



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66282 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 6/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ "КАСДЕНТ" З АНТИМІКРОБНОЮ ТА АНТИФУНГАЛЬНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u201107930

(22) 23.06.2011

(24) 26.12.2011

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) ШУЛЬГА ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА, ПІМІНОВ
ОЛЕКСАНДР ФОМИЧ, ОСОЛОДЧЕНКО ТЕТЯНА
ПАВЛІВНА

(73) ШУЛЬГА ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА

(57) Фармацевтична композиція з антимікробною
та антифунгальною дією, що містить кореневища і
корені родовика і спирт етиловий 40 %, яка **відрі-**

зняється тим, що додатково містить корені солодки,
кореневища аїру при наступному співвідно-
шенні компонентів, мас. г:

кореневища і корені ро- довика	5,0-8,0
корені солодки	1,0-3,0
кореневища аїру	0,5-3,0
спирт етиловий 40 %	достатня кількість для одержання 100 г ком- позиції.

Корисна модель належить до терапевтичної
стоматології і може бути використана для лікуван-
ня пародонтологічних захворювань: гінгівіту, пародон-
тититу, тобто до фармакологічних засобів для
місцевої терапії тканин пародонта.

Покращення сучасного стану стоматологічного
здоров'я населення України у зв'язку з обтяженням
патологічних процесів є пріоритетним напрямком
медицини та фармації. Грибкові ураження слизо-
вої оболонки порожнини рота розповсюджені се-
ред стоматологічних захворювань. Вони спричи-
няються грибами, які постійно присутні у флорі
слизової оболонки рота як сапрофіти, наприклад,
кандида. Але за певних несприятливих для органі-
зму умов і особливо при тривалому використанні
лікувальних засобів з антибіотиками широкого
спектру дії, коли збільшується вірогідність розвитку
дисбактеріозу порожнини рота, гриби роду
Candida перетворюються на патогенні і можуть
викликати клінічні мікози.

Отже, зростання захворюваності слизової
оболонки порожнини рота та пародонта, встанов-
лена роль грибів роду Candida у формуванні та
прогресуванні даних патологічних станів, обмеже-
ність переліку антимікотичних препаратів для міс-
цевого застосування у ротовій порожнині поряд з
їх недостатньою ефективністю є підґрунтям для
розробки ефективних лікарських засобів для тера-
певтичної стоматології з полівалентною дією, у
тому числі антифунгальною.

З незапам'ятних часів відома цілюща сила лі-
карських рослин, чимало з яких використовували і

при лікуванні стоматологічних хвороб. Досліджен-
ня їх властивостей, створення нових фітозасобів
продовжується й дотепер.

Існує препарат "Стоматофіт" ("Phytopharm
Klenka S.A.", Польща), який використовується для
лікування серозно-гнійних запалень ясен і порож-
нини рота, при пародонтиті та кровоточивості ясен
як в'яжучий, протизапальний, антибактеріальний
засіб, та при грибковому запаленні порожнини ро-
та, яке спричинене дріжджоподібними грибами
роду Candida. "Стоматофіт" - розчин для поло-
скання порожнини рота, що містить екстракт рідкий
із суміші квіток ромашки, кори дуба, листя шавлії,
трави арніки, кореневища аїру, трави м'яти перце-
вої, трави чебрецю звичайного.

Відомий рослинний лікарський засіб "Фітодент"
(ВАТ "ХФЗ "Червона зірка", Україна), який має
протизапальну, анальгезуючу, дезодоруючу актив-
ність та фунгіцидну дію (пат. UA, №22667, А61К
8/97, від 15.02.2001, бюл. №1) і являє собою спир-
тову настоянку із рослинної сировини, а саме трави
чистотілу, квітів нагідок, кореневищ аїру, квітів
ромашки, листя кропиви дводомної, плодів софори
японської, плодів шипшини.

Недоліком вказаного складу є наявність у
ньому спиртової настоянки трави чистотілу, яка
потребує дуже обережного застосування, оскільки
випадкове ковтання засобу або вживання не з лі-
кувальною метою може викликати нудоту, блюво-
ту, пронос, пригнічення дихального центру і навіть
важке отруєння організму. Необґрунтованим є
також введення до складу "Фітоденту" спиртової

(19) UA (11) 66282 (13) U

настойки з плодів шипшини, котра більш ефективна при пероральному вживанні, ніж при зовнішньому застосуванні.

Існує "Фітозасіб для лікування запальних захворювань порожнини рота "Фемодент" (пат. UA, №28359, А61К 6/00, А61К 36/00 від 02.07.2007), що включає листя кропиви дводомної, плоди софори японської і етанол 40 %, кореневища і корені родовика, бруньки берези, траву материнки, траву меліси, траву медунки та олію м'яти.

До причин, які перешкоджають отриманню технічного результату, слід віднести те, що якісний і кількісний склад цих засобів не дозволяє отримати достатньо високий і різноманітний спектр дії, що дозволило б використовувати їх для комплексного і ефективного лікування захворювань порожнини рота, скоротити терміни лікування з одночасним усуненням небажаних побічних явищ у вигляді алергічних реакцій, місцевопоздражуючої дії та ін.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити фармацевтичну композицію з антимікробною та антифунгальною активністю для лікування запальних захворювань порожнини рота, яка, завдяки відповідному добору компонентів і їх кількісному співвідношенню, виявляє антимікробні та антифунгальні властивості, чим забезпечується зняття симптомів запалення, усунення патогенних мікроорганізмів у пародонтальних кишнях поряд з відсутністю пошкоджуючого впливу на нормальну мікрофлору, інтенсифікація процесів регенерації ушкоджених тканин пародонта з відновленням його нормального гомеостазу та порушених функцій, скорочення терміну лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що пропонується фармацевтична композиція з антимікробною та антифунгальною активністю, у вигляді настойки, включає кореневища і корені родовика та етанол 40 %, згідно з корисною моделлю, додатково містить корені солодки, кореневища айру при наступному співвідношенні компонентів, мас. г:

кореневища і корені родовика	5,0-8,0
корені солодки	1,0-3,0
кореневища айру	0,5-3,0
спирт етиловий 40 %	достатня кількість для одержання 100 г композиції.

Склад нового рослинного лікарського препарату у вигляді комплексної настойки з кореневищ та коренів родовика, кореневищ айру, коренів солодки для місцевого застосування у стоматологічній практиці встановлено попередніми досліджен-

нями. Визначено також протимікробну активність розробленого фітозасобу, оскільки одним з головних чинників в патогенезі захворювань слизової оболонки і пародонту є мікробний. Але використання будь-якого антибактеріального препарату впливає на склад нормальної мікрофлори, призводить до порушення його балансу.

Технічний результат, одержуваний при здійсненні корисної моделі, виражається у підвищенні терапевтичного ефекту завдяки поєднанню антимікробної та антифунгальної активності з одночасним усуненням перелічених негативних побічних явищ.

Кореневища і корені родовика лікарського завдяки вмісту біологічно активних речовин (дубильні речовини, стерини, флавоноїди, вітамін К, каротин, аскорбінова кислота та ін.) проявляють в'язучі, протизапальні, протимікробні властивості, а також знеболювальну та кровоспинну дію. Рідкий екстракт та відвар кореневищ і коренів родовика ефективно застосовується при гінгівітах та стоматитах.

Антимікробну, протигрибкову та ранозагоювальну дію на слизову оболонку ясен забезпечують корені солодки, які містять сапоніни, флавоноїди, кумарини, сліди ефірної олії, пектинові речовини та ін.

Зовнішньо для лікування різних запальних процесів пародонта (стоматит, гінгівіт), а також для промивання гнійних ран і виразок використовують препарати кореневищ айру, біологічна дія яких обумовлена терпеноїдами, фенольними сполуками, вмістом аскорбінової кислоти, дубильних речовин та ін. Стабільність, відсутність мікробної контамінації фітозасобу забезпечує наявність 40 % етанолу.

Приготування фітозасобу здійснюється наступним чином.

Розраховану кількість висушеної і відповідно подрібненої лікарської рослинної сировини настоюють з відповідною кількістю екстрагенту при співвідношенні сировина:екстрагент (1:10). Як екстрагент використовують водно-спиртову суміш у концентрації 40 %.

Отриманий фітозасіб "Касдент" являє собою прозорий розчин, червоно-коричневого кольору, гіркувато-терпкватого смаку із запахом вихідної рослинної сировини.

Приклад 1

Варіанти складів препарату наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти складів фітозасобу

Компоненти	Варіант №1	Варіант №2	Варіант №3
Корені солодки	1,0	2,0	3,0
Кореневища і корені родовика	5,0	7,0	8,0
Кореневища айру	0,5	1,0	3,0
Спирт етиловий 40 %	решта	решта	решта

Композиція за варіантом 2 має оптимальні фізико-хімічні показники і має виражену антимікробну та антифунгальну дію. Кількісний вміст компонентів за варіантами 1 і 3 не відповідає заявленим параметрам. Одержаний за цими варіантами пре-

парат має відхилення від технологічних і фармакологічних вимог.

Приклад 2

Визначення антимікробної активності настойки "Касдент" наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Антимікробна активність складної настойки "Касдент"

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів досліджуваними об'єктами, мм			
	"Касдент"	"Ротокан"	"Стоматофіт"	"Стоматоклін"
<i>S. aureus</i>	18,45±0,41	11,32±0,16	11,42±0,17	-
<i>S. pneumoniae</i>	13,58±0,42	-	11,08±0,27	10,97±0,27
<i>B. anthracoides</i>	16,72±0,25	-	13,33±0,29	14,62±0,22
<i>K. pneumoniae</i>	16,30±0,71	-	15,05±0,28	13,13±0,22
<i>P. aeruginosa</i>	19,00±0,27	11,30±0,18	16,13±0,32	13,80±0,21
<i>E. coli</i>	11,55±0,19	10,80±0,21	12,05±0,16	-

Примітки:

n=6;

"-" - відсутність зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів

Випробування антимікробної активності досліджуваної настоянки та рослинних препаратів порівняння "Ротокан" (ВАТ "Лубнифарм", Україна), "Стоматофіт" ("Phytopharm Klenka S.A.", Польща) та профілактичного засобу "Стоматоклін" (ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" на замовлення ТОВ "Фармацевтична фірма "ВЕРТЕКС", Україна) здійснювали за допомогою загальноприйнятого у мікробіологічній практиці методу дифузії в агар у модифікації "колодязів".

Для дослідження використовували музейні штами мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 25923, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *B. anthracoides* DICK 1312, *K. pneumoniae* K-7 NCTC 9127, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922.

Оптична щільність мікробної суспензії перелічених мікроорганізмів відповідала за шкалою MacFarland 0,5 одиниць згідно наказу №167 МОЗ України від 05.04.2007 р.

Експериментальним вивченням визначено, що антимікробний потенціал настойки "Касдент" перевищує антимікробну активність препаратів порівняння "Ротокан", "Стоматофіт" та профілактичного засобу "Стоматоклін". Препарат "Ротокан" не виявляє антимікробної активності по відношенню до *S. pneumoniae*, *B. anthracoides* та *K. pneumoniae*, а профілактичний засіб "Стоматоклін" - до *S. aureus* та *E. coli*. Іноземний препарат "Стоматофіт" проявляє антимікробну дію по відношенню до всіх досліджуваних об'єктів, але за її рівнем він поступається фітозасобу "Касдент", що заявляється.

Приклад 3

Визначення антифунгальної активності настойки "Касдент".

Мікробіологічними дослідженнями вивчено антифунгальну активність складної настоянки "Касдент" по відношенню до 10 музейних та клінічних штамів грибів роду *Candida* у порівнянні з рідкими фітопрепаратами: іноземного виробництва - "Стоматофіт" ("Phytopharm Klenka S.A.", Польща) та вітчизняним "Фітодент" (ВАТ "ХФЗ "Червона зірка", Україна).

Як еталонний тест-штам використовували культуру *Candida albicans* ATCC 885-653 з американської типової колекції культур, а також референтні *Candida pseudotropicalis* (*Kluyveromyces marxianus*) ВКПГУ 601/33, *Candida parapsilosis* ВКПГУ 488/10, *Candida kefir* (*Candida pseudotropicalis*) (*Kluyveromyces marxianus*) ВКПГУ 85/2 та клінічні *Candida albicans* C-31, *Candida albicans* C-20, *Candida famata* (*Debariomyces hansenii*) 40 б/з, *Candida famata* (*Debariomyces hansenii*) 18/2, *Candida rugosa* C-2/1, *Candida catenulata* (*Candida rugosa*) C-27 штами.

Дослідження проводили загальноприйнятим в мікробіологічній практиці методом дифузії в агар (метод "колодязів"). Для вивчення брали культури, які попередньо підрозували на середовищі Сабуро. Концентрація мікробних клітин суспензії мікроорганізмів становила 0,5 за стандартом MacFarland. Посіви інкубували в термостаті при 20-25 °С. Спостереження і розрахунки проводили протягом 5 діб за зонами затримки росту грибів навколо лунок із внесеними настоянками та препаратами порівняння.

Одержані експериментальні дані антифунгальної активності об'єктів дослідження наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Антифунгальна активність складної настойки "Касдент"

№ з/п	Гриби роду <i>Candida</i>	Діаметр зони затримки росту, мм		
		"Касдент"	"Стоматофіт"	"Фітодент"
1.	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	20,32±0,38	20,27±0,27	11,80±0,21
2.	<i>Candida pseudotropicalis</i> (<i>Kluyveromyces marxianus</i>) ВКПГУ 601/33	20,25±0,44	19,95±0,21	-
3.	<i>Candida parapsilosis</i> ВКПГУ 488/10	19,95±0,28	18,92±0,22	14,13±0,19
4.	<i>Candida kefir</i> (<i>Candida pseudotropicalis</i>) (<i>Kluyveromyces marxianus</i>) ВКПГУ 85/2	16,08±0,10	15,12±0,20	13,18±0,23
5.	<i>Candida albicans</i> C-31	16,85±0,35	15,10±0,13	-
6.	<i>Candida albicans</i> C-20	20,83±0,28	19,17±0,12	-
7.	<i>Candida famata</i> (<i>Debariomyces hansenii</i>) 40 б/з	17,75±0,31	-	-
8.	<i>Candida famata</i> (<i>Debariomyces hansenii</i>) 18/2	17,53±0,32	17,88±0,30	-
9.	<i>Candida rugosa</i> C-2/1	14,00±0,24	13,95±0,16	-
10.	<i>Candida catenulata</i> (<i>Candida rugosa</i>) C-27	18,28±0,16	14,13±0,23	-

Примітки:

n=6;

"-" - відсутність зон затримки росту грибів роду *Candida*

Аналізуючи дані мікробіологічного вивчення відмічаємо, що по відношенню до музейного тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 антифунгальна активність досліджуваної настойки (20,32±0,38 мм) перевищує препарат порівняння "Фітодент" у 1,7 рази (11,80±0,21 мм), але не поступається імпортованому рослинному засобу - "Стоматофіт" (20,27±0,27 мм).

Стосовно референтних штамів *C. parapsilosis* ВКПГУ 488/10 та *C. kefir* ВКПГУ 85/2 спостерігається подібна тенденція, оскільки антифунгальна активність настойки "Касдент" (19,95±0,28 мм, 16,08±0,10 мм) на рівні активності імпортованого фітозасобу (18,92±0,22 мм, 15,12±0,20), але перевищує вітчизняний препарат порівняння "Фітодент" (14,13±0,19 мм, 13,18±0,23 мм) у 1,4 та 1,2 рази відповідно.

Антифунгальна активність складної настойки та імпортованого фітозасобу "Стоматофіт" у відно-

шенні до референтного штаму *C. pseudotropicalis* ВКПГУ 601/33 та клінічних штамів *C. albicans* C-31, *C. albicans* C-20, *C. famata* 18/2, *C. rugosa* C-2/1 суттєво не відрізняється, а у відношенні до *C. catenulata* C-27 антимікотична дія розробленого фітопрепарату перевищує активність "Стоматофіту" у 1,3 рази.

Відповідно до клінічного штаму *C. famata* 40 б/з протигрибкова дія виявлена тільки у настоянці "Касдент", оскільки жоден з препаратів порівняння не викликав затримки росту даної культури грибів.

На підставі одержаних експериментальних даних запропонований лікарський засіб рослинного походження має виражену фармакотерапевтичну (антимікробну та протигрибкову) активність і може бути використаний у терапевтичній стоматології при комплексній терапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.