



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94745 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)
A61K 36/489 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

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

1

2

(21) а200813249

(22) 17.11.2008

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) РОЛІК СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА, ПІМІНОВ
ОЛЕКСАНДР ФОМИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІ-
ЙОВИЧ, РИБАК ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА, ШАКУН
ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) Ролік С.М., Штриголь С.Ю., Пімонов О.Ф. /
Експериментальний аналіз протизапальної актив-
ності нового стоматологічного гелю з настоячкою
софори японської та німесулідом // Запорозький
медичинський журналу - №5(44). - 2007. - С.123-
127

Ролік С.М., Пімонов О.Ф., Штриголь С.Ю. / Ви-
вчення гострої токсичності стоматологічного гелю
з настоячкою софори японської та німесулідом //
Клінічна фармація в Україні. Матеріали VII Всеук-
раїнської науково-практичної конференції з міжна-

родною участю. -Харків, 15-16 листопада 2007. - С.
165

UA 36201 U, 10.10.2008

RU 2181285 C2, 20.04.2002

US 5716609 A, 10.02.1998

Найз гель. Інструкція по застосуванню. Наказ МОЗ
України №758 від 16.11.2006

(57) Фармацевтична композиція у формі гелю для
лікування стоматологічних захворювань, що міс-
тить медикаментозний засіб синтетичного похо-
дження, настоячку лікарської сировини та гідрофі-
льну гелеву основу, яка **відрізняється** тим, що
містить компоненти при наступному співвідношен-
ні (мас. %):

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

Винахід належить до фармації та медицини, а
саме до лікарських засобів з антимікробною, про-
тизапальною, репаративною дією, і може бути ви-
користаний у комплексній терапії трофічних і запал-
них захворювань ясен та слизової оболонки
порожнини рота.

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

Відомий комбінований препарат у формі гелю
"Камістад" (Компендіум. Лекарственные препара-

ты 2001/2002 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Вик-
торова. - К.: Морион, 2001. - С. Л-319), який міс-
тить лідокаїну гідрохлориду 2 %, тимола 0,1 %,
настоячки квіток ромашки (1:5,5) 20 %. Засіб при-
значений для лікування запальних захворювань
ясен, слизової оболонки губ та порожнини рота;
чинить протизапальну, місцевоанестезуючу та
антисептичну дію. Показання для застосування:
ангулярний стоматит, гінгівіт, erythema glaci-
ale, стоматит від носіння зубних протезів, виконання
щелепно-ортопедичних процедур; також засто-
сують для зменшення вираженості запальних ре-
акцій та больових відчуттів при прорізуванні молоч-
них зубів та зубів мудрості.

(19) UA (11) 94745 (13) C2

До недоліків наведеного відомого препарату можна віднести недостатній спектр фармакологічної активності, швидке змивання препарату слиною при нанесенні на слизову, що призводить до низького рівня терапевтичної ефективності.

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

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

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

Винаходом передбачено, що оптимальні компоненти гідрофільної основи вибрані з переліку: карбомер, трометамол, пропіленгліколь, вода очищена.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

тамолю. До приготовленої таким чином основи при перемішуванні додають послідовно суспензію німесулід у пропіленгліколі та настоянку софори японської. Перемішування продовжують до повного розподілу суміші в основі. Отриманий гель являє собою гомогенну, в'язку прозору масу жовто-коричневого кольору зі специфічним запахом настойки софори японської та рН 7,0.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

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

Одержали 1000,0 г заявленого засобу оптимального складу:

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

Приклад 2.

Протизапальну активність заявленої фармацевтичної композиції вивчали на загальноживаних моделях гострого запалення задньої кінцівки (з переважанням ексудативної фази), викликаного карагеніном, у щурів масою 250-300 г.

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

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

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

Приклад 3.

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

Як препарат порівняння вибрано гель "Камістад" - аналог за дією та місцем застосування. Результати дослідів наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності заявленої композиції та препарату порівняння на моделі карагенінового набряку у щурів (M±m), n=6

№	Група тварин	Вихідний об'єм лапи, см ³	Зміни об'єму лапи в динаміці, %						
			1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	5 год.	6 год.	24 год.
1	Контрольна патологія (карагеніновий набряк)	1,23±0,06	69,2±6,1	100,5±10,2	146,3±13,9	117,7±11,2	80,0±4,6	86,5±7,2	47,2±7,7
2	Заявлена фармацевтична композиція	1,1±0,18	36,8±15,2	26,0±15,7*	16,7±8,4*	13,0±5,7*#	15,0±10,0^	15,0±10,2*#	8,5±9,3*
3	Препарат порівняння	1,33±0,03	31,0±5,7*	24,8±5,4*	31,0±4,0*	42,2±8,6*	39,5±4,7*	53,2±4,0*	7,3±2,5
Протизапальна активність, %									
№	Група тварин	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	5 год.	6 год.	24 год.	Середня за 6 годин
1	Заявлена фармацевтична композиція	64,7	83,9	94,4	93,0	89,9	90,6	100,0	86,1±7,8
2	Препарат порівняння	50,6	72,6	76,5	60,1	45,5	34,6	82,5	56,7±13,2

Примітки: * - відхилення, вірогідне відносно контрольної патології, p<0,05; # - відхилення, вірогідне відносно препарату порівняння, p<0,05, n - кількість тварин у групі.

Таблиця 2

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

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

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

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

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

Приклад 4.

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

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

Отримані дані свідчать, що на шосту добу площа ран у тварин без лікування (контроль) зменшилась на 0,7 см², в той час як при застосуванні заявленого гелю на 1,88 см², а при застосуванні препарату порівняння - гелю "Камістад" - на 1,51 см². Остаточне загоювання у середньому відбувалось на 8 добу при використанні в лікуванні заявленого гелю, що на 2 доби раніше, ніж при використанні гелю "Камістад", та на тиждень раніше, ніж в контрольній групі.

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

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі гелю для лікування широкого переліку стоматологічних захворювань: генералізований і локальний пародонтоз; гострий гінгівіт, у т. ч. гострий виразково-некротичний гінгівіт Венсана; хронічний гінгівіт, у т. ч. набряковий, гіперпластичний, дескамативний гінгівіт; хронічний періодонтит; періодонтальний абсцес; рецидивуючий афтозний стоматит; хейліт; зубний біль при інфекційно-запальних процесах в ротовій порожнині; гінгівостоматити; пролежні від зубних протезів; опіки та механічні ураження слизової оболонки порожнини рота під час стоматологічних процедур; для використання як мазевої пов'язки після оперативного втручання в порожнині рота (екстракція зуба, видалення зубних каменів).

Таблиця 3

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

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

Примітки: V - швидкість загоєння ран, * - відхилення, вірогідне відносно контрольної патології, p<0,001; # - відхилення, вірогідне відносно препарату порівняння, p<0,001; n - кількість тварин у групі.

Заявлена фармацевтична композиція має наступні переваги:

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

- заявлена фармацевтична композиція може бути виготовлена як в умовах аптек, так і на фармацевтичних підприємствах з використанням доступних і дешевих реактивів та стандартного обладнання;
- може бути використана у хворих з алергією на місцеві анестетики;
- заявлена фармацевтична композиція має низьку вартість.