



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101533** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

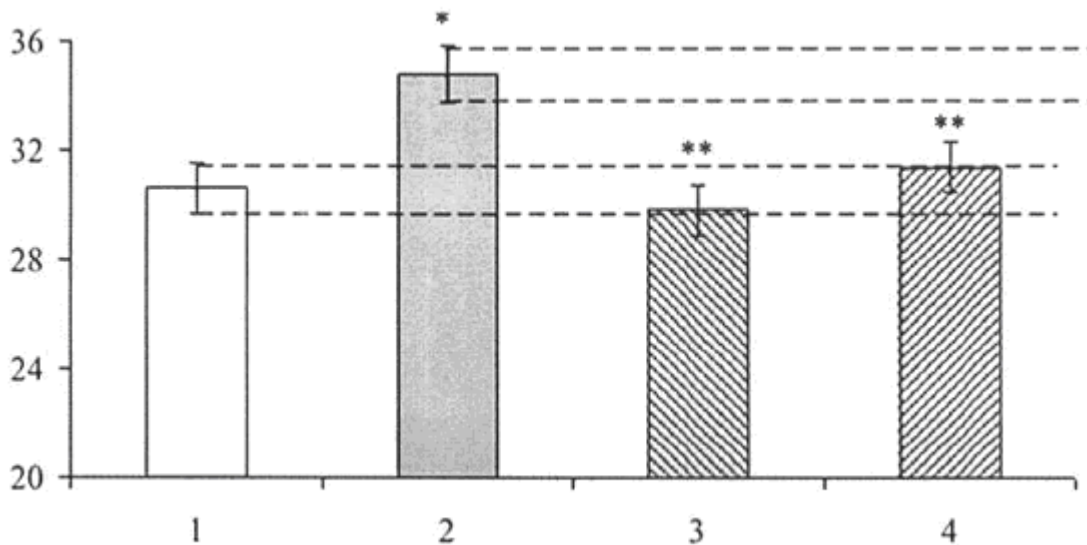
(21) Номер заявки: u 2014 11415	(72) Винахідник(и): Борисенко Анатолій Васильович (UA), Столяр Вікторія Григорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.10.2014	(73) Власник(и): Борисенко Анатолій Васильович, вул. Володимирська, 11, кв. 57, м. Васильків, Київська обл., 04116 (UA), Столяр Вікторія Григорівна, вул. Ванди Василевської, 18, кв. 24, м. Київ, 04116 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2015, Бюл.№ 18	

(54) ПОЛІВАЛЕНТНИЙ ОРАЛЬНИЙ ГЕЛЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯІМПЛАНТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

(57) Реферат:

Полівалентний оральний гель для лікування і профілактики післяімплантаційних ускладнень у вигляді орального мукозо-адгезивного гелю містить такі компоненти у наступному співвідношенні:

прополіс	20 %
остеовіт	20 %
метродент	20 %
хлоргексидин	20%
діоксид кремнію	20°%.



Фіг. 1

UA 101533 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до стоматології, і може бути використана для лікування запальних ускладнень (періімплантиту) у пацієнтів з внутрішньокістковими імплантатами.

5 Дослідження лікувально-профілактичної дії при експериментальному пародонтиті полівалентної композиції у вигляді орального мукозо-адгезивного гелю, до складу якого входять прополіс (як джерело біофлавоноїдів), остеовіт (містить соєві ізофлавонони, сульфат цинку, вітамін Д₃ та цитрат кальцію), метродент (антигрибковий засіб), хлоргексидин (антисептик) та діоксид кремнію (сорбент). Усі ці компоненти були застосовані в однаковій кількості (тобто по 20 %).

10 Прополіс використовували у вигляді настоянки виробництва КП "Фармацевтична фабрика", м. Київ, реєстраційне посвідчення № UA/8837/01/01.

Остеовіт - препарат виробництва НВА "Одеська біотехнологія" у відповідності до ТУ У 15.8-13903778-78-2004, гігієнічний висновок МОЗУ № 05.03.02-06/47503 від 25.11.2004 р.

15 Метродент (гель зубний) виробництва "Сінмедик Лабораторіз", Індія, реєстраційне посвідчення № UA/7951/01/01.

Хлоргексидин біглюконат виробництва КП "Луганська обласна фармація", м. Луганськ, реєстраційне посвідчення № UA/8946/01/01.

Діоксид кремнію у вигляді препарату "Атоксіл" виробництва ТОВ "Орісіл-Фарм" (м. Калуш, Україна), реєстраційне посвідчення № UA2616/01/01.

20 Мефенат (мазь) виробництва ПАТ "Фармак", реєстраційне посвідчення № UA/7845/01/01.

25 Мефенат має протизапальну дію, перешкоджає утворенню та звільненню з тканин медіаторів запалення (серотоніну, гістаміну, простагландинів, кінінів та ін.), а також гальмує синтез активних форм кисню (перекису, гідроксильного радикалу та ін.). Блокуючи переважно фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), пригнічує проліферацію грануляційної тканини у вогнищі запалення, одночасно стимулюючи регенеративні процеси. Гальмує алергічні реакції гіперчутливості негайного та уповільненого типів. Підвищує рівень місцевого інтерферону та інших цитокінів. Вінілін діє бактеріостатично, активує процеси епітелізації, прискорює загоєння ран. Поєднання цих інгредієнтів призводить до посилення протизапальної, знеболювальної та ранозагоювальної дії мазі, пролонгування її ефекту. В результаті застосування мазі збільшується кількість лейкоцитів у рані і підвищується їхня здатність до фагоцитозу.

30 Преднізолон-Дарниця - таблетки 5 мг, виробник ПАТ "Фармацевтична фабрика "Дарниця", м. Київ, реєстраційне посвідчення № UA/2587/02/01.

35 В основу корисної моделі поставлена задача створення полівалентної композиції у вигляді орального мукозо-адгезивного гелю на кісткову тканину. Під дією полівалентного орального гелю підвищується рівень захисних систем (лізоциму, каталази, гіалуронової кислоти) в яснах. Полівалентний оральний гель підвищує в яснах рівень маркерів запалення активності еластази і вмісту МДА. Зниження активності уреазі і лізоциму під дією полівалентного орального гелю та повернення до норми ступеня дисбіозу. Полівалентний оральний гель повертає показник атрофії пародонту до норми.

40 Досліди було проведено на 32 щурах лінії Вістар (самці, 3 місяці, середня маса 140±10 г), яких було поділено на 4 рівні групи: 1 - норма, 2, 3 і 4 групи отримували преднізолон (перших два дні по 10 мг/кг, а потім 12 днів по 5 мг/кг). Преднізолон давали щурам з кормом. Щурі 3 групи отримували щоденно полівалентний оральний гель у вигляді апікацій на слизову оболонку порожнини рота в дозі 0,1 мл на щура (0,75 мг/кг). Щурі 4-ої групи отримували мефенат натрію в дозі 0,1 г на щура (0,75 г/кг). Ця група служила контролем (групою порівняння) до 3-ої групи.

45 Щурі піддавались евтаназії на 15-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Виділяли ясна, в гомогенаті яких (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали рівень маркерів запалення [1]: активність еластази [2], вміст малонового діальдегіду (МДА) [3], біохімічний показник мікробного обсіменіння - активність уреазі [4], біохімічний показник стану неспецифічного імунітету - активність лізоциму [5], активність каталази [6], а також вміст гіалуронової кислоти [7]. За співвідношенням активності каталази і вмістом МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [1], а за співвідношенням відносних активностей уреазі та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким [8].

55 Крім того, визначали атрофію альвеолярного відростка за методом [9].

60 В гомогенатах кісткової тканини альвеолярного відростка (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [10], а також вміст розчинних білків за методом Лоурі [11]. Вміст кальцію визначали в гомогенатах кісткової тканини, які готували на 0,1 н НСІ з розрахунку 50 мг/мл [10].

В крові щурів визначали вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу [12].

Гістологічне дослідження ясен після попередньої фіксації 10 %-ним формаліном проводили стандартними методами з фарбуванням зрізів гематоксиліном та еозином [13]. Мікроскопічне дослідження отриманих гістологічних препаратів проводили з використанням мікроскопа nated 2, а фотореєстрацію зображень здійснювали за допомогою цифрової камери Canon 5D.

На фіг. 1 представлено результати визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи у щурів з преднізолоновим пародонтитом, які отримували полівалентний оральний гель або мефенат натрію. Як видно з цих даних, преднізолон достовірно збільшує атрофію пародонту, тоді як полівалентний оральний гель і мефенат натрію повертають цей показник до норми, причому запропонований нами гель краще.

Фіг. 1. Вплив оральних гелей на ступінь атрофії альвеолярного відростка у щурів з пародонтитом (1 - норма, 2 - пародонтит (П), 3 - П+ полівалентний оральний гель, 4 – П + мефенат), * - $p < 0,05$ в порівнянні з гр. № 1; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з гр. № 2.

В таблиці 1 представлено результати визначення в яснах щурів рівня біохімічних маркерів запалення - активності еластази і вмісту МДА. З цих даних видно, що преднізолон достовірно підвищує в яснах рівень маркерів запалення, а використані препарати суттєво його знижують, причому дещо краще - полівалентний оральний гель.

Таблиця 1

Вплив полівалентного орального гелю та мефенату на рівень маркерів запалення в яснах щурів з преднізолоновим пародонтитом (в усіх групах n=8)

№№ п/п	Групи	Бластаза, мк·кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Норма	0,043±0,002	12,6±1,4
2	Преднізолоновий пародонтит (ПП)	0,058±0,003 $p < 0,01$	18,2±1,1 $p < 0,05$
3	ПП + полівалентний оральний гель	0,048±0,002 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	14,1±1,0 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
4	ПП + мефенат натрію	0,050±0,001 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	16,2±1,0 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$

Примітки: p - в порівнянні з гр. № 1; p_1 - в порівнянні з гр. № 2.

В таблиці 2 представлено результати визначення в яснах щурів активності уреазі і лізоциму. Як свідчать наведені дані, активність уреазі в яснах щурів, що отримували преднізолон, збільшується в 2 рази, а під дією використаних препаратів достовірно знижується (практично до норми). І знову, дещо краще впливає на цей показник запропонований нами гель.

Навпаки, під дією преднізолону активність лізоциму в яснах знижується майже вдвічі, а під дією полівалентного орального гелю відновлюється практично до норми. На відміну від запропонованого нами гелю, мефенат натрію мало вплинув на знижену активність лізоциму.

Таблиця 2

Вплив полівалентного орального гелю та мефенату на активність уреазі і лізоциму в яснах щурів з преднізолоновим пародонтитом (в усіх групах n=8)

№№ п/п	Групи	Уреаза, мк·кат/кг	Лізоцим, од/кг
1	Норма	0,47±0,08	384±29
2	Преднізолоновий пародонтит (ПП)	0,93±0,05 $p < 0,001$	132±19 $p < 0,001$
3	ПП + полівалентний оральний гель	0,50±0,09 $p > 0,5$ $p_1 < 0,01$	325±30 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
4	ПП + мефенат натрію	0,55±0,08 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$	190±28 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Примітки: см. табл. 1.

Розрахований за показниками активності уреазу та лізоциму ступінь дисбіозу представлений на Фіг. 2, з якого видно, що за умов дії преднізолону ступінь дисбіозу в яснах збільшується майже у 8 разів, а під впливом запропанованого нами гелю повертається майже до норми. На відміну від нього, препарат порівняння - мефенат, хоча і знизив ступінь дисбіозу, однак не повернув її до норми.

В таблиці 3 представлено результати визначення активності каталази та індексу АПІ. З цих даних видно, що преднізолон достовірно знижує в яснах активність каталази і в ще більшій мірі - рівень індексу АПІ. Застосування полівалентного орального гелю відновлює активність каталази та індексу АПІ. На відміну від нього мефенат в меншій мірі впливає на ці показники.

Фіг. 2. Вплив оральних гелей на ступінь дисбіозу в яснах щурів з пародонтитом (1 - норма, 2 - пародонтит, 3 – П + полівалентний оральний гель, 4 - П + мефенат), * - $p < 0,05$ в порівнянні з гр. № 1; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з гр. № 2.

Таблиця 3

Вплив полівалентного орального гелю та мефенату на активність каталази і рівень індексу АПІ в яснах щурів з преднізолоновим пародонтитом (в усіх групах $n=8$)

№№ п/п	Групи	Катал аза, мкат/кг	АПІ, од.
1	Норма	8,54±0,51	6,78±0,50
2	Преднізолоновий пародонтит (ПП)	6,94±0,45 $p < 0,05$	3,76±0,38 $p < 0,01$
3	ПП + полівалентний оральний гель	7,58±0,45 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	5,38±0,55 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	ПП + мефенат натрію	7,23±0,48 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$	4,49±0,46 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$

Примітки: см. табл. 1.

На Фіг. 3 показано результати визначення вмісту в яснах гіалуронової кислоти, яка є міжклітинним "цементом" і відіграє важливу роль в обмеженні транслокації бактерій [16]. З цих даних видно, що преднізолон достовірно знижує вміст гіалуронової кислоти, а обидва застосованих препарати достовірно його підвищують.

Фіг. 3 Вплив оральних гелей на вміст гіалуронової кислоти в яснах щурів з пародонтитом (1 - норма, 2 - пародонтит (П), 3 – П + полівалентний оральний гель, 4 – П + мефенат), * - $p < 0,05$ в порівнянні з гр. № 1; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з гр. № 2.

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що преднізолон дійсно відтворює пародонтит, про що свідчать: збільшення атрофії пародонта, розвиток запалення в яснах, розвиток дисбіозу в яснах та зниження рівня захисних систем (лізоциму, каталази, гіалуронової кислоти). Запропанований нами полівалентний оральний гель практично усуває усі патологічні явища, які розвиваються за умов дії преднізолону. Отримані нами дані дають підстави вважати запропонований гель цілком придатним для проведення клінічних випробувань цього препарату у хворих з деструкцією кісткової тканини навколо імплантата. Отримані результати свідчать про те що

1. Преднізолон викликає розвиток пародонтиту.
2. В механізмі пародонтитогенної дії преднізолону лежить його здатність викликати розвиток дисбіозу, знижувати вміст гіалуронової кислоти та рівень захисних систем.

3. Полівалентний оральний гель, який складається з прополісу, остеовіту, метрогілу, хлоргексидину та діоксиду кремнію, попереджає розвиток преднізолонового пародонтиту та деструкцію кісткової тканини.

Джерела інформації:

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. - Одесса: КП ОГТ, 2010. - 16 с.

2. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов. - К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

3. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.

4. Гаврикова Л.М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Сегень // Стоматология. - 1996. - Спец. вып. - С. 49-50.

5 5. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод, рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. - К.: ГФЦ МЗУ, 2007. - 23 с.

6. Гирин С.В. Модификация метода определения активности катал азы в биологических субстратах / С.В. Гирин // Лабораторная диагностика. - 1999. -№ 4. - С. 45-46.

10 7. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. - М: Наука, 1965. - С. 298.

8. Пат. на корисну модель 43140 Україна, МПК (2009) G 01 N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О.В., Селіванська І.О. [та ін.]. - № u200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

15 9. Николаева А.В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А.В. Николаева, Е.С. Розовская // БЭБИМ. - 1965. - т. 60, № 7. - С. 46-49.

10. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод, рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.]. - К.: ГФЦМЗУ, 2005. – 50 с.

11. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. L. Rosebrough, A. L. Farr [et al] // Biol. Chem. - 1951. - v. 193. - P. 265-275.

20 12. Базарнова М.А. Клиническое исследование крови (В кн.: Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 2. Под ред. М.А. Базарновой) / М.А. Базарнова, Т.Л. Сакун. - К.: Вища школа, 1982. - С. 35-52.

13. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. -М.: Медицина, 1969. - 424 с.

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Полівалентний оральний гель для лікування і профілактики післяімплантаційних ускладнень у вигляді орального мукозо-адгезивного гелю, який **відрізняється** тим, що містить такі компоненти у наступному співвідношенні:

прополіс	20 %
остеовіт	20 %
метродент	20 %
хлоргексидин	20 %
діоксид кремнію	20 %.

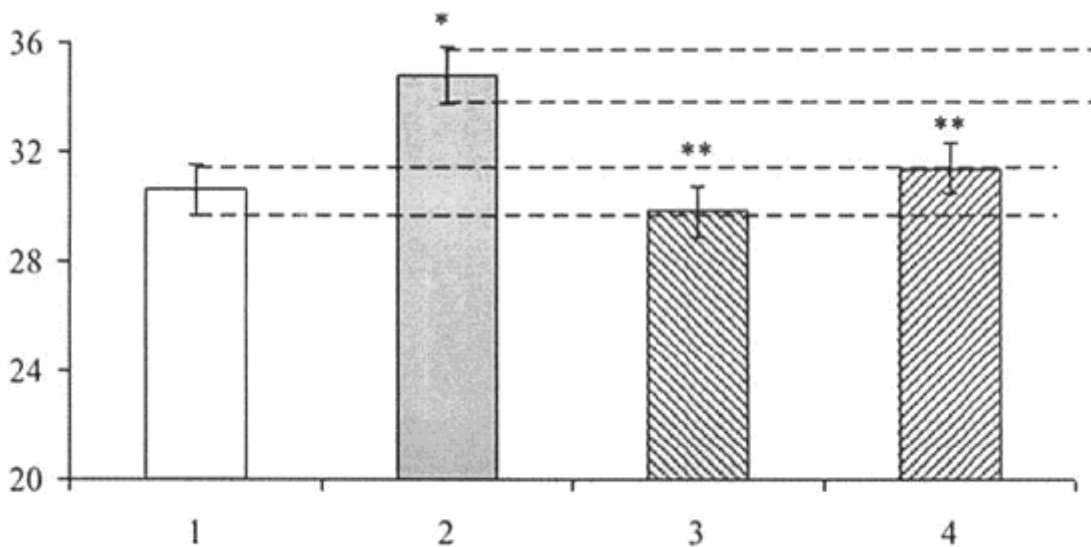
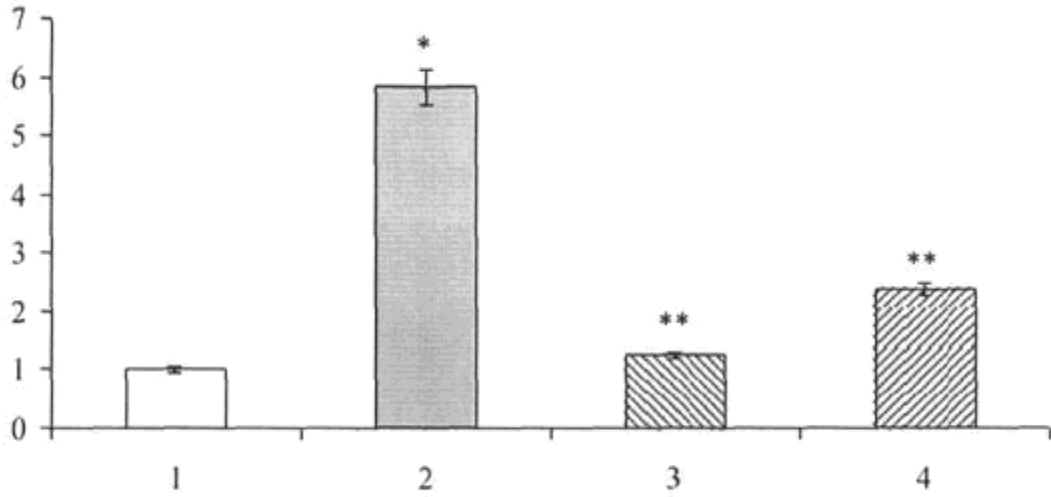
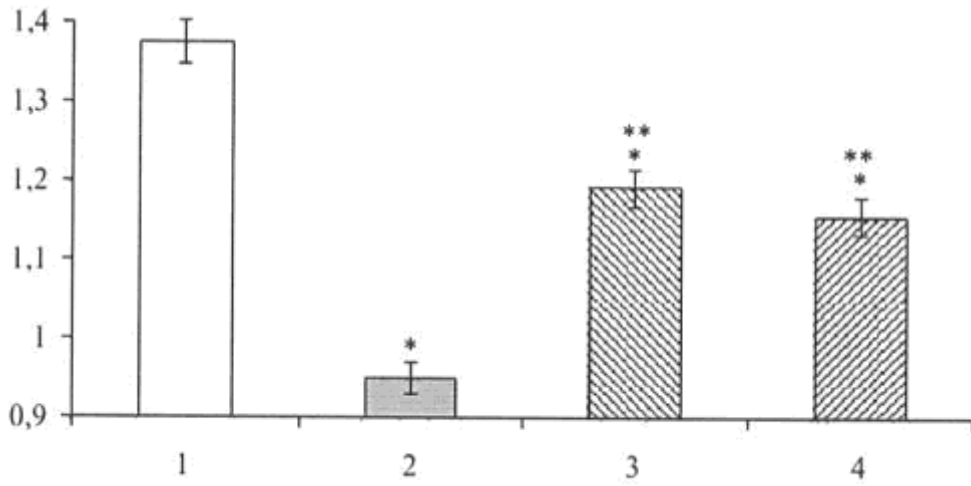


Fig. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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

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