



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40771** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 9/06**  
**A61K 31/10** (2009.01)  
**A61K 36/489** (2009.01)  
**A61P 1/02** (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВО-  
РЮВАНЬ**

1

2

(21) u200813250

(22) 17.11.2008

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) РОЛІК СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА, UA, ПІМІНОВ  
ОЛЕКСАНДР ФОМИЧ, UA, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ  
ЮРІЙОВИЧ, UA, РИБАК ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА,  
UA, ШАКУН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ, UA

(57) 1. Фармацевтична композиція у формі гелю  
для лікування стоматологічних захворювань, що  
містить медикаментозний засіб синтетичного по-  
ходження, настоянку лікарської сировини та гідро-  
фільну гелеву основу, яка **відрізняється** тим, що  
містить німесулід та настоянку софори японської  
40% при наступному співвідношенні компонентів  
(мас. %):

настоянка софори японської 40%	7,5-12,5
німесулід	0,5-1,0
гідрофільна гелева основа	решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-  
няється** тим, що компоненти гідрофільної основи  
вибрані з переліку карбопол, трометамол, пропі-  
ленгліколь, вода очищена.

3. Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, яка **від-  
різняється** тим, що містить компоненти при на-  
ступному співвідношенні (мас. %):

настоянка софори японської 40%	7,5-12,5
німесулід	0,5-1,0
карбопол	0,9-1,1
триметамол	0,6-0,8
пропіленгліколь	18,0-22,0
вода очищена	решта.

Корисна модель відноситься до фармації та  
медицини, а саме до лікарських засобів з антимік-  
робною, протизапальною, репаративною дією, і  
може бути використана у комплексній терапії тро-  
фічних і запальних захворювань ясен та слизової  
оболонки порожнини рота.

Широке розповсюдження захворювань ясен та  
слизової оболонки ротової порожнини, тривалий і  
хронічний їх перебіг, поява резистентних форм  
патогенних мікроорганізмів, потребують розши-  
рення та оновлення арсеналу лікарських засобів  
для місцевої терапії цих захворювань з метою ін-  
дивідуального підходу до лікування.

Відомий комбінований препарат у формі гелю  
"Камістад" [Компендіум Лекарственные препараты  
2001/2002. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викто-

рова, Киев, Морион, 2001, С.Л-319], який містить  
лідокану гідрохлориду 2%, тімола 0,1%, настоянки  
квіток ромашки (1:5,5) 20%. Засіб призначений для  
лікування запальних захворювань ясен, слизової  
оболонки губ та порожнини рота; чинить протиза-  
пальну, місцевоанестезуючу та антисептичну дію.  
Показання для застосування: ангулярний стома-  
тит, гінгівіт, erythema glaciiale, стоматит від носіння  
зубних протезів, виконанням щелепно-  
ортопедичних процедур; також застосовують для  
зменшення вираженості запальних реакцій та бо-  
льових відчуттів при прорізуванні молочних зубів  
та зубів мудрості.

До недоліків наведеного відомого препарату  
можна віднести недостатній спектр фармакологіч-  
ної активності, швидке змивання препарату сли-

(13) **U**

(11) **40771**

(19) **UA**

ною при нанесенні на слизову, що призводить до низького рівня терапевтичної ефективності.

Завдання корисної моделі полягає у створенні нової фармацевтичної композиції у формі гелю для лікування стоматологічних захворювань, яка завдяки використанню в якості діючих речовин німесулід та настойки софори японської 40% та збалансованої гідрофільної гелевої основи проявляє високу терапевтичну активність, не змивається слиною, забезпечуючи пролонгацію дії активних інгредієнтів, і може бути використана при лікуванні широкого переліку стоматологічних захворювань: генералізований і локальний пародонтоз; гострий гінгівіт, у т.ч. гострий виразково-некротичний гінгівіт Венсана; хронічний гінгівіт, у т.ч. набряковий, гіперпластичний, дескамативний гінгівіт; хронічний періодонтит; періодонтальний абсцес; рецидивуючий афтозний стоматит; хейліт; зубна біль при інфекційно-запальних процесах в ротовій порожнині; гінгівостоматити; пролежні від зубних протезів; опіки та механічні ураження слизової оболонки порожнини рота під час стоматологічних процедур; у якості мазевої пов'язки після оперативного втручання в порожнину рота (екстракція зуба, видалення зубних каменів).

Поставлене завдання вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі гелю для лікування стоматологічних захворювань, що містить медикаментозний засіб синтетичного походження, настойку лікарської сировини та гідрофільну гелеву основу, згідно з корисною моделлю містить німесулід та настойку софори японської 40% при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

настойка софори японської 40%	7,5-12,5
німесулід	0,5-1,0
гідрофільна гелева основа	решта

Корисною моделлю передбачено, що оптимальні компоненти гідрофільної основи вибрані з переліку карбопол, трометамол, пропіленгліколь, вода очищена.

У відповідності з корисною моделлю оптимальний варіант заявленої фармацевтичної композиції містить компоненти при наступному співвідношенні (мас.%):

настойка софори японської 40%	7,5-12,5
німесулід	0,5-1,0
карбопол	0,9-1,1
триметамол	0,6-0,8
пропіленгліколь	18,0-22,0
вода очищена	решта

Використання в якості компонента настойки софори японської 40% [Лекарственные препараты Украины. Под ред. В.П.Черных, И.А.Зупанца. -Х.: Изд-во НФаУ "Золотые страницы", 2005. -С.357], забезпечує необхідну фармакологічну дію, зокрема антимікробну, протизапальну та репаративну. Вміст настойки софори японської менший за 7,5мас.% веде до суттєвого зниження протимікробної активності, збільшення понад 12,5мас.% призводить до розрідження гелю, що не вкладається в зони реологічного оптимуму та є не технологічним.

Введення у зазначеній кількості німесулід до гелю додаткові властивості НПЗЗ, підвищує його протизапальну, анальгетичну активність, що є

однією з вимог до властивостей стоматологічних засобів. Вміст німесулід менше 0,5мас.% призводить до зниження у першу чергу протизапальної активності, збільшення понад 1,0мас.% веде до можливого підвищення токсичності та зміни реологічної характеристики гелю в бік утворення в'язкого гелю, що утруднить екструзію з туб.

Гідрофільна гелева основа заявленої фармацевтичної композиції може складатися з будь-яких фармацевтично прийнятних компонентів, що забезпечують необхідні властивості композиції: однорідність, термостабільність, колоїдну стабільність, весь спектр фармакологічної активності, помірну осмотичну активність, значення рН близьке до рН слизової оболонки порожнини рота, рівномірний розподіл гелю та не змивання слиною, оптимальну в'язкість та біофармацевтичні властивості.

Експериментальним шляхом було вибрано оптимальний якісний і кількісний склад компонентів гідрофільної гелевої основи: карбопол 934 Р - 1,0мас.%, триметамол - 0,6мас.%, пропіленгліколь - 20мас.%, вода очищена -решта.

Гідрофільна карбопільна основа гелю - карбопол 934 Р, триметамол, пропіленгліколь, вода очищена - забезпечує не лише високі технологічні властивості нового засобу (однорідність, термін зберігання), а й підвищує його фармакологічну активність, насамперед антибактеріальну, а також має помірну осмотичну активність, щоб не спричинити пересушуючого впливу на слизову оболонку порожнини рота; сприяє рівномірному розподіленню гелю по слизовій, не змиватися слиною та забезпечує постійну швидкість вивільнення лікарських речовин (пролонгує їх дію).

Використання компонентів основи у кількості, що лежить за межами зазначених інтервалів, призводить до зміни її осмотичної активності та реопараметрів гелю.

Складові компоненти заявленої фармацевтичної композиції відомі та дозволені до використання у фармацевтичному виробництві. Проте їх заявлений якісний та кількісний вміст є новим, не відомим з джерел інформації.

Допоміжні речовини поліпшують реологічні властивості та чинять потенціюючу дію на специфічну фармакологічну активність діючих речовин стоматологічного гелю.

Виготовлення гелю складається зі стадій приготування основи, приготування суспензії німесулід в пропіленгліколі та отримання гелю шляхом змішування компонентів з попередніх стадій та додавання настойки софори японської. Оскільки німесулід важко розчинний у воді очищеній, нерозчинний в спирті, експериментально доведено доцільність приготування суспензії, для чого в пропіленгліколі розчиняють німесулід та додають до приготовленої основи, ретельно перемішуючи. Окремо, в розрахованій кількості води очищеної після попереднього набухання на протязі однієї години, диспергують карбопол до отримання рівномірно змоченого полімеру. Потім при постійному перемішуванні додають необхідну кількість триметамолу. До приготовленої таким чином основи при перемішуванні додають послідовно суспензію ні-

месулід у пропіленгліколі та настойку софори японської. Перемішування продовжують до повного розподілу суміші в основі. Отриманий гель являє собою гомогенну, в'язку прозору масу жовто-коричневого кольору зі специфічним запахом настійки софори японської та pH 7,0.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для виготовлення заявленої фармацевтичної композиції 10,0г карбополу марки 934 Р розчиняли у 679 води очищеної. Потім суміш залишали для набухання протягом однієї години, далі диспергували карбопол до отримання однорідної, без видимих часток маси. Далі при постійному перемішуванні додавали 6г трометамолу. Окремо приготувляли суспензію німесулід у пропіленгліколі, для чого відміряли 200г пропіленгліколю та суспендували попередньо зважений німесулід у кількості 5г до повного розчинення німесулід та отримання однорідної суміші жовтого кольору без видимих часток. Після чого суспензію додавали при постійному перемішуванні до основи. Потім приливали 100г настійки софори японської та продовжували перемішувати до отримання гомогенного, в'язкого прозорого гелю жовто-коричневого кольору зі специфічним запахом настійки софори японської та pH 7,0. (Збільшення вмісту компонентів на технологічні втрати не наведено).

Одержали 1000,0г заявленого засобу оптимального складу

настійка софори японської 40%	100
німесулід	5
карбомер (карбопол 934 Р)	10
трометамол	6
пропіленгліколь	200
вода очищена	679

Приклад 2.

Протизапальну активність заявленої фармацевтичної композиції вивчали на загальноновжива-

них моделях гострого запалення задньої кінцівки (з переважанням ексудативної фази), викликаного карагенином, у щурів масою 250-300г.

Усі тварини були розподілені на 3 групи: перша - контрольна патологія, друга - отримувала досліджуваний гель; третя - препарат порівняння гель "Німулід". Дані дослідів наведені у таблиці 1.

Отримані дані (табл.1) показали, що заявлений гель пригнічує запалення вже на першій годині в 1,9 разів відносно контрольної патології (проти-запальна активність складала 64,7%). Поступово об'єм набряку зменшувався і на 3 годину вже в 8,8 раз був менший ніж у контрольній групі, що свідчить про досить сильне пригнічування синтезу простагландинів. Протизапальна активність заявленої фармацевтичної композиції на цій стадії становила 94,4%, тобто більше, ніж у препараті порівняння. До шостої години об'єм набряку достовірно зменшувався відповідно до контрольної групи та препарату порівняння «Німулід»; на 24 годину дослідів ефективність пригнічування запального процесу досягла 100%.

Таким чином, внаслідок проведених досліджень на моделі карагенинового набряку було встановлено, що заявлена фармацевтична композиція має високу протизапальну активність.

Приклад 3.

Вивчення антимікробної активності заявленої фармацевтичної композиції проводили методом "колодязів" (метод дифузії в агар), який ґрунтується на здатності активніючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засівають досліджуваною тест-культурою. Результати оцінювали по зонам затримки росту культур патогенних мікроорганізмів навколо "колодязів".

У якості препарату порівняння обрано гель "Камістад" аналог за дією та місцем застосування. Результати дослідів наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності заявленої композиції та препарату порівняння на моделі карагенинового набряку у щурів( $M \pm m$ ),  $n = 6$

№	Група тварин	Вихідний об'єм лапи, см <sup>3</sup>	Зміни об'єму лапи в динаміці, %						
			1год	2год	3год	4год	5год	6год	24год
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Контрольна патологія (карагениновий набряк)	1,23±0,06	69,2±6,1	100,5±10,2	146,3±13,9	117,7±11,2	80,0±4,6	86,5±7,2	47,2±7,7
2	Заявлена фармацевтична композиція	1,1±0,18	36,8±15,2	26,0±15,7*	16,7±8,4*	13,0±5,7* <sup>#</sup>	15,0±10,0 <sup>^</sup>	15,3±10,2* <sup>#</sup>	8,5±9,3*
3	Препарат порівняння	1,33±0,03	31,0±5,7*	24,8±5,4*	31,0±4,0*	42,2±8,6*	39,5±4,7*	53,2±4,0*	7,3±2,5

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Протизапальна активність, %									
№	Група тварин	1год	2год	3год	4год	5год	6год	24год	Середня за 6 годин
1	Заявлена фармацевтична композиція	64,7	83,9	94,4	93,0	89,9	90,6	100,0	86,1±7,8
2	Препарат порівняння	50,6	72,6	76,5	60,1	45,5	34,6	82,5	56,7±13,2

Примітки: \* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ,

# - відхилення вірогідне по відношенню до препарату порівняння,  $p \leq 0,05$ ,

n - кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Дослідження антимікробної активності  
заявленої фармацевтичної композиції та препарату-порівняння - гелю «Камістад» (n = 6)

Тест-культури	Діаметр зони затримки росту мікробів (мм)	
	Препарати	
	Заявлена фармацевтична композиція	Препарат порівняння
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16,8±0,2	16,6±0,6
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	12,0±0,3	11,0±0,5
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19,7±0,1	17,8±0,3
<i>Str. mitis</i> 124	17,8±0,3	18,0±0,1
<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 034016	12,0±0,4	11,5±0,1
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	16,7±0,2	16,5±0,1
<i>K. pneumoniae</i> 18141	16,7±0,2	16,5±0,2
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	17,0±0,2	16,0±0,3

З таблиці 2 випливає, що заявлена фармацевтична композиція чинить антимікробну дію по відношенню до усіх тест-культур. Однак менше всього це стосується *Pseudomonas aeruginosa* (12,0±0,3мм) та *Proteus vulgaris* (12,0±0,4мм). Максимальний антимікробний ефект характерний для заявленої фармацевтичної композиції відносно *Staphylococcus aureus* (19,7±0,1мм), *Streptococcus mitis* (17,8±0,3мм) та *Candida albicans* (17,0±0,2мм).

Препарат порівняння практично не виявляє антимікробну дію відносно *Pseudomonas aeruginosa* (11,0±0,5мм) та *Proteus vulgaris* (11,5±0,1мм). У чашках з іншими тест-культурами зони затримки росту мікроорганізмів на чашках складали від 16,0мм до 18,0мм. Це оцінює препарат порівняння за шкалою чутливості до мікроорганізмів, як стійкий або слабо чутливий препарат.

Порівняльний аналіз антимікробної активності заявленого гелю та препарату порівняння показав, що нова фармацевтична композиція не поступається за специфічністю дії гелю "Камістад".

Приклад 4.

Ранозагоювальну активність заявленої фармацевтичної композиції визначали на моделі площинної різаної рани шкіри щурів.

Усі тварини були розподілені на 3 групи по 6 щурів у кожній: перша - контрольна патологія, друга - отримували заявлений гель. Тваринам третьої групи наносили препарат порівняння - гель "Камістад", який є аналогом за фармакологічною дією та місцево застосовується у стоматології. Дані дослідження наведені у таблиці 3.

Отримані дані свідчать, що на шосту добу площа ран у тварин без лікування (контроль) зменшилась на 0,7см<sup>2</sup>, в той час як при застосуванні заявленого гелю на 1,88см<sup>2</sup>, а при застосуванні препарату порівняння - гелю "Камістад" - на 1,51см<sup>2</sup>. Остаточне загоювання у середньому відбувалось на 8 добу при використанні в лікуванні заявленого гелю, що на 2 доби раніше, ніж при використанні гелю "Камістад" та на тиждень раніше, ніж в контрольній групі.

Таким чином, вивчення впливу заявленої фармацевтичної композиції на загоєння трафаретних ран у щурів показало високий рівень його ранозагоювальної дії, що не поступається препарату порівняння.

Таким чином заявлено нову фармацевтичну композицію у формі гелю для лікування широкого переліку стоматологічних захворювань: генералізований і локальний пародонтоз; гострий гінгівіт, у т.ч. гострий виразково-некротичний гінгівіт Венса-

на; хронічний гінгівіт, у т.ч. набряковий, гіперпластичний, дескамативний гінгівіт; хронічний періодонтит; періодонтальний абсцес; рецидивуючий афтозний стоматит; хейліт; зубна біль при інфекційно-запальних процесах в ротовій порожнині; гінгівостоматити; пролежні від зубних протезів; опіки та механічні ураження слизової оболонки порожнини рота під час стоматологічних процедур; у якості мазевої пов'язки після оперативного втручання в порожнині рота (екстракція зуба, видалення зубних каменів).

зів; опіки та механічні ураження слизової оболонки порожнини рота під час стоматологічних процедур; у якості мазевої пов'язки після оперативного втручання в порожнині рота (екстракція зуба, видалення зубних каменів).

Таблиця 3

Вивчення ранозагоювальної дії заявленої фармацевтичної композиції та препарату порівняння на моделі площинної рани у щурів ( $M \pm m$ ),  $n = 6$

Дні дослідження	Нелікований контроль			Гель "Камістад"			Заявлений гель		
	Площа ран, $\text{см}^2$	V	% тварин з рубцями	Площа ран, $\text{см}^2$	V	% тварин з рубцями	Площа ран, $\text{см}^2$	V	% тварин з рубцями
2	2,21 $\pm$ 0,02	-	-	2,10 $\pm$ 0,12	-	-	2,07 $\pm$ 0,03	-	-
3	2,12 $\pm$ 0,02	0,04	-	1,72 $\pm$ 0,02*	0,22	-	1,63 $\pm$ 0,06*#	0,27	-
4	1,97 $\pm$ 0,01	0,12	-	1,39 $\pm$ 0,02*	0,51	-	0,95 $\pm$ 0,08*#	1,18	16,7
5	1,76 $\pm$ 0,01	0,26	-	0,96 $\pm$ 0,02*	1,14	16,7	0,47 $\pm$ 0,02*#	3,40	33,4
6	1,51 $\pm$ 0,03	0,46	16,7	0,59 $\pm$ 0,03*	2,56	33,4	0,19 $\pm$ 0,02*#	9,89	66,8
7	1,28 $\pm$ 0,03	0,73	16,7	0,27 $\pm$ 0,03*	6,78	50,1	0,05 $\pm$ 0,009*#	40,40	83,5
8	0,97 $\pm$ 0,03	1,28	33,4	0,11 $\pm$ 0,03*	18,09	66,8	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0
9	0,52 $\pm$ 0,03	3,25	33,4	0,04 $\pm$ 0,009*	51,5	83,5	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0
10	0,30 $\pm$ 0,02	6,37	50,1	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0
11	0,13 $\pm$ 0,02	16,00	50,1	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0
12	0,08 $\pm$ 0,04	26,63	66,8	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0
13	0,02 $\pm$ 0,009	99,10	83,3	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0
14	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0	0,00 $\pm$ 0,00	-	100,0

Примітки: V - швидкість загоєння ран,

\* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології,  $p \leq 0,001$ ;

# - відхилення вірогідне по відношенню до препарату порівняння,  $p \leq 0,001$ ;

n - кількість тварин у групі.

Заявлена фармацевтична композиція має наступні переваги:

- високий спектр фармакологічної активності - антимікробний, ранозагоюючий, протизапальний, анальгетичний, жарознижуючий;
- низька токсичність та м'яка дія;
- пролонгація дії активних речовин за рахунок не змивання слиною;
- рівень рН близький до рН слизової оболонки порожнини рота;

- заявлена фармацевтична композиція може бути виготовлена як в умовах аптек, так і на фармацевтичних підприємствах з використанням доступних і дешевих реактивів та стандартного обладнання;

- може бути використаний у хворих з алергією на місцеві анестетики;

- заявлена фармацевтична композиція має низьку вартість.