



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88985** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00
A61P 23/02 (2006.01)
A61K 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 12196	(72) Винахідник(и): Гриновець Ігор Степанович (UA), Калинюк Тимофій Григорович (UA), Магльований Анатолій Васильович (UA), Гриновець Володимир Степанович (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.10.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2014, Бюл.№ 7	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТА І СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА З АРТИКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ У ФОРМІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПЛІВКИ

(57) Реферат:

Засіб для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота містить артикаїну гідрохлорид. При цьому артикаїну гідрохлорид включено у плівконосій полімерного типу, який містить натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, сахарин і воду очищену як розчинник.

UA 88985 U

Корисна модель належить до технологій лікарських форм, стоматології та спортивної медицини і може бути використана у складі терапевтичного курсу при лікуванні хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота, які супроводжуються больовою симптоматикою.

5 За наявності уражень слизової оболонки порожнини рота з порушенням її цілісності (у вигляді механічної травми, ерозії чи виразки) при комплексній терапії виникає потреба у тимчасовому та періодичному знеболенні уражених ділянок епітелію.

Якісна знеболююча терапія дозволяє лікарю-стоматологу проводити необхідні втручання на високому технічному рівні, упродовж відповідного часу, створює сприятливі умови для лікування, видалення зубів чи протезування, а також стабілізує психоемоційний стан хворого. Тому місцева анестезія - одна з найважливіших складових більшості терапевтичних схем.

Відомий, як найближчий аналог, засіб для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота - розчин для ін'єкцій, призначений для місцевої анестезії у стоматології, 1 мл розчину якого містить активні фармацевтичні інгредієнти: артикаїну гідрохлориду - 40,0 мг та епінефрину - 10,0 мкг, а також допоміжні речовини: натрію метабісульфіт, гліцин, натрію хлорид, 1М розчин кислоти хлористоводневої - та воду для ін'єкцій (референтний препарат Артифрин-Здоров'я форте; виробник ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків, Україна). Артикаїн - місцевий анестетик амідного типу тіафенової групи. В тканинах підлягає гідролізу і вивільняє основу, яка має ліпофільні властивості і легко проникає крізь мембрану всередину нервового волокна та іонізується і трансформується в катіон. Взаємодіючи з рецепторами, гальмує вхід іонів натрію в клітину у фазі деполяризації і блокує проведення імпульсу по нервовому волокну. Епінефрин (адреналін) справляє судинозвужувальну дію, завдяки чому відбувається посилення і пролонгація місцево анестезуючого ефекту артикаїну. Анестезія після введення препарату розвивається через 1-3 хвилини з тривалістю ефективної хірургічної анестезії не менше 75 хвилин. Препарат характеризується доброю тканинною переносимістю і не проявляє несприятливої дії на загоювання післяопераційної рани [1].

Застосування розчину Артифрин-Здоров'я форте у формі для ін'єкцій має низку недоліків: небезпека занесення інфекції, унаслідок проведення механічної маніпуляції, безпосередньо у кров'яне русло, надлишкове механічне травмування у більшості випадків набряклих тканин, посилення больової реакції та порушення психоемоційного статусу рівноваги.

Проблема розробки нової пролонгованої форми з обґрунтуванням оптимального складу та концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, необхідних для ефективної терапії у стоматології, створеної на відповідній основі з оптимальною технологією залишається актуальною. Вирішення цієї проблеми відкриває нові можливості комплексного підходу до терапії ушкоджень пародонта і слизової оболонки порожнини рота різної етіології.

В основу корисної моделі поставлено задачу зі створення, в екстемпоральних умовах, засобу пролонгованої дії з артикаїну гідрохлоридом, що дозволить вводити його без порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота, матиме виражену знеболюючу дію, стимулюватиме процес регенерації та сприятиме зменшенню набряку тканин на початковій стадії лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у засобі для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота, що містить артикаїну гідрохлорид, згідно з корисною моделлю, артикаїну гідрохлорид включено у плівконосій полімерного типу, який містить натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь, сахарин і воду очищену як розчинник, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

артикаїну гідрохлорид	0,16
натрійкарбоксиметилцелюлоза	3,5
полівініловий спирт	0,4
гліцерин	3,0
пропіленгліколь	2,0
поліетиленоксид-400	2,0
твін-80	2,0
сахарин	0,01
вода очищена	до 100 мл.

Аплікаційне знеболення при допомозі стоматологічних лікарських плівок дозволяє знеболювати термінальні нервові закінчення. Такий тип знеболення використовують при роботі на слизовій оболонці порожнини рота та навіть на твердих тканинах і пульпі зуба. Незважаючи на те, що аплікаційне знеболення не завжди достатньо ефективне, необхідність в поверхневій

анестезії часто зумовлена проведенням у пацієнтів значної кількості невеликих за об'ємом маніпуляцій, які не потребують ін'єкційного знеболення.

Введення анестетика місцевої дії - артикаїну гідрохлориду - до складу лікарської форми апікаційного типу на полімерній основі має низку переваг: рівномірність контакту з лікованою поверхнею слизової оболонки порожнини рота та пародонта, підтримка відповідної терапевтичної концентрації, заявлена пролонгована дія, зменшення больового відчуття та полегшення психоемоційного статусу хворого. Основу форми одержують шляхом полімеризації, використовуючи плівкоутворюючі речовини: натрійкарбоксиметилцелюлозу та полівініловий спирт - із вираженими адгезивними властивостями [2]. Засіб додатково містить допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь, сахарин і воду очищену як розчинник, при відповідному співвідношенні компонентів.

Включення артикаїну гідрохлориду до складу засобу для апікаційного застосування сприяє контрольованому та швидшому всмоктуванню активного фармацевтичного інгредієнта крізь слизову оболонку, а резорбтивна дія відбувається без травмування ураженої запальним процесом тканини. Натрійкарбоксиметилцелюлоза і полівініловий спирт складають полімерну основу лікарської плівки з адгезивними властивостями, водні розчини яких мають в'язку консистенцію та при висушуванні утворюють еластичну плівку [3]. Окрім того, 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 є малотоксичним і запобігає мікробній контамінації. Наявні у складі плівки гліцерин, пропіленгліколь та твін-80 забезпечують їй необхідну еластичність, гідрофільність та осмотичність, тобто здатність діючої речовини проникати через слизову оболонку та ясна. Сахарин у складі засобу відіграє роль коригенту смаку [2]. Вода очищена є розчинником.

При підборі необхідної концентрації діючої речовини в стоматологічних лікарських плівках за основу використовують Артифрин-Здоров'я форте для ін'єкцій.

Запропонований засіб виготовляють так.

Наважку артикаїну гідрохлориду 0,16 г розчиняють у невеликій кількості води очищеної, додають гліцерин, поліетиленоксид-400 і твін-80. У частині киплячої води очищеної спочатку розчиняють сахарин, потім - полівініловий спирт та пропіленгліколь із подальшим охолодженням суміші. Натрійкарбоксиметилцелюлозу настоюють у другій частині води очищеної при кімнатній температурі. До розчину натрійкарбоксиметилцелюлози і полівінілового спирту при перемішуванні додають попередньо одержаний розчин артикаїну гідрохлориду. Суміш гомогенізують до утворення однорідного в'язкого розчину та проводять деаерацію.

Плівкоутворюючий розчин заливають у форми і висушують при температурі $45 \pm 50^\circ \text{C}$ впродовж 4-6 годин та мінімальному показнику вологості повітря не вище, ніж $10 \pm 5\%$.

Висушені еластичні лікарські плівки висікають прямокутними пластинками розміром 60×10 мм за допомогою різка та герметично запаковують у полімерні пакети нейтрального складу.

Для отриманої стоматологічної лікарської плівки досліджувалися наступні показники: органолептичні, фізичні, фізико-хімічні, технологічні. Визначено такі параметри: плівки після висушування напівпрозорі, прямокутної форми, матово-жовтуватого кольору, без запаху, розміром 10×60 мм. Допускається наявність газових міхурців.

У процесі розробки нової форми у вигляді лікарських плівок із артикаїну гідрохлоридом нами проведено низку досліджень, а саме:

- мікробіологічні - на предмет підтвердження чистоти лікарської форми у вигляді стоматологічних лікарських плівок;
- фізико-хімічні та механічні - для підтвердження якісного складу як плівкоутворюючої основи, так і лікарської форми у цілому.

Опрацювання фахової літератури та проведення досліджень у віварії дозволили визначити оптимальну концентрацію діючої речовини для запропонованого лікарського засобу при одноразовій апікації. Чутливість до досліджуваних стоматологічних лікарських плівок визначали на різних щільних поживних середовищах: жовтково-сольовому агарі для *Staphylococcus aureus*, кров'яному агарі для *Streptococcus pyogenes*, середовищі Ендо для *Escherichia coli* та Сабуро для *Candida albicans*. Обліковували результати шляхом виміру зони затримки росту мікроорганізмів в міліметрах.

Стандартизацію плівок, що містять артикаїну гідро хлорид, проводили за технологічними показниками: розчинність, рівень рН потенціометрично перед та після висушування полімерної плівки, встановлення показника середньої маси, еластичність, міцність на розрив, гладкість поверхні, однорідність та остаточну вологість методом висушування, а також відсутність якісних та кількісних змін унаслідок зберігання упродовж 1-го року [3].

При зберіганні полімерних плівок упродовж 12 місяців при кімнатній температурі встановлено, що стоматологічні лікарські плівки з артикаїну гідрохлоридом стабільні за умов герметичності пакування та не втрачають своїх властивостей.

5 Стоматологічні лікарські плівки з артикаїну гідрохлоридом використовують для лікування пародонта і слизової оболонки шляхом аплікації до лікованої місцевої порожнини рота.

Клінічні спостереження проводили за згоди групи хворих у віці від 20 до 35 років: основна група (10 хворих) зі застосуванням стоматологічних лікарських плівок та група порівняння, якій було надано повноцінний терапевтичний курс за допомогою традиційного курсу лікування (10 хворих). В анамнезі хворих були механічні травми слизової оболонки - 3 хворих, афти та стоматити - 2 хворих та генералізований пародонтит першого і другого ступенів тяжкості перебігу - 5 хворих. Пацієнтам проводили зняття зубних відкладень, шліфування і полірування поверхні кореня зуба, призначали антимікробні, протизапальні препарати, фізіотерапевтичне лікування, пальцевий масаж ясен. В основній групі, окрім вказаного лікування, на уражену слизову оболонку порожнини рота та пародонта разом з курсом лікування проведено заміну знеболюючу терапію у вигляді аплікацій стоматологічних лікарських плівок з артикаїну гідрохлоридом. Курс лікування становив, у середньому, 1-2 тижні, залежно від тяжкості перебігу захворювання, а порівняльні спостереження проводили з контролем у 3 та 6 місяців відповідно. Для пацієнтів обох груп додатково було проведено ознайомчий курс з дотримання гігієни та відповідного догляду за порожниною рота.

20 Спостереження показали, що у пацієнтів основної групи наступило відчутне поліпшення клінічного стану на 3-6 день лікування, у них значно зменшилася чутливість ясен на біль навіть при наявності дистрофічно-запального процесу, набряк тканин слизової оболонки зник на 3-6 день. У контрольній групі покращення пародонтологічного статусу спостерігалось із запізненням від основної групи на 3-5 днів.

25 У всіх хворих основної групи спостерігалася стійка стабілізація процесу, а у групі порівняння у 4 пацієнтів відзначено загострення захворювання через 3-5 місяців після пройденого основного терапевтичного курсу.

Джерела інформації:

30 1. Інструкція до застосування Артифрину гідрохлориду [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1415#ixzz2eNiD73F6>.

2. Гриновець І.С. Розробка складу, технології і дослідження стоматологічних лікарських плівок: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / Гриновець Ігор Степанович; Львів, нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. - Л., 2013. - 24 с.

35 3. Перцев И.М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств /Перцев И.М., Зупанец И.А. - Х.: УкрФА, 1999. - Т.1. - С. 106-275.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Засіб для лікування пародонта і слизової оболонки порожнини рота, що містить артикаїну гідрохлорид, який **відрізняється** тим, що артикаїну гідрохлорид включено у плівконосій полімерного типу, який містить натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт та допоміжні речовини: гліцерин, твін-80, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, сахарин і воду очищену як розчинник, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

артикаїну гідрохлорид	0,16
натрійкарбоксиметилцелюлоза	3,5
полівініловий спирт	0,4
гліцерин	3,0
пропіленгліколь	2,0
поліетиленоксид-400	2,0
твін-80	2,0
сахарин	0,01
вода очищена	до 100 мл.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601