



## Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів

Л. Л. Давтян<sup>1</sup>, А. С. Воронкіна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Вплив перемінних фармацевтичних факторів на технологічні процеси виробництва (виготовлення) лікарських засобів є надзвичайно важливим. Зважаючи на це, при розробці нового лікарського засобу у вигляді лікарських плівок актуальним є дослідження впливу способів введення діючих речовин на ефективність лікарського засобу.

**Мета роботи** – раціоналізація способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу розробленого лікарського засобу.

**Матеріали та методи.** Як експериментальні зразки використовували лікарські плівки, що виготовлені з використанням різних способів введення діючих речовин. Якість зразків оцінювали за антимікробною активністю щодо *Clostridium sporogenes* та *Staphylococcus aureus*, яку визначали за методом дифузії в агар.

**Результати.** Вивчення антимікробної активності лікарських плівок при різних способах введення діючих речовин показало: спосіб введення метронідазолу у вигляді водного розчину збільшує антимікробну активність плівок на 21,23 %, 16,89 %, 28,59 % відповідно порівняно з плівками аналогічного складу, до яких метронідазол вводили у вигляді суспензії, а решту інгредієнтів – тим самим способом.

Введення хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну гідрохлориду до складу плівкоутворювального розчину в останню чергу разом із розчином метронідазолу збільшує антимікробну активність на 24,67 %, що, можливо, спричинене відсутністю контакту термолабільних інгредієнтів із розчинами плівкоутворювальних речовин, що мають вищу температуру розчинення.

**Висновки.** Найбільш раціональним є введення метронідазолу до розроблених лікарських плівок у вигляді 0,01 % водного розчину в суміші з розчином хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну гідрохлориду до готового плівкоутворювального розчину в останню чергу.

### Оптимизация способа введения действующих веществ в основу лекарственных пленок в зависимости от некоторых переменных факторов

Л. Л. Давтян, А. С. Воронкина

Влияние переменных фармацевтических факторов на технологические процессы производства (изготовления) лекарственных средств невероятно важно. В связи с этим при разработке нового лекарственного средства в виде лекарственных пленок актуальным является исследование влияния способов введения действующих веществ на эффективность лекарственного средства.

**Цель работы** – рационализация способа введения активных фармацевтических ингредиентов в состав разработанного лекарственного средства.

**Материалы и методы.** В качестве экспериментальных образцов использовали лекарственные пленки, которые изготовлены с использованием различных способов введения действующих веществ. Качество образцов оценивали по антимикробной активности против *Clostridium sporogenes* и *Staphylococcus aureus*, которую определяли методом диффузии в агар.

**Результаты.** Изучение антимикробной активности лекарственных пленок при различных способах введения действующих веществ показало, что способ введения метронидазола в виде водного раствора увеличивает антимикробную активность пленок на 21,23 %, 16,89 %, 28,59 % соответственно по сравнению с пленками аналогичного состава, в которые метронидазол вводили в виде суспензии, а остальные ингредиенты – тем же способом. Введение хлоргексидина биглюконата и глюкозамина гидрохлорида в состав пленкообразующего раствора в последнюю очередь вместе с раствором метронидазола увеличивает антимикробную активность на 24,67 %, что, вероятно, вызвано отсутствием контакта термолабильных ингредиентов с растворами пленкообразующих веществ, имеющих высокую температуру растворения.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123719>

УДК: 615.454:615.076.7  
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123719

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 79–82

**Ключові слова:** метронідазол, хлоргексидину біглюконат, глюкозаміну гідрохлорид.

**E-mail:** algol2808@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.12.2017 // Після доопрацювання: 12.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

**Выводы.** Наиболее рациональным является введение метронидазола в разработанные лекарственные пленки в виде 0,01 % водного раствора в смеси с раствором хлоргексидина биглюконата и глюкозамина гидрохлорида в готовый пленкообразующий раствор в последнюю очередь.

**Ключевые слова:** метронидазол, хлоргексидина биглюконат, глюкозамина гидрохлорид.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 79–82**

### Optimization of the method of active ingredients adding to the base of medicinal films depending on certain variables

L. L. Davtian, A. S. Voronkina

The influence of variables of pharmaceutical factors on the technological processes of drugs manufacturing is incredibly important. Thus, in the development of a new drug in the form of medicinal films, the relevance and necessity of determining the effect of the methods of active substances adding on the effectiveness of the drug was determined.

**The aim is** rationalization of the method of the active pharmaceutical ingredients adding into the composition of the developed drug.

**Materials and methods.** As experimental samples we used medicinal films, which were made using various methods of active ingredients adding. The quality of the samples was evaluated by the antimicrobial activity against *Clostridium sporogenes* and *Staphylococcus aureus*, which was determined by the diffusion method in agar.

**Results.** The study of the antimicrobial activity of medicinal films with various methods of active ingredients adding showed that the adding of metronidazole as an aqueous solution increases the antimicrobial activity of the films by 21.23, 16.89, 28.59 %, respectively, compared with films of similar composition, in which metronidazole was added as a suspension, and the remaining ingredients were added by the same way. The introduction of chlorhexidine bigluconate and glucosamine hydrochloride in the film-forming solution lastly together with the solution of metronidazole increases the antimicrobial activity by 24.67 %, which is probably due to the absence of contact between thermolabile ingredients and solutions of film-forming substances having a high dissolution temperature.

**Conclusions.** The most rational is adding of metronidazole to the medicinal films in the form of a 0.01 % aqueous solution in a mixture with the chlorhexidine bigluconate and glucosamine hydrochloride solution to the final film-forming solution.

**Key words:** metronidazole, chlorhexidine, glucosamine hydrochloride.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 79–82**

На основі комплексних фізико-механічних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень обґрунтували новий склад стоматологічних лікарських плівок із метронідазолом, хлоргексидину біглюконатом і глюкозаміну гідрохлоридом. Для них фізико-механічними, фізико-хімічними та мікроскопічними дослідженнями встановили оптимальний склад основи, котра як плівкоутворювальні речовини містила хітозан та агар-агар [1,2]. Вплив перемінних фармацевтичних факторів на дію лікарських засобів є надзвичайно важливим [3,4,5]. Зважаючи на це, при розробці нового лікарського засобу у вигляді лікарських плівок актуальним і необхідним є дослідження впливу способів введення діючих речовин на ефективність лікарського засобу.

#### Мета роботи

Встановлення раціонального способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу плівкоутворювального розчину та вивчення впливу деяких перемінних факторів (температура, черговість і спосіб введення речовин) на якість розробленого лікарського засобу.

#### Матеріали і методи дослідження

Матеріали для дослідження – лікарські плівки на хітозан-агаровій основі, котрі як діючі речовини містили хлоргексидину біглюконат, метронідазол і глюкозаміну

гідрохлорид та були виготовлені з використанням різних технологій введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Після впливу температури хлоргексидин біглюконат ідентифікували спектрофотометричним методом. На спектрі поглинання розчину, що містить хлоргексидину біглюконат, спостерігається плече від 232 до 242 нм і максимум поглинання 253 ( $\pm 2$ ) нм.

Оптимальний спосіб введення діючих речовин визначали за антимікробною активністю плівок. Для цього обрали анаеробну (*Cl. sporogenes* ATCC 19404) та аеробну (*St. aureus* ATCC 25923) тест-культури, що мали найвищу чутливість до розроблених плівок за результатами попередніх досліджень [2]. Антимікробну активність визначали диско-дифузійним методом. На поверхню чашки Петрі зі щільним поживним середовищем типу АГВ у кількості 100 мкл вносили та за допомогою стерильного шпателя методом Дригальського втирали інокулюм, що містив приблизно  $1,5 \times 10^7$  КУО/см<sup>3</sup> за стандартом Мак-Фарланда. На поверхню агару (для *Cl. sporogenes* – в лунки в агарі) викладали попередньо підготовлені зразки плівок у вигляді дисків (діаметр – 6 мм), після чого чашки з *Cl. sporogenes* поміщали в анаеростат за температури 30–35 °С протягом 24 годин, куди додатково вкладали змочений у воді пакет «Анаерокульт А» та індикатор для підтвердження анаеробних умов інкубування. Решту чашок інкубували в термостаті протягом 24 годин за температури 37 °С. Діаметр зон затримки росту вимірювали

штангенциркулем із точністю до 1 мм. Антимікробну активність оцінювали за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка [6].

## Результати та їх обговорення

Для приготування плівкової маси розроблено технологію, що передбачає значне коливання температури (від кімнатної до 95 °С). Тому вивчали вплив температури введення діючих речовин на якість одержаного лікарського засобу. Експериментально встановили, що після нагрівання плівкової маси з хлоргексидину біглюконатом до температури розчинення агар-агару (95 °С) на спектрі поглинання розчину відсутнє плече від 232 до 242 нм з максимумом поглинання 253 нм (рис. 1). Тобто аналіз спектра поглинання розчину показує відсутність у ньому хлоргексидину біглюконату після нагрівання.

У розчині глюкозаміну гідрохлориду, за даними фахової літератури [7], уже за 80 °С з'являється додатковий максимум поглинання при 280 нм, що свідчить про утворення продукту деструкції глюкозаміну – гідроксиметилфурфуролу.

Отже, доцільним є введення розчинів глюкозаміну та хлоргексидину біглюконату як термолабільних АФІ до напівостиглого плівкоутворювального розчину (за температури 60 °С), що запобігатиме також утворенню термозворотного гелю агар-агару та руйнуванню діючих речовин.

Вивчали також вплив способу та поетапності введення АФІ на антимікробну активність стоматологічних плівок (табл. 1).

Субстанція хлоргексидину біглюконату – 20 % розчин, а глюкозаміну гідрохлорид – білий порошок, легко розчинний у воді. Тому ці речовини раціонально вводити до складу плівкоутворювальної маси у вигляді

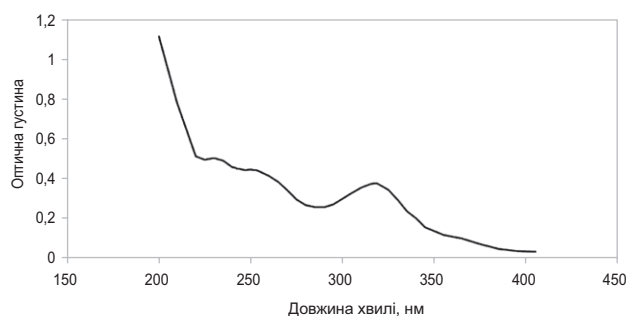


Рис. 1. Спектр поглинання розчину метронідазолу, хлоргексидину та глюкозаміну після нагрівання до 95 °С.

розчинів. Метронідазол малорозчинний у воді, але його використання в обраній концентрації робить можливим введення до складу лікарського засобу як у вигляді 0,01 % розчину, так і у вигляді суспензії. Протягом попередніх досліджень вивчено та доведено оптимальність введення метронідазолу у вигляді суспензії з гліцерином порівняно з суспензією з водою [8,9]. Зважаючи на це, метронідазол вводили у вигляді водного розчину або суспензії з гліцерином, хлоргексидин та глюкозамін – у вигляді водних розчинів у різному порядку (табл. 1).

Концентрації АФІ у плівках відповідали розробленому складу [2]. Як препарати порівняння застосовували референтні плівки «Диплен-Дента М» (зразок 8) та «Диплен Дента Х» (зразок 9) (табл. 1).

Вивчення антимікробної активності стоматологічних плівок при різних способах введення АФІ показало: під час введення метронідазолу у вигляді 0,01 % водного розчину антимікробна активність стоматологічних плівок становила від 22,00 ± 2,00 (зразок 1) до 25,67 ± 0,88 (зразок 5), а під час введення метронідазолу у вигляді суспензії з гліцерином антимікробна активність була від

Таблиця 1. Вплив способу введення метронідазолу на антимікробну активність стоматологічних плівок

№ зразка	Спосіб введення АФІ	Діаметри зон затримки росту тест-культур (мм)	
		<i>Cl. sporogenes</i>	<i>St. aureus</i>
1	Суміш водних розчинів метронідазолу, хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну – в суспензію хітозану	22,00 ± 2,00	18,33 ± 1,15
2	Метронідазол – у вигляді суспензії з гліцерином, водні розчини хлоргексидину та глюкозаміну – разом із метронідазолом у суспензію хітозану	17,33 ± 0,67	18,00 ± 1,00
3	Розчин метронідазолу – до суспензії хітозану, розчини хлоргексидину та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	23,67 ± 1,33	22,00 ± 2,00
4	Метронідазол у вигляді суспензії з гліцерином – до суспензії хітозану, розчини хлоргексидину та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	19,67 ± 1,20	21,33 ± 0,33
5	Суміш водних розчинів метронідазолу, хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	25,67 ± 0,88	24,33 ± 0,33
6	Метронідазол у вигляді суспензії з гліцерином разом із розчинами хлоргексидину та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	18,33 ± 1,15	22,67 ± 0,56
7	Плівки плацебо	6,67 ± 0,33	10,00 ± 1,00
8	«Диплен-Дента М»	17,33 ± 0,33	–
9	«Диплен-Дента Х»	8,33 ± 0,33	24,33 ± 0,56

17,33 ± 0,67 (зразок 2) до 19,67 ± 1,20 (зразок 4). Тобто залежно від способу введення решти АФІ спосіб введення метронідазолу у вигляді водного розчину збільшує антимікробну активність плівок на 21,23 %, 16,89 %, 28,59 % відповідно порівняно з плівками аналогічного складу, до яких решта АФІ вводилась тим самим способом.

Зміна способу введення хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну до складу плівкоутворювального розчину зі змішування з суспензією хітозану (зразки 1 та 2) на додавання до плівкоутворювального розчину в останню чергу збільшує антимікробну активність на 16,7 % та 15,6 %, якщо метронідазол вводити окремо від решти АФІ в першу чергу у вигляді розчину (зразок 3) або суспензії (зразок 4); на 24,67 % та 20,60 %, якщо метронідазол вводити разом із рештою АФІ в останню чергу у вигляді розчину (зразок 5) і суспензії (зразок 6) відповідно. Вірогідно, такий результат спричинений контактом розчинів термолабільних АФІ з розчином агар-агару, що має вищу температуру порівняно із сумішню розчинів гелеутворювальних полімерів.

## Висновки

1. Зважаючи на результати визначення антимікробної активності стоматологічних плівок за різних способів введення АФІ, найбільш раціональним є введення метронідазолу до стоматологічної плівки у вигляді 0,01 % водного розчину в суміші з розчином хлоргексидину та глюкозаміну до готового плівкоутворювального розчину в останню чергу. Плівка, що приготована в такий спосіб, показала високу антимікробну активність до обох штамів мікроорганізмів, які обрали для дослідження.

2. Результати досліджень дають можливість розробити раціональні технології виробництва (виготовлення) опрацьованих лікарських плівок.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.  
Воронкіна А. С., канд. фарм. наук, асистент, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

## Сведения об авторах:

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической технологии и биофармации, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.  
Воронкина А. С., канд. фарм. наук, ассистент, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

## Information about authors:

Davtian L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.  
Voronkina A. S., PhD, Teaching Assistant, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Davtyan L. The study of properties of the matrix for periodontal films based on Metronidazole, Chlorhexidine and Glucosamine / L. Davtyan, A. Voronkina // *Int. J. PharmTech Res.* – 2016. – Vol. 9. – №2. – P. 9–12.
- [2] Дослідження антимікробних властивостей пародонтальних плівок комбінованого складу / К.С. Мурланова, В.П. Широбоков, І.В. Ніженковська та ін. // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* – 2016. – №3. – С. 68–74.
- [3] Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans / S. Hurst, C.M. Loi, J. Brodfuehrer, A. El-Kattan // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2007. – №3. – С. 469–489.
- [4] Ashford M. Assessment of biopharmaceutical properties / M. Ashford // *Pharmaceutics: the science of dosage form design* / M. Aulton. – 2nd ed. – London : Churchill Livingstone, 2002. – P. 253–273.
- [5] Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для фармацевт. ф-тів мед. ВНЗ IV рівня акредитації / за ред. І.М. Перцева. – вид. 2-ге, перероб. та доп. – Вінниця : Нова Кн., 2007. – 728 с.
- [6] Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. №167. – К. : МОЗ України, 2007. – 70 с.
- [7] Ващенко Е.С. Сравнительное изучение стабильности глюкозамина гидрохлорида и глюкозамина сульфата / Е.С. Ващенко // *Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 221–223.
- [8] Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи препарату / А.О. Дроздова, Ю.П. Поліщук, Л.Л. Давтян та ін. // *Військова медицина України.* – 2012. – №4. – С. 61–63.
- [9] Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії : навчальний посібник / під ред. Р.С. Коритнюк. – К. : Основа, 2005. – 90 с.

## References

- [1] Davtyan, L., & Voronkina, A. (2016). The study of properties of the matrix for periodontal films based on Metronidazole, Chlorhexidine and Glucosamine. *Int. J. PharmTech Res.*, 9(2), 9–12.
- [2] Murlanova, K. S., Shirobokov, V. P., Nizhenkovska, I. V., Voronkina, A. S., Nastenko, V. B., Davtian, L. L., & Osypchuk, N. O. (2016). Doclidzhennia antymikrobnnykh vlastyvoestey parodontalnykh plivok kombinovanoho skladu [Microbiological evaluations of periodontal films containing a combination of pharmaceutical active compounds]. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*, 3(96), 68–74. [in Ukrainian].
- [3] Hurst, S., Loi, C. M., Brodfuehrer, J. & El-Kattan, A. (2007) Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 3(4), 469–89. doi: 10.1517/17425225.3.4.469.
- [4] Ashford, M. (2002) Assessment of biopharmaceutical properties. M. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. London: Churchill Livingstone, (P. 253–273).
- [5] Pertsev, I. M. (Ed). (2007) *Farmatsevychni ta medyko-biologichni aspekty likiv* [Pharmaceutical and medical and biological aspects of medicine]. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [6] Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakteryalnykh preparativ» vid 05 kvitnia 2007 roku №167 [On Approval of Methodical Instructions «Definition of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs» from April, 5, 2007, №167]. Kyiv [in Ukrainian].
- [7] Vashenko, E. S. (2008) Sravnitel'noe izuchenie stabil'nosti glyukozamina gidrokhlorida i glyukozamina sulfata [Comparative study of the stability of glucosamine hydrochloride and glucosamine sulfate]. *Razrabotka, issledovaniya i marketing novoy farmaceuticheskoy produkcii*. Pyatigorsk, (Vol. 63), 221–223. [in Russian].
- [8] Drozdova, A. O., Polishchuk, Yu. P. & Davtian, L. L., et al. (2012) Tekhnologichni sposib vvedennia diiuchykh rehovyn do osnovy preparatu [Technological way of adding of active ingredients to the drug's base]. *Viiskova medytsyna Ukrainy*, 4, 61–63. [in Ukrainian].
- [9] Korytniuk, R. S. (2005) *Tekhnologia ta biofarmatsevychni aspekty likarskykh plivok antymikrobnnoi dii* [Technology and Biopharmaceutical Aspects of Medicinal Films of Antimicrobial Action]. Kyiv: Osнова [in Ukrainian].