



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **19175** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
A61K 6/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ**

1

2

(21) u200604072

(22) 13.04.2006

(24) 15.12.2006

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Кукурудз Наталія Іванівна, Куцик Роман Володимирович, Герелюк Віталій Іванович, Гудивок Ярослава Степанівна

(73) Кукурудз Наталія Іванівна, Куцик Роман Володимирович, Герелюк Віталій Іванович, Гудивок Ярослава Степанівна

**(57)** Спосіб одержання засобу для місцевого лікування хронічного генералізованого пародонтиту, який полягає в тому, що у фарфоровій ступці подрібнюють до однорідності 0,125г амізону (1/2 таблетки амізону), до отриманого порошку поступово додають 2,5мл 1% гелю етонію і ретельно перемішують до однорідності, а потім додають 0,3г ентеросорбенту "Силлард-П" і гомогенізують до утворення пасти гелеподібної консистенції.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме терапевтичної стоматології і може бути використана як засіб для місцевого лікування генералізованого пародонтиту.

Існує засіб для місцевого лікування пародонтиту, який містить амізон ненаркотичний анальгетик з протизапальними, протимікробними та інтерферогенними властивостями у вигляді 1-2% розчину на водяній основі і виготовляється екструзією із таблетованої форми, яка випускається вітчизняною фармацевтичною промисловістю [Тивоненко Л.І., Симоненко В.С., Борисенко А.В., Осадча Т.І. Препарат для лікування пародонтиту: Декларац. патент України №58453, А61К6/00, опубл. 15.07.2003].

Вказаний засіб хоч і володіє вираженими протизапальними і знеболюючими властивостями, але характеризується недостатнім рівнем протимікробної активності відносно представників патогенної і умовно-патогенної мікрофлори пародонтальних кишень. Саме мікробний фактор відіграє роль вирішального пускового механізму виникнення захворювання і лежить в основі хронізації патологічного процесу в тканинах пародонту. Тому для підвищення ефективності лікування пацієнтів амізон слід поєднувати з антисептичними препаратами.

Найближчим за суттю корисної моделі, що заявляється, є спосіб одержання засобу для місцевого лікування пародонтиту, який містить еквімо-

лярну суміш амізону (ненаркотичного анальгетика з протизапальними та інтерферогенними властивостями) і метронідазолу (атипрозоїдного і протимікробного препарату) у водяній основі з добавкою 0,5% диметилсульфоксиду [Тивоненко Л.І., Симоненко В.С., Борисенко А.В., Осадча Т.І. Спосіб медикаментозного лікування пародонтиту: Декларац. патент України №59249, А 61 К 6/00, опубл. 15.08.2003].

Одержаний наведеним способом засіб не володіє достатньо широким спектром протимікробної активності відносно представників резидентної і транзитної мікрофлори ротової порожнини і ясневих кишень, яким належить провідна роль у патогенезі пародонтиту. Рівень протимікробної активності його компонентів відносно представників патогенної і умовно-патогенної оральної мікрофлори є невисоким (значення мінімальних пригнічуючих концентрацій перебувають в межах 1,25-30мг/мл). Вказаний засіб не володіє вираженою активністю відносно мікробних штамів, полірезистентних до широко вживаних антибіотиків і антисептиків. Крім того, він не усуває токсико-алергічний компонент патогенезу запального процесу в пародонті, в основі якого лежить вплив на тканини мікробних ферментів, екзо- і ендотоксинів, а також медіаторів запалення.

В основу корисної моделі, що заявляється, покладено завдання розробити спосіб одержання комплексного засобу для місцевого лікування хро-

(19) **UA** (11) **19175** (13) **U**

нічного генералізованого пародонтиту, в якому за рахунок введення нових складників досягається поєднання протизапальної та імуномодуючої дії з високою протимікробною активністю відносно етіологічних чинників пародонтиту, включаючи поліантибіотикорезистентні штами, та сорбційними властивостями.

Суть корисної моделі полягає в способі одержання засобу для місцевого лікування хронічного генералізованого пародонтиту, який є комбінацією амізону з антисептиком етонієм і ентеросорбентом «Силлард-П», який полягає в тому, що у фарфоровій ступці подрібнюють до однорідності 0,125г амізону (1/2 таблетки амізону), до отриманого порошку поступово додають 2,5мл 1% гелю етонію і ретельно перемішують до однорідності, а потім додають 0,3г ентеросорбенту «Силлард-П» і гомогенізують до утворення пасти гелеподібної консистенції.

Спосіб одержання засобу здійснюється наступним чином:

у фарфоровій ступці подрібнюють до однорідності 0,125г амізону (1/2 таблетки амізону). Здрібненість порошку перевіряють натискуванням голівки товчачика на масу порошку [згідно з рекомендаціями Державної Фармакопеї України, 1-е видання. - Харків, 2001. - С.531]. На відстані 25см не повинно бути видимих окремих частинок. Поступово у ступку додають 2,5мл 1% гелю етонію (попередньо відміряного шприцом), що відповідає 2,5г 1% гелю етонію, і ретельно перемішують до однорідності. Потім додають 0,3г ентеросорбенту «Силлард-П» і гомогенізують до утворення пасти гелеподібної консистенції.

Приклад 1.

Ефективність запропонованого засобу апробовано в клінічних умовах на 25 пацієнтах обох статей віком від 32 до 54 років з діагнозом хронічний генералізований пародонтит (ХГП) початкового - I та II-III ступенів розвитку, об'єднаних в основну групу. Контролем служила аналогічна за кількістю група, яка не відрізнялася від спостережуваної за віком, статтю, тривалістю і важкістю проявів захворювання. Усім пацієнтам проводили професійну гігієну порожнини рота, ретельне зняття зубних відкладень, усунення інших пошкоджуючих факторів (лікування апроксимального карієсу, заміна нераціональних пломб і т.д.) і застосовували комплексне базове лікування. В основній групі всім пацієнтам з хронічним генералізованим пародонтитом у комплексне лікування включали місцеві апікації пасти з амізону, етонію і «Силларду-П». Пасту вводили в пародонтальні кишені та апікували на ясна і покривали твердіючою захисною пародонтальною пов'язкою на 30 хвилин. Курс лікування складав 6-8 процедур з інтервалом 1-2 дні. Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ст. розвитку додатково отримували амізон у таблетках всередину (по 0,25г 3 рази на добу впродовж 14 днів) для загальної дії. Пацієнтам контрольної групи на фоні базового лікування в якості місцевого антисептика застосовували метронідазол. Ефективність лікування пацієнтів основної і контрольної груп оцінювали на основі клінічної та індексної оцінки стану тканин пародонту, а також бактеріологічного дослідження вмісту яс-

невих кишень.

Встановлено, що до лікування гігієнічний індекс Грін-Вермільйона (сумарне значення OHI-S, компонента зубного нальоту і зубного каменю) у пацієнтів основної групи складав  $2,53 \pm 0,16$  бали, показник РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс) -  $46,28 \pm 3,54\%$ , РВІ (індекс кровоточивості)  $2,75 \pm 0,22$  бала, глибина пародонтальних кишень -  $4,03 \pm 0,15$ мм. Аналогічні зміни індексних показників виявлено у пацієнтів контрольної групи.

Результати проведених досліджень показали, що запропонований засіб виявляє виражений лікувальний вплив на тканини пародонту у хворих на ХГП. Візуально вже на 3-5 добу від початку лікування у хворих зменшується або повністю зникає кровоточивість ясен під час чищення зубів, болючість, відчуття дискомфорту, неприємний запах з рота. Слизова оболонка ясен набуває блідо-рожевого кольору, ясніє сосочки - правильної конфігурації, зникає їх напруження, пастозність. Суб'єктивні відчуття хворих і дані клінічного огляду порожнини рота підтверджуються результатами визначення об'єктивних пародонтальних індексів. Так, на 14-у добу після проведеного курсу лікування у пацієнтів основної групи індекс РМА становив  $4,02 \pm 0,11\%$ , індекс кровоточивості РВІ- $0,30 \pm 0,02$  бала, глибина пародонтальних кишень  $2,36 \pm 0,15$ мм. У пацієнтів контрольної групи виявлено покращення стану тканин пародонту, однак значення індексних показників були достовірно вищими, ніж в основній групі хворих ( $p < 0,05$ ). У переважної більшості пацієнтів основної групи досягнуті результати утримувались впродовж 1 та 6 місяців, що засвідчує тривалу ремісію.

Матеріал для бактеріологічного дослідження на предмет виявлення аеробної і факультативно анаеробної мікрофлори забирали із ясневих кишень відкаліброваною петлею (до лікування, через 14 днів та через 1 місяць після закінчення курсу місцевих процедур) і негайно висівали на кров'яний агар. Посіви виконували за методом Голда, який дозволяє здійснити кількісну оцінку рівня мікробного обсіменіння. Виділені культури ідентифікували за комплексом морфологічних, культуральних і біохімічних властивостей. Особливу увагу звертали на характер гемолізу, плазмокоагулазну і лецитиназну активність стафілококів, лактазну активність ентеробактерій.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження свідчить, що в процесі лікування у пацієнтів як основної, так і контрольної груп зменшилася частота висівання з ясневих кишень мікроорганізмів, що належать до транзитної мікрофлори ротової порожнини (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Bacillus* sp., ентеробактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida*). Проте достовірні відмінності у частоті висівання мікроорганізмів, що є представниками резидентної і транзитної мікрофлори ротової порожнини, між пацієнтами контрольної і дослідної груп відсутні. Разом з тим у пацієнтів основної групи, яким комплексні лікувальні заходи проводилися із використанням амізону, етонію і «Силларду-П», спостерігалася більш виражене зменшення кількості мікроорганізмів у трансудаті ясневих кишень (табл.1). Особливо виразним (на

2-3 порядки) було зменшення масивності обсіменіння ясневих кишень  $\beta$ -гемолітичним стрептококом, *Staphylococcus haemolyticus*, нейсеріями і

дріжджоподібними грибами роду *Candida*. В дещо меншій мірі це стосується  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів і *Staphylococcus aureus*.

Таблиця 1

Масивність мікробного обсіменіння (lg КУО/мл) пародонтальних кишень в динаміці комплексного лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом

Мікроорганізми	Контрольна група			Основна група		
	до лікування	після лікування, 14днів	після лікування, 1 місяць	до лікування	після лікування, 14днів	після лікування, 1 місяць
$\alpha$ -гемолітичні <i>Streptococcus</i> sp.	6,05 $\pm$ 0,24	5,88 $\pm$ 0,21	5,95 $\pm$ 0,34	6,06 $\pm$ 0,21	5,12 $\pm$ 0,22*	5,24 $\pm$ 0,17*
$\beta$ -гемолітичні <i>Streptococcus</i> sp.	3,57 $\pm$ 0,14	3,35 $\pm$ 0,13	3,00 $\pm$ 0,24	3,23 $\pm$ 0,11	2,00 $\pm$ 0,05*	1,45 $\pm$ 0,12*
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	3,57 $\pm$ 0,24	3,28 $\pm$ 0,15	3,46 $\pm$ 0,20	3,28 $\pm$ 0,21	3,00 $\pm$ 0,22	3,14 $\pm$ 0,24
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,33 $\pm$ 0,41	2,57 $\pm$ 0,37	3,24 $\pm$ 0,35	3,64 $\pm$ 0,32	2,25 $\pm$ 0,13	2,14 $\pm$ 0,26*
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,45 $\pm$ 0,28	4,00 $\pm$ 0,37	4,56 $\pm$ 0,24	4,64 $\pm$ 0,26	2,67 $\pm$ 0,16*	2,00 $\pm$ 0,23*
<i>Neisseria</i> spp.	4,50 $\pm$ 0,19	3,57 $\pm$ 0,26	3,84 $\pm$ 0,22	4,22 $\pm$ 0,12	2,88 $\pm$ 0,16*	3,12 $\pm$ 0,15*
<i>E. coli</i>	1,42 $\pm$ 0,41	0	0,98 $\pm$ 0,37		0	0*
<i>Candida</i> spp.	3,57 $\pm$ 0,26	3,54 $\pm$ 0,14	3,60 $\pm$ 0,27	4,07 $\pm$ 0,32	0,46 0,24*	1,93 $\pm$ 0,19*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні динаміки показника після лікування в основній і контрольній групах.

#### Приклад 2.

Виконано порівняльний аналіз чутливості до етонію, амізону і метронідазолу 64 клінічних штамів аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів, виділених із ясневих кишень пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом. Дослідження виконано методом серійних розведень в агарі [Красильников А.П. Справочник по антисептике. - Минск: Выш. шк., 1995. - С.187-193]. При культивуванні стрептококів і нейсерій розведення антисептиків здійснювали у кров'яному агарі. Враховуючи макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні під лупою, для кожного штаму встановлювали мінімальні бактеріостатичні концентрації - МБСК (після культивування протягом 1 доби) і мінімальні бактерицидні концентрації - МБЦК (через 3 доби).

Ідентифікацію тест-штамів мікроорганізмів здійснено на основі морфології, культуральних і комплексу біохімічних властивостей (набори «STREPTOtest 16», «STAPHYtest 16», «ENTEROtest 24», Lachema, Чехія). Для кожного штаму визначено профіль антибіотикорезистент-

ності на основі визначення чутливості до оксациліну, ципрофлоксацину, тетрацикліну, еритроміцину, гентаміцину дискодифузійним методом. Чутливість штамів стафілококів до вказаних антибіотиків додатково вивчено методом двократних серійних розведень в агарі. Для підтвердження класичного механізму метицилінорезистентності стафілококів методом латекс-аглютинації (Slidex® MRSA Detection, bioMerieux, Франція) визначали продукцію ними мутантного пеніцилін-зв'язуючого білка PBP2 (що є продуктом гена *mecA*). Крім того, у відібраних для дослідження стафілококів проводили оцінку функціональної активності протонної ефлюксної помпи *NorA*, яка забезпечує резистентність до природних та синтетичних катіонних сполук, в тому числі фторхінолонів. З цією метою реєстрували зміну чутливості штамів до ципрофлоксацину в присутності 20мкг/мл специфічного інгібітору помпи *NorA* - резерпіну. Функціонування протонної помпи *TetK* (що забезпечує резистентність до тетрациклінів) встановлено за відновленням чутливості штамів до тетрацикліну в присутності її неспецифічного інгібітору - резерпіну.

Порівняльна характеристика чутливості до етонію, амізону і метронідазолу мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом

Мікроорганізми	Профілі і детермінанти антибіотикорезистентності	МБЦК, мг/мл		
		Метронідазол	Етоній	Амізон
Стрептококи				
S. sanguis	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>S</sup>	3,13	0,003	1,56
S. sanguis	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>R</sup>	6,25	0,0063-0,0125	3,13-6,25
S. mitis	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>S</sup>	3,13	0,003	0,78-1,56
S. mitis	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>R</sup>	3,13	0,0063	1,56-3,13
S. pneumoniae	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>S</sup>	6,25	0,0063	3,13
S. pneumoniae	Oxa <sup>R</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>R</sup>	6,25-12,5	0,0063-0,0125	3,13-6,25
S. pneumoniae	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>R</sup>	6,25	0,0125	3,13-6,25
S. pyogenes	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>R</sup>	3,13	0,0063	0,78-1,56
Стафілококи				
S. aureus 209-P (ATCC 6538-P)	MecA <sup>-</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>-</sup>	1,56	0,00156	0,5
S. aureus	MecA <sup>-</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>-</sup>	3,13-6,25	0,008-0,0156	6,25
S. aureus	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>+</sup> TetK <sup>-</sup> /TetK <sup>+</sup>	6,25-12,5	0,0156-0,0625	1,56-12,5
S. haemolyticus	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>+</sup> TetK <sup>+</sup>	25-50	0,0625	6,25-50
S. haemolyticus	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>+</sup> TetK <sup>-</sup>	12,5-50	0,0625	6,25
S. haemolyticus	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>+</sup>	12,5	0,008-0,0156	6,25
S. hominis	MecA <sup>-</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>-</sup>	3,13	0,0625	3,13
S. hominis	MecA <sup>-</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>+</sup>	12,5	0,0156	6,25
S. epidermidis	MecA <sup>-</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>-</sup>	1,56	0,0625	3,13
S. epidermidis	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>+</sup>	6,25	0,0625	12,5
S. epidermidis	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>+</sup> TetK <sup>+</sup>	6,25	0,0625	12,5
S. simulans	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>+</sup> TetK <sup>+</sup>	50	0,004	50
S. cohnii ssp. cohnii	MecA <sup>+</sup> NorA <sup>+</sup> TetK <sup>+</sup>	50	0,008	6,25
S. saprophyticus	MecA <sup>-</sup> NorA <sup>-</sup> TetK <sup>-</sup>	3,13	0,0156	1,56
Інші мікроорганізми				
Stomatococcus mucilaginosus	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>S</sup>	12,5	0,00156	1,56
Neisseria mucosa	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>S</sup>	1,56-3,13	<0,00156	0,78-1,56
Neisseria sicca	Oxa <sup>S</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>S</sup>	1,56-3,13	<0,00156	0,78-1,56
Escherichia coli	Oxa <sup>R</sup> Cip <sup>S</sup> Tet <sup>R</sup>	12,5-50	0,0625-0,250	12,5-25
Candida albicans	азолорезистентні штами	50-100	0,025-0,0125	3,13-12,5

Приклад 3.

Методом серійних розведень в агарі вивчено протимікробну активність запропонованої для лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом композиції амізону, 1% гелю етонію і «Силларду-П». В якості об'єкту тестування виступали 64 штами аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів, виділених із ясневих кишень пацієнтів, що перебували під спостереженням.

Таблиця 3

Розподіл штамів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з хронічним генералізованим пародонти-  
том за чутливістю до бактерицидної дії комплексного препарату амізону, гелю етонію і «Силларду-П»

[illegible]

Продовження таблиці 3

Мікроорганізми	Кількість штамів	Розведення препарату								
		1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120
Стафілококи:										
S. aureus	26	26/100	26/100	26/100	26/100	23/88,5	10/38,5	8/30,8	6/23,1	3/11,5
S. epidermidis	5	5/100	5/100	5/100	5/100	6/60,0	2/40,0	1/20,0	1/20,0	0
S. haemolyticus	6	6/100	6/100	6/100	5/83,3	3/50,0	2/33,3	1/16,7	0	0
Інші види коагулазо-негативних стафілококів	9	9/100	9/100	9/100	9/100	6/66,7	6/66,7	3/33,3	1/11,1	0
Stomatococcus mucilaginosus	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Neisseria mucosa.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Neisseria sicca	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Escherichia coli	2	2/100	2/100	1/50	1/50	0	0	0	0	0
Candida albicans	4	4/100	4/100	4/100	4/100	4/100	3/75,0	1/25,0	1/25,0	0
Всього	64	64/100	64/100	63/98,4	62/96,9	53/82,8	34/53,1	23/35,9	14/21,9	6/9,4

Примітка: 1.<sup>+</sup> - абсолютна кількість штамів, ріст яких пригнічується препаратом у відповідному розведенні.

2.<sup>++</sup> - відсоток штамів, ріст яких пригнічується препаратом у відповідному розведенні.

Результати дослідження протимікробної активності запропонованого комплексного препарату (табл.3) свідчать, що його бактерицидна дія проявляється у значних розведеннях. В розведенні 1:160 він викликає повне пригнічення росту понад 90% мікробних штамів, в розведенні 1:640-53,1% штамів. У цьому відношенні важливо зауважити, що реальна діюча концентрація будь-якого антисептика в біотопах організму є в 2-4 рази нижчою від його робочої концентрації в застосовуваному препараті [Красильников А.П. Справочник по антисептике. - Минск: Выш. шк., 1995. - С.183-187]. Зниження діючої концентрації в біотопах настає внаслідок особливостей резорбції і адсорбції активних компонентів, їх інгібіції та додаткового розведення секретами. Представлені результати тестування вказують, що бактерицидна активність запропонованого препарату відносно 96,9-98,4% штамів мікроорганізмів з яєневих кишень реалізується в розведеннях, у 20-40 разів нижчих від  $\frac{1}{4}$  робочої концентрації. Отже можна зробити висно-

вок про реальну клінічну чутливість мікроорганізмів яєневих кишень пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом до запропонованого комплексного препарату амізону, гелю етонію і «Силларду-П».

Застосування засобу для місцевого лікування генералізованого пародонтиту дозволяє поєднати протизапальну, імуномодулюючу дію із сорбційними властивостями і високою протимікробною активністю відносно етіологічних чинників пародонтиту, включаючи поліантибіотикорезистентні штами. Апробований засіб продемонстрував високу клінічну ефективність в лікуванні хворих на генералізований пародонтит, що виражається у нормалізації мікробного біоценозу, скороченні термінів лікування та продовженні тривалості ремісії. Запропонований спосіб одержання засобу може бути використаний для створення нових офіційних лікарських засобів з протизапальними, імуномодулюючими і антисептичними властивостями на підприємствах фармацевтичної промисловості.