

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичних технологій та менеджменту**  
**кафедра заводської технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ РОЗЧИНУ  
АРТИКАЇНУ ДЛЯ КАРПУЛЬНОГО ІН'ЄКТОРА»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

Фс18(4,5з)мед-01б

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Дарина КУЖІЛКО

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор  
Лариса БОБРИЦЬКА

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,  
доцент Антоніна СІЧКАР

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 45 сторінок, 5 таблиць, 19 рисунків, список літератури з 30 найменувань.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної анестезії з використанням карпульного інєктора. Теоретично та експериментально обґрунтовано фармацевтичну розробку у вигляді ін'єкцій в карпульних ін'єкторах для місцевої анестезії.

*Ключові слова:* місцева анестезія, карпульний ін'єктор, технологія.

## ANNOTATION

Qualification work contains 45 pages, 5 tables, 19 figures, bibliography of 30 titles.

The analysis of data of scientific literature on carrying out rational anesthesia with use of a carpule injector is carried out. Pharmaceutical development in the form of injections in carpule injectors for local anesthesia is theoretically and experimentally substantiated.

*Key words:* local anesthesia, carpule injector, technology.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Історія винаходу шприца.....	9
1.2 Карпульні ін'єктори сьогодення.....	17
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1 Характеристика основної речовини.....	27
2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	27
РОЗДІЛ 3 КЛАСИФІКАЦІЯ МІСЦЕВОЇ АНЕСТЕЗІЇ. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕСТЕТИКІВ. ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ КАРПУЛЬНОГО ІН'ЄКТОРА	
3.1 Характеристика анестетиків.....	29
3.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на стабільність розчину артикаїну для карпульного ін'єктора .....	34
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	47
ДОДАТКИ .....	51

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

МБЧ – мікробіологічна чистота

МКЯ – методи контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАМН – Національна академія медичних наук

НТД – нормативно-технічна документація

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

## ВСТУП

**Актуальність теми.** 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.

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 160000 випадків зараження ВІЛ інфекцією.

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 витoku 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.

Другим чинником модернізації карпульних шприців став напрям у бік створення разових систем. У цьому напрямі помітний внесок належить фірмам «Septodont» та «AERS».

**Мета дослідження.** Метою роботи є вивчення впливу допоміжних речовин та параметрів технологічного процесу на стабільність розчину артикаїну для карпульного ін'єктора для місцевої анестезії.

**Завдання дослідження.** Для реалізації даної мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. Провести аналіз та узагальнити літературні дані щодо історії створення та застосування шприців у медичній практиці, зокрема й для місцевої анестезії;
2. Розглянути асортимент, переваги та недоліки карпульних ін'єкторів, які існують на фармацевтичному ринку;
3. Обрати оптимальний склад допоміжних речовин для розчину артикаїну для карпульного ін'єктора та обґрунтувати його;
4. Дослідити параметри для технологічного процесу, що впливають на якість розчину артикаїну гідрохлориду.

**Об'єкт дослідження.** Об'єктом дослідження є лікарська субстанція артикаїну гідрохлориду – анестетик амідного типу, що відноситься до групи тіофенів.

**Предмет дослідження.** Вивчення впливу допоміжних речовин на стабільність розчину артикаїну для карпульного ін'єктора 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, кількісне визначення артикаїну гідрохлориду, кількісне визначення епінефрину, кількісне визначення натрію метабісульфіту), мікробіологічні (стерильність).

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати проведених досліджень були обговорені на: VII Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.)

Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Кужілко Д.В., Галицька Я.В., Тертишний О.Є. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII

Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – 380 с.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота викладена на 44 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 5 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел містить 30 найменувань.



## РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Історія винаходу шприца

Винаходу шприца світ зобов'язаний великому французькому вченому Блезу Паскалю, який в 1647 році зробив відразу два найважливіших винаходи - гідравлічний прес і шприц, проте останній широкого застосування не знайшов. Шприц в тому вигляді, в якому ми знаємо його зараз, був винайдений лише в 1853 році Чарльзом Габріелем Правазом (Charles Gabriel Pravaz) і Олександром Вудом (Alexander Wood) незалежно один від одного.

Перші шприци виготовлялися з каучукового циліндра, всередину якого поміщався добре підігнаний поршень зі шкіри та азбесту з випираючі назовні металевим штирем. З протилежного боку циліндра закріплювалася порожниста голка. Так як циліндр був непрозорим, насічки для дозування ліків робилися не на ньому, а на металевому штирі поршня.

Близький до сучасного універсальний шприц Праваза застосовувався у медичній практиці майже до середини ХХ століття і був шприц з циліндром з скла і іншими частинами з хромованого металу.

Найважливішим досягненням початкового періоду застосування місцевої анестезії є розробка функціонального дентального шприца Блейхштайнером і Фішером (Lichtsteiner A., Fischer G., 1906) (рис.1.1).[1-3]



Рисунок 1.1 Зуболікарські шприци для місцевої анестезії: а) шприц Блейхштайнера; б) шприц Фішера

Найбільшого поширення в цій сфері медицини мали шприци типу «Рекорд» - циліндр з термостійкого скла, а інші деталі металеві (рис. 1.2, а, б) Голки на шприц не нагвинчуються, а утримуються за рахунок фракційності і конусності з'єднання, що збільшує ризик зісковзування їх під час введення розчину або промивання .[14]

В кінці 50-х років XIX століття Люер (Luer) в Парижі описав гвинтове з'єднання голки зі шприцом, а потім замінив його конусоподібною канюлею на кінці шприца. Саме це з'єднання між шприцом і голкою використовується в наші дні. Він також ліквідував гвинтовий хід поршня і додав градування на корпусі. Шприц Люера складається цілком зі скла (рис. 1.2, в).

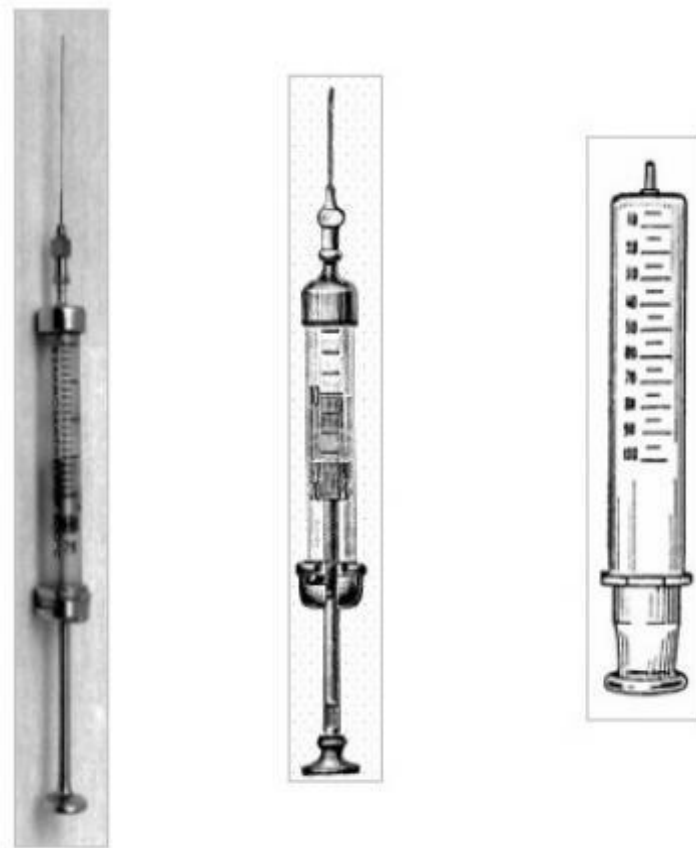


Рисунок 1.2 Медичні шприци: а - «Рекорд»; б - «Рекорд» ( по С.А. Рабиновичу, 2000); в - «Люер»

Головним недоліком шприців зі скла є те, що вони швидко б'ються. Тому стали випускати шприци з термостійкої пластмаси. Перші спроби випускати пластмасові шприци одноразового використання, стерилізовані фабричним шляхом, були зроблені в США в 40-і роки. У 1949-1950 Артур Сміт отримав патенти США на одноразові шприци.

Перші одноразові шприци масово стали проводитися компанією «Becton, Dickinson and Company» в 1954 році. Ці шприци виготовлялися зі скла.

У 1956 Колін Мурдок (Colin Murdoch), фармацевт з Нової Зеландії винайшов і запатентував пластиковий одноразовий шприц.

В даний час багато винахідників працюють над реалізацією ідеї дійсно одноразових шприців - тобто таких, які було б просто фізично неможливо використовувати двічі. Це завдання обумовлена боротьбою з поширенням ВІЛ та інших інфекцій. Деякі винахідники вже досягли певних успіхів і

навіть отримали на них патенти, проте дійсно надійне і економічне рішення цієї задачі відсутня [10-15].

Застосування одноразових загально медичних шприців в стоматології важко в силу ряду причин:

### *1. Аспіраційна проба*

Аспірація - всмоктування середовища, в якій розташовується кінчик голки. Використовується для того, щоб по відсутності появи крові в розчині упевнитися, що кінчик голки не всередині кровоносної судини. Це необхідно для того, щоб запобігти введенню в кровоносне русло висококонцентрованих речовин, які використовуються в сучасній технології місцевого знеболення. Системні ускладнення, викликані внутрішньосудинним введенням анестетика, можуть становити небезпеку для життя пацієнта. Тому аспіраційну пробу слід проводити завжди для уникнення небажаних ускладнень.

Найбільш простим способом здійснення аспірації є зворотний рух поршня, яке і створює негативний тиск в розчині. Звичайні шприци не мають конструктивних пристосувань для аспірації, тому при їх використанні доводиться однією рукою тримати шприц, а інший - відтягувати назад поршень. Крім незручності в роботі така техніка створює додаткову небезпеку виникнення ускладнень. Неминучі мікроруку рук відносно один одного приведуть до тремтіння гострого кінчика голки і розриву їм тканин.

### *2. Надмірне введення вазоконстрикторів або помилкових розчинів*

Незважаючи на низьку системну токсичність місцевих анестетиків, повністю уникнути побічних ефектів не вдається. Системні побічні ефекти, як правило, пов'язані з одним з компонентів в складі місцевого анестетика. Як проявів реакції можна назвати інтоксикацію, як результат відносної або абсолютної передозування, реакцію підвищеної чутливості, або ж взаємодія з іншими препаратами.

Протимікробні засоби, що застосовуються в стоматології, мають відносно високий терапевтичний індекс, концентрація анестетика в сироватці крові після введення терапевтичної дози значно нижче порога токсичності.

Введення надмірної дози анестетика призводить до підвищення концентрації анестетика і вазоконстриктора в крові. У зв'язку з цим можуть розвиватися психогенні реакції, які, в окремих випадках дуже важко відрізнити від справжньої інтоксикації, спровокованої місцевим анестетиком. Системні побічні ефекти при застосуванні місцевих анестетиків проявляються з боку ЦНС і ССС.

### *3. Діаметр ін'єкційної голки*

У загально медичних шприцах діаметр ін'єкційної голки 0.6-0.8 мм., Що неприпустимо в стоматології, так як викликає ряд ускладнень після проведення процедури ін'єкції. Наприклад, травма слизової оболонки порожнини рота; травма нервових стовбурів; надмірний больовий ефект; гематоми; запалення.

Для порівняння, діаметр голки, яка застосовується в сучасній стоматології 0.3-0.4 мм.

### *4. Порушення стерильності на етапі набору лікарського препарату з ампули*

Набір лікарського препарату з ампули має певну послідовність:

1. обробка ампули;
2. попередній набір вазоконстриктора в одноразовий шприц;
3. розтин ампули;
4. набір лікарського препарату;

### *5. Зміна голки після набору*

Кожен з етапів може нести порушення стерильності і, як наслідок, різні ускладнення.

Ключовим питанням ефективного і безпечного застосування місцевого знеболювання в стоматології є використання карпульної технології, сучасних місцевих анестезуючих препаратів (що містять необхідну кількість вазоконстрикторів), відповідних ін'єкторів і одноразових голок [16-21].

Розробка карпульної технології - це революційної досягнення сучасної стоматології.

Карпульна технологія складається з наступних основних компонентів:

- стандартизації лікарських форм місцевоанестезуючих препаратів;
- виробництва в заводських умовах препаратів у вигляді, готовому до використання, який включає як стандартизований розчин, так і стандартизовану упаковку;
- техніки ін'єкції препаратів із застосуванням спеціальних інструментів (шприців, голок) і порядку їх використання.

Вперше карпули (картриджі) були створені ще в 1917 р під час I світової війни американським військовим хірургом Харвея Куком (Harvey S. Cook), який винайшов циліндричні ампули - прообраз сучасних карпул. Карпула представляла собою скляну циліндричну трубку, закривається з одного боку гумовим поршнем (пробкою), а з іншого - гумовою мембраною, проколюють голкою під час ін'єкції (рис. 1.3).



Рисунок 1.3 Складові елементи карпул: 1 - алюмінієвий ковпачок, 2 - еластична мембрана, 3 - скляна ампула, 4 - еластичний поршень-пробка.

Іншим досягненням є розробка Н.С. Cook в 1921 році карпульного шприца (рис. 1.4) для знеболювання зубів, який заряджається циліндричної ампулою (карпула) з розчином місцевого анестетика, з двома гумовими пробками на кінцях (діафрагма і поршень). Ця герметична і економічна система забезпечує високий рівень асептики, попереджає можливість підміни розчинів лікарських засобів.

Конструкція цього шприца була вдосконалена в 1957 році додаванням аспіраційного плунжера для визначення попадання голки в кровоносні

судини, щоб запобігти внутрішньосудинну ін'єкцію. У той час налагодити серійне виробництво карпульних шприців і карпул не вдалося через складність конструкції (Шугайло І А.).

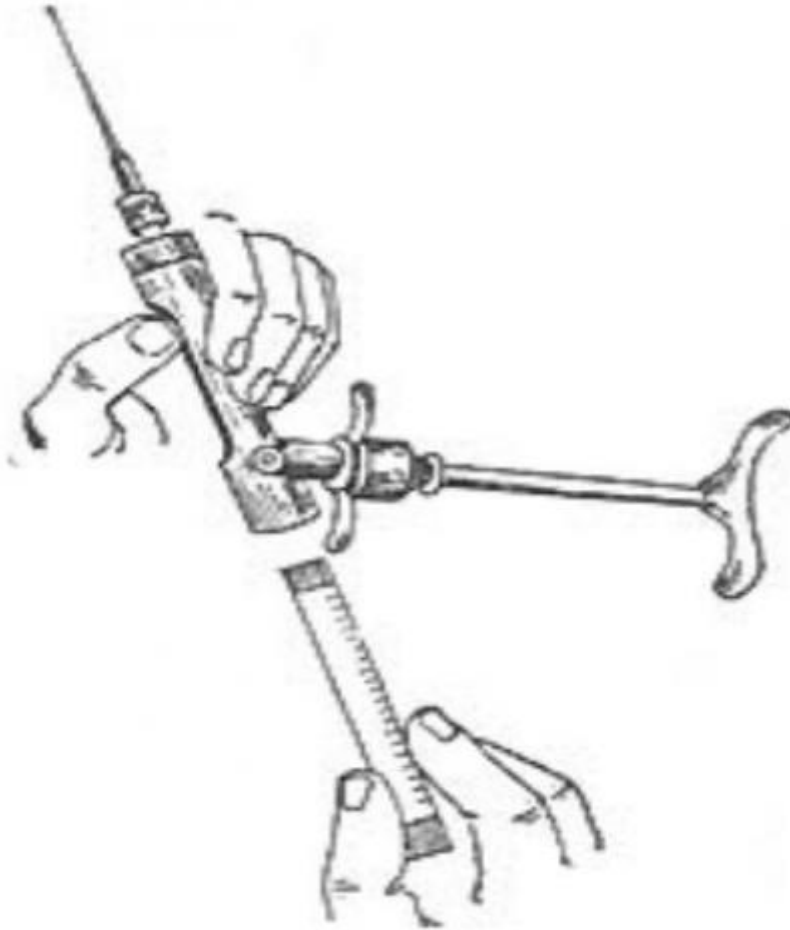


Рисунок 1.4 Карпульний шприц Н.С. Cook

Обсяг карпул в 1,8 мл в 1947 р довільно вибрала фірма "Bayer", і він став стандартом. У Великобританії, Австралії та деяких країнах Азії виробляються карпули об'ємом 2,2 мл. Головним достоїнством стоматологічної картриджної системи є швидка (менше хвилини) підготовка до ін'єкції і гарантована виробником стерилізація тих елементів (голки і картриджі), які контактують з субепітеліального тканинами (Петрикас А.Ж., 1997).

Одним з недоліків класичної картриджної системи була неможливість аспірації - зворотного відтягування поршня, щоб виключити випадкове потрапляння голки в просвіт судини. Для суміщення поршня-пробки

картриджа зі штоком (штовхачем) шприца були запропоновані гвинтове з'єднання (Novcol Company, 1947) і гарпун (Cook-Weite Laboratories, 1957), які вимагали конструктивних змін як самого картриджа, так і шприца. Остання фірма в 1959 р розробила до цього шприцу разові стерильні голки (Jastak J.T., Yagiela J.A., 1981)

Винахід безголковий ін'єкторів М. Локхард в 1940 році дало можливість забезпечувати в стислі терміни проведення великої кількості ін'єкцій в умовах стерильності, що потрібно в епідеміологічної та військово-медичній практиці.

В практику вітчизняної стоматології безголкові ін'єктори для місцевої анестезії були введені в 1973 році, але в амбулаторній стоматології вони себе не виправдали через складні конструктивних параметрів: великі розміри, складні пристрої, що вимагають чітких знань правил експлуатації, великий тиск (до 300 атм.) і висока швидкість найтоншої струменя речовини, що забезпечує проникнення її в тканини, виробляючи при цьому мікророзриви структур. Все це робить ін'єктор джерелом підвищеної небезпеки як для пацієнта, так і для медичного персоналу.

Незважаючи на впровадження в клінічну практику і економічну ефективність, безголкові ін'єктори розроблених конструкцій не вирішували проблеми "шприцевого" гепатиту і не відповідали сучасним епідеміологічним вимогам. У 1989 р застосування безголковий ін'єкторів в нашій країні було повсюдно припинено "в цілях забезпечення безпеки від кров'яних інфекцій" на підставі Листа МОЗ СРСР № 06-14 / 28-14 від 24 липня 1989 року "Про застосування інактивованих грипозних вакцин". Відбулося повернення до шприцевої вакцинації і анестезії.

За кордоном в загально медичній практиці набули широкого поширення шприци одноразового використання з полімерних матеріалів. В основному використовувалися дві групи конструкцій. До першої відносилися шприци з еластичним ущільненням, виконаним із силіконової гуми (фірми "Sherwood", США; "Becton Dickinson", Франція та ін.).



## 1.2 Карпульні ін'єктори сьогодення

Для проведення місцевої ін'єкційної анестезії в стоматологічній практиці раніше широко використовували багаторазові шприці типу "Рекорд". Натепер ці шприци в амбулаторній стоматологічній практиці не використовуються. Одноразові шприци типу "Луер", які ще використовуються нині в державних стоматологічних установах України, мають перевагу перед багаторазовими шприцами, тому що вони стерилізуються на виробництві. Але і вони малоприсадибні для роботи в порожнині рота, тканини якої дуже васкуляризовані, що часто призводить до таких ускладнень як поранення судин та виникнення гематом. Крім того, ці шприци не можуть бути використані за таких сучасних методик місцевих анестезій як інтралігаментарна, ендопульпарна та спонгіозна. Недоліки шприців типу "Рекорд" і "Луер" усунув шприц типу "Карпула". Циліндричні ампули - прообраз сучасних карпул - винайшов ще в 1917 році під час першої світової війни американський військовий хірург Харвей Кук. У 1921 році в його лабораторії був розроблений перший металевий карпульний шприц, який у 1957 році пройшов серйозну модернізацію - установку аспіраційного плунжера. Ці шприци широко використовуються в багатьох країнах тривалий час. Карпула забезпечує тривале зберігання, стерильність, точне дозування анестетика та вазоконстриктора, зручна при аспіраційній пробі.

Карпула – це циліндрична одноразова скляна чи пластикова ампула з розчином знеболювального препарату (рис. 1.5). Один кінець карпули герметично закритий алюмінієвим ковпачком із гумовою мембраною, другий - рухомою гумовою пробкою-поршнем із бромобутилу. Об'єм карпули – 1,7-1,8 мл - був запропонований біля 50 років тому і став міжнародним стандартом. У Великій Британії, Австралії та деяких країнах Азії використовують також карпули об'ємом 2,0-2,2 мл.



Рисунок 1.5 Зовнішній вигляд карпули

Голка для карпульного шприца становить собою пустотілу трубку з двома робочими кінцями. Зберігається голка в захисному пластмасовому футлярі. На відстані 1/3 довжини голки розміщений пластмасовий або алюмінієвий конус із різьбою, який ділить голку на дві частини - довгу і коротку. Довга частина використовується для введення місцевого анестетика в м'які тканини ділянки, що знеболюється, коротка - в гумову мембрану капсули [22-27].

Голки провідних фірм світу мають на своєму кінчику не загальноприйнятий зріз під кутом 45 градусів, а зрізи з кутами: 10 градусів (довгий), 20 градусів (середній), 30 градусів (короткий), 70 градусів (дуже короткий). Є також голки зі складним "трійчастим" зрізом. Останні володіють високою маневреною здатністю, легко проколюють м'які тканини з мінімальною болючістю і травматичністю. На деяких голках («Pointject», Японія) на поверхні конуса голки зроблена маркіровка (червона крапка) з боку зрізу, яка дозволяє легко орієнтуватись при введенні голки під час ін'єкції. Деякі фірми покривають металеву частину голок силіконом, що перешкоджає утворенню на поверхні голки сполук міді під час забору анестетика з ампули.

За довжиною робочого кінця розрізняють голки: довгі – 29-55 мм, короткі - 16-25 мм і дуже короткі – 8-12 мм. Товщина голки позначається калібром. В українських лікарів-стоматологів часто виникають труднощі при роботі з голками, які маркіровані американською системою вимірювання. У табл. 1 показана порівняльна характеристика довжини і діаметра голок у європейській і американській системах.

Крім того, що голки американського стандарту мають свою систему маркування довжини і діаметра, вони також мають і другий діаметр конуса, що не дозволяє їх використовувати в карпульних шприцах європейського стандарту і потребує для цього спеціального перехідника. Серед кращих фірм за якістю виготовлення ін'єкційних голок потрібно виділити «SEPTOJECT» («SEPTODONT», Франція), «CARPULE» («BAYER», Німеччина), «POINTJECT» («NIPRO», Японія) та інші. Донедавна найпоширенішими були карпульні шприци, виготовлені з мідного сплаву і покриті хромом (рис.1.6 а). Випускаються також карпульні шприци з пластмаси (рис.1.6 в).

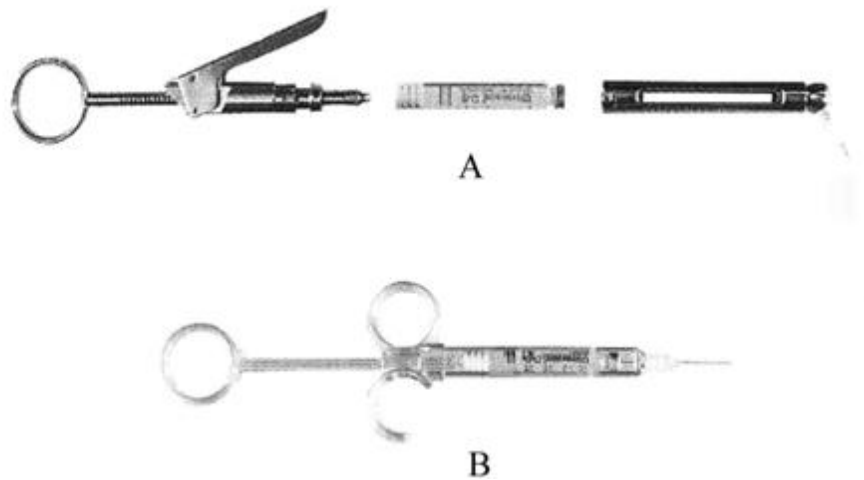


Рисунок 1.6 Карпульні ін'єктори, виготовлені з різних матеріалів (а-залізний; в-пластмасовий)

За функціональними можливостям карпульні ін'єктори випускаються двох типів: для пародонтальної місцевої анестезії (спонгіозної та інтралігаментарної) (рис. 1.7 а, с) та для традиційних методів знеболювання (рис.1.7 в).

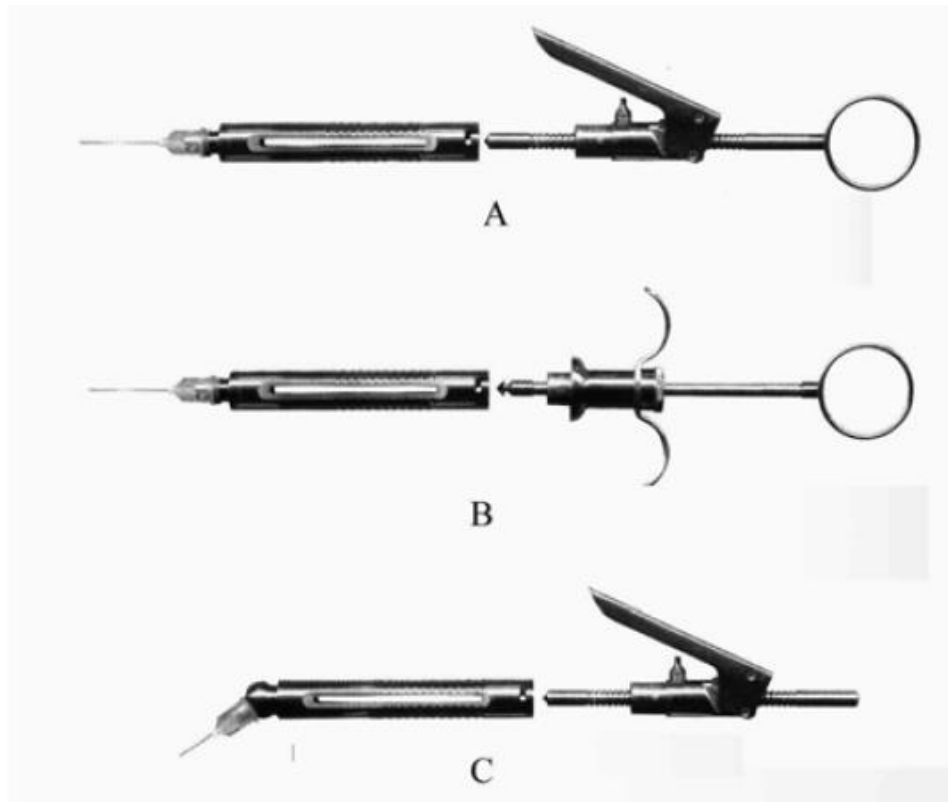


Рисунок 1.7 Різновиди карпульних ін'єкторів за функціональними можливостями: а, с - для пародонтальних, в - для традиційних анестезій

Серед великої кількості конструкцій карпульного шприца є кілька типів за методикою зарядження в нього карпули: пружинного типу, який дозволяє розмістити карпулу в ін'єктор збоку у віконце, після відтягування штока поршня, який під дією пружини повертається на своє місце і затискає карпулу (рис. 1.8); блокоподібного типу - через задню частину корпусу. Блокоподібний фіксатор дозволяє ввести карпулу на своє місце після відведення під кутом задньої частини шприца, яку необхідно потім повернути в початкове положення (рис. 1.9).

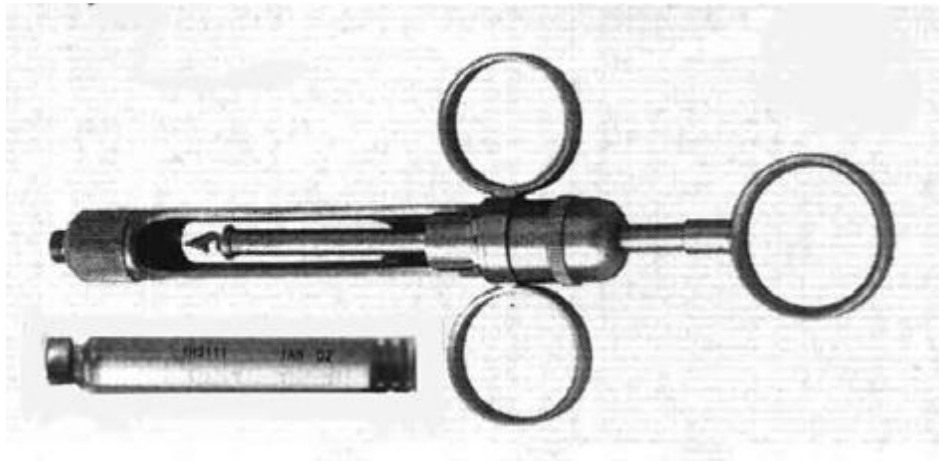


Рисунок 1.8 Карпульний ін'єктор пружинного типу



Рисунок 1.9 Карпульний ін'єктор блокоподібного типу

Наступна особливість полягає в облаштуванні адаптера для приєднання голки. У більшості шприців адаптер має таку конструкцію, при якій голка приєднана з шприцем по одній осі.

Технологія виробництва включала додаткові операції виготовлення силіконових гумових ущільнень, що підвищувало надійність конструкції в роботі. До другої групи належали шприци з еластичними циліндрами і жорсткими штоками (фірма "Braun", ФРН). Ці шприци були менш надійні в роботі через часткового перетікання рідини між поршнем і циліндром.

У нашій країні в 60-ті роки робилися спроби розробити шприци з полімерних матеріалів, але з різних причин вони були невдалими.

Незважаючи на це, роботи над шприцями одноразового використання з полімерного матеріалу тривали, тому що переваги цих шприців були очевидні і полягали не тільки в технології їх виготовлення, а й в значному зниженні проблеми "шприцевого" шляху передачі вірусного гепатиту В та інших інфекцій.

У 2010 році компанія «Аерс-МЕД» розробила і запатентувала «Комплект для ін'єкцій одноразового застосування Аерс». Позитивні фактори практичного застосування в клінічній стоматології «Комплекта для ін'єкцій одноразового застосування Аерс», одним з яких є наявність системи захисту від випадкового травмування інфікованою голкою лікаря, медичного персоналу, а так само одноразовість застосування.[14]

#### *Високий ступінь стерильності ін'єкційного пристрою*

На відміну від інших карпульних шприців, ін'єктор «Аерс» є одноразовим і не потребує стерилізації та обробці антисептичними розчинами.

#### *Виключається можливість повторного застосування ін'єктора*

Захисний ковпачок має блокатор зворотного ходу ковпачка, що не дозволяє повторно використовувати шприц, після проведення ін'єкції і повноцінного висунення захисного ковпачка.

#### *Скорочується час проведення ін'єкції*

Так як карпула з анестетиком заздалегідь встановлена в одноразовий ін'єктор «Аерс» і після відкриття упаковки шприц готовий до вживання.

#### *Діаметр голки не перевищує 0,3 - 0,4 мм*

Знижується ступінь больових відчуттів при проведенні ін'єкції, а так само виключається додаткове травмування слизової оболонки, знижується ризик появи постін'єкційні гематом, травм нервових стовбурів і ін.

#### *Психологічний комфорт пацієнта*

Сучасні пацієнти стають більш вимогливими до обслуговування, ретельніше вибирають стоматологічну клініку, і чим більше Ви будете піклуватися про безпеку ваших пацієнтів, тим більша ймовірність того, що

вони віддадуть перевагу саме Вашій клініці. До того ж одноразовий інструментарій сьогодні - це найважливіша конкурентна перевага.

Компанія «Saniswiss» розробила компактний, легкий електронний карпульний шприц «Saniject» рис. 1.10, який застосовується для всіх видів місцевої анестезії. Дія шприца «Saniject» заснована на забезпеченні «керованого», дозованого вступу анестетика в тканини залежно від їх поглинальної здатності. При цьому деякі пластикові частини шприца виступають у ролі амортизатора, уповільнюючи швидкість подання анестетика. Завдяки такому підходу на м'які тканини в процесі ін'єкції не відбувається ніякого тиску, що робить процедуру практично неболючою. Шприц має зігнуту форму - для легшого доступу в порожнину рота, легко збирається за кілька секунд. Автоматичне дозування та просте натиснення червоного важеля - і самодозуючий механізм уводить 0,06 мл анестезуючого засобу без тиску. Чутні "кляцання" сигналізують лікареві про початок і завершення ін'єкції анестетика. [13]



Рисунок 1.10 Карпульний шприц, SaniJect/автоматичне дозування

Подібні функціональні можливості мають карпульні шприци з комп'ютерним управлінням швидкості введення знеболювального розчину «Quick Sleeper» (Франція) і «Anaject» (Японія) (рис. 1.11) для проведення внутрішньокісткової та інтралігаментарної анестезій.



Рисунок 1.11 Карпульні шприци з комп'ютерним управлінням швидкості введення знеболювального розчину для внутрішньокісткової анестезії «Quick Sleeper» (Франція) та «Anaеject» (Японія)

У 2006 р. компанія «Milestone Scientific Inc.» (США) представила друге покоління ін'єкційної системи для місцевого знеболювання [23-28] в ділянці одного зуба - STA (Single Tooth Anesthesia) (рис.1.12).





Рисунок 1.12 Система STA за допомогою технології динамічного контролю за тиском дозволяє постійно контролювати процедуру карпульної 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 витoku 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. В Україні комп'ютерні шприци досі широко не використовуються через свою високу ринкову вартість. Другим моментом модернізації карпульних шприців став напрям у бік створення разових систем. У цьому напрямі помітний внесок належить фірмам «Septodont» та «AERS» (рис. 1.13). 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 унеможливорює повторне застосування ін'єктора. Конструкція ін'єктора дозволяє проводити аспіраційну пробу-тест.[21,22,28]

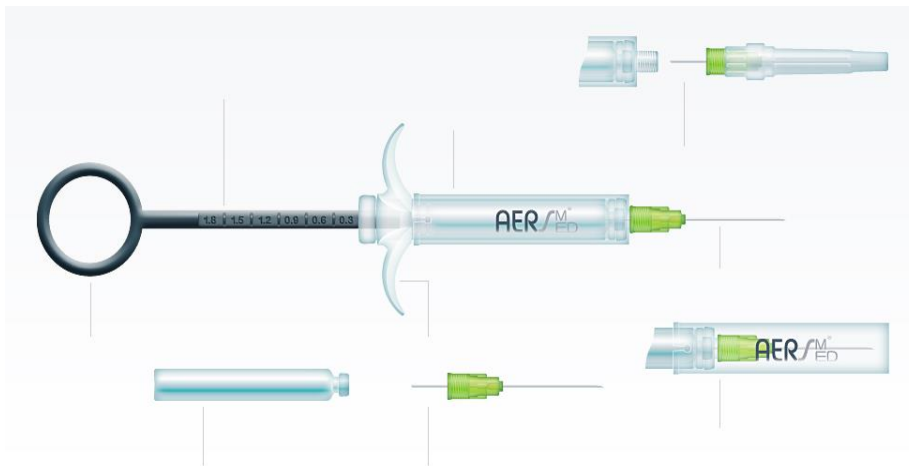


Рисунок 1.13 Одноразовий пластмасовий карпульний ін'єктор фірми «AERS»

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

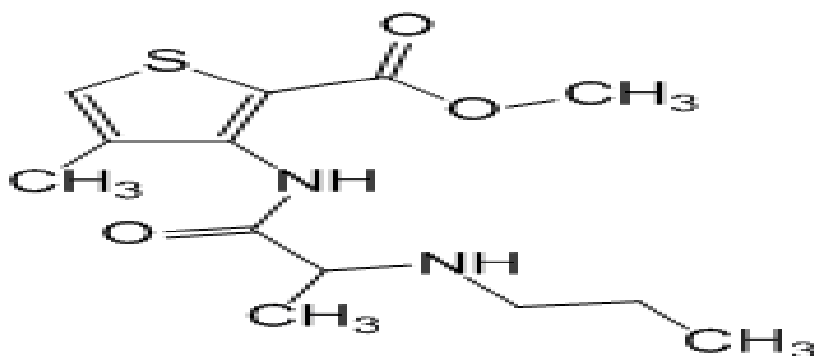
1. Узагальнено дані літератури щодо історії створення та застосування шприців у медичній практиці, зокрема й для місцевої анестезії.
2. Ключовим питанням ефективного і безпечного застосування місцевого знеболювання в стоматології є використання карпульної технології. Розробка карпульної технології - це інноваційне досягнення сучасної стоматології.
3. Розглянуто асортимент, переваги та недоліки карпульних ін'єкторів, які існують на фармацевтичному ринку.

## РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1 Характеристика основної речовини

У складі препарату діюча речовина – артикаїну гідрохлорид. Артикаїну гідрохлорид (синонім - ультракаїн) є білим або майже білий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді і спирті. Прозорий. рН розчину – від 4,2 до 5,2. Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 100 мікроорганізмів в 1г.

Структурна формула:



Хімічна назва: Метил 4-метил-3-((2rs)-2-(пропіламіно)пропаніол) аміно)тиофен-2-карбоксилат гідрохлорид.

Молекулярна формула :C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S;

Молекулярная маса: 320,8.

### 2.2 Характеристика допоміжних речовин

До складу препарату входять наступні допоміжні речовини:

- натрію метабісульфіт
- гліцин (амінооцтова кислота)
- натрію хлорид

Натрію метабісульфіт входить до складу лікарської форми як хімічний стабілізатор катехоламінів (антиоксиданту).

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинені у воді, мало розчинні в 96% спирті. Кількісне визначення – не менше 95,0 % і не більше 100,5%. Мікробіологічна чистота- загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 10<sup>2</sup> мікроорганізмів (бактерій сумарно) в 1 г. Не допускається наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г.

Гліцин входить до складу лікарської форми як стабілізатор.

Є кристалічним порошком білого кольору. Легко розчинений у воді очищеній, дуже мало розчинений в 96% спирті. Втрата в масі при висушуванні – не більше 0,5%. Сульфатна зола – не більше 0,1 %. Кількісне визначення ( у перерахунку на суху речовину ) - не менше 98,5% і не більше 101,0

Є кристалічним порошком білого кольору, безбарвними кристалами або білими крупинками.

Як розчинник в склад входить вода для ін'єкцій «in bulk». Основні контрольовані показники: опис: рН; сухий залишок; відновлюючі; діоксид вуглецю; аміак; сульфати; кальцій; залізо; важкі метали; мікробіологічна чистота . У 1 мл води допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів, у тому числі і грибів. Не допускається наявність бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Пірогенність – повинна бути апірогенною.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

Наведено об'єкти дослідження. Представлено основні властивості діючих речовин, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві парентеральних лікарських засобів.

## РОЗДІЛ 3 КЛАСИФІКАЦІЯ МІСЦЕВОЇ АНЕСТЕЗІЇ. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕСТЕТИКІВ. ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ КАРПУЛЬНОГО ІН'ЄКТОРА

### 3.1 Характеристика анестетиків

**Місцева анестезія** - основний засіб знеболення на амбулаторному стоматологічному прийомі.

Анестетики - це речовини, що пригнічують збудливість рецепторів і блокують проведення імпульсу по нервових волокнах.

Для інфільтраційної і провідникової анестезії, використовуються різні види анестетиків. Місцеві анестетики діляться за хімічною структурою на дві групи - складні ефіри та аміди. Складні ефіри: новокаїн, анестезин, дикаїн. Аміди: лідокаїн (ксикаїн); тримекаїн (мезокаїн); мепівакаїн (карбокаїн); прилокаїн (цитонест); бупівакаїн (маркаїн); етідокаїн; артикаїн (ультракаїн, септанест, убистезин, артикаїн).

Вимоги до анестетиків: не дратувати тканини, не розширювати судини, повільно всмоктуватися, мати стійкість до стерилізації, володіти достатньою силою, тривалістю впливу та малої токсичністю [1-3, 9-13].

Механізм дії: анестетик, діючи на рецептори, знижує проникність натрієвих каналів, в результаті чого порушується входження іонів натрію в клітину, порушується генерація потенціалу дії і не проводиться чутливість.

Для пролонгування дії місцевих анестетиків до них додають вазоконстриктори (адреналіну гідрохлорид). Катехоламіни у хворих, обтяжених захворюваннями серцево-судинної системи, створюють небезпеку в провокації нападу цього захворювання. Однак виключення адреналіну буде вести до неефективності знеболювання і викиду ендогенного адреналіну в кількостях, що перевищують його вміст в анестезуючих розчині. Послідовно відключаються больова, смакова, температурна, а потім тактильна види чутливості. Це пов'язано з тим, що больові рецептори розташовані близько до

поверхні нервових закінчень, а нервові волокна, які проводять больову чутливість, володіють малим діаметром. Молекули анестетиків - слабкі основи - складаються з трьох частин:

- ліпофільний полюс (ароматична група);
- гідрофільний полюс (аміно-група);
- проміжна ланка між ефірними або амідних сполуками (з іншими молекулами).

Ефірні з'єднання нестійкі. Швидко руйнуються в плазмі, малотоксичні. Амідні з'єднання - більш стійкі, краще переносять зниження рН, що виникає при запаленні, мають більш високу ступінь проникнення в тканини і забезпечують більш ефективно знеболення.

На сьогодні існує безліч класифікацій місцевих анестетиків, розглянемо деякі з них (рис. 3.1, рис. 3.2):

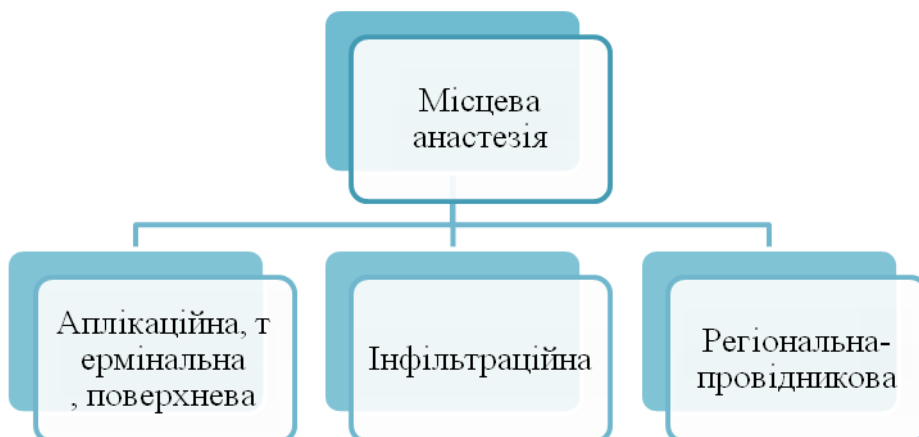
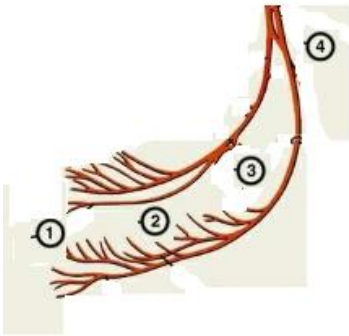


Рисунок 3.1 Вітчизняна класифікація місцевої анестезії по А.А. Вишневському



- 1- місцева, аплікаційна
- 2- інфільтраційна
- 3- регіонарної
- 4- блокади нерва

Рисунок 3.2 Зарубіжна класифікація місцевої анестезії, які використовують в стоматології по С. R. Bennet; T. Jastak, J. A. Yagiela, D. Donaldson; S. F. Malamed.

Механізм діє місцевих анестетиків як речовин, які характеризуються пригніченням збудливості чутливих нервів та блокують імпульси по нервових волокнах, дуже складний. Тому до засобів, що характеризуються місцевоанестезуючої дією висуваються загальні вимоги, які наведені в табл. 3.1

Таблиця 3.1

Загальні вимоги до місцевоанестезуючих засобів

Повинні володіти великою широтою терапевтичної дії.
Повинні володіти достатньою силою і тривалістю дії
Мають бути розчинними (для парентерального введення)
Не повинні дратувати тканини в місці введення

Повинні володіти стійкістю до стерилізації
Повинні повільно всмоктуватися
Не повинні розширювати кровоносні судини
Повинні добре проникати через мембрани (для термінальної анестезії)
Не повинні руйнуватися у вогнищі запалення

Для проведення анестезії використовуються анестетики різні за активністю і тривалістю дії. Порівняльна характеристика анестетиків за токсичністю та анестезуючою активністю представлена на рис.3.3.

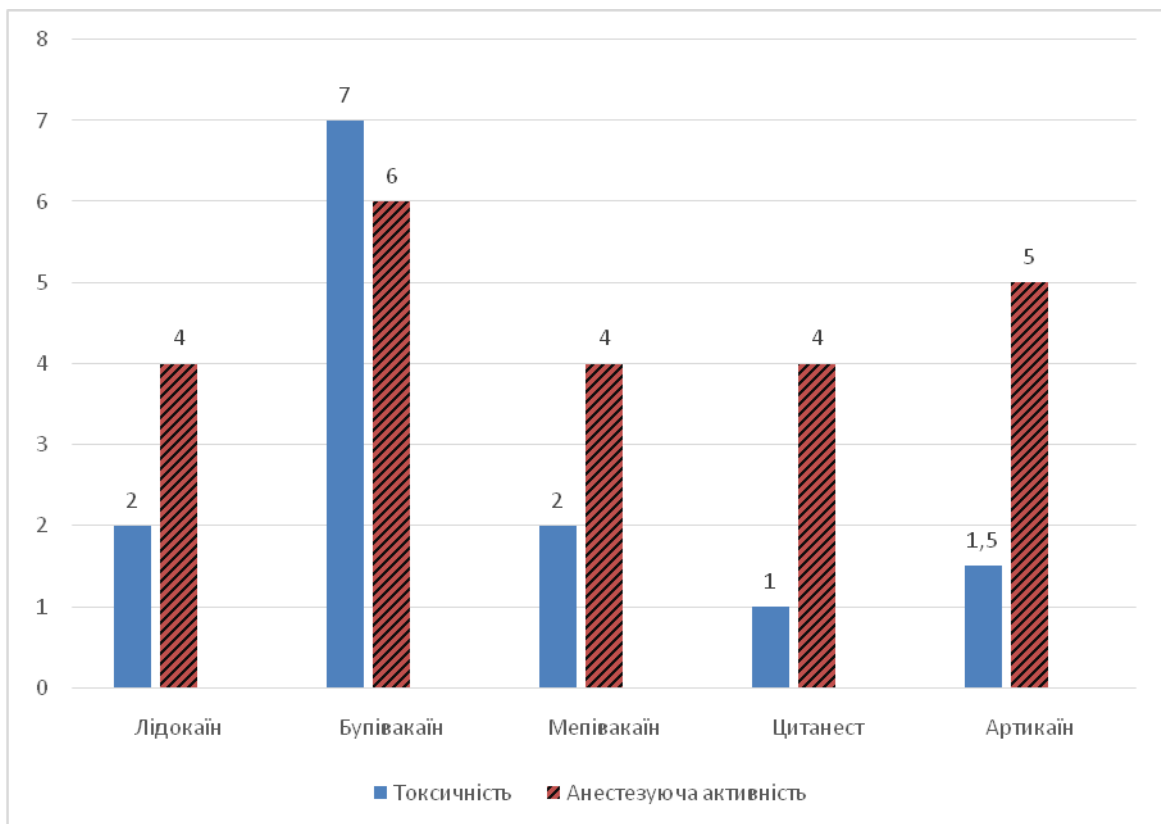


Рисунок 3.3 Порівняльна характеристика анестетиків за токсичністю та анестезуючою активністю



Терапевтична доза впливає на ефект анестезії. Характеристика максимально допустимих разових доз наведені на рис. 3.4.

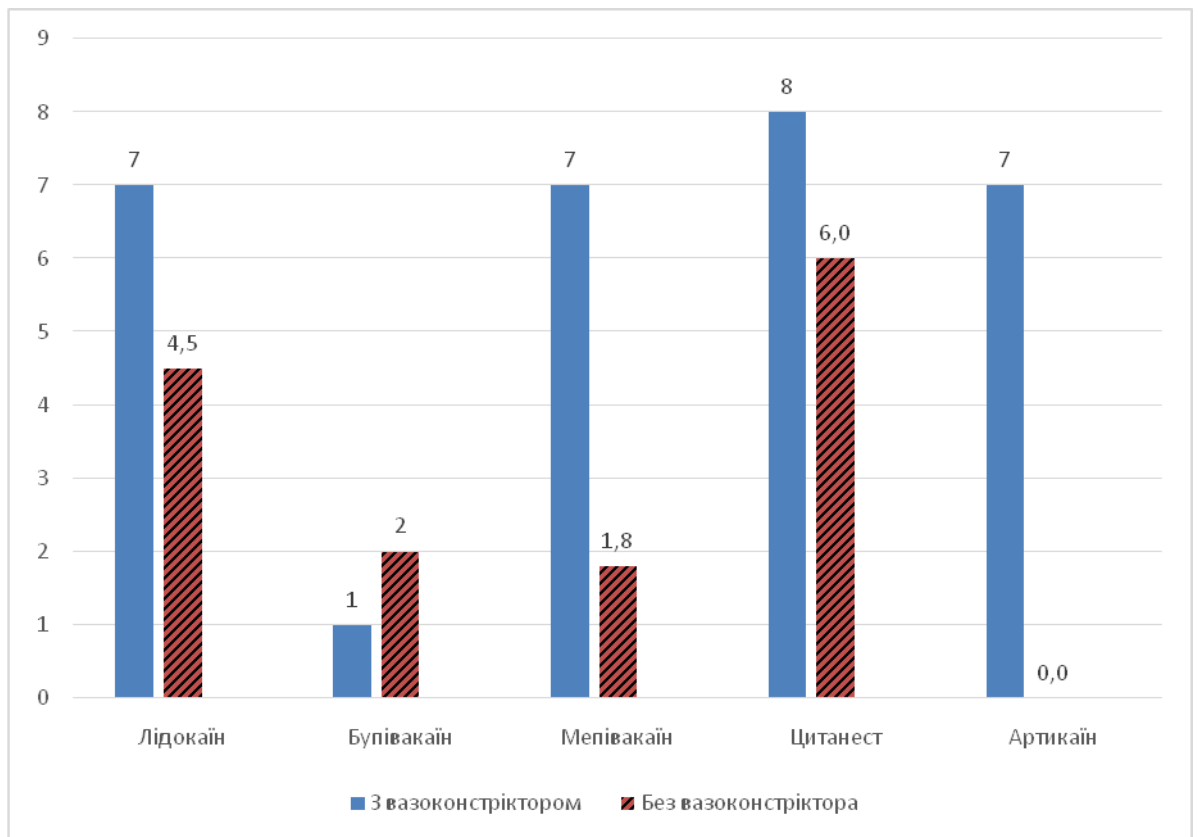


Рисунок 3.4 Максимально допустимі разові дози анестетиків

Дія анестетиків починається швидко та ефективно майже через 1-2 хв. Для ефективної роботи лікаря стоматолога потрібен певний проміжок часу, тому анестезія повинна бути тривалою [16, 20-24, 27, 28].

З цією метою до складу анестетиків додаються вазоконстриктори, які сповільнюють проходження анестетика в загальній циркуляції і забезпечують збереження активної концентрації тривалий час, іноді до 2 годин. Характеристика анестетиків за тривалістю дії наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

## Характеристика анестетиків за тривалістю дії

Назва анестетика	З вазоконстриктором	Без вазоконстриктора
Лідокаїн	120-130	30-60
Бупівакаїн	180-240	120-140
Мепівакаїн	120-360	45-90
Артикаїн	180	20

Представлені дані доводять, що артикаїн є найбільш ефективним та безпечним препаратом серед анестетиків.

### **3.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на стабільність розчину артикаїну для карпульного ін'єктора**

При розробці складу та технології розчинів для ін'єкцій крім діючої речовини (артикаїну) та вазоконстриктора використовується ізотонуючий компонент, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, а також в якості розчинника вода для ін'єкцій.

Тривалість дії артикаїну з вазоконстриктором триває іноді до 2 годин за рахунок уповільнення проходження артикаїну в загальній циркуляції. До складу місцевих анестетиків в якості вазоконстрикторів найчастіше додаються адреналін (епінефрин), норадреналін і корбадрін. За даними американської асоціації кардіологів в якості вазоконстриктора доцільно використовувати адреналін, який має безпосередній вплив на рецептори. Ефект зв'язування з білками артикаїну і включення до складу вазоконстриктора впливає на тривалість дії анестезії, яка також залежить від концентрації адреналіну. Комбінація місцевого анестетика артикаїну із судинозвужувальним засобом адреналіном приводить до пролонгації ефекту анестезії за рахунок сповільнення резорбції артикаїну з місця його введення в кровоносне русло.

Адреналін є нестабільною речовиною і в присутності кисню має здатність до швидкого окислення тому з метою додаткового захисту необхідно до складу додавати стабілізатори [19-25].

У фармацевтичній технології з метою попередження окисно-відновних процесів найчастіше застосовуються прямі антиоксиданти (натрію метабісульфіт, натрію сульфат, кислоту аскорбінову та ін.), які самі здатні до окислювання, ніж лікарські речовини, що потребують стабілізації, а також непрямі антиоксиданти (саліцилова кислота, трилон Б та інші).

Для визначення концентрації натрію метабісульфіту були виготовлені дослідно-промислові зразки препарату з різною концентрацією стабілізатора. Потім проводили хімічний аналіз на протязі 22 днів зберігання за такими показниками, як: кількісний вміст епінефрину (рис. 3.5), рН та супровідні домішки артикаїну.

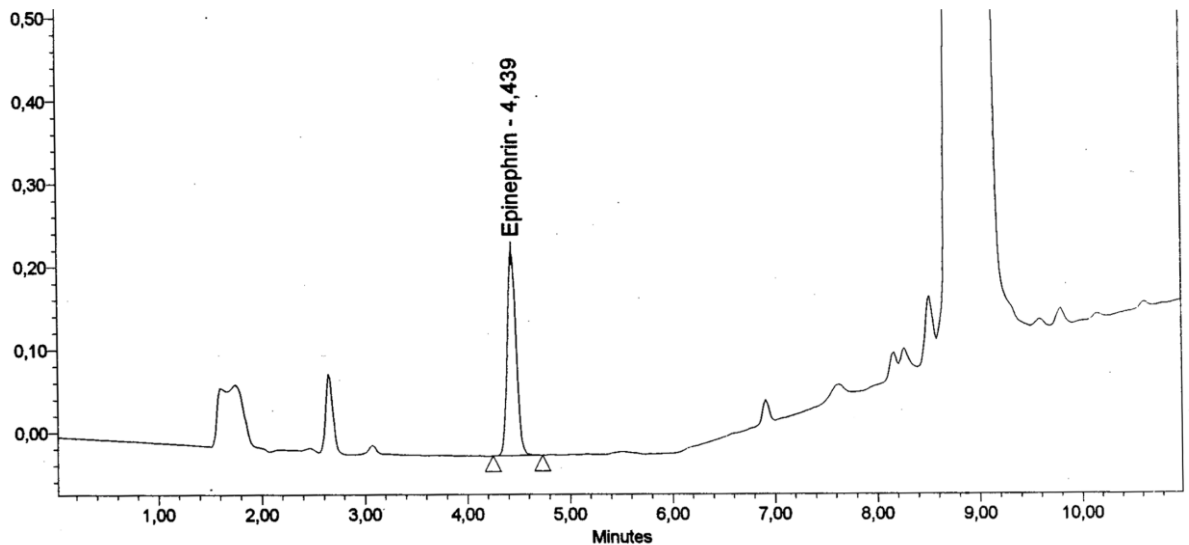


Рисунок 3.5 Хроматограма кількісного вмісту епінефрину в зразках.

Відомо, що кількість Na метабісульфіту близько до 2% небезпечна для пацієнтів з бронхіальною астмою, тому що вони мають підвищену чутливість до сірки.

Таблиця 3.3

## Визначення концентрації стабілізатора натрію метабісульфіту

Концентрація Na метабісульфіту	Кількісне визначення епінефрину	Супровідні домішки артикаїну г/х	pH розчину
Вимоги МКЯ	Від 4,8 до 7,2 мкг	Не більше 1,0%	Від 3,0 до 5,0
0,1%	$4,0 \pm 0,3$	Не відповідає (на верхній межі)	$2,8 \pm 0,1$
0,5%	$4,5 \pm 0,2$	Не відповідає (на верхній межі)	$3,0 \pm 0,1$
1,0%	$6,0 \pm 0,3$	Відповідає	$4,0 \pm 0,5$

Експериментальні дані, наведені в таблиці, показали, що концентрація 1% натрію метабісульфіту є безпечною, а препарат при зберіганні на протязі 22 днів при  $t 40^{\circ}\text{C}$  – стабільний.

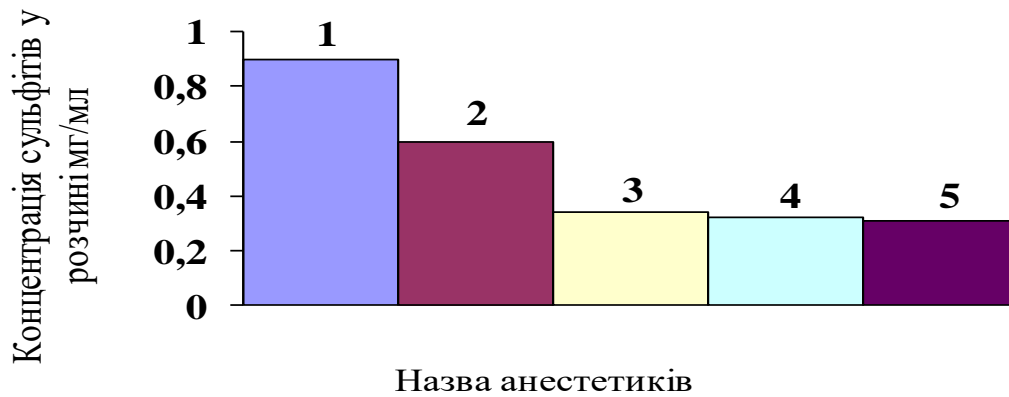


Рисунок 3.6 Концентрація сульфитів у розчині.

- 1 – Septanest,                      4 – Артикаїн – Здоров'я,  
 2 – Alphacain,                    5 – Ubistesin  
 3 – Ultrakain,

За даними відомо [20, 27-30], що сульфіти викликають алергію та бронхіальну астму. А побічна дія препарату залежить не тільки від концентрації артикаїну, а найбільший вплив має концентрація адреналіну та сульфитів. На рисунку наведена концентрація сульфитів у розчинах наступних препаратів: Septanest, Артикаїн – Здоров'я, Alphacain, Ubistesin, Ultrakain.

Подальші дослідження були присвячені вивченню стабільності препарату. Результати наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

## Дослідження стабільності препарату.

Умови збереження	Планові дослідження						
	2 нед	1 міс	2 міс	3 міс	6 міс	9 міс	1 рік
60 °С	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	-	-
40 °С	-	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	Б, Ф, Х
25 °С на сонячному світлі	Ф	Ф	-	-	-	-	-
25 °С у темряві	-	-	-	Ф	Ф	Ф	Ф
25 °С при розсіяному світлі	-	Ф	Ф	Ф, Х	Ф, Х	Ф, Х	Б, Ф, Х
5 °С у темряві	-	-	-	Ф	Ф	-	Ф

Умовні позначення: Ф – фізичні дослідження;

Х – хімічні дослідження;

Б – біологічні і фармакологічні.

Під час зберігання було встановлено, що відбувається процес окислення епінефрину за рахунок впливу важких металів.

За даним патентом ФРГ №1643325 (Hoechst AG, Німеччина) відомо, що для попередження впливу іонів важких металів, які прискорюють процес окислення епінефрину в розчині найчастіше застосовують комплекси (ЕДТА).

Для одержання стабільних розчинів важливо позбутися важких металів фільтрацією крізь шар вугілля активованого і натрієвої форми окисненої

целюлози, а також утворенням неактивних комплексів при максимальному координаційному числі металів або у вищому його валентному стані.

Для стабілізації легкоокиснюваних речовин використовують такі комплексонони: ЕДТА – кислоту етилендіамінтетраоцтову, трилон Б – динатрієву сіль кислоти етилендіамінтетраоцтової, тетацін-кальцій, кальцій-динатрієву сіль кислоти етилендіамінтетраоцтової, що добре розчинні у воді, термостійкі. Механізм стабілізаційної дії пов'язаний із переведення катіонів важких металів у комплексні, практично недисоціюючі сполуки, неактивні відносно гідропероксиду. Комплексонони – непрямі антиоксиданти. Тому для стабілізації розчинів застосовували комплексний метод стабілізації, шляхом введення декількох стабілізуючих речовин.

Вибір комбінації стабілізаторів визначається складом лікарського засобу, рН середовищем, режимом його застосування. Лише комплексний підхід і суворе дотримання вимог GMP до виробництва стерильної продукції сприятиме розв'язанню проблеми стабілізації лікарських препаратів.

Для вибору комбінації стабілізаторів нами були виготовлені в лабораторних умовах зразки, що містять наступні стабілізатори: аскорбінова кислота, трилон Б, цистеїн, та гліцин. Розчини готували в атмосфері азоту.

На підставі експериментальних досліджень було встановлено, що аскорбінова кислота не стійка в розчині і тому її застосування в якості стабілізатора було недоцільним. Трилон Б викликає деструкцію та некроз тканин (пародонтоз). Цистеїн – не використовували, тому що він був нестабільним у розчині у слабо-кислому середовищі. Тому ми обрали гліцин як стійку, безпечну, фізіологічну амінокислоту(альтернатива трилону Б).

Іони важких металів можуть потрапити з води для ін'єкцій, вихідної сировини, контакту розчину на всіх операціях технологічного готування. Для запобігання потрапляння іонів важких металів проводять ізоляцію розчину від контакту з металом устаткування і трубопроводом шляхом заміни на полімерні матеріали, а також шляхом додавання комплексононів до складу препарату [17-24].

Так як важкі метали навіть у незначних кількостях викликають окиснення епінефрину то додавання до розчину гліцину у кількості 8,0г (доклінічні дослідження) дозволяє проводити стабілізацію за рахунок зв'язування іонів важких металів з епінефрином.

Таким чином, запропоновано комбінацію стабілізаторів натрію метабісульфіту та гліцину, синергічна дія яких забезпечує стабільність розчину артикаїну гідрохлориду.

Важливим фактором для стійкості препарату є інактивуєча дія тепла і світла. Автоклавування препарату при температурі 120 °С протягом 8 хвилин викликає розпад епінефрину. Найбільш прийнятним для даного препарату режимом і способом стерилізації є фільтрація через мікропористі мембрани з розміром пір не менш 0,2 мкм. Виключення термічної стерилізації препарату привело до підвищення стабільності розчину в процесі тривалого збереження.

Для запобігання впливу вмісту в розчині кисню були використані такі технологічні прийоми як барботаж через розчин азоту, кип'ятіння води для ін'єкцій, розлив і укупорка розчину в середовищі інертного газу (азоту).

Крім вищеописаних деструктивних процесів препарат може піддаватися біологічним змінам під час готування і збереження через мікробну контамінацію. У зв'язку з цим технологія виробництва артикаїну в карпулах передбачає суворе дотримання правил асептики.

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

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

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

При розробці дослідно-промислових серій препарату встановлені параметри для технологічного процесу, що впливають на якість розчину артикаїну гідрохлориду. Результати наведені в табл. 3.5.

Табл.3.5

## Параметри технологічного процесу

Стадія технологічного процесу	Параметри технологічного процесу	Характеристика напівпродукту
Готування розчину	<ul style="list-style-type: none"> <li>- якість води для ін'єкцій</li> <li>- якість субстанцій та допоміжних речовин</li> <li>- режим розчинення компонентів (температура, час, порядок змішування)</li> <li>- об'єм завантаження і тривалість збереження на операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- кольоровість розчину</li> <li>- прозорість</li> <li>- кількісний вміст діючих речовин</li> <li>- рН середовища</li> </ul>
Фільтрація розчину, що стерилізує	<ul style="list-style-type: none"> <li>- підготовка фільтра до роботи;</li> <li>- контроль цілісності мембран;</li> <li>- герметичність і стерильність фільтра;</li> <li>- тиск і швидкість потоку рідини;</li> <li>- правильний вибір матеріалу фільтра.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- відсутність механічних включень;</li> <li>- зовнішній вигляд розчину;</li> <li>- стерильність і</li> <li>- апірогенність розчину.</li> </ul>
Підготовка первинного пакувального матеріалу:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- якість води для миття;</li> <li>- правильний вибір і контроль режиму миття і стерилізації матеріалів;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- чистота поверхні карпульного ін'єктору,</li> <li>- стерильність</li> </ul>

карпульний ін'єктор,	- валідація процесу стерилізації.	матеріалу.
Розлив і укупорка матеріалу	- дотримання режиму експлуатації і підготовки карпульної машини; - фільтрація азоту, що стерилізує; - режим продувки карпул інертним газом; - постійний контроль дозування і якості укупорки карпульного ін'єктору з розчином; - добір карпул для контролю на стерильність і пірогенність.	- герметичність упакування; - номінальний об'єм розчину в карпульному ін'єкторі.
Маркування й упакування карпульного ін'єктору з розчином	- контроль герметичності упакування карпульного ін'єктору з розчином; - контроль на відсутність механічних включень; - маркірування й упакування.	- якість укупорки карпул з розчином; - відсутність механічних і мікробних забруднень у розчині; - якість маркірування й упакування в блістери.

З даних табл. 3.5 видно, що виробництво розчинів в карпульних ін'єкторах проводиться в асептичних умовах відповідно до вимог GMP.

На сьогодні у світі спостерігається тенденція до використання попередньо заповнених шприців, провідним виробником яких є фірма «Vetter» (Німеччина). Вони безпечні, зручні в роботі, забезпечують високу якість лікування. Спеціальна двокамерна технологія «Vetter» пропонує інноваційний метод доставки рідких і ліофілізованих препаратів, які вимагають змішування безпосередньо перед введенням ін'єкції.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3**

1. Розглянуто класифікацію місцевої анестезії. Проведено порівняльну характеристику місцевих анестетиків. Вивчено вплив допоміжних речовин на стабільність розчину артикаїну.
2. Запропоновано комбінацію стабілізаторів натрію метабісульфіту та гліцину, синергічна дія яких забезпечує стабільність розчину артикаїну гідрохлориду.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У роботі наведені результати досліджень зі складу і технології розчину для ін'єкцій артикаїну з епінефрином для застосування в стоматології при проведенні місцевої анестезії.

2. Нами запропоновано для розчину артикаїну гідрохлориду застосування одноразового карпульного ін'єктора, який має низку переваг, а саме:

- Карпульний ін'єктор «Аерс» забезпечує безпеку персоналу після проведення процедури ін'єкції, за рахунок захисного ковпачка голки, встановленого з можливістю висунення на ін'єкційну голку і фіксацією на циліндричній корпусі після закінчення ін'єкції.
- Конструкція ін'єктора «Аерс» виключає можливість його повторного використання. Захисний ковпачок має блокувальний механізм зворотного ходу, що не дозволяє після проведення ін'єкції і повноцінного висунення захисного ковпачка, повторно використовувати ін'єктор. Цим обумовлена його «одноразовість».
- Карпульний ін'єктор «Аерс» випускається у вигляді комплекту, до складу якого входять: карпула і ін'єкційна голка. Таким чином, карпульний ін'єктор «Аерс», є готовим до вживання відразу ж після відкриття упаковки.
- Діаметр голки входить до складу «Комплекту Аерс» не перевищує 0.3- 0.4 мм, що зменшує: больові відчуття при проведенні ін'єкції, додаткові травми слизової оболонки, а так само допомагає уникнути гематом, травм нервових стовбурів і т.д. При бажанні лікар, може використовувати аналогову карпульну голку різних діаметрів і довжини.
- Конструкція ін'єктора дозволяє проводити повний аспіраційний тест, що зменшує ризик введення розчину анестетика в посудину.

- Конструкція пристрою виключає фазу збірки і підготовки ін'єктора безпосередньо перед пацієнтом. Ін'єктор Аерс готовий до вживання відразу після відкриття упаковки, що добре впливає на психо-емоційний стан пацієнтів.
3. Технологія виробництва запропонованого препарату передбачає проведення технології в асептичних умовах. Вибрано стерилізуючу фільтрацію з використанням фільтрів Proper PES.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jastak J., Yagiela J. A. Regional Anesthesia of the Oral Cavity. St. Louis; Mosby, 2018. 272 p.
2. Wallace JA, Michanowicz AE, Mundell RD, Wilson EG. A pilot study of the clinical problem of regionally anesthetizing the pulp of an acutely inflamed mandibular molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2015 May; 59(5):517–21.
3. Aberg G. Effects of volume and concentration of a local anesthetic solution on the duration of dental infiltration anesthesia. *J. Oral Surg.* 2018. № 7. P. 141-147.
4. Bangerter C, Mines P, Sweet M. The use of intraosseous anesthesia among endodontists: Results of a questionnaire. *JOE* 2009 Jan; 35(1):15-8.
5. Гумецький Р. Сучасні засоби місцевої анестезії в стоматології. Львів: Галдент, 2015. 160 с.
6. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Кужілко Д.В., Галицька Я.В., Тертишний О.Є. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.) X. : Вид-во НФаУ, 2022. – 380 с.
7. Yoshino K., Nakamura K., Yamashita A., Abe Y., Iwasaki K., Kanazawa Y., Funatsu K., Yoshimoto T., Suzukiet S. Functional Evaluation and Characterization of a Newly Developed Silicone Oil-Free Prefillable Syringe System. *J. Pharm. Sci.* 2014; 103 (5): 1520–8. DOI: 10.1002/jps.23945
8. Chursina E. Pre-filled syringes. *Farmatsevticheskiye tekhnologii i upakovka.* 2014; 5: 34–7.

9. Umarov S. Z., Bunin S. A., Gubin M. M., Golchenko A. N. Injection solutions and modern technological solution to the problem of their production in the pharmacies. *Military Medical Journal*. 2019; 32: 56–61.
10. Derrick V., Yoshino K. The use of pre-filled syringes for Biopharmaceuticals development of the problem. *Farmatsevticheskiye tekhnologii i upakovka*. 2015; 2: 40–5.
11. Петрикас А.Ж. Картриджный шприц – опыт применения. Новое в стоматологии. 2017. №6. С. 10-14.
12. Parente SA, Anderson RW, Herman WW, Kimbrough WF, Weller RN. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2018 Dec; 24(12):826–8.
13. Certosimo AJ, Archer RD. A clinical evaluation of the electric pulp tester as an indicator of local anesthesia. *Oper Dent*. 2016 Jan Feb; 21(1) : 25–30.
14. Roberts D. H., Sowray G. N. *Local Analgesia in Dentistry*. Bristol: Wnght, 2014. 155 p.
15. Greaud Pierre-Yves, Pasquier Eric, Villette Alain. L'anesthésie ostéocentrale, une nouvelle technique en anesthésie dentaire. *L'information dentaire* 2012. C. 14.
16. Reisman D, Reader A, Nist R, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection of 3% mepivacaine in irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2017 Dec; 84(6):676–82.
17. Bangerter C, Mines P, Sweet M. The use of intraosseous anesthesia among endodontists: Results of a questionnaire. *JOE* 2019 Jan; 35(1):15-8.
18. Collier Thierry, Villette Alain. Stratégie anesthésique en fonction de la pathologie pulpoapicale. *L'information dentaire* 2017. C.18.
19. Change of Paradigm in Dental Local Anesthesia. Alternatives to IANB and Infiltration Anesthesia. Prof. Dr. Eike Glockmann, University Hospital Jena, Dr. Gerd Schindler, Bonn, Lothar Taubenheim, Erkrath. 2017. 3/10.



20. Nusstein J. Reader A. Nist R. Beck M. Meyers WJ. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine in irreversible pulpitis. *J Endod.* 2018 Jul; 24(7):487–91.
21. Бобрицька Л.О., Кудринський А.В. Удосконалення складу та технології лікарського препарату артикаїну гідрохлориду для одноразового карпульного інектора. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : матер. І міжнар. наук-практ. конф. 3-4 березня 2017), Харків: НФаУ. 2017. 120-124.
22. Glockmann E., Schindler G., Taubenheim L. Change of paradigm in dental local anesthesia. Alternatives to IANB and infiltration anesthesia. *Erkrath. GMJ.* 2010; 3 (11): 56-68.
23. Попадюк К. В., Бобрицька Л. О. Застосування карпульного ін'єктора у місцевій анестезії. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнародної наук.-практ. інтернет-конференції, м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. X. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 422-424.
24. Яценко І.В. Карпульна технологія в стоматології. вчора, сьогодні, завтра. *Український стоматологічний альманах.* 2013. №2. С.101-106.
25. Evers H. *The Dental Cartridge System: Astra Pain Control A.B.* 2018. 51 p.
26. Aberg G. Effects of volume and concentration of a local anesthetic solution on the duration of dental infiltration anesthesia: G. Aberg, G. Sydnes, J. Oral Surg. 2008. № 7. P. 141-147.
27. Oertel R. Clinical pharmacokinetics of articaine/ R.Oertel, R.Rahn, W. Kirch: *Clin. Pharmacokinet.* 2007. Vol.33, N 6. P.417-425.
28. 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. 488-49

29. Andren S. S. Ambulatory anesthesia. An injury, study of patient satisfaction and therapeutic quality. Ugeskr. Laeger. 2015. Vol. 155, № 36. P. 2803-2806.
30. Nusstein J, Reader A, Beck FM. Anesthetic efficacy of different volumes of lidocaine with epinephrine for inferior alveolar nerve blocks. Gen Dent. 2012 Jul-Aug; 50(4) : 372-5; quiz 376–7.

## **ДОДАТКИ**

## МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ШПРИЦІВ З ПОПЕРЕДНЬО НАБРАНИМИ В НИХ ПРЕПАРАТАМИ В УКРАЇНІ

*Злагода В.С. \*, Бобрицька Л.О., Кужілко Д.В., Галицька Я.В., Тертишний О.Є.*

\*Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, м.Вінниця, Україна  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Актуальність.** Швидке та якісне надання екстреної допомоги хворим та постраждалим є актуальним завданням сучасної медицини та фармації. Головна проблема як при виробництві, так і при виготовленні ін'єкційних розчинів є якість первинних паковань для стерильної продукції, субстанцій та допоміжних матеріалів. На сьогодні в усьому світі і в Україні спостерігається тенденція до заміни ампул на більш прості у використанні та ергономічні пристрої, шприци з попередньо набраними в них препаратами, які полегшують пацієнтам та медичним працівникам процедуру введення лікарських препаратів. Швидкість введення лікарських засобів, надійність, безпека і простота у використанні, є інноваційними стимулами при розробці нових пристроїв для введення лікарських засобів у невідкладних ситуаціях.

**Мета дослідження** – аналіз фармацевтичного ринку шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні.

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження стали дані Державного реєстр лікарських засобів України 2022р.

**Методи дослідження:** маркетинговий аналіз, частотний аналіз.

**Результати дослідження.** При проведенні маркетингового аналізу бу встановлено, що на фармацевтичному ринку присутні 200 ЛЗ у попередньо наповнених шприцах, з них 185 (склали 92,5%) іноземного виробництва, а саме Німеччина (34 ЛЗ), Бельгія (31 ЛЗ), Іспанія (21 ЛЗ) та ін., та вітчизняного виробництва - 15 (складали 7,5 %) більшість з яких представлені: 6 – ТОВ «ФЗ «Біофарма» (м.Київ), 4 - ТОВ «Фармекс груп» (м.Бориспіль), 3 - АТ Фармак (м.Київ), ТОВ «Юрія-фарм» (м.Черкаси), 1 - ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (м.Харків) □1□.

В результаті АТС-класифікації встановлено, що переважають лікарські засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз (61 ЛЗ), антинеопластичні та імуномодулюючі засоби (56 ЛЗ), протимікробні засоби для системного застосування (30 ЛЗ), препарати гормонів для системного застосування (окрім статевих гормонів та інсулінів) (17 ЛЗ), засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони (13 ЛЗ), засоби, що впливають на серцево-судинну систему (6 ЛЗ), засоби, що впливають на опорно-руховий апарат (6 ЛЗ), засоби, що діють на нервову систему (5 ЛЗ), засоби, що впливають на травну систему і метаболізм (3 ЛЗ), різні засоби (1 ЛЗ). □2□.

**Висновки.** На фармацевтичному ринку України присутні 200 ЛЗ у попередньо наповнених шприцах з перевагою іноземного виробництва; найбільше переважають лікарські засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз.

### Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів [електронний ресурс]: [режим доступу].

- Electronic data. - Access: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>

2. Довідник «Компендіум 2019 — лікарські препарати[електронний ресурс]: [режим доступу]. - Electronic data. - Access: <https://compendium.com.ua/>

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра заводської технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри  
заводської технології  
ліків**

---

**Олена РУБАН**

«29» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**

**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Дарини КУЖІЛКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного інектора»  
керівник кваліфікаційної роботи: Лариса БОБРИЦЬКА, д.фарм.н., професор  
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: розчин для ін'єкцій артикаїну з епінефрином, карпульний ін'єктор.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 5, рисунків – 19.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
II розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
III розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Історія винаходу шприца . Визначення карпула, карпульна технологія. Карпульні інектори в сьогоденні. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
2.	Визначення та характеристика основної речовини, допоміжних речнвин. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
3.	Класифікація місцевої анестезії. Порівняльна характеристика анестетиків. Визначення параметрів технологічного процесу, які впливають на якість препарату. Обґрунтування складу лікарського препарату для карпульного ін'єктора. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_

Дарина КУЖІЛКО

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Лариса БОБРИЦЬКА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кужілько Дарина Вікторівна	Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного ін'єктора	The choice of excipients in the composition of the solution of articeaine for carpool injector	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків Бобрицька Л.О.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Січкара А.А.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

## **ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену  
експертизу щодо академічного плагіату у  
кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти  
№ 109927 від «15» грудня 2022 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кужілко Дарини Вікторівни, 5 курсу, \_Фс18(4,5з)мед-01б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного ін'єктора / The choice of excipients in the composition of the solution of articaïne for carpool injector», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**3%**

**20%**



## **ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

### **Дарини КУЖІЛКО**

**на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для  
карпульного ін'єктора».**

**Актуальність теми.** 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. Карпульний шприц набагато легше фіксується в руці і направляється в сторони, ніж одноразовий шприц. Це можливо завдяки його продуманій конструкції. Голка такого шприца має велику гнучкість, що дозволяє при необхідності практично без обмежень згинати її, не боячись відламування. Карпульна технологія дає кожному лікарю-стоматологу можливість застосування місцевої анестезії хворому на своєму робочому місці. Вона дозволяє значно підвищити ефективність і безпеку знеболення, скоротити термін і поліпшити якість лікування. Технологія виробництва запропонованого препарату передбачає проведення технології в асептичних умовах.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної використання карпульного ін'єктора. Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки у вигляді ін'єкцій в карпульних ін'єкторах для місцевої анестезії. Теоретично та експериментально обґрунтований склад карпульного ін'єктора.

**Оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.**

Кваліфікаційна робота Дарини КУЖІЛКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація

Дарини КУЖІЛКО

на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного ін'єктора».

**Актуальність теми.** Автором роботи доведено високу поширеність та актуальність теми. Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі - розробка карпульної технології, це інноваційне досягнення в спеціальності лікаря-стоматолога. Перенесення процесу виробництва місцевознеболювальних засобів у заводські умови забезпечило стерильність і високу надійність технології їх виготовлення. Карпульна анестезія широко використовується в стоматологічних клініках. Це обумовлено тим, що даний вид знеболювання має цілу низку переваг.

За останнє десятиріччя модернізація карпульної технології місцевого знеболювання в стоматології зробила великий крок уперед і продовжує вдосконалюватися.

**Теоретичний рівень роботи.** Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування карпульного ін'єктора у місцевій анестезії.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Технологія виробництва запропонованого препарату передбачає проведення технології в асептичних умовах. Вибрано стерилізуючу фільтрацію з використанням фільтрів Proper PES. Контроль якості розчину артикаїну проводили за такими показниками: прозорість розчину, ступінь забарвлення, рН, супровідні домішки артикаїну г/х, механічні включення, стерильність.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

**Недоліки роботи.** У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Дарини КУЖІЛКО за результатами досліджень і об'ємом виконання може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

\_\_\_\_\_

доц. Антоніна СІЧКАР

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 4**

«21» грудня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри**

заводської технології ліків

**ПРИСУТНІ:** проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

**СЛУХАЛИ:** здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,5з)мед-01б Дарину КУЖІЛКО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного ін'єктора». (керівник: д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Сліпченко Г.Д.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту групи Фс18(4,5з)мед-01б Дарини КУЖІЛКО на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного ін'єктора».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ЗТЛ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Дарина КУЖІЛКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі розчину артикаїну для карпульного ін'єктора».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Наталія ЖИВОРА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувачка вищої освіти Дарина КУЖІЛКО в процесі роботи встановила доцільність використання карпульного ін'єктора у роботі лікаря-стоматолога. Автором було експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у вигляді ін'єкцій в карпульних ін'єкторах для місцевої анестезії. Дарина КУЖІЛКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Лариса БОБРИЦЬКА

« 07» грудня 2022 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Дарина КУЖІЛКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

заводської технології ліків

\_\_\_\_\_

Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Володимир ЯКОВЕНКО/