



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60777 (13) U

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 6/00

A61P 17/18 (2006.01)

A61J 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТА І СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ФОРМІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПЛІВКИ, ЯКА МІСТИТЬ КЕТОРОЛАК

1

2

(21) u201015263

(22) 17.12.2010

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ЗІМЕНКОВСЬКИЙ БОРИС СЕМЕНОВИЧ, МАГЛЮВАННИЙ АНАТОЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КАЛІНЮК ТИМОФІЙ ГРИГОРОВИЧ, ГРИНОВЕЦЬ ІГОР СТЕПАНОВИЧ, ГРИНОВЕЦЬ ВОЛОДИМИР СТЕПАНОВИЧ

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

(57) Засіб для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота, що містить як знеболюючу речовину кеторолак, який відрізняється тим, що

кеторолаку трометамін включений у плівконосій полімерного типу, який містить натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини - гліцерин, твін-80, поліетиленоксид-400, сахарин і воду очищену, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

кеторолаку трометамін	0,4
натрійкарбоксиметилцелюлоза	4,0
полівініловий спирт	1,0
гліцерин	2,0
твін-80	1,0
поліетиленоксид-400	1,0
сахарин	0,5
вода очищена	решта.

Корисна модель стосується спортивної медицини, стоматології та технології лікарських засобів і може бути використана для лікування запальних і дистрофічно-запальних хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота, які супроводжуються больовою симптоматикою.

Етіологія, патогенез і механізми виникнення больових симптомів є тематикою досліджень та наукових робіт багатьох науковців. Можна зазначити, що оптимально-нешкідливого для здоров'я людини способу знеболення після операцій, травм та інших ускладнених терапевтичних станів на сьогодні не існує. Цей висновок впливає з матеріалів клінічних досліджень, представлених на останньому Всесвітньому конгресі з вивчення проблем болю, який відбувся у США 2002 року [1].

Біль в порожнині рота та зубний біль переважно важко переносяться хворими і відрізняються змішаною (соматичною і вегетативною) іннервацією. Больовий синдром у стоматологічних хворих - захисна реакція макроорганізму на патологічні зміни різного ґенезу, починаючи від запалення, перебіг якого може супроводжуватися розвитком альтеративно-дистрофічних, судинних і проліферативних реакцій організму [2].

Широко вживані у медичній практиці похідні піразолону (анальгін - метамізол, баралгін, темпалгін, пеуталгін і інші засоби метамізолового ряду) переважно мають побічну дію, доволі високий рівень токсичності та негативно впливають на процес кровотворення аж до агранулоцитозу, у зв'язку з чим застосування цих анальгетиків було заборонено або обмежене у 39 країнах світу [3].

У медичній практиці для усунення больової симптоматики широко використовують кеторолак як один із найбільш ефективних анальгетиків групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [4]. Зокрема, сьогодні в Північній Америці, Великобританії, деяких інших європейських країнах, Гонконгу кеторолак є єдиним парентеральним НПЗЗ, що застосовується при лікуванні гострого больового синдрому. При внутрішньом'язевому введенні 30 мг препарат проявляє дію, яку порівнюють з ефектом дії 10-12 мг морфіну або 50 мг мепередины [5]. Перевагою кеторолаку, порівняно з наркотичними анальгетиками, є відсутність впливу на функцію дихання, седативну і психомоторну. Так, при післяопераційних болях кеторолак виявився в деяких випадках навіть ефективнішим за морфін і мепередин [6], а такі побічні ефекти, як нудота і блювота, зустрічалися рідше. За даними F.Barber,

(13) U

(11) 60777

(19) UA

D.Gladu [7], кеторолак при внутрішньом'язевому введенні за ефективністю порівнюють з кодеїном, але він рідше викликає явища диспепсії. Аналогічні результати отримані і у ряді інших досліджень [8].

Кеторолак - нестероїдний протизапальний засіб, інгібітор циклооксигенази, похідна речовина піроло-пірольної групи, використовується у вигляді солі трометаміну [9].

Відомий засіб для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота у вигляді ін'єкцій, до складу якого включено новий український знеболюючий засіб кеторолаку трометамін, який є діючою речовиною розчину "Кетолонг-Дарниця" в ампулах по 1 мл (виробник - фармацевтична фірма "Дарниця", м. Київ) [10]. Застосовують цю лікарську форму для усунення помірного та сильного післяопераційного болю у вигляді короткотривалого терапевтичного курсу (не довше, ніж 7 днів), завдяки особливостям лікарської форми тривалість анальгезуючої дії препарату - 10-12 год. Однак застосування ін'єкційної форми додатково травмує епітеліальну тканину внаслідок її проколювання голкою, що ускладнює процес надання медичних послуг.

Отже, питання підбору та застосування монокомпонентних знеболюючих засобів у новочасних ефективних формах локального чи системного типу дії залишається актуальною.

В основу корисної моделі поставлене завдання зі створення такого пролонгованого засобу, який містить як знеболюючий засіб кеторолак, що дозволить вводити його без порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота, матиме виражену знеболюючу дію, частково протизапальну та сприятиме процесам регенерації лікованих епітеліальних тканин порожнини рота та пародонта.

Поставлене завдання досягається тим, що у засобі для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота, що містить як знеболюючу речовину кеторолак, згідно з корисною моделлю, кеторолаку трометамін включено у плівконосій полімерного типу, який містить натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини - гліцерин, твін-80, поліетиленоксид-400, сахарин і воду очищену - при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

кеторолаку трометамін	0,4
натрійкарбоксиметилцелюлоза	4,0
полівініловий спирт	1,0
гліцерин	2,0
твін-80	1,0
поліетиленоксид-400	1,0
сахарин	0,5
вода очищена до	100,0.

Для вирішення цього завдання нами опрацьовано склад лікарської форми у вигляді стоматологічних лікарських плівок полімерного типу, до активуючого складу яких включено знеболюючий засіб кеторолаку трометамін.

Включення кеторолак до складу засобу для аплікаційного застосування сприяє контрольованому та швидкому всмоктуванню знеболюючої речовини через неушкоджену слизову оболонку, а резорбтивна дія відбувається без травмування (голкою від ін'єкційного шприца) ураженої запаль-

ним процесом чи травмованої епітеліальної тканини.

Натрійкарбоксиметилцелюлоза і полівініловий спирт складають полімерну основу лікарської плівки і надають їй відповідних адгезивних властивостей, оскільки водні розчини цих полімерів мають в'язку консистенцію та при висушуванні утворюють еластичну плівку [11]. 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 пародонта надає плівці поліетиленоксид-400, який за своїми властивостями є малотоксичним і запобігає мікробній контамінації. Наявні у складі плівки гліцерин і твін-80 забезпечують їй необхідну еластичність, гідрофільність та осмотичність, тобто здатність діючої речовини проникати через слизову оболонку та ясна. Сахарин до складу пропису включено як коригент смаку [12]. Вода очищена є розчинником.

При підборі необхідної концентрації діючої речовини в стоматологічних лікувальних плівках за основу використовують вміст кеторолаку трометамін, що міститься в готовій лікарській формі кетолонг.

Запропоновану лікарську форму у вигляді стоматологічних лікарських плівок виготовляють у такий спосіб.

Точну наважку кеторолаку трометаміну - 0,4 г розчиняють у невеликій кількості води очищеної, додають гліцерин, поліетиленоксид-400 і твін-80. У частині киплячої води очищеної спочатку розчиняють сахарин, далі - полівініловий спирт із подальшим охолодженням суміші. Натрійкарбоксиметилцелюлозу настоюють у другій частині води очищеної за умов кімнатної температури. Полімерні розчини змішують. До гелеподібного розчину натрійкарбоксиметилцелюлози і полівінілового спирту при легкому перемішуванні додають розчин кеторолаку. Суміш гомогенізують до однорідності та проводять деаерацію.

Плівкоутворюючий розчин заливають у форми і висушують упродовж 4-6 годин при температурі 45 ± 50 °C та мінімальному показнику вологості повітря не вище, ніж 15±5 %.

Висушені еластичні лікарські плівки висікають прямокутними пластинками розміром $60 \pm 1 \times 10 \pm 1$ мм за допомогою різача та герметично запаковують у пакети з харчового полімеру індиферентного складу.

Для отриманої стоматологічної лікарської плівки досліджувалися наступні показники: органолептичні, фізичні, фізико-хімічні, технологічні. Визначено такі параметри: плівки після висушування напівпрозорі, із ледь помітним матово-жовтуватим відтінком, прямокутної форми, без запаху та з характерним солодкуватим присмаком (сахарин). Середня маса кожної висіченої плівки склала $176 \pm 5,2$ мг, розчинність не перевищувала 26 ± 2 хв., зусилля на розрив $81,5 \pm 5,4$ кг/см², відносне видовження при розтягуванні складало $28,5 \pm 4,1$ %, показник рН в межах $6,2 \pm 0,5$, блискучість з боку поверхні адгезії вища від блискучості з боку протилежної поверхні на $11,8 \pm 3,6$ %. При зберіганні

полімерних плівок упродовж 6 місяців при кімнатній температурі встановлено, що лікарські плівки стабільні за умов герметичності пакування та не втрачають своїх властивостей.

Під клінічним спостереженням знаходилися дві групи хворих (основна група та група порівняння) по 9 хворих у віці від 35 до 50 років із травматичними ушкодженнями слизової оболонки порожнини рота різного ступеню тяжкості (4 хворих) та афтозним стоматитом, пародонтитом першого і другого ступенів тяжкості перебігу (решта хворих). Пацієнтам проводили відповідний комплекс процедур, згідно з терапевтичною схемою, та призначали знеболюючі, антимікробні, протизапальні препарати, фізіотерапевтичне лікування та ряд інших процедур. В основній групі, окрім вказаного лікування, на ліковану поверхню слизової оболонки в пародонтальні кишені та на прилягаючу слизову оболонку додатково аплікували лікарські плівки з кеторолаком. Загальний терапевтичний курс лікування становив у середньому 2 тижні, при тому, що аплікацію лікарських плівок із кеторолаком проводили у часовому періоді від 3 до 7 днів у залежності від тяжкості перебігу, а порівняльні спостереження проводили впродовж наступних 6 місяців. Пацієнтам обох груп додатково було проведено ознайомчий курс із дотримання гігієни та відповідного догляду за ротовою порожниною.

За результатами спостережень можна стверджувати, що пацієнти основної групи декларували відчутне поліпшення клінічного стану та полегшення або повне зняття больових відчуттів з 1 по 5 день лікування, у них значно зменшилася чутливість ясен та травмованої епітеліальної тканини на біль, навіть при наявності дистрофічно-запального процесу, зник набряк тканин слизової оболонки. У контрольній групі відзначено часті скарги на біль, а покращення пародонтологічного статусу спостігалось із запізненням від основної групи на 4-6 днів.

У всіх хворих основної групи спостігалася стійка стабілізація процесу, а у групі порівняння у 3 пацієнтів відзначили загострення захворювання через 4 місяці після пройденого курсу лікування.

Одержані результати свідчать про доцільність використання кеторолаку на етапі усунення гострого болю, притому що цей засіб найбільш ефективно проявив себе при травматичних ушкоджен-

нях тканин слизової оболонки порожнини рота і гострих скелетно-м'язевих больових відчуттях.

Джерела інформації:

1. Осипова Н.А. Проблема выбора нестероидного противовоспалительного препарата при хроническом болевом синдроме у онкологических больных. / Осипова Н.А. // Вестн. интенсивной терапии. - 2003. - № 1. - С. 46-51.
2. Mock D. Craniofacial pain: a multidisciplinary approach / Mock D., Gordon A. // Alpha Omegan. - 1998. - № 91 (2). - P. 16-18.
3. Производные пиразолона в медицине. Еже-недельник. Аптека. Киев 1988; 39: 15.
4. Trombelli L. et al. J Clin Periodontol 1996 Feb; 23:2: 128-132.
5. Brown CR, Moodie JE, Wild VM, Bynum LJ: Comparison of intravenous ketorolac tromethamine and morphine sulfate in the treatment of postoperative pain. Pharmacotherapy 1990; 10: S 116-21.
6. O'Hara DA, Fanciullo G, Hubbard L, Maneatis T, Seuffert P, Bynum L, Shefrin A: Evaluation of the safety and efficacy of ketorolac versus morphine by patient-controlled analgesia for postoperative pain. Pharmacotherapy 1997; 17:891-99.
7. Barber FA, Gladu DE. Comparison of oral ketorolac and hydrocodone for pain relief after anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy. 1998; 14:605-612.
8. Henderson S.O., Swadron S., Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. J. Emerg. Med. 2002, 23, 237-241.
9. Бондар В.С., Болотова О.В. Ідентифікація кеторолаку за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів // Вісник фармації. - 2002. - № 3 (31). - С. 30-33.
10. Інструкція для застосування Кетолонг-Дарниця, Номер реєстраційного посвідчення: UA/2190/01/01, АТ код: M01AB15, Наказ МОЗ: 977 від 21-12-2009.
11. Пленки с препаратом медицинской пиявки. /О.А. Блинова, Г.И. Олешко, С.Д. Марченко, Д.М. Андреева // Фармація. - 2005. - № 2. - С. 18-20.
12. Перцев И.М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. /Перцев И.М., Зупанец И.А. - Х.: УкрФА, 1999. - Т.1. - С. 106-275.