



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53380** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ГЕЛЕВА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

1

2

(21) u201002463

(22) 04.03.2010

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ТАРАСЕНКО
ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА(73) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ТАРАСЕНКО
ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА(57) Гелева композиція для лікування запальних
стоматологічних захворювань, що включає діючу
речовину і допоміжні речовини пропіленгліколь,
карбомер та очищену воду, яка **відрізняється**
тим, що як діючу речовину вона містить німесулід і
цефтриаксон, і додатково як допоміжні речовинимістить поліетиленоксид-400, гліцерин, вазелінову
олію, твін-80, триетаноламін при такому співвід-
ношенні 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	0,05-0,5
триетаноламін	0,05-0,07
твін-80	0,1-0,6
вода очищена	решта.

Корисна модель відноситься до галузі медицини та фармації і може знайти застосування в стоматологічній практиці для лікування захворювань порожнини роту.

Стоматологічні захворювання, зокрема пародонтальні захворювання, представляють собою запальні захворювання ясен і являються важливою проблемою стоматології. Мікроорганізми, що найчастіше зустрічаються в ротовій порожнині - анаеробні і факультативні стрептококи. Пародонтальне захворювання включає особливі стани, що впливають на ясна і опірні сполучні тканини і альвеолярний відросток. Пародонтит передбачувано викликається неспецифічною мікрофлорою зубного нальоту, яка поступово переходить від переважно грампозитивної до все більш грамнегативної. Пародонтит може спочатку супроводжуватись запаленням та болем і, тому під час медикаментозного лікування бажано застосовувати один чи більшу 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 ділянок, що оточують зуби, щоб полегшити дифузіїю активної речовини до ураженої ділянки.

Частота запальних захворювань пародонту обумовлена не тільки виникненням патогенної мікрофлори, особливо з їх спроможністю збільшити свою патогенність та вірулентність під впливом

різних факторів зовнішнього середовища, але й з утворенням мікробної колонізації тканин пародонта, в результаті якої відбувається прогрес запального процесу. Серед патогенної мікрофлори особливе 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 уражень пародонту займає місцева терапія, тобто основними лікарськими формами є мазі, креми, гелі, розчини для зовнішнього застосування.

До протизапальних засобів відносяться препарати, які проявляють безпосередню дію на різних стадіях запалення. Пригнічення синтезу простагландинів за допомогою протизапальних нестероїдних лікарських засобів зменшує біль та запалення, що пов'язані з різноманітними захворюваннями. З групи НПЗЗ доцільно використання німесуліду як інгібітора ЦОГ-2.

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 не доміє її є слабка дія відносно бактеріальної інфекції.

(13) **U**
(11) **53380**
(19) **UA**

Відома композиція, геля протизапальної, обезболюючої дії місцевого застосування, що включає натрієву сіль диклофенака, 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 виникнення вторинних інфекцій.

Як найближчий аналог вибрано гель Метрогіл Дента® фірми Юнік Фармасьютікал Лабораторіз, що містить як активні речовини комбінацію метронідазолу бензоат та хлоргексидину глюконат, а як допоміжні речовини - динатрію едетат, ментол, сахарин натрію, пропіленгліколь, карбомер-940, очищену воду (див. Компендіум, 2008, реєстраційний № UA/2871/01/01 от 1.03.2005 до 14.03.2010).

Недоліком найближчого аналогу є недостатня терапевтична ефективність, оскільки терапевтичну дію гель проявляє тільки відносно чутливих до препарату мікроорганізмів. У багатьох випадках при застосуванні гелю створюється резистентна форма мікроорганізмів, зокрема проявляється резистентність до метронідазолу *Veillonella recta*, *Peptostreptococcus micros*, *Str. intermedius*, та/або *Str. intermedius*.

В основу корисної моделі поставлена задача створення такого лікарського засобу для лікування запальних захворювань пародонту, у якому шляхом підбору компонентів, досягалася б комплексна дія на уражені ділянки тканин пародонту, що дозволило досягти високого рівня багатонаправленої специфічної активності за рахунок значного зменшення резистентності до мікроорганізмів з одночасним зниженням побічних дій.

Для вирішення завдання запропонована гелева композиція для лікування запальних стоматологічних захворювань, що включає діючу речовину і як допоміжні речовини - пропіленгліколь, карбомер та очищену воду, яка, згідно з корисною моделлю, як діючу речовину містить німесулід та цефтриаксон і додатково як допоміжні речовини - поліетиленоксид, вазелінову олію, гліцерин, твін-80, триетаноамін 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	- 0,05 - 0,5;
триетаноамін	- 0,05 - 0,07;
твін	- 80 - 0,1 - 0,6;
вода очищена	- інше.

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

Німесулід (Ph Eur) - похідне фенілоцтової кислоти, є нестероїдним протизапальним засобом, що має виражену протизапальну, обезболюючу і антипіретичну дію. Він є інгібітором активності ци-

клоксогенази і викликає різке зменшення утворення простагландіна, простаглініна і тромбксана, 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.

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

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

У результаті наукового експерименту встановлено фізико-хімічні, технологічні властивості гелю, а також мікробіологічна чистота. Регулювання осмотичної активності може досягнути за рахунок введення до основи гідрофільно-неводного розчинника (ГНР) (пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид - 400 або суміші вказаних сполук). Дані ГНР також забезпечують penetрацію діючих речовин. За результатами досліджень встановлені наступні показники: осмотична активність $140,6 \pm 2,8\%$, мікробіологічна чистота (не більш ніж 10^2 бактерій і 10 грибів у 1 г препарату; відсутність в 1 г препарату *S. aureus*, *P. aeruginosa*; не більш ніж 10 мікроорганізмів із родини *Enterobacteriaceae* і інших грамотригативних 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 в складі гелю 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 німесуліду, 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 нашірних аплікаціях препарат має протизапальну дію. Тобто, результати порівняльного дослідження специфічної протизапальної активності дозволяють зробити заключення, 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 гелевої композиції. У воді очищеній розчиняють три л он Б і додають карбо-

пол 934, триетаноламін. Отримують гель, до якого додають твін-80. Німесулід та цефтриаксон суспендують з вазеліновим маслом та поступово вводять в отриманий гель з додаванням ГНР (пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид - 400). Все ретельно перемішують до одержання однорідного гелю.