



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85259** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 6/00
A61P 1/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 07327	(72) Винахідник(и): Зубачик Володимир Михайлович (UA), Ган Ірина Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.06.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.11.2013	(73) Власник(и): Зубачик Володимир Михайлович, вул. Городоцька, 241-а, кв. 28, м. Львів, 79022 (UA), Ган Ірина Володимирівна, вул. Стрийська, 65, кв. 27, м. Львів, 79031 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	

(54) ЗАСІБ ДЛЯ РЕВІТАЛІЗАЦІЇ І БІОРЕПАРАЦІЇ ПЕРІАПІКАЛЬНИХ ТА М'ЯКИХ ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА

(57) Реферат:

Засіб для ревіталізації і біорепарації періапікальних та м'яких тканин порожнини рота містить гіалуронову кислоту, модифіковану вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином, гліцином. Додатково містить гідролізат колагену 1 %, 2-диметиламіноетанол 4-ацетоамінобензоату 6 % та органічний кремній 1 % у рівних співвідношеннях компонентів.

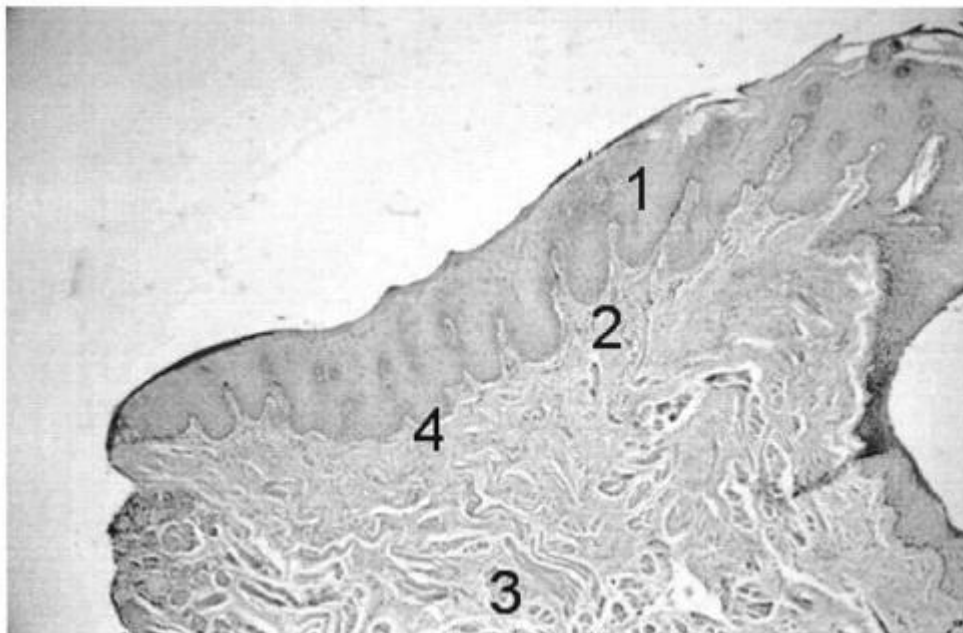


Fig. 1

U
UA 85259

Корисна модель стосується медицини, зокрема стоматології, і може бути використана для ревіталізації і біорепарації м'яких та періапикальних тканин порожнини рота.

Переважає більшість препаратів, які застосовують для ревіталізації і біорепарації періапикальних та м'яких тканин порожнини рота, впливають на проліферацію і міграцію фібробластів, що зумовлює регенерацію тканин. Однак їх застосування часто недостатнє для отримання бажаного клінічного ефекту, оскільки вони не мають пролонгованої ревіталізуючої та біорепараційної дії.

Відомий засіб для регенерації тканин шляхом ревіталізації і біорепарації періапикальних та м'яких тканин порожнини рота є препарат гіалріпаер-02, який містить гіалуронову кислоту, модифіковану вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином, гліцином, що, однак, не дає можливості досягти бажаного позитивного клінічного ефекту [1].

В основу корисної моделі поставлено задачу створення засобу пролонгованої дії та високої біологічної активності, який буде стимулювати ревіталізацію і біорепарацію періапикальних та м'яких тканин порожнини рота з досягненням бажаного позитивного клінічного ефекту.

Поставлена задача вирішується тим, що засобі для ревіталізації і біорепарації періапикальних та м'яких тканин порожнини рота, що містить гіалуронову кислоту, модифіковану вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином, гліцином, згідно з корисною моделлю, додатково міститься гідролізат колагену 1 %, 2-диметиламіноетанол 4-ацетоамінобензоату 6 % та органічний кремній 1 % у рівних співвідношеннях компонентів.

Запропонований засіб для ревіталізації і біорепарації періапикальних та м'яких тканин порожнини рота, який містить у своєму складі сполуки природного походження - гіалуронову кислоту, модифіковану вітаміном С та амінокислотами (проліном, лізином, гліцином), та гідролізат колагену 1 %, а також синтетичні полімери - органічний кремній 1 % та 2-диметиламіноетанол 4-ацетоамінобензоату 6 % (ДМАЕ), сприятливо впливає на біоревіталізацію періапикальних та м'яких тканин порожнини рота.

До складу засобу входить гіалуронова кислота, яка створює оптимальне середовище для нормального функціонування фібробластів, що синтезують та секретують білки міжклітинного матриксу - колаген та еластин, а також мукополісахариди; вітамін С приймає участь у синтезі колагену, проколагену та еластину, а також в регенерації тканин; гліцин регулює обмін речовин, входить в амінокислотний склад колагену, становлячи кожен третій амінокислоту в його молекулі; пролін приймає участь у синтезі колагену, необхідний для підтримання в нормальному стані сполучної тканини; лізин, як незамінна амінокислота, входить у склад практично всіх білків, приймає участь в регенерації тканин [2].

Гідролізат колагену 1 %, який становить основний компонент сполучної тканини, відіграє значну роль у здійсненні фізіологічних функцій останньої. Встановлено, що колаген стимулює процеси регенерації пошкоджених тканин, має велику сорбційну спроможність [3].

2-диметиламіноетанол 4-ацетоамінобензоату 6 % (ДМАЕ) стимулює ацетилхолінові рецептори клітин росткової зони епідермісу, епітеліоцитів, що викликає активацію росту і диференціації клітин, є учасником регуляції базових клітин, зокрема ділення. Цей складник збільшує натяг компонентів цитоскелета фібробластів і міофібробластів, завдяки чому змінюється структура міжклітинного простору, зменшує утворення поперечних зшивок в молекулах колагену [4].

Органічний кремній 1 %, який протидіє неферментативному гліколізуванню і збалансовує взаємодію протеїназ і глікозамінгліканів, має виражений дефіброзувальний ефект, сприяє міцності колагену та еластину [5]. Він покращує метаболічні процеси і, як кофермент, здатний прискорювати обмінні процеси в клітинах, потенціювати дію будь-яких інших уведених препаратів [6]. Тому розчин органічного кремнію доцільно використовувати не тільки як лікарський засіб для монотерапії, а в комбінації з іншими препаратами - з метою біоревіталізації та біорепарації м'яких тканин.

Запропонована корисна модель ілюструється мікрофотографіями, на яких продемонстровано результати експериментальних досліджень біоревіталізуючої та біорепараційної дії нового засобу. На Фіг. 1 представлена слизова оболонка щоки інтактного щура (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. х 100), де 1 - багат шаровий плаский зроговілий епітелій, 2 - власна пластинка слизової оболонки, 3 - підслизова основа, 4 - гермінативна (росткова) зона багат шарового епітелію; на Фіг. 2 - ділянка слизової оболонки щоки щура після введення модифікованої гіалуронової кислоти (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. х 400), де 2 - потовщена власна пластинка слизової оболонки, 3 - підслизова основа зі збільшеною кількістю основної аморфної речовини, 4 - гермінативна (росткова) зона багат шарового епітелію, 5 - повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла, 6 - значна кількість клітин з оксифільною цитоплазмою у власній пластинці 2 слизової оболонки; на Фіг. 3 - ділянка

слизової оболонки щоки щура після застосування засобу на основі природних і синтетичних біоревіталізаторів (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. х 400), де 1 - багат шаровий плаский зроговілий епітелій, 2 - багатократно розширення власної пластинки слизової оболонки, 3 - підслизова основа зі значним скупченням аморфної рідини.

5 Запропонований засіб виготовляють таким чином.

У розрахованому рівному співвідношенні змішують гіалуронову кислоту, модифіковану вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином, гліцином, гідролізат колагену 1 %, 2-диметиламіноетанол 4-ацетоамінобензоату 6 % та органічний кремній 1 %.

Отриманий засіб желеподібної форми, блідо-жовтого кольору, без запаху.

10 Засіб для ревіталізації і біорепарації застосовують у ендодонтії та пародонтології.

Ревіталізуюча та біорепараційна дія запропонованого засобу підтверджена експериментальними дослідженнями, які були проведені на 48 білих щурах. Втручання проводили під наркозом (0,5 мл 4 % розчину тіопенталу натрію всередину очеревини). Тваринам двобічно із внутрішнього боку щоки у ділянці біля кутніх зубів поблизу перехідної згортки альвеолярного паростка верхньої щелепи (для виключення впливу травматичного чинника на слизову оболонку порожнини рота) внутрішньослизово з глибиною ін'єкції до 2 мм одноразово вводили по 0,1 мл досліджуваного засобу.

Усі тварини було поділено на дослідницькі групи по 8 особин у кожній: інтактні тварини слугували контролем; тварини, яким використовували для ін'єкцій внутрішньослизово модифіковану гіалуронову кислоту; тварини, яким внутрішньослизово вводили запропонований засіб на основі природних і синтетичних препаратів.

Макроскопічно у щурів на 30 добу після внутрішньослизового введення тканинних модуляторів у ділянці локалізації запропонованого засобу не діагностовано конгломератів гелю чи розчину, їх інкапсуляцію або утворення порожнин, імплантаційні матеріали рівномірно розподілялися у зоні введення і не виходили за її межі. Слизова оболонка у зоні введення засобу тваринам робочих груп візуально не відрізнялася від аналогічних ділянок у тварин контрольної групи, не спостерігалися ознаки тканинної агресії, препарати не відторгалися організмом, були біоінертні, що дозволяє багаторазово вводити їх в одну анатомічну ділянку або використовувати тривалий термін.

30 Результати гістологічного дослідження засвідчили (Фіг. 1), що слизова оболонка щоки інтактних тварин вкрита багат шаровим пласким епітелієм 1, у якому диференціюються базальний, остистий, зернистий та тоненький, оксифільно зафарбований, роговий шар. Власна пластинка 2 слизової оболонки утворена пухкою сполучною тканиною з великою кількістю клітинних елементів, серед яких переважають фібробласти. Вона утворює високі сосочки і плавно переходить у підслизову основу 3, що містить пучки колагенових волокон, велику кількість клітинних елементів і м'язові волокна. Власна пластинка 2 та підслизова основа 3 добре васкуляризовані.

Після пластикостимулювальної терапії (Фіг. 2) за допомогою гіалуронової кислоти, модифікованої вітаміном С та амінокислотами-проліном, лізином, гліцином, слизова оболонка 40 щоки була вкрита багат шаровим пласким кератинізованим епітелієм 1. У ділянках тканин після введення препарату не виявлено скупчень конгломератів або порожнин, а введена композиція біоактивних речовин задіяна у міжтканинний і міжклітинний матрикс. У зразках тканин відсутні ознаки запального процесу. Субепітеліальний шар значно потовщений і його товщина значно перевищує товщину епітеліального шару, сосочковий шар згладжений - сосочки не визначаються (зниження папілярного рисунка за рахунок проліферації клітин гермінативної зони 4).

Фіг. 2 демонструє, що після введення гіалуронової кислоти, модифікованої вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином та гліцином, власна пластинка 2 - пухка сполучна тканина, в якій знаходиться значна кількість основної аморфної рідини. Підслизова основа 3 містить товсті 50 пучки колагенових волокон, судини мікроциркуляторного русла 5. У власній пластинці 2 та підслизовій основі 3 є багато клітин з оксифільною цитоплазмою 6.

Отже, гіалуронова кислота, модифікована вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином і гліцином, створюючи з водою желеподібні розчини, забезпечує гідрорезерв для сполучної тканини [7], тим самим значно збільшує субепітеліальний шар із рівномірним стоншенням епітеліального шару, або із його заглибленням у власну пластинку (зникнення папілярного рисунка за рахунок проліферації клітин гермінативної зони 4 та продукції фібробластами компонентів міжклітинної речовини, протеогліканів, глікозаміногліканів, колагену та еластину). Гіалуронова кислота, модифікована вітаміном С та амінокислотами, створює оптимальне середовище для нормального функціонування фібробластів, сприяє значній їх проліферації та міграції, стимулює колагеногенез.

Після пластикостимулювальної терапії засобом для біоревіталізації та біорепарації м'яких тканин гістологічні дослідження засвідчили, що поверхня слизової оболонки вкрита плоским кератинізованим епітелієм 1, товщина якого поступається величині епітеліального покриву слизової оболонки щокі інтактних тварин (Фіг. 3). Субепітеліальний шар суттєво потовщений і його розміри у 15 разів перевищують товщину епітеліальної оболонки, сосочки не визначаються. У ділянці введення композиції не виявлено скупчення рідини чи мікропорожнин, а сукупність біоревіталізаторів задіяна у міжтканинний і міжклітинний простір. Пухка сполучна тканина заповнена клітинними елементами з оксифілією цитоплазми у власній пластинці 2 і підслизовій основі 3. В останній містяться пучки колагенових волокон, поміж яких знаходиться значна кількість аморфної рідини 3.

Мікроскопічно у фрагментах слизової оболонки щокі не виявлено формування капсул навколо введеного засобу або мікрокапсуляції його фрагментів. Спостерігали міжтканинне поширення і включення в міжклітинний матрикс запропонованого засобу для біоревіталізації, що сприяло збільшенню кількості та активності фібробластів, формуванню пучків колагену та інших компонентів сполучної тканини, поліпшувало ангиогенез і трофіку місцевих тканин.

За результатами експериментальних досліджень було зроблено висновки: для ревіталізації і біорепарації періапикальних та м'яких тканин, залежно від їх клінічного стану і морфологічних змін, найвираженіший ефект отримано при поєднанні різних за складом і механізмом дії речовин, зокрема при застосуванні сполук природного походження - гіалуронової кислоти, модифікованої вітаміном С та амінокислотами (проліном, лізином, гліцином), і гідролізату колагену 1 %, а також на основі синтетичних полімерів - органічного кремнію 1 % і ДМАЕ.

Джерела інформації:

1. Внутридермальные микроимплантаты на основе гиалуроновой кислоты: взгляд с позиций физико-химии полимеров /В.Н. Хабаров, А.Н. Зеленецкий, Н.П. Михайлова, М.А. Селянин // Вестник эстетической медицины.-2011.-№ 2.-С. 17-19.

2. Губанова Е. Интрадермальные инъекции гиалуроновой кислоты: возможные механизмы формирования клинических эффектов /Е. Губанова, Е. Чайковская // Инъекционные методы в косметологии.-2009. - № 1. - С. 20-30.

3. Порфенова И. А. Микроэлементы в программах коррекции эстетических проблем лица и тела /И.А. Порфенова // Мезотерапия.-2010. - № 11. - С. 38-46.

4. Михайлова Н.П. Mesolifting, mesoglow и biorevitalisation - для тела и лица /Н.П. Михайлова, Э.-С. // Мезотерапия. - № 3 (11). - С. 20-25.

5. Лискина И.В. Сравнительное клинко-морфологическое исследование влияние на кожу двух препаратов на основе гиалуроновой кислоты /И.В. Лискина, Н.Н. Деркач, С.Д. Кузовкова // Український журнал дерматології, венерології, косметології.-2010. - № 2 (37). - С. 64-70.

6. Чайковская Е.А. Гиалуроновая кислота и ее фрагменты. Биологические функции в ракурсе фармакотерапии /Е.А. Чайковская, А.А. Шарова // Инъекционные методы в косметологии.-2012. - № 1. - С.16-17.

7. Egren U.M. Reactive oxygen species contribute to epidermal hyaluronan catabolism in skin organ culture /U.M. Egren, R.H. Tammi, M.I. Tammi // Free Radic. Biol. Med.-1997. - Vol. 23. - P. 996-1001.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Засіб для ревіталізації і біорепарації періапикальних та м'яких тканин порожнини рота, який містить гіалуронову кислоту, модифіковану вітаміном С та амінокислотами - проліном, лізином, гліцином, який **відрізняється** тим, що додатково містить гідролізат колагену 1 %, 2-диметиламіноетанол 4-ацетоамінобензоату 6 % та органічний кремній 1 % у рівних співвідношеннях компонентів.

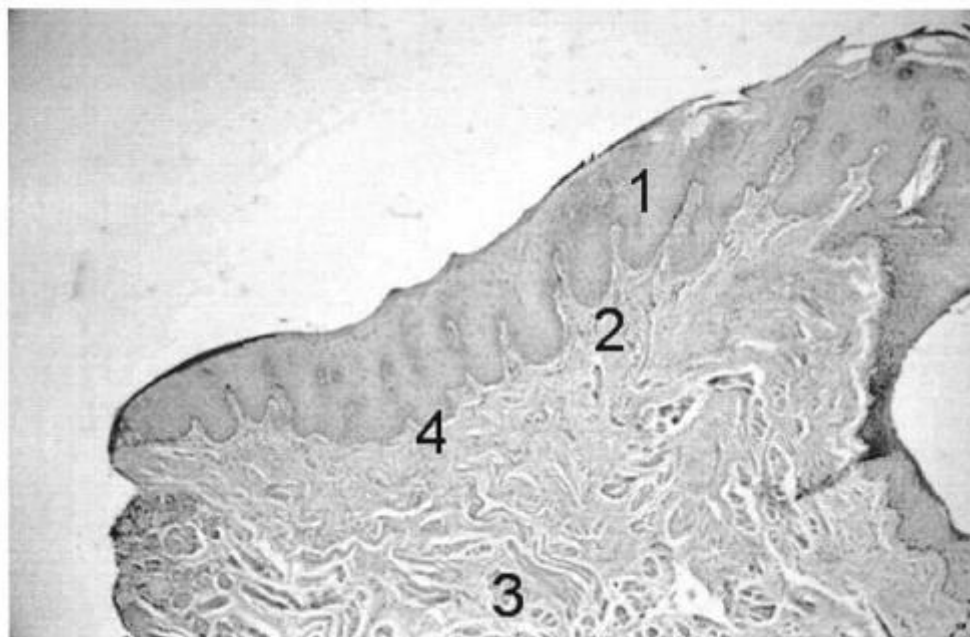


Fig. 1

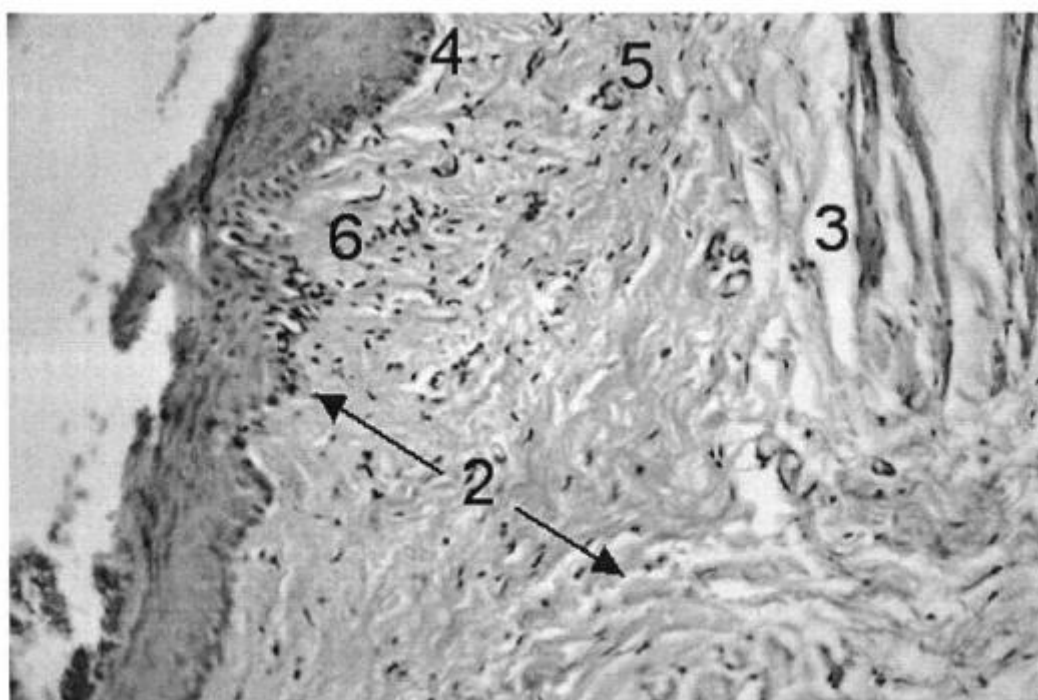


Fig. 2

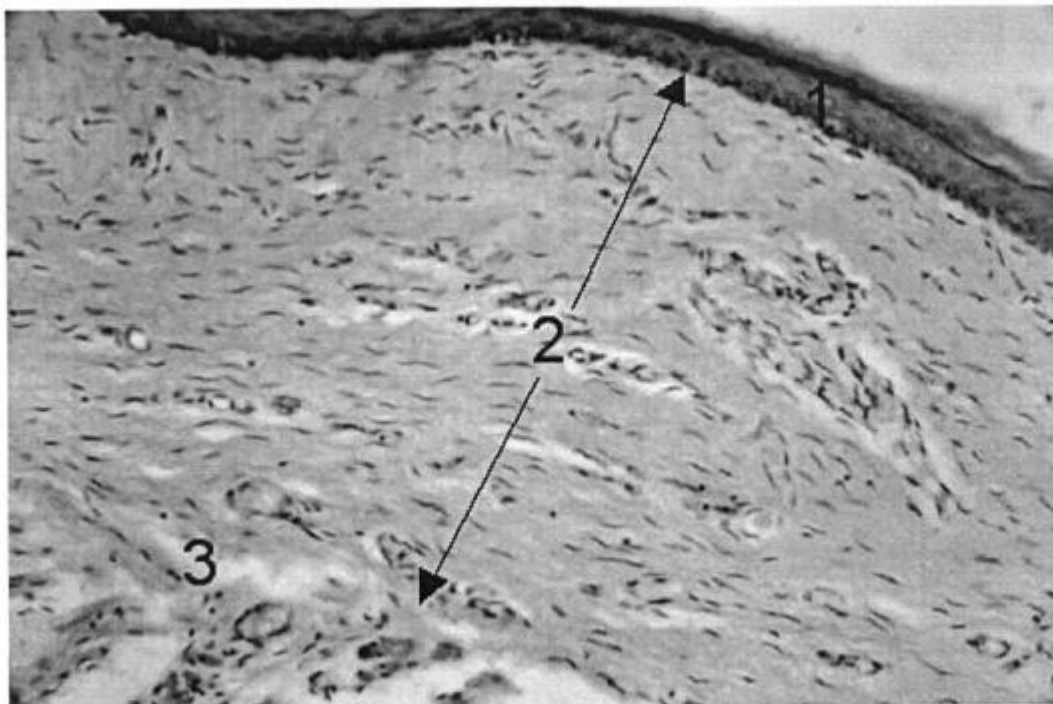


Fig. 3

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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