

УДК 615.014.2:615.034:615.211:615.242

**УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО
ПРЕПАРАТУ АРТИКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ ОДНОРАЗОВОГО
КАРПУЛЬНОГО ІН'ЄКТОРА**

Кудринський А.В., Бобрицька Л.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Ще не так давно технологія місцевої анестезії включала приготування місцевоанестезуючих засобів шляхом розведення концентрованих розчинів місцевих анестетиків і додавання за необхідності вазоконстрикторів безпосередньо в лікувальній установі.

Як показав досвід роботи, таке приготування анестезуючих розчинів мало помилки і неточності, що призводило до ускладнень при ін'єкціях.

Розробка карпульної технології - інноваційне досягнення в спеціальності лікаря-стоматолога. Перенесення процесу виробництва місцевознеболювальних засобів у заводські умови забезпечило стерильність і високу надійність технології їх виготовлення.

Карпула – це циліндрична одноразова скляна чи пластикова ампула з розчином знеболювального препарату. Один кінець карпули герметично закритий алюмінієвим ковпачком із гумовою мембраною, другий - рухомою гумовою пробкою-поршнем із бромобутилу [3].

Для проведення ін'єкцій карпулами використовується спеціальний металічний карпульний шприц з тонкою голкою.

Шприци є багаторазовими і в них відсутня система захисту від випадкових травмувань (уколів) використаною ін'єкційною голкою медичним персоналом.

Медичні працівники відносяться до групи підвищеного ризику зараження гемоконтактними вірусами. Ризик зараження медичних працівників ВГВ в 5-10 разів перевищує такий серед населення в цілому. З 64 опитаних у стоматологічних клініках (9,4%) вказували на перенесений гепатит (жовтяницю) в минулому, (10,9%) пацієнтів відзначили наявність маркерів вірусів гепатитів В і С, у (3,1%) був мікст гепатит (В + С).

Дослідження показують, що 38% травмувань (уколів) відбувається в момент використання шприців, а 42% при спробі закрити голку ковпачком. Це обумовлено обмеженою доступністю в широку медичну практику безпечних технологій.

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) щорічно в світі, в результаті порушень правил проведення ін'єкцій, реєструється до 16 млн випадків інфікування вірусом гепатиту В; до 4,7 млн гепатиту С, до 160 000 випадків зараження ВІЛ інфекцією [2].

В зв'язку з цим У 2006 р. компанія «Milestone Scientific Inc.» (США) представила друге покоління ін'єкційної системи для місцевого знеболювання в ділянці одного зуба - STA (Single Tooth Anesthesia) (рис.1).



Рис.1. Комп'ютеризована система для місцевої анестезії

Комп'ютеризована ін'єкційна система STA унікальна тим, що тільки в ній використовується технологія динамічного контролю за тиском, яка дозволяє обмежити максимально допустимий тиск анестетика і визначити зниження тиску, що виникло внаслідок витоку розчину анестетика під час ін'єкції. Усе це дає можливість передбачувати і з високим рівнем успіху виконувати STA методику місцевого знеболювання. Технологія динамічного контролю за тиском заснована на тому, що всі тканини в організмі людини мають різну щільність. Так, інтерстиціальний тиск у круговій зв'язці зуба значно відрізняється від такого в кістковій тканині альвеолярного відростка, а також у прикріплених і вільних яснах. При досягненні голкою оптимального місця ін'єкції система подає сигнал підтвердження (за допомогою візуальних сигналів), що кінчик голки досяг ділянки кругової зв'язки зуба і знаходиться в заданому положенні впродовж усієї процедури місцевого знеболювання [5].

В Україні комп'ютерні шприци досі широко не використовуються через свою високу ринкову вартість.

Другим чинником модернізації карпульних шприців став напрям у бік створення разових систем. У цьому напрямі помітний внесок належить фірмам «Septodont» та «AERS» (рис.2). Їхні одноразові пластмасові карпульні ін'єктори прості та зручні в роботі, готові до застосування відразу після розкриття упаковки. Вони укомплектовані карпулою з анестезуючим розчином (Ультракаїн ®, Убістезин ®, Септанест ®, Скандонест ®, Артікаїн ®) і карпульною ін'єкційною голкою, яка захищена ковпачком. Ці шприци мають систему блокування зворотного ходу захисного ковпачка, що унеможливує повторне застосування ін'єктора. Конструкція ін'єктора дозволяє проводити аспіраційну пробу-тест.

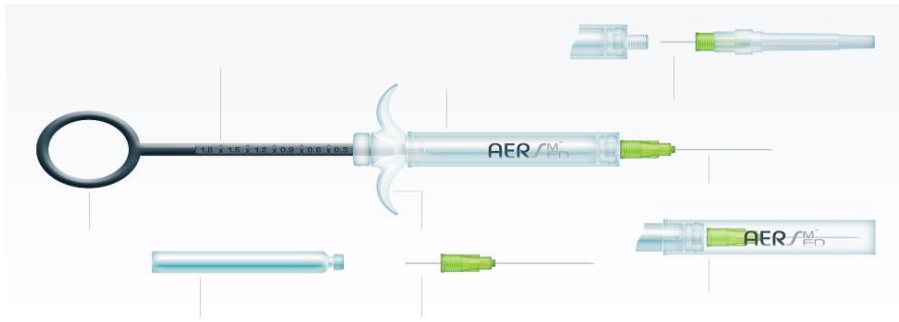


Рис.2. Одноразовий карпульний ін'єктор фірми «AERS»

Комплект для ін'єкцій стоматологічний одноразового застосування «AERS», є інноваційною технологією, спрямованою на поліпшення умов безпеки праці практикуючого лікаря-стоматолога, а також медичного персоналу стоматологічної клініки. Слід зазначити, що впевненість пацієнта в стерильності ін'єкційної системи, добре впливає на його психо-емоційний стан, а також покращує і підвищує ступінь престижу стоматологічної клініки.

Одноразовий карпульний ін'єктор враховує всі позитивні сторони карпульних технологій, а також забезпечує високу ступінь безпеки пацієнта і медичного персоналу при проведенні процедури місцевої анестезії [3].

За даними різних досліджень, при використанні сучасних шприців частота випадкових уколів медпрацівників скорочується на 73-90% [2].

Найбільш популярні на сьогодні нові анестетики п'ятого покоління – етидокаїн і артикаїн.

Мета дослідження. Теоретичне та експериментальне обґрунтування наукових підходів до фармацевтичної розробки складу і технології лікарського препарату у вигляді ін'єкцій в карпульних ін'єкторах для місцевої анестезії.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані фармакотехнологічні, фізико-хімічні (опис, ідентифікація, прозорість розчину, механічні включення, рН, супутні домішки, об'єм що витягається, кількісне визначення артикаїна гідрохлориду, кількісне визначення епінефрину, кількісне визначення натрію метабісульфіту), мікробіологічні (стерильність).

Основні результати. На ФК «Здоров'я» випускається дві форми випуску 4% розчину артикаїну гідрохлориду: з вмістом епінефрину (адреналіну) 1:100000 і 1:200000. Низький вміст вазоконстриктора в розчині зменшує ризик вживання препарату у пацієнтів з важкою серцево-судинною патологією, цукровим діабетом. У той час препарат з додаванням більшої кількості адреналіну 1:100000 (форте) може використовуватися у пацієнтів з гіперадгезією, а також при серйозних хірургічних втручаннях. За даними статистики відомо, що артикаїн викликає алергічні реакції рідше, ніж інші анестетики, проте нами було доведено що вміст в розчині вазоконстриктора – епінефрину вимагає наявності антиоксиданту [1].

Дія артикаїну гідрохлориду починається швидко й ефективно вже через 1-3 хвилини, однак тривалість дії без вазоконстриктора складає не більш 20 хвилин.

За результатами біологічних досліджень відомо, що доданий до розчину вазоконстриктор сповільнює проходження артикаїну в загальній циркуляції і забезпечує збереження активної концентрації тривалий час, іноді до 2 годин.

Артикаїн по хімічній структурі значно відрізняється від всіх відомих місцевих анестетиків, він є слабкою основою, погано розчинений у воді, і тому використовується у вигляді водорозчинної солянокислої солі. Оскільки константа дисоціації (pK_a) артикаїна 7,8, тобто близька до рН інтактних тканин організму (7,4), його гідроліз в тканинах відбувається швидко, і знеболюючий ефект настає при інфільтраційній анестезії через 1-2 хвилини. Швидкість метаболізму і екскреції артикаїна обумовлюється відсутністю кумуляції при повторному його введенні в ході проведення великого об'єму стоматологічної допомоги [4].

Крім місцевоанестезуючої речовини і вазоконстриктора в певних концентраціях розчини в карпулах містять і інші компоненти. Використовується вода для ін'єкцій з додаванням натрію хлориду для створення осмотичної рівноваги: рН розчину від 3,0 до 6,0. Для запобігання окислення вазоконстриктора (адреналіну) додається антиоксидант – розчин натрій метабісульфіту. Наявність вазоконстриктора і антиоксиданту знижують рН розчину.

Виробництво розчинів в карпулах та карпульних ін'єкторах проводиться в асептичних умовах відповідно до вимог GMP.

Технологія виробництва включає такі основні стадії, як підготовка виробництва, приготування і стерильна фільтрація розчину, наповнення і закупорювання карпульного ін'єктора, контроль якості, маркування і упакування готової продукції.

Стерилізаційна фільтрація має переваги порівняно з методами термічної стерилізації. Для багатьох розчинів, зокрема розчину артикаїна гідрохлориду, єдино доступний метод стерилізації. ДФУ рекомендує проводити стерилізаційну фільтрацію безпосередньо перед операцією наповнення до карпульного ін'єктора.

Щоб уникнути швидкого засмічення фільтра, мембрани використовують у поєднанні з предфільтрацією, які мають більші пори. При стерилізації великих об'ємів розчинів оптимальне застосування фільтрів обох типів.

Стерилізаційні фільтри затримують більшість мікроорганізмів. За конструкцією фільтрувального елемента розрізняють дискові та патронні фільтри.

Для збільшення площі фільтрування в патрон (картридж) укладають один або два шари гофрованої мембрани з дренажним шаром, які забезпечують ефективність фільтрації при високій швидкості і низькому тиску.

Для проведення стерилізаційної фільтрації нами запропоновано використовувати фільтри для кінцевої фільтрації розчинів PROPOR PES (виробник Parker Domnick Hunter, Велика Британія).

PROPOR PES - фільтр мембранного типу на основі поліефірсульфону.

Фільтри виробляються з абсолютним рейтингом в діапазоні 0,1-0,45 мкм. Допускається стерилізація паром.

Конструкція картриджив спеціально розроблена для процесів в діапазоні нормальних температур (+70°C), де необхідно забезпечити найвищий рівень стерилізуючою фільтрації рідин.

Основою картриджив PROPOR PES є гідрофільна мембрана, що фільтрує, з поліефірсульфону з асиметричною структурою пір. Полипропіленові конструктивні елементи картриджу PROPOR PES забезпечують високий рівень хімічної інертності і низький рівень речовин, що абсорбуються.

Висновки. На підставі проведених досліджень встановлено, що модернізація карпульної технології місцевого знеболювання в стоматології продовжує вдосконалюватися.

Впровадження в промислове виробництво одноразових карпульних ін'єкторів для розчину артикаїну гідрохлориду дозволить гарантувати такі переваги:

1. Простота в обігу і зручність в роботі, готовий до застосування відразу після відкриття упаковки.
 2. Укомплектований карпулою з розчином анестетика і ін'єкційною голкою.
 3. Оснащений захисним ковпачком, що оберігає лікаря від випадкового травмування.
 4. Має систему блокування зворотного ходу захисного ковпачка, що робить неможливим повторне застосування шприца.
 5. Конструкція ін'єктора дозволяє проводити аспіраційну тест-пробу
- Карпульний одноразовий шприц «AERS»- це безпека лікаря і впевненість пацієнта!

Список літератури

1. Борнексель Б. Убистезин и мепивастезин – обеспечение высокой безопасности местной анестезии /Б.Борнексель // Современная стоматология. – 2010. –№3 (7). – С. 66-69.
2. Экономическое обоснование применения АЭРС [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
http://shpric.com/stati/stastia_1/ekonomicheskoe_obosnovanie_primenenia_AERS
3. Яценко І.В. Карпульна технологія в стоматології. вчора, сьогодні, завтра/ І.В. Яценко, Д.С. Аветіков, С.О. Ставицький// Український стоматологічний альманах.-2013.-№2.-С.101-106.
4. Oertel R. Clinical pharmacokinetics of articaine/ R.Oertel, R.Rahn, W. Kirch // Clin. Pharmacokinet. – 2007. – Vol.33, N 6. – P.417-425.
5. Versloot J., Veerkamp J. S., Hoogstraten J. Computerized anesthesia delivery system vs. traditional syringe: comparing pain and painrelated behavior in children // Eur J Oral Sci. 2005. Vol. 113. №6. P. 488-493.