



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13666 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 8/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ГЕЛЬ ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА

1

2

(21) u200509394

(22) 06.10.2005

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Косенко Костянтин Миколаєвич, Скиба Олександра Василівна, Терешина Тетяна Петрівна, Скиба Ольга Іванівна

(73) ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Гель для порожнини рота, що містить натрій карбоксиметилцелюлозу, гліцерин, ментол, бензоат натрію, ароматизатор та воду, який відрізняється тим, що додатково містить ліпоєву кислоту,

інулін та настоянку софори японської при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

| | |
|------------------------------|-----------|
| натрій карбоксиметилцелюлоза | 2,0-3,5 |
| гліцерин | 20-27 |
| ліпоєва кислота | 0,5-1,5 |
| інулін | 1,5-2,5 |
| настоянка софори | 2,5 |
| бензоат натрію | 0,3-0,6 |
| віддушка | 0,8-1,2 |
| ментол | 0,05-0,15 |
| вода | до 100. |

Корисна модель стосується медицини, а саме стоматології і може бути використаний для профілактики запалень слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту.

Відомі гелі, які мають лікувально-профілактичну дію по відношенню до захворювань слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонту.

Однак вони не мають вплив на метаболічні порушення в слизовій оболонці порожнини рота, які спостерігаються при цукровому діабеті.

Найбільш близьким до засобу, що заявляється, є гель "Шавлієвий" [Маслов А.В. Клинико-экспериментальное обоснование способа профилактики и лечения протезных стоматитов: Дис. ... канд. мед. наук; 14.01.22 - стоматология. -Одеса, 2004. -162с.], який включає біологічно активні компоненти із наступним складом (в мас.%):

| | |
|------------------------------|---------|
| натрій карбоксиметилцелюлоза | 3,5 |
| гліцерин | 25,0 |
| екстракт шавлії | 2,5 |
| екстракт ехінацеї пурпурової | 1,5 |
| аскорбінова кислота | 0,2 |
| тетраборат натрію | 0,3 |
| хлоргексидин | 0,1 |
| ментол | 0,01 |
| ароматизатор | 0,5 |
| фарба харчова | 0,001 |
| вода | до 100. |

Але вищезгаданий гель має тільки протизапальну дію, яка обумовлена його складовими.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення гелю шляхом введення додаткових складових, що забезпечить корекцію метаболічних порушень в слизовій оболонці порожнини рота при цукровому діабеті. Поставлена задача вирішується тим, що у гель для порожнини рота, який містить наступні компоненти (в мас.%):

| | |
|------------------------------|--------|
| натрій карбоксиметилцелюлоза | 3,5 |
| гліцерин | 25,0 |
| ментол | 0,01 |
| ароматизатор | 0,5 |
| вода | до 100 |

стосовно корисній моделі додатково вводять настоянку софори японської, ліпоєву кислоту та інулін цикорія за наступним співвідношенням компонентів (в мас.%):

| | |
|------------------------------|-----------|
| натрій карбоксиметилцелюлоза | 2,0-3,5 |
| гліцерин | 20-27 |
| ліпоєва кислота | 0,5-1,5 |
| інулін з цикорію | 1,5-2,5 |
| настоянка софори японської | 2,5 |
| бензоат натрію | 0,3-0,6 |
| ароматизатор | 0,8-1,2 |
| ментол | 0,05-0,15 |
| вода | до 100. |

Причинно-наслідкові зв'язки:

- включення до складу геля настоянки софори японської забезпечує зменшення проникності і ламкості капілярів, а також виявляє антиоксидантні властивості; включення до складу геля ліпоєвої кислоти регулює рівень глюкози в крові, система

(13) U
(11) 13666
(19) UA

ліпоева кислота/дігідроліпоева кислота попередує підвищення процесів вільнорадикального окису при цукровому діабеті;

- включення до складу гелю інуліну - стимулює зростання і функціональну активність пробіотичних мікробів, які забезпечують імуномодельючий та антимутагенний ефекти.

Суттєвими ознаками гелю, що заявляється, є включення до його складу настоянки софори японської, ліпоевої кислоти та інуліну цикорію, що забезпечує одержання основного технічного результату - корекцію метаболічних порушень слизової оболонки порожнини рота, які виявляються при цукровому діабеті.

Додатковий технічний результат - стимулюючий вплив на обмінні процеси в тканинних пародонту - забезпечується включенням настоянки софори японської.

Наявність причинно-наслідкового зв'язку між включенням до складу гелю, що заявляється, ліпоевої кислоти, інуліну цикорію та настоянки софори японської, та коригуючої дії на метаболічні порушення в слизовій оболонці порожнини рота, які спостерігаються при цукровому діабеті, є одночасним виявленням протизапальних, імуностимулюючих та остеотропних властивостей, які зумовлені їх біологічною дією.

Ліпоева кислота - це клітинний енергетик. Встановлена антиоксидантна, детоксаційна, антиатеросклерозна, гепатопротекторна, протівірусна дії ліпоевої кислоти. Але головне те, що ліпоева кислота здатна регулювати рівень глюкози в крові. Ліпоева кислота виконує важливу роль в метаболізмі клітини, являючись компонентом системи дегідроназ α -кетокислот. SH-групи в її відновленій формі оберігають ацильні групи від окислення. Важлива роль системи ліпоева кислота/дігідроліпоева кислота (ЛА/ДГЛА) у попередженні підвищення процесів вільнорадикального окису при цукровому діабеті.

Крім того, являючись складовою фермента піруватдегідрогенази, α -ліпоева кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні пировиноградної кислоти та α -кетокислот. Механізми її дії на метаболізм у хворих на цукровий діабет різноманітні. Так, знайдено, що R-ізомер ліпоевої кислоти збільшує захоплення глюкози на периферії. Його сумісна з інсуліном дія приводить до переміщення в мембрану клітини глюкозотранспортуючих протеїнів, зменшуючи їх вміст при цьому у внутрішньоклітинних мікросомах [Храмлинін В.Н., Демидова І.Ю., Рагозин А.К. Перспективы клинического применения альфа-липоевой кислоты // Диабетология. - 2001. - №11. - С.45-47].

Інулін - рослинний екстракт, який отримують з коренеплодів цикорію або топінамбура. Відноситься він до пребіотиків - речовин, які стимулюють зростання і функціональну активність пробіотичних мікробів. Останні здатні забезпечити імуномодельючий та антимутагенний ефекти [Левицький А.П. Інулін. Пища для бактерий. Лекарство для людей. - Одесса, 2003. - 28с.]

Софора японська являється основним джерелом рутина - сполуки групи вітаміну Р. Препарати цієї групи за рахунок вмісту флавоноїдів виявляють здатність зменшувати проникність і ламкість капі-

лярів. Крім того, вони виявляють антиоксидантні властивості. Застосовують препарати вітаміну Р при захворюваннях, які супроводжуються порушеннями проникності судин, геморагічному діатезі та ін. [Машковский М.Д.. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1977. - Т.1. - С.501-503.; Растительные лекарственные средства/ Под ред. Н.П.Максютин. - Киев: Здоров'я, 1985. - 280с].

Причинно-наслідковий зв'язок між суттєвими ознаками корисної моделі та його основним технічним результатом підтверджується наступним експериментом.

Було досліджено 3 різних гелів

1. Гель - найближчий аналог - «Шавлієвий»

2. Гель, що заявляється, з наступним вмістом

компонентів (у мас.%):

| | |
|------------------------------|---------|
| натрій карбоксиметилцелюлоза | 3,0 |
| гліцерин | 25 |
| ліпоева кислота | 1,0 |
| инулін | 2,0 |
| настоянка софори | 2,5 |
| бензоат натрію | 0,5 |
| ароматизатор | 1,0 |
| ментол | 0,1 |
| вода | до 100. |

3. Гель вищезгаданого складу, що заявляється, але без додавання настоянки софори, замість якого була збільшена кількість води (на 2,5%).

Вивчали вплив гелів на стан слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту тварин, у яких моделювали діабет шляхом введення розчину алоксану (одноразово, парентерально, 100мг/кг).

Кожний варіант гелю досліджувався на 10 тваринах, які були введені в експеримент в 1,5-місячному віці. Щурам щодня на протязі 70 днів на слизову оболонку порожнини рота наносили гелі. Після закінчення експерименту тварин виводили із досліду методом тотального кровопускання, яке проводили під тіопенталовим наркозом (тіопентал натрію 40мг/кг). У них виділяли слизову оболонку порожнини рота і зубо-щелепні блоки. Щелепи очищали від м'яких тканин і використовували для підрахунку ступеня атрофії альвеолярного відростка нижніх щелеп [по методу А.В.Николаевой.1967]. В гомогенатах слизової оболонки щурів визначали активність тканинспецифічних ферментів (кислоти фосфатази, катепсину D, глутатіонпероксидази, вмісту МДА), які являються маркерами метаболічних порушень.

Крім того, вивчали морфологічний стан слизової оболонки щокі тварин.

Отримані дані свідчать про те, що гель, що заявляється, перевищує найближчий аналог і склад гелю без екстракту софори по головному показнику-коригуючому впливу на метаболічні порушення в слизовій оболонці порожнини рота при діабеті. Про це свідчить зміни активності ферментів (підвищення і зниження) (таблиця 1), нормалізація структури слизової оболонки (за морфологічними показниками, (таблиця 2). Крім того, гель, що заявляється, виявляє найбільш значний вплив на процеси остеорегенерації (найменший ступінь атрофії альвеолярної кістки, таблиця 3).

Таблиця 1

Вплив гелів на активність тканин специфічних ферментів в слизовій оболонці порожнини рота ($M \pm m$)

| Гель | Загальна протеолітична активність (мкат/г) | Активність ферментів | | Кисла фосфатаза (мкмоль/с·г) |
|---|--|----------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | | каталаза (ммоль/с·г) | глутатіон-пероксидаза (нмоль/с·г) | |
| Склад за найближчим аналогом | 55,4±15,1 | 2,45±0,38 | 38,3±3,12 | 16,7±1,2 |
| Склад, що заявляється | 49,7±14,9 | 3,43±0,35 | 50,2±5,92 | 10,7±0,9 |
| Склад, що заявляється, без настоянки софори | 50,6±14,4 | 2,56±0,31 | 44,6±4,52 | 12,4±1,1 |

Таблиця 2

Вплив гелів на морфологічний стан порожнини рота при експериментальному діабеті

| Гель | Морфологія слизової оболонки порожнини рота при експериментальному діабеті |
|-----------------------------------|---|
| Склад за найближчим аналогом | Всі шари слизової оболонки щотижня змінюються. Локальне потовщення багатшарового плоского епітелію. Дистрофічні і запальні зміни, відзначаються як в епітеліальному шарі, так і належній сполучнотканинній структурі і м'язах. Стінки кровоносних судин уражені, просвіти облітеровані. |
| Склад, що заявляється | Структурних змін у всіх структурах слизової оболонки не виявлено. Багатшаровий плоский ороговіваючий епітелій звичної будови. Епітеліальний покрив рівномірної товщини. Диференціація епітеліоцитів по шарах збережена. Ознак запальної реакції в субепітеліальному шарі не виявлено. |
| Склад, що заявляється, без софори | Зміни ті ж, проте в субепітеліальному шарі відмічені окремі вогнища запалення |

Таблиця 3

Вплив гелю для порожнини рота, що заявляється, на альвеолярну кістку

| Склад гелю | Ступень атрофії альвеолярної кістки щелеп у щурів, (%) |
|-----------------------------------|--|
| Склад за найближчим аналогом | 28,4±0,7 |
| Склад, що заявляється | 23,5±0,85 |
| Склад, що заявляється, без софори | 24,5±0,85 |

Заявляється гель для порожнини рота виготовляється таким чином:

В установку для змішування завантажують натрій карбоксиметилцелюлозу та гліцерин і перемішують до отримання однорідної маси. Додають воду та перемішують протягом 1-5 годин. Потім додають ліпоеву кислоту, настоянку софори, інулін з цикорію, бензоат натрію, ароматизатор та ментол і перемішують до отримання рівномірного забарвлення.

Готовий гель подають на пластичну обробку.

Працездатність складу, що заявляється, підтверджують наступні приклади. Для вивчення залежності досягнення очікуваного технічного результату від складу гелю, що заявляється, були приготовлені зразки, які відрізнялись вмістом компонентів (таблиця 4).

Таблиця 4.

Приклади складу гелю, що заявляється

| Компоненти | Вміст компонентів, мас. % | | | | |
|------------------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | приклад 1 | приклад 2 | приклад 3 | приклад 4 | приклад 5 |
| Натрій карбоксиметилцелюлоза | 2,8 | 2,7 | 3,0 | 2,0 | 3,5 |
| Гліцерин | 27 | 24 | 25 | 22 | 20,0 |
| Ліпоева кислота | 0,5 | 0,7 | 1,0 | 1,2 | 1,5 |
| Інулін | 1,5 | 1,8 | 2 | 2,2 | 2,5 |
| Настоянка софори | 2,0 | 2,2 | 2,5 | 2,7 | 3,0 |
| Бензоат натрію | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,6 |
| Отдушка | 0,8 | 0,9 | 1,0 | 1,1 | 1,2 |
| Ментол | 0,05 | 0,07 | 0,1 | 0,12 | 0,15 |
| Вода | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 |

Отримані за цими прикладами зразки гелів для порожнини рота були використані для оцінки ступеня атрофії альвеолярної кістки у експериментальних тварин, а також стану ПОЛ системи антиоксидантного захисту в гомогенатах щоки.

Ступень атрофії альвеолярної кістки вивчали за методом А.В.Ніколаєвої (1964), вміст малонового діальдегіду за методом Т.Д.Стальної та Т.Г.Гарішвілі (1977), активність глутатіонпероксидази визначали за методом В.О.Пахомової із співавт. (1982), каталази - за методом М.А.Королюк із співавт. (1988), кислоти фосфатази - за методом А.П.Левицького із співавт. (1972).

Таблиця 5

Вплив гелю для порожнини рота, що заявляється, на альвеолярну кістку, в залежності від її складу ($M \pm m$)

| Приклад № | Ступень атрофії альвеолярної кістки у експериментальних тварин (%) |
|-----------|--|
| 1 | 26,5 \pm 0,75 |
| 2 | 25,4 \pm 0,63 |
| 3 | 23,5 \pm 0,71 |
| 4 | 23,3 \pm 0,81 |
| 5 | 22,7 \pm 0,85 |

Результати дослідження (таблиця 5), свідчать про те, що очікуваний технічний результат - антиоксиданта дія та стимулюючий вплив на регенеративні процеси в тканинах пародонту досягаються тільки при використанні засобів з вмістом компонентів, що заявляється (приклади 2, 3, 4, 5).

Таблиця 6

Вплив гелю для порожнини рота, що заявляється, на процесі перекисного окислення ліпідів в слизовій оболонці щоки, в залежності від її складу ($M \pm m$)

| Приклад № | Вміст малонового діальдегіду (мкмоль/г) | Активність каталази (мкмоль/с·г) | Активність глутатіонпероксидази (нмоль/с·г) |
|-----------|---|----------------------------------|---|
| 1 | 45,6 \pm 3,45 | 2,67 \pm 0,31 | 37,21 \pm 3,71 |
| 2 | 39,5 \pm 3,10 | 3,05 \pm 0,3 | 46,6 \pm 4,43 |
| 3 | 37,9 \pm 2,40 | 3,43 \pm 0,35 | 50,2 \pm 5,92 |
| 4 | 36,9 \pm 2,95 | 3,65 \pm 0,32 | 54,7 \pm 5,11 |
| 5 | 37,1 \pm 2,12 | 3,72 \pm 0,37 | 53,5 \pm 5,01 |

При користуванні гелями, які містять ліпоеву кислоту, інουλін та настоянку софори в кількості менше тієї, що заявляється, активність остеопорозного процесу в альвеолярній кістці значно вище. При користуванні гелями які містять ліпоеву кислоту, інουλін та настоянку софори в кількості більше тієї, що заявляється, очікувані технічні результати досягаються, але у випадках, коли вміст перевищує натрій КМЦ більше ніж 3,5%, ліпоевої кислоти - більше -1,5%, інуліну - більше 2,5%, настоянки софори - більше 3,0%, тогель втрачає властивості желеподібної маси і стає неоднорідним, що ускладнює технологічний процес його одержання, і використання гелю стає незручним.