у тканинах і загоєння епітеліального дефекту відбувалась на 2–4 дні раніше, ніж у контрольній групі. Кількість відвідувань лікаря до цілковитого одужання в контрольній групі становила 7,4 разу, у дослідній — 4,8. У хворих, що були ліковані за допомогою СЛП з декаметоксином, не зафіковано будь-яких проявів алергії або іншої небажаної реакції. Усі хворі відзначали, що під час лікування почували себе комфортніше, ніж раніше, коли застосовувалась традиційна терапія. Стоматологічні плівки з декаметоксином мали виражену бактерицидну дію відносно стафілококів, стреп-

тококів, грибів, деяких вірусів і найпростіших мікроорганізмів. У процесі застосування СЛП відмічено інтенсивну гіперосмолярну активність та активізацію регенераційних процесів ушкоджених тканин пародонта, яка розпочиналася вже на 2–3-й день від початку лікування, забезпечуючи цим самим скорочення загального терміну лікування на 2–4 дні. При цьому побічні ефекти не виявлено у жодного з хворих, до терапевтичної схеми яких було включено СЛП з декаметоксином.

Висновки

1. У результаті проведеної роботи розроблено оптимальний склад і технологію СЛП, які містять 0,02 % декаметоксину, на полімерній основі. Вивчено фізичні, фізико-хімічні, фізико-механічні, технологічні, мікробіологічні, біофармацевтичні властивості плівок у процесі зберігання протягом 24 місяців при кімнатній температурі.

2. Встановлено, що вибрана для досліджень лікарська форма у вигляді СЛП порівнено з традиційними формами дає можливість отримати локальний пролонгований ефект та підтримку необхідної терапевтичної концентрації, виражену біологічну доступність, краще сприйняття хворими, зменшити терміни лікування та кількість процедур, забезпечити точність дозування лікарських речовин при локальному застосуванні.

3. Порівняльна оцінка ефективності лікування у дослідній та контрольній групах хворих свідчить про скорочення термінів лікування запальних змін у тканинах на декілька днів та прискорення процесів регенерації епітеліального дефекту.

1. Балашов А.Н., Хазанова В.В., Дмитриєва Л.А. и др. // Стоматология. — 1992. — Т. 71, № 1. — С. 22–24.
2. Бажанов Н.Н., Иванюшко Т.П., Тер-Асатуров Г.П. и др. Наука — практике. — М., 1998. — 103 с.
3. Барер Г.М. // Юбилейный сборник работ, посвященный 60-летию кафедр госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и госпитальной терапевтической стоматологии. 4.2. — М.: ММСИ, 1998. — С. 118–122.
4. Барер Г.М., Кочержинский В.В., Халикова Э.С. // Стоматология. — 1986. — Т. 65, № 4. — С. 86–90.
5. Давтян Л.Л. Технология и изучение стоматологических лекарственных пленок для лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Запорожье, 1996. — 24 с.
6. Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я. // Вісн. фармації. — 2002. — № 2 (30). — С. 34–35.
7. Давтян Л.Л. // Фармац. журн. — 2004. — № 2. — С. 63–66.
8. Давтян Л.Л. // Фармація. — 2004. — № 5. — С. 67–71.
9. Дмитриєва Л.А., Романов А.Е., Царев В.Н. Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 96 с.
10. Ковальчук В.П., Гуменюк М.І., Біктіміров В.В. та ін. // Вісн. Вінницького держ. мед. університету. — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 292–294.
11. Компендиум 2005 — Лекарственные препараты. — К.: МОРИОН, 2005. — С. 353–354.
12. Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я. та ін. // Ліки України. — 2000. — № 1. — С. 4–7.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. — 13-е, новое издание. — Х.: Тор-синг, 1998. — Т. 2. — С. 422–423.
14. Рейх // Новое в стоматологии. — 1994. — № 4. (спец. вып.). — С. 13–15Д.
15. Сивовол С.И. Клинические аспекты пародонтологии. — М.: Триада-Х, 2001. — 168 с.
16. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. Л.А.Дмитриевой. — М.: МЕД-пресс, 2001. — 128 с.
17. Стрілець О.П., Дикий І.Л. та ін. // Вісн. фармації. — 1999. — № 1. — С. 19.
18. Ушаков Р.В., Грядунов А.И., Чухаджян Г.А. и др. // Пародонтология. — 2000. — № 3. — С. 13–16.
19. Терапевтическая стоматология: Учебн. пособие / Под ред. проф. Л.А.Дмитриевой. — М.: МЕДпресс-информ. — 2003. — 896 с.
20. Drizhal Ivo // Новое в стоматологии. — 2001. — № 8 (98). — С. 19–24; С. 53–60.
21. Müller R.H., Hildenbrand G.E. Technologia nowoczesnych postaci leków. — Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa. — 2002. — Р. 35–56.

Надійшла до редакції 12.03.2008.

И.С.Гриновец, Т.Г.Калынюк, В.С.Гриновец

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ
С ДЕКАМЕТОКСИНОМ КАК ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Ключевые слова: декаметоксин, активнодействующие вещества, лечебный курс, лекарственная форма, парадонт, полимерная форма, стоматологические лекарственные пленки, ротовая полость, слизистая оболочка

На сегодня разработан состав и технология терапевтической системы в виде стоматологических лекарственных пленок с действующим веществом, обладающим выраженными антибактериальными, ранозаживляющими, противовоспалительными, регенерирующими и при этом пролонгированными свойствами для применения в стоматологической практике. А также проведено научное обоснование состава, разработана технология и проведены биофармацевтические исследования декаметоксина в составе лекарственных пленок.

I.S.Hrynowec, T.G.Kalyniuk, V.S.Hrynowec,

GROUNDING OF COMPOSITION OF DENTAL FILMS WITH DECAMETHOXINE AS
MEDICAL PREPARATION FOR TREATMENT
THE DISEASES OF MUCOUS MEMBRANE

Key words: decamethoxine, active ingredients, course of treatment, medical forms, illnesses of the periodontum, polymeric form, periodontal medical films, oral cavity, mucous membrane

SUMMARY

For today composition and technology of the therapeutic system in the form of dental medicinal films with active ingredients, which have wound-healing, antibacterial, anti-inflammatory and regenerating prolonged actions for the application in dental practice, is developed. The scientific grounding of composition, working of technology and biopharmaceutical research of decamethoxine in the composition of medicinal films is also carried out.