



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53379 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СУСПЕНЗІЙНИЙ КРЕМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) u201002462

(22) 04.03.2010

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ТАРАСЕНКО  
ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, ЛУНІНА АНАСТАСІЯ  
ГЕННАДІЇВНА(73) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ТАРАСЕНКО  
ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, ЛУНІНА АНАСТАСІЯ  
ГЕННАДІЇВНА(57) Суспензійний крем для лікування запальних  
стоматологічних захворювань, що включає як дію-  
чу речовину німесулід, і як допоміжні - пропіленглі-  
коль, гліцерин та очищену воду, який **відрізня-**  
**ється** тим, що як діючу речовину він додатково  
містить цефтриаксон, а як допоміжні додатково  
містить карбомер, поліетиленоксид-400, емульга-  
тор № 1, стеаринову кислоту, ентеросгель, метил-метакрилат, вазелінову олію, триетаноламін, ди-  
натрію едетат при такому співвідношенні компонен-  
тів, мас. %:

цефтриаксон	0,001-0,01
німесулід	0,5-1,5
карбомер	0,8-1,2
стеаринова кислота	1,0-6,0
емульгатор № 1	1,0-6,0
ентеросгель	0,5-5,0
метилметакрилат	0,1-1,5
гліцерин	4,0-6,0
поліетиленоксид-400	4,0-6,0
пропіленгліколь	4,0-6,0
вазелінова олія	2,5-12,5
триетаноламін	0,05-0,07
динатрію едетат	0,05-0,1
вода очищена	решта.

Корисна модель відноситься до галузі меди-  
цини та фармації і може знайти застосування в  
стоматологічній практиці для лікування захворю-  
вань порожнини роту.

Стоматологічні захворювання, зокрема пародон-  
тальні захворювання, представляють собою  
запальні захворювання ясен і являються важли-  
вою проблемою стоматології. Мікроорганізми, що  
найчастіше зустрічаються в ротовій порожнині -  
анаеробні і факультативні стрептококи. Пародон-  
тальне захворювання включає особливі стани, що  
впливають на ясна і опірні сполучні тканини і аль-  
веолярний відросток. Пародонтит передбачувано  
викликається неспецифічною мікрофлорою зубно-  
го нальоту, яка поступово переходить від перева-  
жно грампозитивної до все більш грамнегативної.  
Пародонтит може спочатку супроводжуватись за-  
паленням та болем і тому під час медикаментоз-  
ного лікування бажано застосовувати один чи бі-  
льшу кількість лікарських препаратів, яким  
притаманна антибактеріальна та протизапальна  
дія.

У випадку лікування патологічних карманів  
ясен на визначеній ділянці необхідно утримувати  
лікарський препарат поблизу від уражених діля-  
нок, що оточують зуби, щоб полегшити дифузії  
активної речовини до ураженої ділянки.

Частота запальних захворювань пародонту  
обумовлена не тільки виникненням патогенної  
мікрофлори, особливо з їх спроможністю збільши-  
ти свою патогенність та вірулентність під впливом  
різних факторів зовнішнього середовища, але й з  
утворенням мікробної колонізації тканин пародон-  
та, в результаті якої відбувається прогрес запаль-  
ного процесу. Серед патогенної мікрофлори особ-  
ливе значення мають *Bacteroides forsythus*,  
*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*,  
*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema*  
*denticola*, *Veillonella recta*, *Peptostreptococcus*  
*micros*, *Str. intermedius*, *Actinomyces naeslundii*,  
*Actinomyces israelii*, що об'єднані в групу так званої  
пародонтопатогенної мікрофлори.

Важливе місце при лікуванні запальних ура-  
жень пародонту займає місцева терапія, тобто  
основними лікарськими формами є мазі, креми,  
гелі, розчини для зовнішнього застосування.

До протизапальних засобів відносяться пре-  
парати, які проявляють безпосередню дію на різ-  
них стадіях запалення. Пригнічення синтеза про-  
стагландинів за допомогою протизапальних  
нестероїдних лікарських засобів зменшує біль та  
запалення, що пов'язані з різноманітними захво-  
рюваннями. З групи НПЗЗ доцільно використання  
німесуліду як інгібітора ЦОГ-2.

(19) UA (11) 53379 (13) U

Німесулід (Ph Eur) - похідне фенілоцтової кислоти, є нестероїдним протизапальним засобом, що має виражену протизапальну, обезболюючу і антипіретичну дію. Він є інгібітором активності циклооксигенази і викликає різке зменшення утворення простагландіна, простаглініна і тромбосану, кожен з яких є медіатором запалення. Крім того, німесулід виявляє регулюючу дію на шлях ліпоксигенази. Однак, довготривале пероральне введення німесуліду призводить до побічних ефектів, таким як біль в шлунку, тошнота, блювота і діарея. Тому для усунення недоліків системної дії при лікуванні пародонтита бажано використовувати німесулід в лікарській формі місцевої дії.

Відома композиція протизапального і обезболюючого гелю, що включає диклофенак, двоосновний складний ефір, низший спирт і неіоногенний полімер (патент США №5422102).

Хоч вказана композиція має гарну лікувальну дію, однак недоліком її є слабка дія відносно бактеріальної інфекції.

Відома композиція гелю протизапальної, обезболюючої дії місцевого застосування, що включає натрієву сіль диклофенаку, гідрофільний полімер акрилової кислоти, аліфатичний амін і розчинник (див. патент США № 4670254).

Недоліком композиції такого складу є те, що вона, в основному, призначена тільки для місцевого застосування і не вирішують проблему бактеріальної інфекції, хоча ефективно запобігають виникненню вторинних інфекцій.

Як найближчий аналог вибрано мазь Бутадіон фірми Гедеон Ріхтер, що містить як активну речовину німесулід, а як допоміжні речовини - метилпарагідроксibenзоат, натрію карбоксиметилцелюлозу, полісорбат 60, силікон, гліцерин, пропіленгліколь, парафін рідкий, очищену воду (див. Компендіум, 2008, реєстраційний № UA/6864/01/01 від 08.08.2007 до 08.08.2012).

Недоліком найближчого аналогу є недостатня терапевтична ефективність, оскільки мазь проявляє тільки монофакторну дію (протизапальну і знеболювальну) без виявлення антибактеріальної дії на патогенну мікрофлору порожнини рота в результаті відсутності такої активної речовини у своєму складі.

В основу корисної моделі поставлена задача створити такий лікарський засіб для лікування запальних захворювань пародонту, у якому шляхом підбору якісного і кількісного складу, забезпечується дія високого рівня багатонаправленої специфічної активності за рахунок значного зменшення резистентності до мікроорганізмів з одночасним зниженням побічних дій.

Для вирішення завдання запропонований суспензійний крем для лікування запальних стоматологічних захворювань, що включає як діючу речовину німесулід, і як допоміжні - пропіленгліколь, гліцерин та очищену воду, який, згідно з корисною моделлю, додатково містить як діючу речовину цефтриаксон, а як допоміжні - карбомер, поліетиленоксид - 400, емульгатор № 1, стеаринову кислоту, ентеросгель, метилметакрилат, вазелінову олію, триетаноламін, динатрію едетат при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

цефтриаксон	0,001-0,01
німесулід	0,5-1,5
карбомер	0,8-1,2
гліцерин	4,0-6,0
поліетиленоксид-400	4,0-6,0
пропіленгліколь	4,0-6,0
вазелінова олія	2,5-12,5
триетаноламін	0,05-0,07
динатрію едетат	0,05-0,1
стеаринова кислота	1,0-6,0
емульгатор № 1	1,0-6,0
ентеросгель	0,5-5,0
метилметакрилат	0,1-1,5
вода очищена	решта.

Технічний результат, отриманий при здійсненні корисної моделі, виражається у виявленні високого рівня поліфакторної специфічної активності з одночасним зниженням і виключенням негативних побічних явищ.

Якісне та кількісне співвідношення діючих та допоміжних речовин, що є оптимальним, обґрунтованим на основі всебічних експериментальних досліджень.

З метою вирішення даної проблеми до складу препарату вводять антибактеріальну речовину.

До антибактеріальних засобів відносяться препарати, що мають бактерицидну та бактериостатичну дію, пригнічують синтез клітинної мембрани.

Цефтриаксон (ДФУ) - напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління. Має бактерицидну дію, пригнічує синтез клітинної мембрани, *in vitro* - ріст грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. До дії цефтриаксону чутливі мікроорганізми пародонтопатогенної мікрофлори.

У результаті наукового експерименту встановлено фізико-хімічні, технологічні властивості крему, а також мікробіологічна чистота. Регулювання осмотичної активності може досягнути за рахунок введення до основи гідрофільно-неводного розчинника (ГНР) (пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид або суміші вказаних сполук). Дані ГНР також забезпечують penetрацію діючих речовин. За результатами досліджень встановлені наступні показники: осмотична активність  $132,5 \pm 2,6\%$ , мікробіологічна чистота (не більш ніж  $10^2$  бактерій і  $10^2$  грибів у 1 г препарату; відсутність в 1 г препарату *S. aureus*, *P. aeruginosa*; не більш ніж 10 мікроорганізмів із родини *Enterobacteriaceae* і інших грамнегативних паличок у 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ протягом 2-х років зберігання).

З метою встановлення оптимальної концентрації цефтриаксону проведені дослідження щодо визначення антимікробної активності (метод *in vitro*). Визначення проводили методом дифузії в агар на густому поживному середовищі шляхом порівняння розмірів зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів. Порівняльний аналіз отриманих експериментальних даних показав, що оптимальною концентрацією (метод *in vitro*) цефтриаксону у складі крему є - 0,005 - 0,01.

Визначення оптимальної концентрації німесуліду проводили методом *in vivo* на моделі стандартних шкіряних ран у щурів. Одержані результати показали, що оптимальною концентрацією німесу-

ліду, при якій якнайшвидше відбувається загоєння ран у піддослідних тварин є - 0,5 - 1,5.

Специфічну протизапальну активність опрацьованого складу вивчали на моделі термічного запалення лапи мишей. Запалення відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою  $65 \pm 0,5^\circ\text{C}$  на 4 сек. Встановлено, що при двократних нашкірних аплікаціях препарат має протизапальну дію. Тобто, результати порівняльного дослідження специфічної протизапальної активності дозволяють зробити висновок, що опрацьований препарат є протизапальним засобом.

Мікробіологічними дослідженнями доведено доцільність введення німесулідів та цефтриаксону в основу у вигляді суспензії з вазеліновим маслом.

Встановлені параметри дають змогу сертифікувати цю лікарську форму і організувати виробничий процес щодо її приготування.

Спосіб приготування суспензійного крему. У воді очищеній розчиняють трилон Б і додають карбоніт 934, триетаноламін, ентеросгель. Отримують гель. Німесулід та цефтриаксон суспендують в 1/2 частині вазелінової олії та поступово вводять в отриманий гель карбомеру. Отримують розплав емульгатора № 1, стеаринової кислоти, поліетиленоксиду - 400 з вазеліновою олією при температурі  $50-60^\circ\text{C}$ , охолоджують до  $40-50^\circ\text{C}$  і поступово вводять в гель з додаванням пропіленгліколю, гліцерину. Все ретельно перемішують до одержання однорідного суспензійного крему.