



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109792** (13) **U**
(51) МПК

A61K 36/49 (2006.01)

A61K 36/889 (2006.01)

A61K 129/00 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 01693**

(22) Дата подання заявки: **23.02.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.09.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.09.2016, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

**Цубанова Наталя Анатолівна (UA),
Хохленкова Наталя Вікторівна (UA),
Журенко Дмитро Сергійович (UA),
Іроко Імамузо Метью (NG)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З
ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ 3**

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією містить екстракти рослинної сировини, гелеву основу та воду очищену. Як екстракти рослинної сировини містить густий екстракт кори дуба та сухий екстракт алое, а як гелеву основу містить карбонол 934Р, триметамол, ЕДТА, гліцерин, ніпагин та фруктозу.

UA 109792 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до топічних засобів рослинного походження у формі гелю з парадонтопротекторною дією.

Однією із актуальних проблем сучасної медицини та фармації є оптимізація фармакотерапії пародонтиту. Соціальна гострота цієї проблеми обумовлена тим, що патологічний процесу в пародонті, що супроводжується ослабленням функції зубощелепного апарату, провокує чисельні порушення у системі шлунково-кишкового тракту, інфікування і сенсibiliзації організму, небезпеку утворення джерела хронічних септичних процесів і нервово-психічні розлади, що призводять до зниження працездатності. За даними медичної статистики встановлено постійне зростання частоти захворювань пародонту та залежність поширеності пародонтиту від регіону та віку обстежених [1].

Незважаючи на удосконалення методів профілактики та лікування, кількість хворих при даній патології складає від 40 %, а в окремих групах хворих (літній вік, супутні захворювання) сягає 90 %. Тому пошук нових парадонтопротекторних засобів є актуальним.

Асортимент лікарських засобів, що застосовують у стоматології, дуже обмежений. Це переважно лікарські перепрати із антимікробною та антисептичною дією. Препаратами першої лінії для лікування пародонтиту є засоби синтетичного походження на основі метронідазолу та хлоргексидину у формі гелю [2], наприклад Метрогіл дента, Дента сет. Стоматогель, Метрогекс та інші.

Недоліками цих препаратів є ризик розвитку системних побічних явищ, при застосуванні може відзначатися металевий присмак у роті, головний біль, алергічні реакції (шкірний висип, свербіж, кропив'янка). Також, слід зазначити, що вони чинять суто симптоматичне лікування та не впливають на патогенез захворювання.

Велика кількість протипоказань та побічні дії спонукають лікарів і пацієнтів до використання лікарських засобів природного походження. Адже лікувальна ефективність рослинних засобів зумовлена їх певними перевагами над синтетичними препаратами - схожістю біохімічних структур рослинного та людського організмів, порівняно рідшою появою побічних, зокрема алергічних, реакцій, широтою терапевтичного спектра, відсутністю лікарської залежності і тахіфілаксії, властивістю комбінованих рослинних засобів одночасно впливати на стан різних органів і систем.

Тому сьогодні перспективним є розробка нових комплексних препаратів рослинного походження, що здатні впливати на запальні захворювання пародонту.

Відомий розчин для ротової порожнини Стоматофіт [3], до складу якого входить суміш рідких екстрактів лікарських рослин, чинить в'яжучу, пом'якшувальну, протизапальну дію на слизову оболонку порожнини рота завдяки екстрактам кори дуба, квіток ромашки і листя шавлії. Крім цього дубильні речовини та ефірні олії, які містяться в препараті, чинять антисептичну, антибактеріальну та протигрибкову дію на слизову оболонку порожнини рота та ясен. Недоліком засобу є можливість алергічні реакції (гіперемія, свербіж), короточасне відчуття печіння слизової оболонки порожнини рота одразу після полоскання, а також оборотна зміна кольору зубів, яка зникає при регулярному їх чищенні.

Відомий спрей Фітоносол [4], до складу якого входить зокрема екстракт олії кори дуба та алое. Спрей застосовують при гострих та хронічних захворюваннях носових пазух, порожнини носа та носоглотки. При застосуванні засобу можуть спостерігатися реакції місцевого та загального характеру, зумовлені підвищеною чутливістю до ефірних олій. Також, даний засіб не показаний для лікування пародонтиту.

Відома гідрогелева композиція [5] для лікування ран різної етіології додатково містить густий екстракт кори дуба. Недоліком засобу є відсутність комплексної дії на усі ланки патологічного процесу. Головне призначення цієї композиції - застосування в хірургії при лікуванні 1 фази ранового процесу. Відсутність репаративної дії даної композиції обмежує її використання в стоматологічній практиці.

В основу корисної моделі поставлена задача - створити нову фармацевтичну композицію у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією, у якій завдяки поєднанню в одній лікарській формі компонентів природного походження у заданому співвідношенні забезпечується ефективна протизапальна дія при практичній безпечності засобу для організму.

Поставлена задача вирішується тим, що у фармацевтичній композиції у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією містить екстракти рослинної сировини, гелеву основу та воду очищену, згідно з корисною моделлю, як екстракти рослинної сировини використовують густий екстракт кори дуба та сухий екстракт алое, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

густи екстракт кори дуба	5,0-7,0
сухий екстракт алое	3,0-5,0

гелева основа	до 100,0.
Оптимальний варіант заявленого засобу має наступний склад, мас. %:	
густий екстракт кори дуба	5,0
сухий екстракт алое	3,0
карбопол 934Р	3
триметамол	2,5
ЕДТА	0,05
гліцерин	10
ніпагін	0,1
фруктоза	10
вода очищена	до 100.

5 Згідно з корисною моделлю, до складу заявленої фармацевтичної композиції як активну діючу речовину рослинного походження введено густий екстракт кори дуба з ефективною протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною дією. Дослідним шляхом встановлено, що максимальна антимікробна активність досягається при вмісті густого екстракту кори дуба 5,0-7,0 %. Зниження вмісту густого екстракту кори дуба призводить до зниження антимікробної дії засобу, а збільшення понад 7,0 % є економічно недоцільним. Крім цього, збільшення концентрації густого екстракту кори дуба внаслідок високого вмісту дубильних речовин може призвести до небажаного загущення гідрогелю.

10 Сухий екстракт алое за рахунок оксиметилантрахінону здатний прискорювати регенерацію тканин і знімати запалення, має антисептичні властивості. Зниження вмісту сухого екстракту алое призводить до зниження фармакологічної активності, а саме антиоксидантної та мембранопротекторної дії.

15 Гелеподібну консистенцію, однорідність та стабільність при зберіганні лікарського засобу забезпечують оптимальні кількості допоміжних речовин, які використовують для створення гелевої основи.

20 Карбопол синтетичний високомолекулярний рідко зшитий співполімер акрилової кислоти використовують як гелеутворювач, що забезпечує оптимальні структурно-механічні властивості, необхідну в'язкість. Гелі карбомеру (карбополу) прозорі, не створюють на поверхні шкіри липкої плівки, їх можна отримувати в широкому діапазоні рН від 5,0 до 9,0. Вони термічно і мікробіологічно стійкі, стабільні при зберіганні, сумісні з багатьма хімічними (в тому числі лікарськими) речовинами.

Системи з необхідною в'язкістю утворюються при нейтралізації карбополу триметамолом.

25 Гліцерин використовують як розчинник рослинних екстрактів, а також осмотично активний компонент та вологоутримувач. Фруктоза є коригуючим компонентом. Вода очищена утворює гідрофільну фазу гелевої системи.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

30 Для одержання запропонованої корисної моделі карбопол диспергували у 1/3 частині води очищеної, в якій попередньо розчиняли трилон Б, при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Процес диспергування даного гелеутворювача відбувався протягом 1 години. При цьому виходив однорідний прозорий гель з необхідними реологічними параметрами.

Для нейтралізації карбополу готували розчин триметамолу для уникнення локального залуження та руйнування структури карбоном) при його внесенні у вигляді порошку.

35 Густий екстракт кори дуба та сухий екстракт алое розчиняли у гліцерині, в якому попередньо розчиняли ніпагін при постійному перемішуванні до отримання однорідного прозорого розчину, а потім дану суміш додавали до гелю. Фруктозу розчиняли у частині води очищеної та додавали до отриманого гелю, перемішували. Після приготування гелю проводили гомогенізацію. Готовий гель являє собою однорідну напівпрозору масу темно-коричневого кольору із специфічним запахом.

40 Одержали 1000 г стоматологічного гелю наступного складу, мас. %:

густий екстракт кори дуба	5
сухий екстракт алое	3
карбопол 934Р	3
триметамол	2,5
ЕДТА	0,05
гліцерин	10
ніпагін	0,1
фруктоза	10
вода очищена	до 100.

Приклад 2

Дослідження парадонтопротекторної дії запропонованого стоматологічного гелю проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-250 г на моделі протамінового пародонтиту (ПП). Протамінову модель експериментального пародонтиту [6] відтворювали нанесенням протягом

5

кількох діб на ясна щурів 0,5 мл гелю карбоксиметилцелюлози, що містить 10 % розчин протаміну сульфату (виробництва ЗАТ "Індар", Україна).
Стоматологічний гель наносили експериментальним тваринам на ясна у кількості 0,5 мл через 40 хв. після нанесення протамінового гелю протягом 7 діб експерименту. Препарат порівняння Метрогіл дента застосовували за аналогічною схемою.

10

Ефективність заявленої сполуки та препарату порівняння Метрогіл дента визначали зміною клінічних проявів експериментального пародонтиту, а саме: нижньої губи, ясен та зубо-ясеневих сосочків, здійснювали шляхом спостереження. Клінічні зміни виражали в умовних балах (б): гіперемія відсутня (Об), слабка (16), виразна (26); набряк - відсутній (Об), слабкий (16), охоплює всі ясна навколо зуба, зубо-ясеневий сосочок (26), охоплює всі ясна навколо зубів, зубо-ясеневий сосочок та губу (36); ерозивно-некротичні зміни - відсутні (Об), слабкі (16), чисельні з нальотом (26), чисельні дрібні або одна велика ерозія з нальотом (36) [7]. З метою оцінки виразності патології та ефективності заявленого засобу вивчали показники, які характеризують інтенсивність системного запального процесу: кількість лейкоцитів у крові та швидкість зсідання крові (ШОЕ). У гомогенаті ясен визначали активність еластази. Баланс системи перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) та активність антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом продуктів, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти), відновленого глутатіону (G-SH) та активністю каталази. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika Analystsoft з використанням критерію Стьюдента.

15

20

Результати вивчення парадонтопротекторної активності заявленого нового стоматологічного гелю, що містить густий екстракт кори дуба та сухий екстракт алое та препарату порівняння Метрогіл дента наведено у таблицях 1 та 2.

25

Таблиця 1

Вплив досліджуваних засобів на клінічні показники експериментального протамінового пародонтиту на 7-му добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$

№ з/п	Група	Показник, у балах		
		Гіперемія	Набряк	Ерозивно-некротичні зміни
1	Інтактний контроль	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
2	Контрольна патологія	1,87±0,12*	2,62±0,18*	2,25±0,16*
3	Стоматологічний гель, 0,5 мл	0,50±0,18*#	1,00±0,19*#§	0,87±0,22*#
4	Метрогіл дента, 0,5 мл	1,12±0,22*#	1,75±0,16*#	1,00±0,18*

Примітки. Достовірні відмінності: * - з вихідними показниками інтактного контролю ($p < 0,05$);

30

- з показниками контрольної патології ($p < 0,05$);

§ - з показниками групи препарату порівняння Метрогіл дента ($p < 0,05$).

Клінічні прояви експериментального протамінового пародонтиту набули вираженого характеру. Так у тварин групи контрольної патології зареєстрована значна гіперемія - 1,87 бали ($p < 0,05$), нижньої губи і а ясен щурів, яка супроводжувалась набряком, що охоплював ясна навколо зубів, зубо-ясеневий сосочок та губу - 2,62 бали ($p < 0,05$) та чисельними ерозивно-некротичними проявами - 2,25 бали ($p < 0,05$) (таблиця 1).

35

Метрогіл гель зменшував прояви гіперемії у 1,7 рази ($p < 0,05$), набряк у 1,4 рази ($p < 0,05$), ерозивно-некротичні зміни у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

Вплив досліджуваних засобів на біохімічні показники експериментального протамінового пародонтиту на 7-му добу експерименту $M \pm m$, $n=8$

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Стоматологічний гель, 0,5 мл	Метрогіл дента, 0,5 мл
Кров				
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$8,37 \pm 0,46$	$16,1 \pm 1,29^*$	$10,4 \pm 0,75^\#$	$12,4 \pm 0,78^{* \#}$
ШОЕ, мм/год.	$1,75 \pm 0,25$	$4,37 \pm 0,42^*$	$2,50 \pm 0,27^\#$	$2,87 \pm 0,44^\#$
Гомогенат ясен				
Еластаза, мк-кат/кг	$46,5 \pm 1,41$	$62,2 \pm 1,61^*$	$51,4 \pm 1,25^{* \# \$}$	$56,8 \pm 1,47^{* \#}$
ТБК-реактанти, мкмоль/г	$11,6 \pm 0,65$	$21,2 \pm 0,84^*$	$13,4 \pm 0,68^{\# \$}$	$18,2 \pm 0,88^{* \#}$
G-SH, ум. од.	$44,9 \pm 2,58$	$29,9 \pm 1,25^*$	$39,0 \pm 1,21^{\# \$}$	$32,0 \pm 1,25^*$
Каталаза, мк-кат/кг	$7,46 \pm 0,17$	$6,37 \pm 0,15^*$	$7,06 \pm 0,14^{\# \$}$	$6,57 \pm 0,12^*$

Примітки. Достовірні відмінності: * - з вихідними показниками інтактного контролю ($p < 0,05$);

[#] - з показниками контрольної патології ($p < 0,05$);

5 ^{\$} - з показниками групи препарату порівняння Метрогіл дента ($p < 0,05$).

Заявлений стоматологічний гель більш виразно впливав на клінічні симптоми пародонтиту, так зареєстровано зменшення гіперемії у 3,7 рази ($p < 0,05$), набряку - у 2,6 рази ($p < 0,05$), ерозивно-некротичних змін у 2,5 рази ($p < 0,05$). Слід зазначити, що заявлений стоматологічний гель перевищує ефективність препарату аналога за вище приведеними показниками, причому за здатністю зменшувати набряк заявлений засіб вірогідно перевищує вплив Метрогіл дента.

10 Генералізований пародонтит супроводжується розвитком системної запальної реакції, верифікованої за значним збільшенням лейкоцитів на 92 % ($p < 0,05$), та збільшенням ШОЕ на 149 % ($p < 0,05$) (таблиця 2).

15 Заявлений стоматологічний гель знижує лейкоцитоз та ШОЕ, дещо перевищуючи ефективність препарату аналога - Метрогіл дента.

Активність лейкоцитарної еластази є маркером ступеня запальної реакції та збільшення ризику розвитку тромбоеморагічних порушень. У тварин із нелікованим протаміновим пародонтитом активність еластази збільшена у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно тварин групи інтактного контролю, що підтверджує наявність потужного запального процесу.

20 Нанесення на ясна щурів Метрогілу дента сприяло зниженню активності еластази у 1,1 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

Запропонований стоматологічний гель зменшував активність зазначеного ферменту 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та вірогідно перевищував вплив Метрогіл дента на 10 % ($p < 0,05$).

25 Патогенез протамінового пародонтиту характеризується значним дисбалансом системи ПОЛ-АОС, вміст ТБК-реактивів збільшився у 1,8 рази ($p < 0,05$), концентрація G-SH була знижена у 1,5 рази ($p < 0,05$), активність каталази зменшена у 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю. Вищезазначене свідчить про розвиток оксидативного стресу, індукованого нанесенням протамінового гелю. Нанесення тваринам Метрогілу дента сприяло зниженню вмісту ТБК-реактивів, але не чинило достовірного впливу на відновлення активності ендогенної системи антиоксидантного захисту.

30 Заявлений засіб на відміну від Метрогілу дента чинить потужний антиоксидантний вплив. Новий стоматологічний гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое вірогідно знижує процеси патологічного перекисного окислення ліпідів, що верифіковано за зменшенням рівня ГVK-реактивів на 63 % ($p < 0,05$) та відновленням активності АОС, як неферментативної ланки (збільшення вмісту G-SH на 30 % ($p < 0,5$)) так і ферментативної ланки (збільшення активності каталази на 11 % ($p < 0,05$)).

40 Слід відзначити значні переваги заявленого засобу перед препаратом аналогом за впливом на показники системи ПОЛ-АОС та на активність еластази. Встановлені результати свідчать, що заявлений стоматологічний гель, поряд із потужним пародонтопротекторним впливом на клінічні симптоми, на рівні препарату аналогу Метрогілу дента, також позитивно впливає на провідні патогенетичні ланки пародонтиту.

Результати досліджень свідчать, що заявлений стоматологічний гель виявляє парадонтопротекторну активність, за деякими показниками вірогідно перевищуючи препарат порівняння Метрогіл дента.

Таким чином, запропоновано нову фармацевтичну композицію у формі стоматологічного гелю з вираженою парадонтопротекторною дією. Фармацевтична композиція містить діючі компоненти рослинного походження, є нетоксичною і безпечною. Запропонований стоматологічний гель одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства. Фармацевтична композиція може знайти застосування в медичній практиці як фармацевтичний засіб для лікування захворювань пародонту.

Джерела інформації:

1. Бусло А.М. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит з використанням гінгівостеопластики та поліпептидних препаратів: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бусло А.М. - Полтава, 2007. - 17 с.

2. Компендиум 2011 лекарственные препараты / Под ред. В.П. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С. Л1009-1010.

3. Стоматофіт. Інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2034>.

4. Фітоносол. Інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.dana-ya.com.ua/iiidex.php?p=412&lang=ua>.

5. Пат. 75917 UA, МПК (2012.01) А61К9/06, А61К36/49, А61К36/185, А61К47/00, А61Р17/02, А61F13/02. Пдрогелева композиція для лікування ран різної етіології / Національний фармацевтичний університет - № u201202262; заявл. 27.02.2012; опубл. 25.12.2012, Бюл. № 24.

6. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта / А.В. Борисенко, О.Б. Ткач, О.В. Линовичкая и др. // Стоматолог-практик. - 2014. - № 1 (239). - С. 58-62.

7. Стефанів І.В. Вплив стоматологічної настойки "Касдент" на модемі стоматиту у щурів / І.В. Стефанів, Л.В. Яковлева, С.А. Гращенкова Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. - 2014. - № 1 (22). - С. 23-29.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією, що містить екстракти рослинної сировини, гелеву основу та воду очищену, яка **відрізняється** тим, що як екстракти рослинної сировини містить густий екстракт кори дуба та сухий екстракт алое, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

густий екстракт кори дуба	5,0-7,0
сухий екстракт алое	3,0-5,0
гелева основа	до 100,0.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні, мас. %:

густий екстракт кори дуба	5,0
сухий екстракт алое	3,0
карбонол 934Р	3
триметамол	2,5
ЕДТА	0,05
гліцерин	10
ніпагин	0,1
фруктоза	10
вода очищена	до 100.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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