

УДК:615.454.1:
658.562.012.7

ЩЕНКО О. В., БЕССАРАБОВ В. І., ПЛАВАН В. П.,
БАУЛА О. П., РЕСНИЦЬКИЙ І. В., ЧЕРКАС С. С.
Київський національний університет технології та дизайну

ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ АНТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ ДЕКАМЕТОКСИНУ В ПОЛІМЕРНИХ ПЛІВКАХ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Мета. Основною метою даної роботи було дослідження кінетики вивільнення лікарського антисептичного препарату декаметоксину з полімерної плівки, для визначення можливості їх використання у складі трансдермальних терапевтичних систем.

Методика. В дослідженні використовували полімерні плівки до складу яких входили полівініловий спирт, модифікований крохмаль, гліцерин та антисептичний препарат декаметоксин. Для розчинення використовували воду 3-го класу чистоти. Контроль розчинення зразків та побудова калібрувального графіку за декаметоксином здійснювали спектрофотометрично на приладі OPTIZEN POP UV VIS («Mecasys», Південна Корея) при довжині хвилі 198 нм.

Результати. Доведено доцільність використання композицій на основі полівінілового спирту та модифікованого крохмалю для отримання плівок медичного призначення. Встановлено, що найбільш швидке вивільнення декаметоксину в водну фазу відбувається з полімерної плівки складу полівініловий спирт/модифікований крохмаль (3:1) та декаметоксину (5%). При цьому константа швидкості першого порядку складає 0,0076 1/хв та перевищує значення відповідних констант швидкості для інших досліджених полімерних композицій в 3 – 7 раз.

Наукова новизна роботи обумовлена забезпеченням механічної міцності плівок та сповільнення процесів сорбції-десорбції ліпофільних лікарських препаратів за рахунок використання композицій полімерних матеріалів. Основним принципом створення терапевтичних систем є регулювання швидкості надходження лікарської речовини через шкіру. На прикладі декаметоксину досліджено кінетику вивільнення препарату, розраховані кінетичні константи для різного складу полімерних плівок.

Практична значимість. Наведені результати досліджень кінетики вивільнення антисептичного препарату декаметоксину, який входить до складу полімерної плівки, показують, що запропонований склад володіє пролонгованою дією та дає можливості використання в лікуванні антисептичними засобами та додати нові характеристики і переваги, для розширення асортименту терапевтичних трансдермальних систем.

Ключові слова: кінетика, антисептики, декаметоксин, полімерні плівки, модифікований крохмаль, пролонгована дія.

Вступ. В даний час розробка і дослідження нових лікарських форм (ЛФ) на основі природних полімерів, призначених для використання у фармації, набуває значення для створення ефективних лікарських засобів. Природа високомолекулярних сполук надає ЛФ нові властивості і значно підвищує їх ефективність [1]. Допоміжні речовини (ДР) можуть цілеспрямовано впливати на фармакокінетику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) - контролювати ступінь і час їх вивільнення з лікарського препарату. Фактично полімери виступають у ролі ДР, що регулюють вивільнення АФІ.

Для пролонгованої дії лікарських засобів (ЛЗ) поширення набули такі технологічні методи:

- підвищення в'язкості дисперсійного середовища (введення в гель лікарської речовини);
- створення сполук АФІ та ДР за рахунок фізико-хімічних або хімічних зв'язків;

- суспендування розчинних лікарських речовин; створення інших лікарських форм, наприклад, очних лікарських плівок замість розчинів і інші методи;
- введення лікарських речовин в плівкові оболонки;
- іммобілізація АФІ у біодеградуючих системах.

В якості біодеградуючих систем використовують біополімери: нуклеїнові кислоти, білки і полісахариди [2]. Полісахариди складаються з ланок, з'єднаних один з одним глікозидними зв'язками. Полісахариди мають ряд переваг перед нуклеїновими кислотами і білками, вони більш стабільні і зазвичай не піддаються необоротній денатурації при нагріванні [3]. Різноманітні структури і властивості вуглеводів забезпечують молекулярні і біологічні переваги для їх використання при отриманні матеріалів із заданими властивостями.

Характерні властивості нативного крохмалю, такі як хороша біосумісність, біодеградація, нетоксичність, належні механічні властивості і розчинність, роблять цей матеріал придатним для розробки біокомпозитів медичного застосування [4].

Матеріали на основі модифікованих полісахаридів (целюлоза, крохмаль) входять до класу фізіологічно активних полімерів і мають переваги порівняно з синтетичними полімерами, які можуть небажано впливати на організм за рахунок певних молекулярних структурних елементів. Спільні зусилля хіміків, біологів та медиків зосереджені на проблемі надання перев'язувальним матеріалам додаткових лікувальних властивостей, зокрема антимікробних, шляхом забезпечення прояви лікувального ефекту у самій полімерній композиції [1].

Значний інтерес у розвитку технології нових ЛФ представляють катіонні ПАР (КПАР), серед яких відомі четвертинні амонієві соли. КПАР застосовуються як дезінфікуючі, антимікробні та фунгіцидні засоби, що обумовлює можливість їх використання у виробництві матеріалів з антимікробними властивостями.

До класу біс-четвертинних амонієвих солей відноситься декаметоксин (ДКМ) - антимікробний АФІ, який має широкий спектр дії: активний до грампозитивних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, спороутворюючі бацили, коринебактерії, *Candida albicans*) та грамнегативних бактерій (ешерихії, сальмонели, шигели, клебсієли, протеї, вібріони та ін.).

Ефект бактерицидності проявляється завдяки позитивному заряду, який несе молекула декаметоксину. За рахунок цього молекули препарату притягуються до зовнішньої поверхні бактеріальної мембрани, зарядженої негативно. І хоча ефект заміщення четвертинними амонієвими солями інших позитивно заряджених іонів не настільки великий, цього виявляється достатньо для дестабілізації клітини мікроорганізму (рис. 1). Декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків, та одним з напрямків застосування - гнійні і грибкові захворювання шкіри.

Антимікробна активність антибіотиків, антисептиків залежить від концентрації АФІ в тканинах, біологічних рідинах. Вона відноситься до параметрів, які визначають ефективність антибіотикотерапії. На підставі даних про концентрації АФІ з протимікробними властивостями розробляють стандартні схеми застосування антимікробних препаратів [1].

Незважаючи на широке розмаїття існуючих полімерів, жоден з них не забезпечує досить ефективну і стабільну доставку антимікробного АФІ [2-4]. Тому, вивчення кінетики

вивільнення антимікробних АФІ є актуальною проблемою для обґрунтування ефективності антимікробних матеріалів медичного призначення з пролонгованою дією [8].

В роботі було досліджено кінетику вивільнення антимікробного АФІ декаметоксину з полімерних плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту (рис. 1). Вибір цих полімерів обумовлений тим, що вони мають плівкоутворюючі властивості, широко застосовуються як загусники, здатні до біологічного розкладу та володіють сорбційними, кровоспинними та іншими лікувальними властивостями [5, 8].

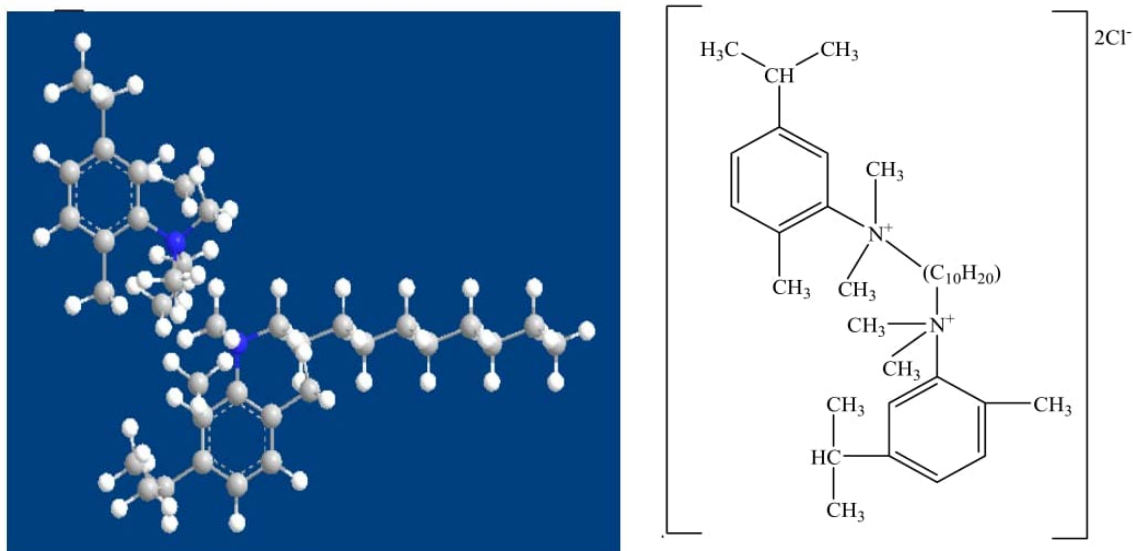


Рис. 1. Структурна формула декаметоксину [8]

Постановка задачі. Для досягнення мети даної роботи необхідно дослідити кінетику вивільнення лікарського антисептичного препарату декаметаксина з полімерних плівок на основі полівінілового спирту та модифікованого крохмалю різного складу, для визначення можливості їх використання у складі трансдермальних терапевтичних систем.

Матеріали та засоби дослідження. У даній роботі для надання антимікробних властивостей полімерним матеріалам використовували лікарський препарат декаметоксин (Субстанцію декаметоксину[®] (Decamethoxinum, ДКМ[®]) виготовлено на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії Національної академії наук України (рис.1). Реєстраційне посвідчення UA/12128/01/01. Термін дії з 13.04.2012 по 13.04.2017 р. відповідно до наказу № 264 МОЗ України від 13.04.2012 р. Також полівініловий спирт, модифікований крохмаль (карбоксиметильований) та гліцерин, для розчинення використовували воду 3-го класу чистоти. Готували плівки методом поливу з 10 % водних розчинів полімерної композиції, співвідношення компонентів полівініловий спирт/модифікований крохмаль (1:3, 1:1, 3:1) та додавали декаметоксин 1, 3, 5 %. Висушували плівки при 45-50 °С протягом 90-120 хв. в сушильній шафі.

Всі матеріали відважувались безпосередньо та перед кожною серією розчинення на аналітичних вагах ALC-4100.1 (ACCULAB).

Розчинення проводилось в тестері розчинення VK 7000 з нагрівачем води VK 750D (Vankel, США), об'єм чаші розчинення 250 мл, швидкість обертання становила 100 об/хв, температура 25 °С. Кожний відбір проби компенсувався аналогічним об'ємом води третього

класу. При розчиненні відбиралась початкова проба води і надалі кожних 30, 60, 90, 120, 270, 300, 360, 420, 510, 540, 600, 690, 720, 840 хвилин, об'єм проби становив 5 мл. Концентрацію ДКМ в водному розчині визначали спектрофотометрично на приладі OPTIZEN POP UV VIS («Mecasys», Південна Корея) при довжині хвилі 198 нм.

Результати дослідження. У даній роботі наведені результати дослідження антимікробних полімерних матеріалів медичного призначення, який містить антисептичний лікарський препарат декаметоксин. На рис. 1, 2 та 3 наведено кінетичні криві вивільнення (вихід) антимікробного АФІ декаметоксину з полімерної плівки у водну фазу в залежності від її складу (3:1, 1:1, 1:3).

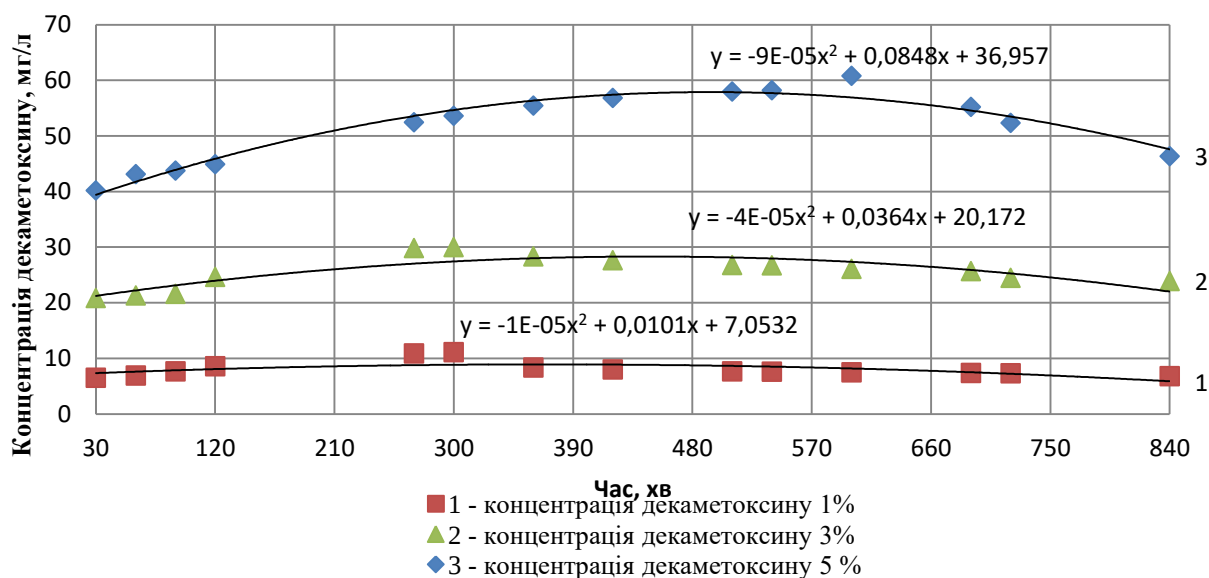


Рис. 1. Кінетичні криві вивільнення декаметоксину в водну фазу з полімерної плівки на основі полівінілового спирту та модифікованого крохмалю зі складом 3:1

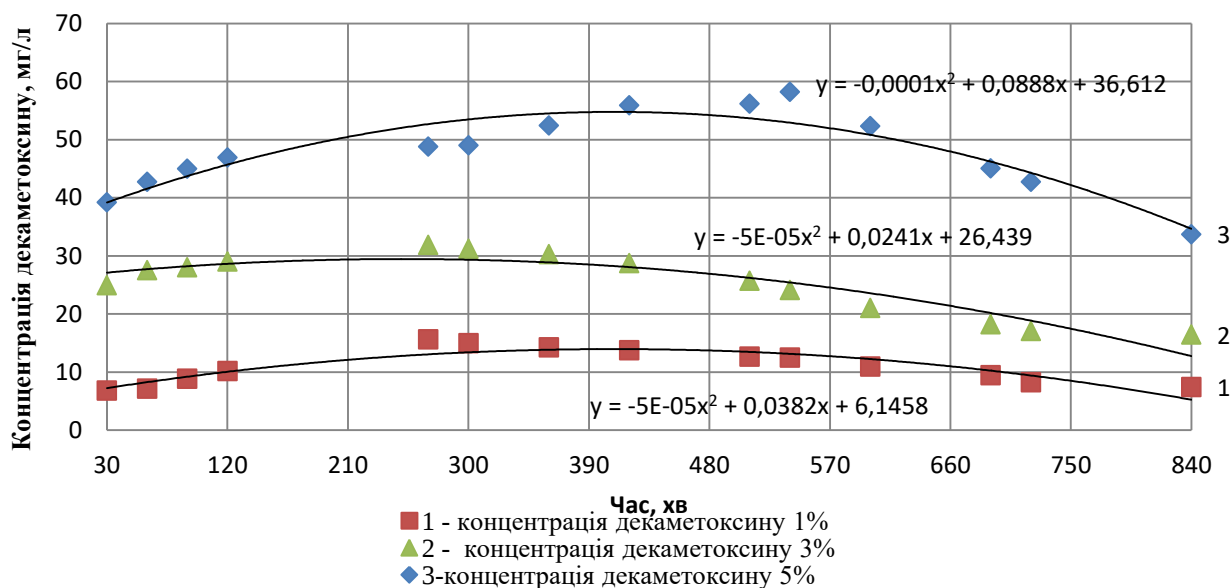


Рис. 2 Кінетичні криві вивільнення декаметоксину в водну фазу з полімерної плівки на основі полівінілового спирту та модифікованого крохмалю зі складом 1:1

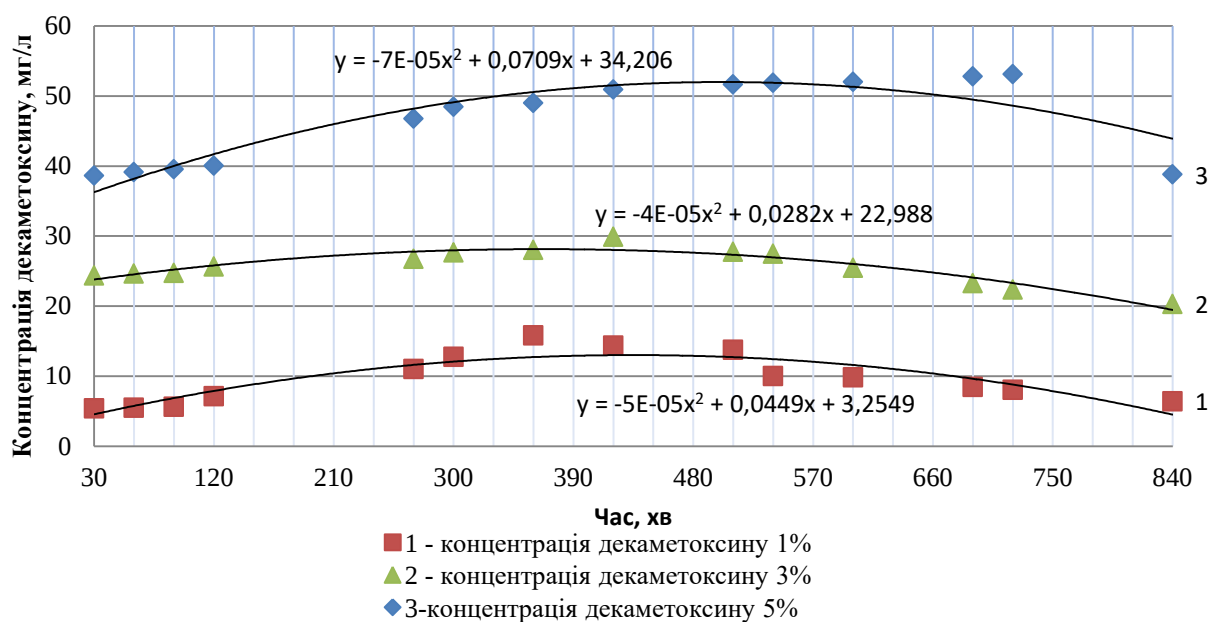


Рис. 3 Кінетичні криві вивільнення декаметоксину в водну фазу з полімерної плівки на основі полівінілового спирту та модифікованого крохмалю зі складом 1:3

В ході експерименту визначено середнє значення константи швидкості реакції першого порядку k_1 для різних полімерних систем (рис. 4):

- Полівініловий спирт/ модифікований крохмаль та декаметоксин (1%)
 - (3:1) = 0,0011 1/хв,
 - (1:1) = 0,0022 1/хв ,
 - (1:3) = 0,0018 1/хв
- Полівініловий спирт/ модифікований крохмаль та декаметоксин (3%)
 - (3:1) = 0,0026 1/хв,
 - (1:1) = 0,0031 1/хв ,
 - (1:3) = 0,0012 1/хв
- Полівініловий спирт/ модифікований крохмаль та декаметоксин (5%)
 - (3:1) = 0,0076 1/хв,
 - (1:1) = 0,0032 1/хв ,
 - (1:3) = 0,0030 1/хв.

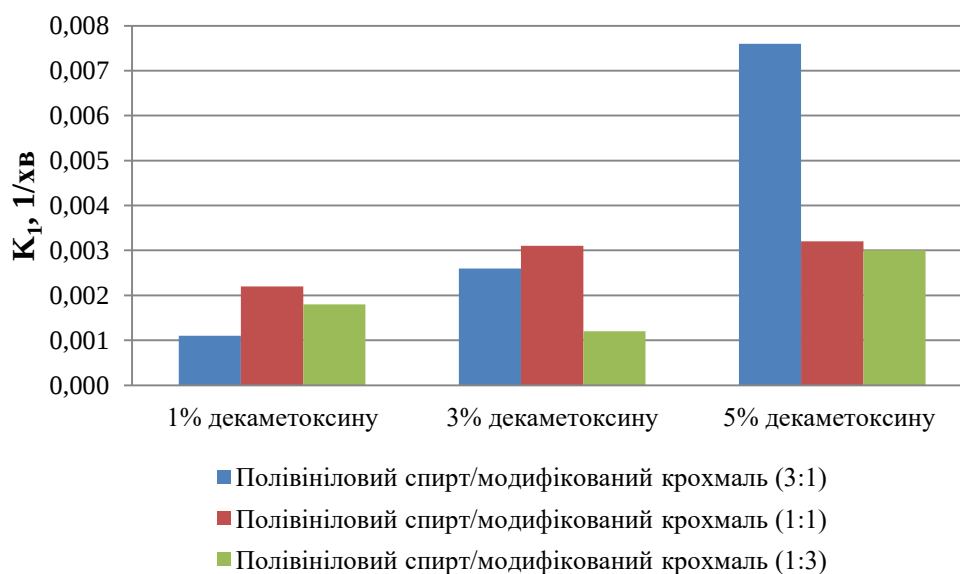


Рис. 4. Залежність констант швидкості першого порядку k_1 вивільнення декаметоксину у водну фазу від складу полімерної системи

В результаті проведених досліджень встановлено, що декаметоксин вивільняється з полімерних плівок медичного призначення різного складу протягом 14 год. Швидкість вивільнення АФІ декаметоксину є постійною і знаходиться в межах 0,1-1% вмісту АФІ в плівці за годину. Вивільнення декаметоксину в водну фазу протікає по складному дифузійно-кінетичному варіанту. Полімерний склад плівки суттєво впливає на кінетику вивільнення АФІ декаметоксину в водну фазу. Зразки, які мають склад (1:1) модифікований крохмаль:ПВС, стабільні в часі при вивільненні декаметоксину в водну фазу з полімерної плівки. Показано, що найбільш швидке вивільненням декаметоксину в водну фазу відбувається з полімерної плівки складу ПВС/модифікований крохмаль (3:1) та декаметоксину (5%). При цьому константа швидкості першого порядку складає 0,0076 1/хв та перевищує значення відповідних констант швидкості для інших досліджених полімерних композицій в 3 – 7 раз.

Висновки. Основним принципом створення терапевтичних систем є регулювання швидкості надходження лікарської речовини через шкіру. На підставі даних про концентрації протимікробних засобів розробляють стандартні схеми застосування антимікробних препаратів. Результати досліджень кінетики вивільнення антисептичного препарату декаметоксину, який входить до складу полімерної плівки на основі полівінілового спирту та модифікованого крохмалю, показують, що запропонований склад володіє пролонгованою дією та дає можливості використання в лікуванні антисептичними засобами та додати нові характеристики і переваги, для розширення асортименту терапевтичних трансдермальних систем. Використання композиції полімерів забезпечує механічні властивості плівок та сповільнення процесів сорбції-десорбції ліпофільних лікарських препаратів.

Література

1. Галатенко Н. Л. Створення перев'язного плівкового засобу з широким спектром дії для лікування ран та опіків / Н.Л. Галатенко / Клінічна терапія. - 2006. - № 11-12 - С.52-53.
2. Олтаржевская Н. Д., Коровина М. А., Савилова Л. Б. Текстиль и медицина. Перевязочные материалы с пролонгированным действием. Росс хим журнал 2002; ХБУ1: 1: 133—141.
3. Юданова Т. Н, Решетов И. В. Современные раневые покрытия: получение и свойства. Хим-фарм журн 2006; 40: 2: 24—31.
4. Ковальчук В. П. Экспериментальное исследование свойств антимикробных текстильных материалов. Вести Винницкого гос. мед. университет 1998; 1: 134 – 135.
5. Qin, Y. M. Advanced wound dressings / Y. M. Qin // J. of the Textile Institute. – 2001. –V.92.– №1.– P.127 – 138.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: 2007; 953.
7. Weuffen W., Berencsi G, Groschel D., Kemter B., Kramer A, Krasilnicov A.P. Handbuch der antiseptic verlag volk und gesund. Berlin. Band II. Teil 3. 1987; 552-566.
8. Палий Г. К., Кошет Т. О., Палий В. Г. и др. Антисептики в профилактике и лечении инфекций: монография. Киев: 1997; С. 201.
9. Назарчук А. А., Палий В. Г., Кулаков А. И. и др. Патент № 74853. Украина. Композиция для придания медицинским текстильным материалам антимикробных свойств с пролонгированным действием. Заявлено 10.05.2012; опубликовано 12.11. 2012. Бюл. 2012; 21: 4.

References

1. Halatenko N. L. (2006). Stvorennia perev'iaznoho plivkovoho zasobu z shirokym spektrom dii dlia likuvannia ran ta opikiv [Creation tied up the offer film means with a broad spectrum of activity for treatment of wounds and burns] - *Klinichna terapiia*. – Vol. 11,12, 52 – 53. [in Ukrainian].
- 2.Oltarzhevskaya N. D., Korovina M. A., Savilova L. B. [2002] Tekstil' i meditsina. Perevyazochnye materialy s prolongirovannym deystviem. [Textiles and medicine. Bandages with prolonged action] - *Ross khim zhurnal*; Vol. 1: 133 – 411. [in Russian].
3. Yudanov T. N, Reshetov I. V. (2006) Sovremennye ranevye pokrytiya: poluchenie i svoystva. [Modern Wound Coatings: getting and properties] *Khim-farm zhurn*; Vol. 40:2, 24 – 31 [in Russian].
4. Koval"chuk V. P. (1998). Eksperimental'noe issledovanie svoystv antimikrobnykh tekstil'nykh materialov. [Experimental study of the properties of antimicrobial textile materials]. *Vesti Vinnitskogo gos. med. universitet*; Vol. 1, 134 – 135. [in Ukrainian].
5. Qin, Y. M. [2001]/ Advanced wound dressings / Y. M. Qin // *J. of the Textile Institute*. V.92.(1), 127 – 138.
6. Mashkovskiy M. D. (2007) Lekarstvennye sredstva. [Medicines] Moscow; 953 [in Russian].
7. Weuffen W., Berencsi G, Groschel D., Kemter B., Kramer A, Krasilnicov A.P. [1987] Handbuch der antiseptic verlag volk und gesund. Berlin. Band II. Teil 3, 552-566.
8. Paliy G. K., Koget T. O., Paliy V. G. et.al (1997). Antiseptiki v profilaktike i lechenii infektsiy [Antiseptics in the prevention and treatment of infections]; *Kyiv, p. 201* [in Ukrainian].
9. Nazarchuk A. A., Paliy V. G., Kulakov A. I. et.al. (2012). Ukraina. Kompozitsiya dlya pridaniya meditsinskim tekstil'nyim materialam antimikrobnykh svoystv s prolongirovannym deystviem [Composition for providing medical materials of antimicrobial properties with prolonged action]. Ukrainian patent no. 74853.

BESSARABOV VOLODYMYR

bessarabov.vi@knutd.com.ua

ResearcherID: D-3425-2017

ORCID: orcid.org/0000-0003-0637-1729

Kyiv National University of Technologies and Design

PLAVAN V. P

plavan.vp@knutd.edu.ua

ResearcherID: I-5852-2015

ORCID: orcid.org/0000-0001-9559-8962

Kyiv National University of Technologies and Design

BAULA OLHA

baula.op@knuutd.com.ua

ResearcherID: 57193357927

ORCID: orcid.org/0000-0003-4305-6517

Kyiv National University of Technologies and Design

ISCHENKO O.

e_ishchenko5@gmail.com

ResearcherID: G-3045-2018

ORCID: orcid.org/0000-0002-9510-6005

Kyiv National University of Technologies and Design

RESNYTSKYI I.

ilya9res@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0003-4376-0811

Kyiv National University of Technologies and Design

CHERKAS S.

cherkas_0-9@ukr.net

Kyiv National University of Technologies and Design

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ДЕКАМЕТОКСИНА ИЗ ПОЛИМЕРНОЙ ПЛЕНКИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

ИЩЕНКО О. В., БЕССАРАБОВ В. И., ПЛАВАН В. П., БАУЛА О. П.,
РЕСНИЦЬКИЙ И. В., ЧЕРКАС С. С.

Киевський національний університет технологій і дизайну

Цель. Основной целью данной работы было исследование кинетики высвобождения лекарственного антисептического препарата декаметоксина из полимерной пленки, для определения возможности ее использования в составе трансдермальных терапевтических систем.

Методика. В исследовании использовали полимерные пленки, в состав которых входили поливиниловый спирт, модифицированный крахмал, глицерин и антисептический препарат декаметоксин. Для растворения использовали воду 3-го класса чистоты. Контроль образцов растворения и построение калибровочного графика по ДКМ осуществляли спектрофотометрически на приборе OPTIZEN POP UV VIS («Mecasys», Южная Корея) при длине волны 198 нм.

Результаты. Доказана целесообразность использования композиций на основе поливинилового спирта и модифицированного крахмала для получения пленок медицинского назначения. Установлено, что наиболее быстрое высвобождением ДКМ в водную фазу происходит из полимерной пленки состава поливиниловый спирт / модифицированный крахмал (3: 1) и декаметоксин (5%). При этом константа скорости первого порядка составляет 0,0076 1/мин и превышает значения соответствующих констант скорости для других исследованных полимерных композиций в 3 - 7 раз.

Научная новизна работы обусловлена обеспечением механической прочности пленок и замедлением процессов сорбции-десорбции липофильных лекарственных препаратов за счет использования композиции полимерных материалов. Основным принципом создания терапевтических систем является регулирование скорости поступления лекарственного вещества через кожу, на примере декаметоксина, исследована кинетика высвобождения препарата, рассчитаны кинетические константы для различного состава полимерных пленок.

Практическая значимость. Расширение ассортимента терапевтических трансдермальных систем. Приведенные результаты исследований кинетики высвобождения антисептического препарата декаметоксина, который входит в состав полимерной пленки показывают, что предложенный состав обладает пролонгированным действием и позволяет использование в лечении антисептическими средствами, таким образом добавить новые характеристики и преимущества.

Ключевые слова: кинетика, антисептики, декаметоксин, полимерные пленки, модифицированный крахмал, пролонгированное действие.

INVESTIGATION OF THE KINETICS OF RELEASING OF DECAMETHOXIN ANTIMICROBIC DRUGS FROM MEDICAL APPLICATION POLYMERIC FILMS

ISHCHENKO O. V., BESSARABOV V. I., PLAVAN V. P., BAULA O. P.,
RESNYTSKYI I. V., CHERKAS S. S.

Kyiv National University of Technologies and Design

Purpose. The main purpose of this work was to investigate the kinetics of releasing of the antiseptic drug decamethoxin from polymeric films to determine the ability of their use in the composition of transdermal therapeutic systems.

Methodology. Polymeric films containing polyvinyl alcohol, modified starch, glycerol and antiseptic drug decamethoxin were used in the investigation. For dissolution, water of grade 3 of purity was used. Control of the dissolution samples and the construction of the calibration graphic for DCM was performed spectrophotometrically on the OPTIZEN POP UV VIS device ("Mecasys", South Korea) at a wavelength of 198 nm.

Findings. The expediency of the use of compositions based on polyvinyl alcohol and modified starch for obtaining medical films has been proved. It was established that the fastest release of DCM into the aqueous phase comes from a polymeric composition film of polyvinyl alcohol / modified starch (3: 1) and decamethoxin (5%). In this case, the rate constant of the first order is 0.0076 1 / min and it is 3-7 times more than the value of the corresponding rate constants for other investigated polymeric compositions.

Originality. The scientific novelty of the work is due to provided mechanical strength of the films and achieved slowdown of sorption-desorption processes of lipophilic drugs through the use of a composition of polymeric materials. The main principle therapeutic systems are built on is regulation of the rate of drug delivery through the skin, and on the example of decamethoxin the kinetics of drug release is investigated, kinetic constants for different composition of polymer films are calculated.

Practical value. Extension of the range of therapeutic transdermal systems. The results of the investigated kinetics of releasing of decamethoxin antiseptic drug, which is part of a polymer film, show that the proposed composition has prolonged action and provides an opportunity for use in the treatment of antiseptic agents and adds new characteristics and benefits.

Key words: kinetics, antiseptics, decamethoxin, polymer films, modified starch, prolonged action.