

Բուժիչ թաղանթ բերանի խոռոչի համար

Տեխնիկայի բնագավառը

Գյուտը վերաբերում է դեղագործության բնագավառին, մասնավորապես՝
 5 լիդոկաին պարունակող օրալ ադիեզիվ բուժիչ թաղանթներին բերանի խոռոչի
 համար, որը կարող է կիրառվել ստոմատոլոգիայում՝ բերանի լորձաթաղանթի
 վնասվածների, խոցերի և աֆթաների բուժման նպատակով:

Տեխնիկայի մակարդակը

Հայտնի է, որ բերանի խոռոչի էպիթելային հյուսվածքի վնասվածքները,
 10 տեղային տրավմաները, աֆթոզ ստոմատիտը և որոշ վիրուսներ պատճառ են
 հանդիսանում բերանի խոռոչում խոցերի զարգացման, առաջացնելով
 լորձաթաղանթի ախտահարում և նեկրոզ, որն ուղեկցվում է ուժեղ ցավային
 համախտանիշով: Քրոնիկական կրկնվող աֆթոզ ստոմատիտը բերանի
 լորձաթաղանթի ամենատարածված հիվանդություններից է, որի տարածվածությունը
 15 տարբեր տարիքային խմբերում կազմում է 10-40%:

Հայտնի է նաև, որ վերջին տասնամյակների ընթացքում դեղերի առաքման
 նորարարական համակարգերը էականորեն բարելավել են բուժման
 արդյունավետությունը, անվտանգությունն ու դեղերի հանդեպ տանելիությունը
 հիվանդների կողմից: Քանի որ նոր քիմիական միացությունների հայտնաբերումն ու
 20 կատարելագործումը բարդ, թանկարժեք ու ժամանակատար պրոցես է, ուստի վերջին
 շրջանում դեղարտադրության նորարարական տենդենցն ուղղվում է դեպի դեղերի
 առաքման նոր համակարգերի ստեղծում և զարգացում՝ գոյություն ունեցող և
 կիրառության մեջ մտած դեղանյութերի համար:

Բերանի խոցերի բուժմանն ուղղված դեղանյութերի առաքման
 25 համակարգերում մեծ նշանակություն է տրվում տրանսլորձաթաղանթային
 համակարգերին, որոնց գլխավոր առավելությունը տեղայնացված ազդեցության
 ապահովումն է անմիջապես ախտահարման օջախում: Նշված դեղաձևերից, ի հաշիվ
 մի շարք առավելությունների, մեծ կիրառում ունեն օրալ ադիեզիվ թաղանթները,
 որոնք ամբողջությամբ ձերբազատում են ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչները
 30 անմիջապես ազդեցության վայրում: Լորձաթաղանթներով առաքումը համարվում է

դեղերի ընդունման հեռանկարային ուղի: Բերանի խոռոչի լորձաթաղանթն ամենահարմարն է դեղերի ինչպես տեղային, այնպես էլ համակարգային առաքման համար:

Հայտնի է, որ բժշկական պրակտիկայում կիրառվող լիդոկաին պարունակող 5 ցավազրկող ազդեցությամբ օժտված թաղանթ, որը մաշկի համար արտաքին կիրառման նշանակության դեղ է: Այն կազմված է արտաքին օժանդակ շերտից, որին ամրացված է ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչը կրող ադիեզիվ (կաչուն, սոսնձվող) հեղալի հիմքը: Նշված հիմքը պարունակում է 1-10% լիդոկային և կազմված է 0,5-50% (5-25% գերադասելի քանակ) պարունակությամբ մեկ կամ մի քանի ջրում լուծվող 10 բարձրամոլեկուլային միացություններից (ժելատին, օսլա, պոլիակրիլային թթու, մեթիլցելյուլոզ, արաբական կամեդ և այլն), 10-70% (20-50% գերադասելի քանակ) ջրից, 1-70% (10-60% գերադասելի քանակ) ջուր պահող բաղադրիչից (գլիկոլներ կամ սախարիդներ՝ էթիլենգլիկոլ, դիէթիլենգլիկոլ, գլիցերին, սորբիտոլ և այլն) և կարող է աստիճանաբար և անընդհատ ձերբազատել ակտիվ լիդոկաինը [1]:

15 Հայտնի է նաև բժշկական պրակտիկայում կիրառվող լիդոկաին պարունակող ցավազրկող ազդեցությամբ օժտված թաղանթ, որը կազմված է օժանդակ շերտից, որին ամրացված է 3-8% լիդոկայինի աղ պարունակող կաչող (ադիեզիվ, սոսնձվող) շերտը: Կաչող շերտի բաղադրության մեջ մտնում են նաև 0,3-1% օլեինաթթու, թթվեցրած ժելատին, ջրում լուծելի պալիմեր (պոլիակրիլ թթվի աղեր, պոլիակրիլ 20 թթու, կարբօքսիվինիլ պոլիմեր և այլն), բազմատոմ սպիրտ (գլիցերին կամ 1,2-պրոպիլենգլիկոլ), ինչպես նաև խաչաձև կապակցող միացություններ, pH-կարգավորիչներ, մակերևույթային ակտիվ նյութեր, լցանյութեր, կոնսերվանտներ, հակաօքսիդանտներ և մաքրված ջուր [2]:

Սակայն հայտնի թաղանթները նախատեսված են միայն ցավազրկող 25 նշանակությամբ արտաքին կիրառության համար, պարունակում են օժանդակ չներծծվող թաղանթ, որը կիրառումից հետո անհրաժեշտ է հեռացնել և կիրառելի չեն ստոմատոլոգիայում:

Հայտնի է նաև լիդոկաին պարունակող բիոսոսնձվող թաղանթ, որը հանդիսանում է հայտարկվող գյուտին հատկանիշներով մոտ և ամենամոտ նմանակ: Համաձայն 30 նմանակի այն կազմված է օժանդակ չբայքայվող թաղանթից և կաչող (ադիեզիվ,

սոսնձվող) շերտից, որը պարունակում է 46,1մգ/միավոր լիդոկային, հնդկական կամեդ տրագականտ, գլիցերին, դիպրոպիլենգլիկոլ, լեցիտին, պրոպիլենգլիկոլ, ասպարտամ, ջուր անանուխի համի կարգավորիչ և օգտագործվում է բերանի լորձաթաղանթի տեղային անզգայացման համար [3]:

5 Հայտնի թաղանթի թերությունը կայանում է նրանում, որ այն պարունակում է լիդոկայինի համեմատաբար ավելի բարձր դեղաչափ, նախատեսված է տեղային ցավազրկման համար և չունի կիրառման այլ ցուցումներ: Բացի դրանից, օգտագործման համար պահանջում է լրացուցիչ գործողության կատարում՝ չքայքայված թաղանթի հեռացում:

10 Գյուտի բացահայտումը

Գյուտի խնդիրն է ստեղծել տեղային կիրառվող նոր բաղադրությամբ օրալ ադիեզիվ թաղանթ, որն ունի մեծ ցավազրկող ազդեցություն և ֆունկցիոնալ դեղաբանական հատկություններ, որոնք ունեն դեղաձևին բնորոշ բոլոր որակի պահանջվող ցուցանիշները:

15 Գյուտի էությունը կայանում է նրանում, որ բուժիչ թաղանթ բերանի խոռոչի համար, որն ունի ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչ պարունակող ադիեզիվ հատկություններով շերտ, որը պարունակում է լիդոկայինի հիդրոքլորիդ, սննդային ժելատին, գլիցերին, ջուր, համի կարգավորիչ, համաձայն գյուտի, այն լրացուցիչ պարունակում է 1:10 հարաբերակցությամբ վերցված ակնամոմի սպիրտային
20 էքստրակտ, իսկ որպես համի կարգավորիչ վերցված է մասուրի օշարակ, բաղադրամասերի հետևյալ հարաբերակցությամբ, զանգվ. %.

	լիդոկայինի հիդրոքլորիդ	3,0 – 4,0
	սննդային ժելատին	22,0 - 26,0
	գլիցերին	33,0 - 37,0
25	ակնամոմի սպիրտային էքստրակտ	23,0 - 27,0
	մասուրի օշարակ	8,0 – 12,0
	ջուր	մնացածը:

Գյուտի իրականացումը

Բուժիչ թաղանթի պատրաստման համար ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչներից լիդոկաինի հիդրոքլորիդը ներմուծվել է 10% լուծույթի տեսքով, հաշվարկը կատարվել է այնպես, որ դեղաձևում նրա վերջնական կոնցենտրացիան լինի 4%: Մացեռացիայի եղանակով ստացված ակնամոմի էքստրակտներում որպես լուծիչ օգտագործվել է էթիլ սպիրտը: Մի կողմից, ըստ գրականության տվյալների, օրգանական բևեռային լուծիչներն ապահովում են ակնամոմի մեջ պարունակող ինչպես բևեռային, այնպես էլ ոչ բևեռային միացությունների բարձր ելքը: Մյուս կողմից, կան տվյալներ, որ այս լուծիչը նպաստում է ժելատինի լուծելիության մեծացմանը՝ շնորհիվ վերջինիս մասնիկների «փխրեցման»:

Ակնամոմի տարբեր հարաբերություններով ստացված ջրասպիրտային էքստրակտների՝ 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, ըստ ֆենոլային միացությունների ստանդարտավորման արդյունքի պարզվեց, որ ֆարմակոպեական հոդվածի պահանջներին լիովին բավարարում են ավելի կոնցենտրիկ լուծույթները՝ 1:5, 1:10, 1:15 հարաբերությամբ, որոնցում ֆենոլաթթուների պարունակությունը գերազանցում է 2% (ՖՀ.3.4.0037.22), կազմելով համապատասխանաբար՝ 6,5% 3,5% և 2,3%: Հետազոտությունների համար մեր կողմից լավագույն բաղադրամաս ընտրվել է 1:10 հարաբերությամբ ջրասպիրտային էքստրակտը:

Թաղանթների ձևավորման համար ընտրվել են հետևյալ բաղադրիչները: Որպես թաղանթ ձևավորող պոլիմեր կիրառվել է սննդային ժելատինը: Որպես պլաստիֆիկատոր վերցված գլիցերինը համատեղելի է օգտագործվող բոլոր բաղադրիչների հետ, բարձրացնում է թաղանթի ճկունությունը և նվազեցնում փխրունությունը: Գլիցերինն իր հականեխիչ հատկության շնորհիվ նպաստում է թաղանթի մանրէաբանական կայունությանը՝ պահպանման ընթացքում: Ինչպես ցույց տվեցին հետազոտության արդյունքները, գլիցերինի ցածր պարունակությամբ թաղանթները չունեն թաղանթների ամենակարևոր հատկությունը՝ առաձգականությունը, ինչը հաստատում է պլաստիֆիկատորի՝ թաղանթերի «կենսական» կարևորության բաղադրիչ լինելու հանգամանքը: Այսպիսով, գլիցերինի ավելացումը մեծացնում է թաղանթների ճկունությունը, առաձգականությունը, հիմքի լուծույթի հոսունությունը, նվազեցնում՝ թաղանթի փխրունությունը:

Օժանդակ նյութերից մասուրի օշարակն ապահովում է կաչունությունը, թթագատության ակտիվացումը և քողարկում է ակնամոմի էքստրակտին և լիդոկաինին բնորոշ դառը համը: Մասուրի օշարակը կարգավորում է նաև վիտամին C-ի պաշարը՝ նպաստելով կոլագենի սինթեզին, շարակցական հյուսվածքի հասունացմանը:

Թաղանթների կաչունության գնահատման շնորհիվ ընտրվեց նաև մասուրի օշարակի օպտիմալ քանակությունը՝ 5գ, որն ապահովում է թաղանթների անհրաժեշտ ադիեզիվ հատկությունները:

Լուծիչների գոլորշիացման տեխնիկան լայնորեն կիրառվում է դեղարդյունաբերությունում՝ թաղանթների ստացման տեխնոլոգիայում, քանի որ այն բավականին հեշտ, պարզ և մատչելի է: Այն ընդունված եղանակ է ջրալույծ օժանդակ նյութերի, պոլիմերների և դեղանյութերի համակցմամբ թաղանթների ստացման տեխնոլոգիայում:

Մեր կողմից կատարված լաբորատոր փորձերի արդյունքում լավագույն արդյունք է ստացվել հետևյալ օրինակը՝

Բուժիչ թաղանթ բերանի խոռոչի համար ունի ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչ պարունակող ադիեզիվ հատկություններով շերտ, որը պարունակում է ի հետևյալ բաղադրամասերը հետևյալ հարաբերակցությամբ, զանգվ. % . լիդոկաինի հիդրոքլորիդ՝ 4,0; սննդային ժելատին՝ 24,0; գլիցերին՝ 36,0; ակնամոմի սպիրտային էքստրակտ՝ 26,0; մասուրի օշարակ՝ 8,0 և ջուր՝ մնացածը:

Մանրադիտակային եղանակով իրականացված չափման արդյունքները վկայեցին, որ ձևավորված թաղանթների հաստությունը համասեռ է ամբողջ մակերեսով և կազմում է $0,3 \pm 0,03$ մմ, ինչը համապատասխանում է առաջադրված պահանջներին:

Բուժիչ թաղանթի ճկունությունը համապատասխանում է պրոդուկտի ֆարմակոպեական պահանջներին՝ թաղանթի ճկունության արժեքը գերազանցում է 300:

Բուժիչ թաղանթների կաչունությունը նույնպես համապատասխանում է ֆարմակոպեական պահանջներին համապատասխանության մասին:

pH-մետրիկ եղանակի միջոցով որոշված թաղանթների pH-ի արժեքը 6,97 է, որը համապատասխանում է բերանի խոռոչի թույլ հիմնային միջավայրին և թաղանթները հեշտությամբ լուծվում են նշված պայմաններում:

Դեղաձևի ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչները ձերբազատելու ունակությունը գնահատվել է լուծելիության թեստի միջոցով՝ գումարային ելքը վերլուծելով սպեկտրաչափական եղանակով: Մեր կողմից իրականացված հետազոտության արդյունքները հետևյալն են. թաղանթն ամբողջությամբ լուծվում է ֆոսֆատային բուֆերի միջավայրում (pH-6,8, V=300 մլ), ընդ որում, 5-րդ րոպեից սկսած, նկատվում է ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչների գումարային քանակության ելք՝ 0,55 մգ/մլ: Հատկանշական է, որ թաղանթն ամբողջությամբ ձերբազատում է դեղանյութերը 25-րդ րոպեից հետո, որի ժամանակ դրանց գումարային ելքը կազմում է 0,75 մգ/մլ:

Այսպիսով, հետազոտության տվյալների հիման վրա ստացված թաղանթները ամբողջությամբ լուծվում են բերանի խոռոչում՝ ձերբազատելով ակտիվ բաղադրիչները:

ԲԷՀՔ եղանակով լիդոկաինի հիդրոքլորիդի քանակական պարունակության որոշման արդյունքում հաստատվեց, որ 1 սմ² մակերեսով թաղանթում պարունակվում է 2,5 մգ լիդոկաինի հիդրոքլորիդ, ինչը համապատասխանում է լիդոկաինի նախապես հաշվարկված 4% կոնցենտրացիային:

20

Տեղեկատվության աղբյուրներ՝

1. US Patent No.: 5827529 A10, Ono et al.: Lidoderm (Endo Pharmaceuticals, Chadds Ford, PA) – US, 1998.
2. US Patent No.: US 8920831 B2, Kubo J., Tsuru S., Tsurushima K., Yamasoto Sh., Tosu (JP): Lidocaine-containing hydrogel patch (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., Tosu-shi (JP)) – US, 2014.
3. Carr et al. Evaluation of a Transoral Delivery System for Topical Anesthesia. The Journal of the American Dental Association. Vol. 132, American Dental Association, 2001, 1714-1719.

30

Հավակնության սահմանում

Բուժիչ թաղանթ բերանի խոռոչի համար, որն ունի ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչ պարունակող ադիեզիվ հատկություններով շերտ, որը պարունակում է լիդոկայինի հիդրոքլորիդ, սննդային ժելատին, գլիցերին, ջուր, համի կարգավորիչ. *փարբերվում է նրանով*, որ լրացուցիչ պարունակում է 1:10 հարաբերակցությամբ վերցված ակնամոմի սպիրտային էքստրակտ, իսկ որպես համի կարգավորիչ վերցված է մասուրի օշարակ, բաղադրամասերի հետևյալ հարաբերակցությամբ, զանգվ. %.

10	լիդոկայինի հիդրոքլորիդ	3,0 – 4,0
	սննդային ժելատին	22,0 - 26,0
	գլիցերին	33,0 - 37,0
	ակնամոմի սպիրտային էքստրակտ	23,0 - 27,0
	մասուրի օշարակ	8,0 – 12,0
15	ջուր	մնացածը:

Նկարագրությունը վերարտադրված է հայտատուի ներկայացրած տեքստից: