



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71839 (13) A

(51) 7 A61K6/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

| 1 | 2 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) 20031213128 | метабісульфіт натрію 0,25-0,55 |
| (22) 30.12.2003 | гліцин 4,0-20,0 |
| (24) 15.12.2004 | натрію хлорид 0,36-0,8 |
| (46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р. | pH регулююча речовина 8,5-12,5 |
| (72) Доровський Олександр Вікторович, Хорунжий Геннадій Геннадійович, Каліберда Олександр Миколайович, Зубченко Тамара Миколаївна, Орленко Сергій Ігоревич, Прокопенко Ірина Іванівна | вода для ін'єкцій до 1 л. |
| (73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМ-СТОМ" | 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що має вміст компонентів, г: |
| (57) 1. Фармацевтична композиція на основі артикаїну і епінефрину, що містить допоміжні речовини, такі як метабісульфіт натрію, натрію хлорид, pH регулюючу речовину і воду для ін'єкцій, яка відрізняється тим, що додатково містить гліцин при наступному співвідношенні компонентів, г: | артикаїну гідрохлорид 40,0 |
| артикаїну гідрохлорид 38,0-42,0 | епінефрину основа (у формі гідрохлориду) 0,01 |
| епінефрину основа 0,005-0,012 | метабісульфіт натрію 0,3 |
| (у формі гідрохлориду) | гліцин 8,0 |
| | натрію хлорид 0,4 |
| | pH регулююча речовина 10,0 |
| | вода для ін'єкцій до 1 л. |
| | 3. Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, яка відрізняється тим, що як pH регулюючу речовину використовують 1 М розчин кислоти хлористоводневої. |

Винахід відноситься до фармацевтичної промисловості, а саме до фармацевтичних композицій, що використовуються в стоматології при місцевій анестезії.

Відомий лікарський препарат під назвою «Ксилонор» [1], що є анестезуючим засобом локально-регіональної дії, що випускається компанією ЗАТ «Всесвітні системи охорони здоров'я» (WHS), Росія. Препарат випускається у вигляді розчину для ін'єкцій і містить на одну карпулу 1,8 мл основну діючу речовину хлоридрат лідокаїна багатогідратний 36 мг, тартрат норепінефрина, вираженого в норадреналіні основі 0,036 мг, епінефрин основа 0,036 мг, хлористий натрій 11,70 мг, дісульфат калію (відповідно в Sox2) 1,24 мг, едетат натрію 0,45 мг, парагідроксибензоат мітила 1,44 мг, парагідроксибензоат пропила 0,36 мг, соляна кислота 0,388 мл, розчин гідроксида натрію як pH регулюючу речовину $pH = 5,00 \pm 0,20$ і воду для ін'єкцій. Введений в порожнину рота за допомогою локальної інфільтраційної анестезії лідокаїн досягає піка своєї концентрації в крові приблизно через 10-15 хвилин після проведення ін'єкції. Ане-

стезія настає через 2-3 хвилини і триває 90 - 120 хвилин на рівні м'яких тканин і 5 - 10 хвилин на рівні пульпи. Період полувиведення тривалий і становить приблизно 90 хвилин. Препарат є ефективним анестезуючим засобом для будь-якого вигляду класичного втручання в стоматології. Однак препарат має недоліки, до яких відносяться тривалий період полувиведення, різні алергічні реакції внаслідок високої системної токсичності, несприятлива дія на загоєння рани внаслідок невисокої тканинної переносимості.

Відома фармацевтична композиція, яка застосовується в стоматології під назвою "Септанест з адреналіном", що виробляється у вигляді розчину для ін'єкцій [2]. Препарат містить у карпулі 1,8 мл хлоридрат артикаїну 72,0 мг, тартрат адреналіну: бітартрат епіфедрину 0,033 мг, епінефрин основа 0,18 мг та допоміжні речовини такі як хлористий натрій 2,88 мг, дісульфіт натрію (метабісульфіт) 1,8 мг, едетат натрію 1,8 мг, розчин гідроксида натрію в якості pH регулюючої речовини до $pH = 6,0 \pm 0,2$ та вода для ін'єкцій 1,8 мл. Дія препарату досягає свого піку через 17 хвилин після ін'єкції та триває біля 25 хвилин, що знижує його токсичність та

(13) A

(11) 71839

(19) UA

зменшує можливі алергічні реакції. Однак все ж таки, препарат може визвати у окремих пацієнтів серйозні алергічні реакції внаслідок наявності у його складі едетата натрія та великої кількості дісульфіта натрія. Крім того, фармацевтична композиція не володіє яскраво вираженою інфільтраційною та проводниковою анестезуючою активністю.

Найбільш близьким до фармацевтичної композиції, що заявляється є фармацевтична композиція для ін'єкцій під назвою «Ультракаїн Д - С форте» на основі артикаїна і епінефрина [3]. Склад компонентів на 1 мл наступний:

артикаїна гідрохлорид 40 мг, епінефрина гідрохлорид 12 мкг, допоміжні речовини, такі як метабісульфіт натрію 0,55 мг, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Дія препарату «Ультракаїн Д - С форте» починається через 1 - 3 хвилини і тривалість анестезії становить 75 хвилин. Препарат в 2 рази сильніше за лідокаїн, в 6 раз сильніше за новакаїна і володіє високою дифузійною здатністю, малою токсичністю і невеликою судинозвужуючою дією, що більш позитивно впливає на ранозагоювання, менше виявляє побічних явищ. Період полувиведення становить 25,3 хвилини. До недоліків препарату відноситься його деяка токсичність, виникаюча внаслідок наявності в препараті сульфідів, що викликає у окремих пацієнтів серйозні алергічні реакції.

У основу винаходу поставлена задача створити таку фармацевтичну композицію, в якій шляхом використання основних компонентів і допоміжних компонентів, взятих в певному співвідношенні, а також завдяки введенню додаткового компонента досягається отримання нетоксичної фармацевтичної композиції, яка володіє яскраво вираженою інфільтраційною та проводниковою анестезуючою активністю, хорошою тканинною переносимістю і сприяє прискореному ранозагоюванню.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомій фармацевтичній композиції на основі артикаїна і епінефрина, що містить допоміжні речовини такі як метабісульфіт натрію, натрію хлорид, рН регулююча речовина і воду для ін'єкцій, згідно з винаходом додатково міститься гліцин при наступному співвідношенні компонентів, г:

| | |
|------------------------------------------|---------------|
| Артикаїна гідрохлорид | 38,0 - 42,0 |
| Епінефрина основа (в формі гідрохлориду) | 0,008 - 0,012 |
| Метабісульфіт натрію | 0,25 - 0,55 |
| Гліцин | 4,0 - 20,0 |
| Натрію хлорид | 0,36-0,8 |
| РН регулююча речовина | 8,5 - 12,5 |
| Вода для ін'єкцій | до 1 л |

Переважно фармацевтична композиція має зміст компонентів, г:

| | |
|------------------------------------------|--------|
| Артикаїна гідрохлорид | 40,0 |
| Епінефрина основа (в формі гідрохлориду) | 0,01 |
| Метабісульфіт натрію | 0,3 |
| Гліцин | 8,0 |
| Натрію хлорид | 0,4 |
| РН регулююча речовина | 10,0 |
| Вода для ін'єкцій | до 1 л |

Крім того, як рН регулюючу речовину викори-

стовують і М розчин кислоти хлористоводневої.

У даній фармацевтичній композиції як активна речовина застосовується артикаїна гідрохлорид - анестетик амідного типу, що відноситься до групи тлофенів. У тканинах зазнає гідролізу і звільняє основу, що володіє ліпофільними властивостями, і легко проникає через мембрану всередину нервового волокна. Іонізується і трансформується в катіон. Взаємодію з рецепторами, інгібує вхід іонів натрію в клітку в фазі деполяризації і блокує проведення імпульсу по нервовому волокну. До складу фармацевтичної композиції входить вазоконстриктор - епінефрина (в формі гідрохлориду), який виявляючи судинозвужуючу дію, перешкоджає системній абсорбції артикаїна і розвитку його побічних дій, а також пролонгує на більш тривалий час дію основної діючої речовини - артикаїна до 360 хвилин.

Завдяки введенню в фармацевтичну композицію такої амінокислоти як гліцин (амінооцетна кислота), відбувається посилення дії вазоконстриктора - епінефрина і пролонгується на більш тривалий час дія основної діючої речовини - артикаїна. Гліцин посилює дію основної діючої речовини - артикаїна, що дозволяє застосовувати самі малі дози розчину препарату. Анестезія настає через 0,5 - 3 хвилини і триває не менш 75 хвилин. Крім того, гліцин в водних розчинах артикаїна з епінефрином зв'язує іони важких металів, які присутні в метабісульфіті натрію, ін'єкційній воді, вихідний сировині, і таким чином гліцин виконує функцію комплексоутворювача і сприяє стабільності препарату в процесі збереження протягом двох років. Гліцин також укріплює клітку, захищає, підживлює її в стресовій ситуації, виявляє седативну дію, що є досить важливим при оперативному стоматологічному втручанні. Використання гліцина сповільнює проходження артикаїна в загальній циркуляції і забезпечує таким чином збереження активної тканинної концентрації, що в свою чергу сприяє хорошему ранозагоюванню в постопераційному періоді. Крім того, введення гліцина дозволяє знизити вміст в композиції стабілізатора (антиоксиданта) - метабісульфіту натрію, що в свою чергу знижує вміст сульфідів. Як показує медична практика, кількість сульфідів в анестезуючому розчині повинна бути мінімальною, оскільки сульфіді можуть викликати алергію і спровокувати приступ бронхіальної астми. Таким чином, введення гліцина знижує ризик виникнення алергічних реакцій. У результаті досліджень і клінічних досліджень встановлено оптимальна кількість вмісту гліцина в фармацевтичній композиції, яка становить 4,0 - 20,0 г на 1 л. Період полувиведення становить 21,9 хвилин. Низька системна токсичність препарату забезпечується завдяки тому, що гліцин здійснює скріплення з білками плазми (до 95%), а також за рахунок швидкого періоду полувиведення. Це дозволяє безпечно застосовувати фармацевтичну композицію для дітей, вагітних жінок, матерів, що годують, і осіб немолодого віку. Стабільність готового препарату введенням в состав композиції стабілізаторів(антиоксидантів) - метабісульфіт натрію у безпечної для пацієнтів дозі і комплексоутворювача - гліцина, а також доведенням рН се-

реди до певного рівня шляхом введення в композицію рН регулюючої речовини, для чого використовують 1 М розчин кислоти хлористоводневої в кількості 8,5 - 12,5 г. Оптимальний рівень рН, при якому досягається максимальна стійкість фармацевтичної композиції, визначений в межах 3,5 - 4,5.

Таким чином, отримана стабільна і нетоксична фармацевтична композиція, що володіє інфільтраційною та проводниковою анестезуючою активністю, хорошою тканинною переносимістю і сприяє прискореному ранозагоюванню.

Фармацевтичну композицію отримують таким чином.

Приготування розчину проводять в скляному проградірованому реакторі, ємністю 30 л, який має яскраву мішалку. Охолоджену воду для ін'єкцій з температурою $19 \pm 1^{\circ}\text{C}$ подають у реактор, пропускаючи її крізь стерилізуючий фільтр і насичують фільтрованим азотом під тиском 0,003 МПа протягом 20 хвилин.

Після цього вручну через завантажувальний люк завантажують метабісульфіт натрію в кількості 0,0093 кг і заздалегідь пропечений натрію хлорид в кількості 0,012 кг і ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Потім додають у реактор точно взішану кількість 0,24 кг гліцина, і знов перемішують розчин протягом 15 хвилин.

Потім в реактор через люк завантажують 1,2 кг артикаїна гідрохлориду і перемішують до повного розчинення протягом 15 хвилин.

Після цього в окрему ємкість з скла місткістю 1 л заливають 900 мл води для ін'єкцій кімнатної температури, заздалегідь насиченої азотом в реакторі, додають 0,3 кг 1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0,00003 кг епінефрина основи. Розчин перемішують до повного розчинення епінефрина протягом 10 хвилин. Отриманий розчин епінефрина гідрохлориду кількісно переносять в реактор, а потім вміст реактора перемішують протягом 10 хвилин. Проводять відбір проби через люк і визначають рН розчину, яке повинне бути в межах 3,5 - 4,5. Коректування розчину по рН проводять 1 М розчином кислоти хлористоводневої до необхідних меж.

По закінченню коректування рН розчину заповнюють мішалку реактора і доводять його вміст по позначці до 25 л, додаючи воду для ін'єкцій заздалегідь насиченим азотом. При цьому розчин перемішують протягом 15 хвилин.

По закінченню процесу приготування розчину проводять відбір проби на аналіз згідно методики поетапного контролю і визначають зовнішній вигляд розчину, рН розчину в межах 3,5 - 4,5, вміст артикаїна гідрохлориду в 1 мл розчину від 0,038 до 0,042 г, вміст епінефрина гідрохлориду від 0,0000085 до 0,00000115 г, вміст метабісульфіта натрію 0,00027 до 0,00033 г, вміст гліцина від 0,0072 до 0,0088 г.

При відхиленні кількісного вмісту компонентів проводять коректування концентрації розчину шляхом додання розрахункових кількостей субстанції або води для ін'єкцій, заздалегідь насичену азотом.

Потім здійснюють стерилізуючу фільтрацію розчину артикаїна з епінефрином. Розчин з реактора за допомогою насоса подають на фільтри під тиском 0,10 - 0,12 МПа, пропускають через попередній фільтр з розміром пір 0,45 мкм і фінішний стерилізуючий фільтр з розміром пір 0,2 мкм.

Після цього відфільтрований розчин артикаїна з епінефрином подають в стерильний збірник фільтрованого розчину.

Потім проводять наповнення карпул і їх закупорювання на спеціальному автоматі для наповнення розчином і закупорювання карпул CFV AA фірми H. STRUNCK+Co (ГФ-25) по 1,8 мл.

При приготуванні розчину і фільтрації все обладнання заохляють від світла і весь процес проводять в асептичних умовах, включаючи наповнення і закупорювання карпул.

Таким чином, отримують фармацевтичну композицію у вигляді лікарського препарату артикаїна з епінефрином, яка є стабільною, нетоксичною і не викликає алергічних реакцій фармацевтичною композицією, що володіє яскраво вираженою інфільтраційною і проводниковою анестезуючою активністю, хорошою тканинною переносимістю і сприяє прискореному ранозагоюванню.

Джерела інформації.

1. Анестезуючий препарат "Ксилонор" компанії ЗАО "Всесвітні системи охорони здоров'я" (WHS), www.stomat.ru

2. Анестезуючий препарат "Септанест з адреналіном", каталог фірми "Septodont", 2003 г., с. 127-128.

3. Анестезуючий препарат "Ультракаїн Д-С форте", фармацевтичної компанії "Хехст Мерион Руссель", www.medi.ru