



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93276** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61J 3/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: u 2014 03996 | (72) Винахідник(и): Гриновець Ігор Степанович (UA), Калинюк Тимофій Григорович (UA), Магльований Анатолій Васильович (UA), Гриновець Володимир Степанович (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 14.04.2014 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2014 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2014, Бюл.№ 18 | (73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA) |

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І ПАРОДОНТА З РЕТИНОЛУ АЦЕТАТОМ У ФОРМІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПЛІВКИ

(57) Реферат:

Засіб для лікування слизової оболонки порожнини рота і пародонта, що містить ретинолу ацетат, причому ретинолу ацетат включено у плівконосій полімерного типу, який містить натрій карбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, сахарин і вода очищена - при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-----------------------|------------|
| ретинолу ацетат | 4 мл |
| натрій | 3,5 |
| карбоксиметилцелюлоза | 0,4 |
| полівініловий спирт | 2,0 |
| гліцерин | 1,5 |
| пропіленгліколь | 1,5 |
| поліетиленоксид-400 | 2,0 |
| твін-80 | 0,01 |
| сахарин | до 100 мл. |
| вода очищена | |

UA 93276 U

Корисна модель належить до технології лікарських форм, стоматології та спортивної медицини і може бути використана для виготовлення екстемпорально стоматологічних лікарських плівок полімерного типу, що застосовуються у лікувальній схемі при наданні допомоги хворим з пошкодженнями пародонта та слизової оболонки порожнини рота різної етіології, які супроводжуються набряком із метою прискорення регенерації.

Лікування хвороб слизової оболонки порожнини рота та пародонта різної етіології вимагає від лікаря стоматолога оптимізації терапії, що передбачає застосування ефективних, якнайменш токсичних препаратів, бажано природного походження, та вітамінів. Вирішення цього питання стає можливим за умови використання вітаміну А - ретинолу ацетату (Retinolum), який належить до групи жиророзчинних вітамінів та є необхідний для забезпечення цілісності і диференціації епітеліальних клітин.

У стоматологічній практиці олійні розчини ретинолу ацетату 3,44 % призначають з метою стимуляції процесів епітелізації слизової оболонки порожнини рота при захворюваннях, які супроводжуються вираженими катаральними проявами, гіперплазією ясен, підвищеною десквамацією епітелію чи гіперкератозом, шляхом місцевої аплікації на 10-15 хв 3-4 рази в день упродовж 7-10 днів. В 1 мл олійного розчину міститься 100 000 МО вітаміну А, а в 1 мг - 3 300 МО.

Біохімічні ефекти ретинолу ацетату реалізуються на рівні клітинних мембран і пов'язані з його безпосередньою взаємодією на білково-ліпідні комплекси мембран та впливом на метаболізм мембранних фосфоліпідів і глікопротеїдів. Ретинолу ацетат регулює процеси перекисного окиснення ліпідів (внаслідок великої кількості ненасичених зв'язків), стимулює проліферацію клітин, сприяє епітелізації і запобігає надмірному зроговінню епітелію, модулюючи процеси диференціювання епітеліальних клітин, бере участь у розвитку секреторних залоз, процесах кератинізації, регенерації слизових оболонок. Ретинолу ацетат підвищує стійкість організму до інфекційних захворювань, несприятливих чинників навколишнього середовища, активує процеси клітинного фагоцитозу і вироблення імунних білків (антитіл) шляхом впливу на поділ імунокомпетентних клітин, синтезу чинників специфічного (імуноглобулін А) і неспецифічного (інтерферон та лізоцим) захисту організму від захворювань інфекційної та неінфекційної етіології, стимулює мієлопоез [1].

З метою прискорення епітелізації слизової оболонки порожнини рота, у вигляді аплікацій на ліковану поверхню слизової оболонки порожнини рота використовують відомий олійний розчин Ретинолу ацетат у флаконах по 10 мл (виробництво БАТ "Вітаміни", м. Умань, Україна). Вища разова доза якого становить для дорослих 50 000 МО, віком від 7 років - 5000 МО. Курс лікування складає від 7 до 10 днів.[2].

Застосування ретинолу ацетату у формі олійного розчину для місцевої терапії має низку недоліків: надлишкове механічне травмування марлевою пов'язкою у більшості випадків набряклих тканин та посилення больової реакції, неможливість підтримання відповідної концентрації активного фармацевтичного інгредієнта та короткотривале дозування за рахунок вимивання слиною і потрапляння препарату у шлунково-кишковий тракт внаслідок заковтування.

Вирішення проблеми розробки нової, пролонгованої, форми з обґрунтуванням оптимального складу та концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, необхідних для ефективної терапії у стоматологічних хворих, дає змогу застосовувати цей засіб у терапії ушкоджень слизової оболонки порожнини рота і пародонта різної етіології.

В основу корисної моделі поставлена задача зі створення, екстемпорально, засобу пролонгованої дії з ретинолу ацетатом, що дозволить вводити його без порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота, матиме виражену антисептичну дію, стимулюватиме процес регенерації епітеліальних тканин та сприятиме зменшенню ризику розвитку посттравматичних захворювань.

Поставлена задача досягається тим, що ретинолу ацетат, згідно з корисною моделлю, включено до складу стоматологічної лікарської плівки для лікування хвороб слизової оболонки порожнини рота та пародонта. Основа - плівконосій стоматологічної лікарської плівки полімерного типу містить натрій карбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини: гліцерин, пропіленгліколь, твін-80, поліетиленоксид-400, сахарин, вода очищена - при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-----------------------|------|
| ретинолу ацетат | 4 мл |
| натрій | |
| карбоксиметилцелюлоза | 3,5 |
| полівініловий спирт | 0,4 |
| гліцерин | 2,0 |

| | |
|---------------------|------------|
| пропіленгліколь | 1,5 |
| поліетиленоксид-400 | 1,5 |
| твін-80 | 2,0 |
| сахарин | 0,01 |
| вода очищена | до 100 мл. |

Полімерну основу стоматологічних лікарських плівок одержують методом поливу, використовуючи плівкоутворюючі речовини натрій карбоксиметилцелюлозу та полівініловий спирт - із вираженими адгезивними властивостями [3]. Засіб додатково містить допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь, сахарин і вода очищена, як розчинник, - при відповідному співвідношенні компонентів.

Включення до складу аплікаційного типу ретинолу ацетату сприяє контрольованому та швидшому всмоктуванню активного фармацевтичного інгредієнта крізь слизову оболонку, а резорбтивна дія відбувається без травмування ураженої запальним процесом тканини. Натрій карбоксиметилцелюлоза і полівініловий спирт складають полімерну основу стоматологічної лікарської плівки з адгезивними властивостями, водні розчини яких мають в'язку консистенцію та при висушуванні утворюють еластичну плівку [3]. Окрім того, присутність полівінілового спирту у складі плівки забезпечує пролонгований ефект, що пояснюється наявністю водневих зв'язків між сусідніми ланками його макромолекул. Помірну осмотичну активність та підсушуючу дію на тканини пародонту надає плівці поліетиленоксид-400, який є малотоксичним і запобігає мікробній контамінації. Наявні у складі плівки гліцерин, пропіленгліколь та твін-80 забезпечують їй необхідну еластичність, гідрофільність та осмотичність, тобто здатність діючої речовини проникати крізь слизову оболонку та ясна. Сахарин у складі засобу відіграє роль коригенту смаку [4]. Вода очищена є розчинником.

При підборі необхідної концентрації діючої речовини в стоматологічних лікарських плівках за основу використовують ретинолу ацетат (вітамін А) виробництва ВАТ "Вітаміни" (м. Умань, Україна) у флаконах по 10 мл. Концентрація ретинолу ацетату у стоматологічних лікарських плівках складає 4 мл, що відповідає пропорції: 1 крапля - 5 000 МО вітаміну А та відповідно 1 мл (20 крапель) олійного розчину містить 0,0344 г (100 000 МО) вітаміну А.

Запропонований засіб виготовляють так.

Відмірюють 4 мл ретинолу ацетату, розчиняють із гліцерином, поліетиленоксидом-400, твіном-80, пропіленгліколем та далі емульгують з 6 мл води очищеної. У другій частині киплячої води очищеної спочатку розчиняють сахарин, потім - полівініловий спирт, після чого отриману суміш охолоджують. Натрій карбоксиметилцелюлозу настоюють у третій частині води очищеної при кімнатній температурі. До одержаного раніше емульсійного розчину ретинолу ацетату при перемішуванні по частинах додають розчин натрій карбоксиметилцелюлози і полівінілового спирту з сахарином. Суміш гомогенізують до утворення однорідного в'язкого розчину та проводять деаерацію.

Плівкоутворюючий розчин заливають у форми і висушують при температурі 45 ± 50 °C упродовж 4-6 год та мінімальному показнику вологості повітря не вище, ніж 10 ± 5 %.

Висушені еластичні лікарські плівки висікають прямокутними пластинками розміром 60×10 мм за допомогою різача та герметично запаковують у полімерні пакети нейтрального складу.

Для отриманої стоматологічної лікарської плівки досліджувалися наступні показники: органолептичні, фізичні, фізико-хімічні, технологічні. Визначено такі параметри: плівки після висушування напівпрозорі, прямокутної форми, матово-жовтуватого кольору, без запаху, розміром 10×60 мм. Допускається наявність газових міхурців.

У процесі розробки нової форми у вигляді лікарських плівок із ретинолу ацетатом проведено низку досліджень, а саме:

- мікробіологічні - на предмет підтвердження чистоти лікарської форми у вигляді стоматологічних лікарських плівок;

- фізико-хімічні та механічні - для підтвердження якісного складу як плівкоутворюючої основи, так і лікарської форми у цілому.

Опрацювання фахової літератури та проведення досліджень у віварії дозволили визначити оптимальну концентрацію ретинолу ацетату для запропонованого лікарського засобу при одноразовій аплікації. Чутливість до досліджуваних стоматологічних лікарських плівок визначали на різних щільних поживних середовищах: жовтково-сольовому агарі для *Staphylococcus aureus*, кров'яному агарі для *Streptococcus pyogenes*, середовищі Ендо для *Escherichia coli* та Сабура для *Candida albicans*. Результати обліковували шляхом виміру зони затримки росту мікроорганізмів у міліметрах.

Стандартизацію плівок, що містять ретинолу ацетат, проводили за технологічними показниками: розчинність, рівень рН потенціометрично перед та після висушування полімерної

плівки, встановлення показника середньої маси, еластичність, міцність на розрив, гладкість поверхні, однорідність та остаточна вологість при методі висушування, а також відсутність якісних та кількісних змін унаслідок зберігання впродовж 12 місяців [3].

Унаслідок зберігання полімерних плівок упродовж 12 місяців при кімнатній температурі встановлено, що стоматологічні лікарські плівки з із ретинолу ацетатом стабільні за умов герметичності пакування та не втрачають своїх властивостей.

Стоматологічні лікарські плівки з із ретинолу ацетатом використовують з метою лікування слизової оболонки порожнини рота та пародонта шляхом аплікації місцево до лікованої поверхні слизової оболонки порожнини рота.

Клінічні спостереження проводили за згоди хворих у віці від 18 до 47 років: основна група (12 хворих) зі застосуванням стоматологічних лікарських плівок та група порівняння, якій надано традиційний курс терапевтичної допомоги (12 хворих). В анамнезі хворих були механічні травми слизової оболонки - 7 хворих, афти та стоматити - 5 хворих. В основній групі, окрім загальноприйнятого лікування, проведено терапію стоматологічними лікарськими плівками з ретинолу ацетатом. Курс лікування становив середньо 7-18 днів, залежно від тяжкості перебігу захворювання, а порівняльні спостереження проводили з контролем у 1 та 3 місяці.

Спостереження показали, що у пацієнтів основної групи наступило суб'єктивне покращення, залежно від важкості захворювання, уже на 2-4 день, а відчутне поліпшення клінічного стану на 3-7 день лікування. У процесі лікування хворих набряк тканин слизової оболонки минув на 2-4 день з подальшою регенерацією епітеліальних тканин. У групі порівняння покращення пародонтологічного статусу спостерігалось зі запізненням від основної групи на 2-7 днів.

У всіх хворих після пройденого терапевтичного курсу, основної та групи порівняння, спостерігалась стійка стабілізація процесу на початковій стадії захворювання та перехід до фізіологічної норми наприкінці лікування.

Джерела інформації:

1. Фармакологічні властивості вітаміну А [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://vitaminz.su/pharmacologic-A.html>.

2. Інструкція до застосування Ретинолу ацетату [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5758>.

3. Гриновець І.С Розробка складу, технології і дослідження стоматологічних лікарських плівок: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Гриновець Ігор Степанович; Львів, нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. - Л., 2013. - 24 с.

4. Перцев И.М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Перцев И.М., Зупанец И.А. - Х.: УкрФА, 1999. - Т.1. - С. 106-275.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Засіб для лікування слизової оболонки порожнини рота і пародонта, що містить ретинолу ацетат, який **відрізняється** тим, що ретинолу ацетат включено у плівконосій полімерного типу, який містить натрій карбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, сахарин і вода очищена - при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-----------------------|------------|
| ретинолу ацетат | 4 мл |
| натрій | |
| карбоксиметилцелюлоза | 3,5 |
| полівініловий спирт | 0,4 |
| гліцерин | 2,0 |
| пропіленгліколь | 1,5 |
| поліетиленоксид-400 | 1,5 |
| твін-80 | 2,0 |
| сахарин | 0,01 |
| вода очищена | до 100 мл. |

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601