

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046983**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.05.17

(21) Номер заявки

202190921

(22) Дата подачи заявки

2019.10.04(51) Int. Cl. **A61K 31/695** (2006.01)**A61P 1/02** (2006.01)**A61K 8/58** (2006.01)**A61Q 11/00** (2006.01)**A61K 47/10** (2017.01)**A61K 9/00** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)(54) **КРЕМНИЕВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИОДОНТИТА**(31) **18198972.4**(32) **2018.10.05**(33) **EP**(43) **2021.07.13**(86) **PCT/EP2019/076944**(87) **WO 2020/070300 2020.04.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БИО МИНЕРАЛЗ Н.В. (BE)

(72) Изобретатель:

**Каломм Марио Реми Ивонн, Ван Хоф
Кэтлин Йозеф Ингрид Сюзанна (BE)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)(56) **US-A1-2010303737****WO-A1-2013133781****US-A-4985405**

DATABASE GNPД [Online] MINTEL; 5 February 2015 (2015-02-05), anonymous: "Advanced Collagen Generator Supplement", XP055566413, retrieved from www.gnpd.com, Database accession no. 2931269, the whole document

DATABASE GNPД [Online] MINTEL; 3 March 2010 (2010-03-03), anonymous: "Food Supplement", XP055566417, retrieved from www.gnpd.com, Database accession no. 1279883, Ingredients on pack

DATABASE GNPД [Online] MINTEL; 12 October 2009 (2009-10-12), anonymous: "E &

Selenium Food Complex", XP055566431, retrieved from www.gnpd.com, Database accession no. 1192260, ingredients (on pack) and nutrition

DATABASE GNPД [Online] MINTEL; 30 October 2017 (2017-10-30), anonymous: "Bone Collagenizer Ultra Capsules", XP055566438, retrieved from www.gnpd.com, Database accession no. 5196303, product description and ingredients (on pack)

DATABASE GNPД [Online] MINTEL 16 March 2015 (2015-03-16), anonymous: "Multi Vitamin Bar", XP055566442, retrieved from www.gnpd.com, Database accession no. 3034249, Ingredients (on pack)

TIM D SPECTOR ET AL.: "Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to Calcium/Vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial", BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS, vol. 9, no. 1, 11 June 2008 (2008-06-11), XP055563787, DOI: 10.1186/1471-2474-9-85, the whole document

EP-A1-3117822

WIM TEUGHELС ET AL.: "Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study", JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY, vol. 40, no. 11, 15 September 2013 (2013-09-15), pages 1025-1035, XP055566388, DK, ISSN: 0303-6979, DOI: 10.1111/jcpe.12155, the whole document

JP-A-2006117601**JP-A-2005239653**

(57) Пероральное введение биодоступной кремниевой кислоты, такой как стабилизированная холином кремниевая кислота, в течение периода, составляющего по меньшей мере 3 месяца, ежедневно, приводит к профилактике, ингибированию и/или лечению периодонтита и перимилантита. Лечение является особенно подходящим в сочетании с соответствующей чисткой зубов и дезинфекцией полости рта с помощью одного или нескольких антисептических и/или антимикробных агентов, осуществляемых по меньшей однократно, а целесообразно регулярно, например, один раз в год, два раза в год, четыре раза в год или даже раз в два месяца или каждый месяц. Лечение может быть дополнительно усилено одновременным приемом витаминов, микроэлементов, а также введением пробиотика. Такие дополнительные агенты можно применять отдельно, но предпочтительно, чтобы они были включены в состав биодоступной кремниевой кислоты.

B1**046983****046983****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединению и фармацевтической композиции для применения в профилактике, ингибировании и/или лечении пародонтита и/или периимплантита.

Сведения о предшествующем уровне техники

Пародонтит и периимплантит представляют собой стоматологические заболевания. Разрушение пародонта при пародонтите вызывается реакцией хозяина на патогенные бактерии, которым позволили накапливаться на зубах, первоначально вызывая воспаление десен и, в конечном итоге, приводя к разрушению периодонтальной связки и поддерживающей кости. Последнее может привести к расшатыванию и потенциальной потере зубов. При периимплантите твердые ткани вокруг зубного имплантата дегенерируют, что приводит к потере костной массы и потенциальной потере имплантата. Оба заболевания инициируются патогенами пародонта и имеют схожие клинические проявления, включая значительную глубину зондирования и кровотечение. Даже микробиология, культивированная от обоих, является схожей. Гистологически и патологически заболевания различаются. Для клиницистов важнее всего то, что заболевания не одинаково отвечают на лечение. В настоящее время не существует подходящего неинвазивного лечения любого из этих заболеваний. Для лучшего понимания, теперь мы обсудим эти два заболевания более подробно.

Пародонтит

Пародонтит является инфекционным заболеванием, часто приводящим к безболезненному разрушению поддерживающей зубы ткани, пародонта. Фактически, нормальный пародонт обеспечивает необходимую поддержку для поддержания здоровья зубов. Он состоит из четырех основных компонентов: десны, периодонтальной связки, цемента и альвеолярной кости. Во всех этих четырех компонентах коллагеновые волокна играют важную структурную роль, поскольку они определяют биомеханические свойства ткани. Пародонтит представляет собой прогрессирующую потерю альвеолярной костной ткани вокруг зубов и при отсутствии лечения может привести к расшатыванию и последующей потере зубов. Кроме того, пародонтит увеличивает риск различных системных заболеваний, включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, инсульт и рождение младенцев с низкой массой тела. Это разрушение пародонта напрямую и/или косвенно вызвано смесью микроорганизмов (называемых зубным налетом) в периодонтальном кармане, который является средой обитания между корнями зубов и десной). Прямой путь предполагает действие ферментов патогенных видов. Непрямой путь включает воспалительный ответ хозяина на бактериальные антигены.

Выделяют семь основных категорий периодонтальных заболеваний, из которых 2-6 называются деструктивными периодонтальными заболеваниями, поскольку повреждение по существу является необратимым. Семь категорий представляют собой: 1. гингивит; 2. хронический пародонтит; 3. агрессивный пародонтит; 4. пародонтит как проявление системного заболевания; 5. некротический язвенный гингивит/пародонтит; 6. абсцессы пародонта; 7. комбинированные пародонто-эндодонтические поражения. Если поражено до 30% участков во рту, проявление классифицируется как "локализованное"; для более 30% употребляется термин "генерализованное".

"Тяжесть" заболевания зависит от количества утраченных волокон пародонта и коллагеновых связок, что приводит к "клинической потере прикрепления" и наличию "карманов". Согласно Американской Академии пародонтологии, степень тяжести подразделяется на легкую, среднюю и тяжелую, при этом легкая означает потерю прикрепления на 1-2 мм; умеренная означает потерю прикрепления 3-4 мм, тяжелая означает потерю прикрепления ≥ 5 мм (0,20 дюйма).

Развитие пародонтита начинается с воспаления, вызванного зубным налетом. Поскольку зубной налет или биопленка накапливаются на зубах рядом с деснами и под ними, происходит сдвиг в составе биопленки от по существу стрептококкового налета к налету с преобладанием актиномицетов. Подвижные бактерии также встречаются чаще. При этом в десне возникает воспаление. Первоначально это принимает форму гингивита, который представляет собой воспаление, ограниченное мягкими тканями выше уровня кости. Воспаление десен может оставаться на уровне гингивита в течение длительного периода и не перерастет в пародонтит, если только не будут присутствовать местные условия или общая предрасположенность хозяина. В этом случае реакция иммунной системы на накопление зубного налета смещается с преимущественно нейтрофильно-опосредованного ответа на опосредованный лимфоцитами и плазматическими клетками ответ. Клинически десна имеет припухлость, покраснение и склонность к кровотечению. Это изменяет окружающую среду, что приводит к изменению состава самой биопленки. При этом создается преимущественно грамотрицательная среда с появлением патогенов пародонта. К ним относятся *A. actinomycetemcomitans*, красные комплексные бактерии (*P. gingivalis*, *T. Forsythia*, *T. denticola*) и в меньшей степени оранжевые комплексные бактерии (*F. nucleatum*, *P. micros*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *E. nodatum* и *S. constellates*). Наиболее сильной бактериальной ассоциацией с хроническим пародонтитом является *P. Gingivalis*.

Для этого патогена были идентифицированы многочисленные факторы вирулентности. Это позволяет *P. gingivalis* ускользать от защитных механизмов и сохранять воспаление внутри пародонта. Длительное воспаление пародонта приводит к апикальному смещению прикрепления десны к зубу с углублением карманов и потерей костной массы вокруг зубов. Нелеченный пародонтит со временем прогрессирует

сирует неравномерно, но приводит к потере функции, разрушению тканей и потере зубов.

Первичное лечение пародонтита направлено на удаление бактериального налета и образовавшегося твердого камня ("зубного камня"). Хорошие гигиенические инструкции, такие как частая чистка зубов щеткой и зубной нитью, помогают предотвратить накопление зубного налета, но для удаления затвердевшего зубного налета необходима профессиональная чистка стоматологом, то есть "удаление зубного камня" означает соскабливание зубного камня сверху и снизу от линии десен, а для "выравнивания поверхности корней зуба" используются специальные инструменты для удаления твердых отложений зубного камня и бактерий с поверхности корней под местной анестезией. Несмотря на эти методы лечения, у пациентов могут оставаться остаточные глубокие карманы. В настоящее время недоступны неинвазивные методы лечения потери соединительной ткани, которая вызывает остаточные глубокие карманы. Для уменьшения глубины кармана применяется только инвазивная хирургия десен, часто в сочетании с костными или тканевыми трансплантатами, или специальными материалами для замены или стимулирования нового роста костной или десневой ткани.

В работе Teughels et al., J. of Clinical Periodontology, 40 (2013), 1025-1035, раскрыт прием композиции определенных "полезных" бактерий для улучшения бактериальной флоры в полости рта пациентов с хроническим пародонтитом. Штамм полезных бактерий представляет собой *Lactobacillus reuteri*. По словам авторов, клинические результаты показали клинически значимую пользу для пациента, поскольку критерии эффективности "риск прогрессирования заболевания" и "необходимость в дополнительной операции" были значительно лучше, когда таблетки для рассасывания с *L. reuteri* применяли в качестве дополнения к удалению зубного камня и выравниванию поверхности корней зуба (SRP) и инструкциям по гигиене полости рта. Авторы также отмечают, что хотя вначале количество патогенов в бактериальной флоре может быть значительно уменьшено с помощью SRP, периодонтальные патогены быстро повторно колонизируют обработанные ниши в полости рта.

Периимплантит

На протяжении многих лет зубные имплантаты служат хорошей заменой при отсутствии одного или нескольких зубов. Несмотря на высокий уровень клинического успеха с точки зрения показателя выживаемости имплантатов, часто сообщается о проблемах, связанных с воспалением вокруг уже остеоинтегрированных имплантатов. Когда этот воспалительный процесс ограничивается мягкими тканями вокруг имплантата, говорят о периимплантном мукозите. С другой стороны, периимплантит включает дегенерацию твердых тканей, окружающих имплант, с потерей костной массы и образованием кармана. Это не наблюдается при установке имплантата, а обнаруживается только через несколько лет. Через пять-десять лет после установки имплантата каждый пятый пациент страдает периимплантитом.

Периимплантит является не только частым, но и серьезным осложнением. Имплантаты являются дорогостоящими, но могут прослужить пациенту всю жизнь. К сожалению, периимплантит может привести к разрушению и преждевременной потере имплантатов и поддерживаемых ими протезов.

К лечению периимплантита можно подойти аналогично пародонтиту, поскольку оба заболевания имеют много общих признаков. Оба заболевания могут быть иницированы периодонтальными патогенами, и оба имеют схожие клинические проявления, включая значительную глубину зондирования и кровотечение. Даже микробиология, культивированная от обоих, является схожей. Но гистологически и патологически заболевания различаются. Микробиология периимплантита является более разнообразной по сравнению с микробиологией пародонтита. Гистологически периимплантит является гораздо более инфильтративным около альвеолярного гребня и часто не имеет защитного слоя ткани над костью, который мы обычно наблюдаем при пародонтите. Но наиболее важным для клиницистов является то, что заболевания не отвечают одинаково на лечение.

Поражения периимплантита плохо отвечают на улучшение гигиены полости рта и профессиональную чистку, как при пародонтите. Это не означает преуменьшение важности гигиены полости рта и профессионального ухода для профилактики периимплантита. Но после развития периимплантита консервативная терапия оказывается неэффективной. Безоперационное лечение периимплантита с использованием лазерных или воздушно-абразивных систем показало слабые результаты. Исследования, оценивающие химиотерапевтические средства и механическую обработку раны, показали минимальное разрешение. Недавнее исследование, в котором была предпринята попытка использования фотодинамической терапии для лечения периимплантитных поражений, также оказалось безуспешным. Таким образом, нехирургические методы лечения не смогли предсказуемо купировать периимплантит.

Таким образом, существует потребность в улучшенной неинвазивной, нехирургической терапии, поскольку профессиональная чистка (дезинфекция полости рта) и использование определенных пробиотических бактерий не доказали свою эффективность в лечении, т.е. они устраняют причину инфекции, по меньшей мере частично, но регенерация десны и альвеолярной кости этими способами лечения не достигается. Кроме того, авторы отмечают, что результаты действительно только для конкретных бактерий. Ясно, что колонизация таких бактерий может сильно зависеть как от пищи человека, так и от развития ротовой полости.

Краткое описание изобретения

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенной, неинвазивной, нехирургической профилактики, ингибирования и/или лечения пародонтита и периимплантита, которые не зависят от колонизации определенных бактерий.

Еще одной целью является обеспечение соединения и фармацевтической композиции для применения в профилактике, ингибировании и/или лечении пародонтита и периимплантита.

В соответствии с первым аспектом изобретение обеспечивает биодоступное соединение кремния для перорального применения в профилактике, ингибировании и/или лечении пародонтита и/или периимплантита.

В соответствии со вторым аспектом изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую биодоступное соединение кремния, для применения в профилактике, ингибировании и/или лечении пародонтита и/или периимплантита.

В соответствии с третьим аспектом изобретение обеспечивает способ лечения пародонтита и/или периимплантита, включающий пероральное введение биодоступного соединения кремния.

Биодоступное соединение кремния имеет, в частности, формулу $Y_xSi(OH)_{4-x}$, где Y представляет собой необязательно замещенный (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₅)алкенил, (C₁-C₄)алкокси, amino и x равен 0-2, и/или их олигомеры. Более предпочтительно x=0.

Неожиданно было обнаружено, что пероральное введение биодоступного соединения кремния может уменьшить клинические симптомы пародонтита и периимплантита.

В частности, глубина зондирования кармана (PPD) и кровотечение при зондировании (ВОР) улучшались при пародонтите, и возобновление роста костной ткани наблюдалось при периимплантите при пероральном введении соединения кремния в форме таблетки, гранул, капсулы или жидкости. Введение биодоступного соединения кремния оказалось эффективным в отношении ингибирования и лечения продолжающегося, а также хронического пародонтита. Введение биодоступного соединения кремния также оказалось эффективным при лечении периимплантита. Хотя глубина зондирования кармана не измерялась в экспериментах, чтобы не рисковать потерей имплантата, наблюдались заметные улучшения в отношении возобновления роста костной ткани, подтвержденные рентгеновскими снимками.

Было обнаружено, что пероральное введение соединения кремния является успешным в отношении уменьшения глубины зондирования кармана и кровотечения при зондировании у пациентов с пародонтитом, имеющих глубокие карманы глубиной более 4 мм на одном или нескольких зубах, даже в случае остаточных глубоких карманов. Остаточные карманы означают карманы, которые остаются даже после удаления зубного камня и выравнивания поверхности корней зуба. В случае остаточного глубокого кармана со временем существует значительный риск того, что зуб или имплантат могут полностью отсоединиться и потеряться. Считается удивительным, что введение кремниевого соединения является эффективным при таком запущенном состоянии пародонтита и периимплантита, поскольку современные практикующие врачи (например, стоматологи) считают такие запущенные состояния в значительной степени неизлечимыми.

Учитывая удивительные результаты, полученные при особенно запущенных стадиях заболевания, пероральное введение биодоступного соединения кремния также является полезным для пациентов, которые подвержены риску развития пародонтита и/или периимплантита, и/или для пациентов, у которых указанные заболевания находятся на начальной стадии. В частности, когда пероральное введение биодоступного соединения кремния будет назначено любому пациенту, получающему имплант в течение периода лечения, например, по меньшей мере 6 месяцев или предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев, считается, что общий риск развития периимплантита будет снижен. Введение биодоступного соединения кремния в форме кремниевой кислоты со стабилизатором холином считается даже более благоприятным, поскольку считается, что холин полезен для коллагена, который необходим для того, чтобы имплантат хорошо инкапсулировался тканью.

В одном предпочтительном варианте осуществления соединения кремния применяют для лечения пациентов с тяжелым генерализованным пародонтитом с потерей прикрепления по меньшей мере 5 мм до начальной нехирургической периодонтальной терапии, и даже более предпочтительно с потерей прикрепления по меньшей мере 6 мм. Термин "генерализованный пародонтит" используется для ситуации, когда поражено большинство зубов, например, по меньшей мере 8 зубов, особенно по меньшей мере 10 зубов, или даже по меньшей мере 14 пораженных зубов, когда имеется 14 зубов. Если количество зубов меньше 14, должно быть поражено 8-14 зубов. Лечение особенно полезно для пациентов, имеющих минимум 3 естественных зуба в каждом квадранте. Применение биодоступного соединения кремния в настоящем документе предпочтительно комбинируют с местным применением антисептического средства. Кроме того, особенно в отношении такого генерализованного пародонтита, считается полезным местное применение по меньшей мере одного из антибиотиков и пробиотического штамма.

Пероральное введение биодоступного соединения кремния особенно полезно для пациентов с агрессивным пародонтитом. Термин "агрессивный пародонтит" относится к появлению пародонтита у людей, которые в большинстве случаев выглядят здоровыми и не имеют высокого уровня зубного налета. Он имеет тенденцию к семейному накоплению и имеет высокую скорость прогрессирования заболе-

вания. Агрессивный пародонтит возникает в локализованной и генерализованной формах. Агрессивный пародонтит может быть вызван присутствием бактерий. Таким образом, лечение предпочтительно включает пероральное введение биодоступного соединения кремния в сочетании с введением антибиотиков.

В альтернативном варианте осуществления соединения кремния применяют для лечения пациентов с периимплантитом. Для лечения периимплантита введение в течение по меньшей мере одного года является весьма предпочтительным для достижения хорошего результата и учитывая возобновление роста костной ткани и индивидуальные различия. Этот режим дозирования основан на экспериментальных результатах. Было обнаружено, что у некурящих пациентов с периимплантитом, у которых потеря костной массы составляет более 3 мм, измеренная на внутриротовых рентгенограммах в пораженном участке, один год ежедневного перорального введения соединения кремния остановило прогрессирующую потерю костной массы и даже улучшило уровень кости на пораженном участке имплантата. Кроме того, цвет десен свидетельствовал об улучшении васкуляризации и улучшении состояния пародонта без воспаления.

В еще одном варианте осуществления соединения кремния применяют в лечении после проведения хирургической операции. Хирургическая операция, в частности, представляющая собой надрез ткани, окружающей зуб или имплант, необходима для последующей очистки соответствующего зуба или имплантата, например, антисептиком. Такая хирургическая стадия особенно необходима в случае глубоких карманов, которые в противном случае невозможно очистить должным образом. Считается, что соединение кремния способствует стимуляции и возобновлению роста кости, а также заживлению ткани. В данной заявке считается, что пероральное введение соединения кремния вместе со стабилизатором холина очень выгодно, поскольку считается, что холин оказывает положительное влияние на заживление тканей.

В еще одном варианте осуществления соединения кремния применяют для профилактики пародонтита и/или периимплантита. В частности, но не исключительно для профилактического применения, введение биодоступного соединения кремния подходящим образом комбинируют с введением одного или нескольких витаминов и микроэлементов. Соответствующие витамины и микроэлементы при пародонтите и периимплантите включают витамин С, цинк, медь и селен. Дополнительные витамины и микроэлементы включают витамин D, витамин К, бор, кальций и магний. Считается, что введение одного или нескольких из этих дополнительных витаминов и/или микроэлементов особенно актуально при периимплантите.

Соединение кремния назначают для перорального применения. В частности, пероральное применение предназначено для абсорбции через желудочно-кишечный тракт. Указанная абсорбция также известна как энтеральное применение. Результатом является системное введение соединения кремния, а не местное топическое введение.

Соединение кремния предпочтительно вводят в пероральной лекарственной форме и в дозе в диапазоне 1-50 мг Si в день, предпочтительно 3-20 мг Si в день, например, 5-15 мг Si в день, такое как 10 мг Si в день. В случае применения для профилактического лечения, доза будет соответственно ниже, чем при лечении. Соответственно, доза для профилактического лечения составляет около 30-60% от дозы, вводимой в целях лечения. Например, 3-6 мг Si в день считаются эффективными для профилактики, тогда как 6-15 мг Si в день являются предпочтительными для лечения. В частности, в случае лечения предпочтительным считается введение соединения кремния два раза в день. Удивительно, что такая небольшая суточная доза оказывается достаточной для воздействия на ткань в полости рта. Дозировка является особенно маленькой, если учитывать пероральное введение. Фактически, когда соединение кремния абсорбируется организмом человека из желудочно-кишечного тракта и становится для него доступным.

Более предпочтительно соединение кремния вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере три месяца в случае пародонтита. Улучшения были замечены уже через три месяца. Тем не менее, ежедневное введение в течение периода, составляющего по меньшей мере шесть месяцев, считается полезным в случае пародонтита для поддержания и усиления достигнутого результата, а также с учетом индивидуальных особенностей организма человека.

Предпочтительные группы пациентов представляют собой взрослых пациентов женского и мужского пола. Первую конкретную группу пациентов составляют пациенты с повышенным метаболизмом костной ткани, который известен как маркер риска остеопороза. Еще одной специфической группой пациентов являются беременные женщины. Эти группы пациентов более восприимчивы к пародонтиту, что необязательно обусловлено уменьшением гигиены, а с пониженным содержанием кремния в организме и/или более высокой потребностью в нем. Еще одной специфической группой пациентов являются курильщики и/или пациенты с диабетом, у которых может быть снижена васкуляризация десен.

Термин "биодоступное соединение кремния" в контексте изобретения относится к любому соединению кремния, такому, при котором кремний (предпочтительно в форме кремниевой кислоты) абсорбируется через желудочно-кишечный тракт в кровоток. Введение кремния в организм является затруднительным, поскольку абсорбция обычно происходит в виде монокремниевой кислоты, и этой мономерной (а также димерной, тримерной) кремниевой кислоте присуща тенденция к полимеризации, в результате чего кремний больше не растворяется в воде и не может абсорбироваться через желудочно-кишечный тракт. Соединение кремния в композиции для перорального введения не обязательно должно быть мономерным, но находится по меньшей мере в такой форме, что оно может приводить кремниевую кислоту

в мономерную и/или олигомерную форму в желудочно-кишечном тракте. Предпочтительно для этого применения биодоступное соединение кремния стабилизируют стабилизирующим агентом.

Предпочтительным соединением кремния для применения в этом способе лечения является кремниевая кислота. Это форма кремния, которая прямо или косвенно является биодоступной в отношении наличия способности абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта в кровь. Биодоступной формой кремниевой кислоты является, в частности, ее мономер, ортокремниевая кислота. Однако не исключено, что димеры, тримеры и высшие олигомеры также могут абсорбироваться. Кроме того, такие высшие олигомеры могут конденсироваться в низшие олигомеры (димеры, тримеры и т.д.) и мономеры в условиях, существующих в желудке (низкое значение pH). Конечным полимером, который может быть образован из кремниевой кислоты, является диоксид кремния (SiO₂). Однако диоксид кремния больше не является биодоступным.

Другой предпочтительной группой соединений кремния являются алкил- и гидроксилзамещенные силанолы, такие как монометилтрисиланол. Подобно ортокремниевой кислоте, эти соединения могут полимеризоваться за счет межмолекулярных реакций между силанольными (Si-OH) группами.

Известно, что для предотвращения полимеризации соединения кремния добавляют стабилизатор. Считается, что стабилизатор действует как комплексобразующий агент соединения кремния, в частности, кремниевой кислоты. Типичные стабилизаторы включают аминокислоты, салициловую кислоту, сорбитоловую кислоту, аскорбиновую кислоту, молочную кислоту, капроновую кислоту, пептиды, карнитин, фенольное или полифенольное соединение, такое как ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид), бетаин и холин. Аминокислоты могут присутствовать в форме гидролизатов белков, например, животного или растительного происхождения. Такие белки предпочтительно полностью гидролизуются до аминокислот, хотя не исключен частичный гидролиз до соединений, широко называемых полипептидами и пептидами. Применяемый стабилизатор предпочтительно содержит по меньшей мере одну из аминокислот, включая (заряженные) четвертичные аммониевые группы, учитывая, что может существовать полярное притяжение между положительным зарядом аммониевой группы и диполярными атомами кислорода соединения кремния, и более предпочтительно кремниевой кислоты, которые, наоборот, являются отрицательными. Кроме того, аммониевые группы могут хорошо притягиваться на короткие расстояния к по существу тетраэдрически расположенным силанольным группам кремниевой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение кремния стабилизируют или комбинируют с холином или производным холина. Холин является предшественником фосфолипидов, которые являются важными компонентами клеточных мембран, а также участвует в передаче клеточных сигналов (например, нейромедиатор ацетилхолин), метаболизме липидов, защите от опосредованного гомоцистеином разрушения коллагеновых волокон в костной и других соединительных тканях, и подавлении воспаления и окислительного стресса. Считается, что холин способствует положительному результату лечения пациентов, страдающих пародонтитом и/или периимплантитом.

Соединение холина можно вводить отдельно от соединения кремния или интегрировать в ту же композицию, что и стабилизатор соединения кремния.

Предпочтительно холин интегрирован в одну и ту же композицию. Соединение холина может быть выбрано из группы, состоящей из холина, ацетилхолина, бетаина, глицерофосфорилхолина, сфингомиелина, фосфатидилхолина, лецитина и их солей. Предпочтительной формой является использование холина и/или его соли. Известны различные соли холина, среди которых хлорид холина, битартат холина, гидроксид холина, дигидрогенцитрат холина, холина 2-4-дихлорфеноксиацетат (2,4-D холиновая соль), ацетат холина, карбонат холина, цитрат холина, тартат холина, лактат холина, дибутилфосфат холина; O,O'-диэтилдитиофосфат холина, дигидрофосфат холина; фосфат холина. Не исключаются другие соли холина, если они соответствуют требованиям для фармацевтически приемлемых ингредиентов. Наиболее предпочтительно холин или его соль применяют в качестве стабилизирующего агента для соединения кремния. При этом не исключается дополнительное использование других стабилизирующих агентов для соединения кремния.

В другом варианте осуществления препарат дополнительно содержит микроэлемент. Его примером служит магний, цинк, кальций, медь, бор и селен. Эти элементы, и особенно магний и/или кальций, оказывают благотворное влияние на формирование костной ткани и считаются очень полезными для профилактики и/или лечения периимплантита. Они могут быть включены в препарат, содержащий кремниевую кислоту со стабилизатором, таким как холин. В еще одном варианте осуществления препарат дополнительно содержит витамин. Его примером служит витамин D, витамин К и витамин С. Эти витамины способствуют образованию соединительной ткани, стимулируя метаболизм в костной ткани и/или биосинтез коллагена. Вместо того, чтобы быть частью того же препарата, витамины и/или микроэлементы можно дополнительно вводить отдельно от препарата соединения кремния. Однако считается выгодным включать витамины и/или микроэлементы в один и тот же препарат для обеспечения соблюдения режима лечения. Поскольку пациенты часто осознают необходимость употребления витамина С, наиболее предпочтительно включать витамин D и витамин К.

Препарат может представлять собой жидкий состав или твердый состав. В качестве твердого состава

ва можно использовать инкапсулированные гранулы, изготовленные путем экструзии-сферонизации. В качестве альтернативы можно использовать наполненные жидкие капсулы с оболочкой капсулы, содержащей гидроксилалкилцеллюлозу или гидроксилалкилалкилцеллюлозу, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, как описано в неопубликованной заявке EP 18164045 на имя заявителя, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. Раскрытая в нем концепция "капсула-в-капсуле" может быть подходящей для обеспечения перорального введения второго лекарственного средства или питательного вещества в дополнение к биодоступному соединению кремния в однократной лекарственной форме. Кроме того, второе лекарственное средство или питательное вещество может быть химически несовместимым с биодоступным соединением кремния.

В другом варианте осуществления лечение включает пероральное введение комбинации биодоступного соединения кремния, предпочтительно в виде кремниевой кислоты, необязательно по меньшей мере с одним соединением, выбранным из группы, включающей стабилизаторы, микроэлементы и противовоспалительные агенты. Как при пародонтите, так и при периимплантите возникает воспаление десен, в результате чего десны становятся красными, опухшими и болезненными. Противовоспалительные средства быстро уменьшат эти симптомы, в то время как соединение кремния поможет регенерировать мягкие и твердые структуры пародонта.

В другом варианте осуществления лечение включает пероральное введение комбинации биодоступного соединения кремния, предпочтительно в виде кремниевой кислоты, необязательно с одним или несколькими из указанных стабилизаторов, микроэлементов и витаминов, а также пробиотическим штаммом и/или пребиотической композицией. Известно, что применение жизнеспособных штаммов пробиотиков улучшает баланс бактериальной флоры в полости рта, уменьшая тем самым скопление периопатогенных бактерий вокруг зубов и имплантатов, предотвращая, таким образом, по меньшей мере частично, причину, вызывающую пародонтит и/или периимплантит. Пребиотики представляют собой неперевариваемые волокна, которые стимулируют рост полезных бактерий. Также считается, что использование пробиотических штаммов и/или пребиотиков способствует хорошо сбалансированной, здоровой бактериальной флоре в кишечнике, что может увеличить абсорбцию кремния.

В другом варианте осуществления лечение включает пероральное введение биодоступного соединения кремния, предпочтительно в виде кремниевой кислоты, необязательно с одним или несколькими из указанных стабилизаторов, микроэлементов и витаминов, в комбинации с местным применением антимикробных агентов, синтетических антисептиков и/или натуральных антисептиков. Местное применение представляет собой, в частности, введение в полость рта, например, с помощью жидкого препарата для промывания или ополаскивания полости рта, или в качестве ингредиента пасты, микросфер, геля, чипа, волокон или иных средств. Антимикробный агент можно альтернативно или дополнительно вводить системно. Антибиотики предпочтительно вводить перорально или местно внутрь кармана. Продолжительность лечения антибиотиком предпочтительно составляет от 3 до 10 дней, например, ежедневно, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. Подходящие антибиотики включают пенициллин, амоксициллин, аугментин, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, тетрациклин, метронидазол или другие нитроимидазолы, триамцинолон, клиндамицин, азитромицин или другие производные линкомицина, любые их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации. Указанный антибиотик применяют, например, при концентрации до 25 мас.%. В наиболее предпочтительном применении антимикробный агент применяют субгингивально, например, в форме геля, или он инкапсулирован в биодоступные микросферы, которые суспендированы в гелевом носителе. Также, возможна комбинация, соответственно, перорального биодоступного соединения кремния, системных антибиотиков и местного антисептического ополаскивателя.

Антисептические средства подходят для дезинфекции полости рта и орошения пораженного участка. Подходящим антисептическим средством является хлоргексидин и/или любая из его фармацевтически приемлемых солей, такая как диглюконат хлоргексидина. В качестве дополнения к удалению зубного камня и выравниванию поверхности корней зуба раствор хлоргексидина можно применять, соответственно, для ополаскивания полости рта, орошения периодонтальных карманов и очистки имплантатов, при этом гель с хлоргексидином применяют, соответственно, для чистки зубов и/или имплантатов и языка. Растворы и гели хлоргексидина обычно применяют в концентрации 0,5-1,5%, предпочтительно 1 мас.%, хотя не исключаются более низкие концентрации, например, 0,1-0,5 мас.%. Альтернативные антисептические средства включают гипохлорит натрия, повидон-йод и перекись водорода. Хирургическое вмешательство может потребоваться для создания доступа через лоскут, чтобы облегчить удаление субгингивальных бактериальных и небактериальных остатков, которые прилипают к нижним частям пародонта и/или имплантатам. Такое хирургическое вмешательство может быть объединено, в случае значительной потери костной массы, с местным применением биологически активного вещества, которое способствует росту костной ткани, такого как депротенинизированный костный минерал, костные трансплантаты или другие костные заменители с коллагеновыми мембранами или без них.

Было обнаружено, что одновременная дезинфекция полости рта путем, соответственно, орошения карманов, очистки и дезинфекции имплантатов или зубов и/или использования местных и пероральных

антимикробных агентов, и/или использования субгингивальных биологически активных веществ вместе с пероральным введением биодоступной кремниевой кислоты приносит наилучшие результаты.

Краткое описание фигур

Эти и другие аспекты изобретения будут дополнительно разъяснены со ссылкой на примеры и фигуры, где:

на фиг. 1 показано изменение показателей ВОР у пациентов с пародонтитом после 6 месяцев стандартного лечения в комбинации с пероральным введением биодоступной кремниевой кислоты по сравнению только со стандартным лечением (контроль);

на фиг. 2А и 2В показаны баллы PPD (фиг. 2А) и баллы ВОР (фиг. 2В) у пациентов с пародонтитом ($n = 10$) с остаточными карманами (после стандартного лечения) до перорального введения биодоступной кремниевой кислоты (исходный уровень) и через 3 и 6 месяцев введения биодоступной кремниевой кислоты; * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

на фиг. 3А и 3В схематически показана шкала оценки пародонтита для двух отдельных пациентов. Ситуация показана в виде карты зубов как на исходном уровне, так и после лечения в течение трех и шести месяцев путем перорального введения биодоступной кремниевой кислоты;

на фиг. 4А и 4В представлены рентгеновские снимки имплантата пациентки, страдающей периимплантитом, до и после лечения в течение одного года путем перорального введения биодоступной кремниевой кислоты;

на фиг. 5А-5С представлены рентгеновские снимки имплантата пациентки, страдающей периимплантитом с тяжелой потерей костной массы (А) и поврежденной десной, на исходном уровне, после 6 месяцев и после 12 месяцев лечения путем перорального введения биодоступной кремниевой кислоты;

на фиг. 6 представлен снимок полости рта пациента с имплантатом, показывающий состояние после лечения соединением по настоящему изобретению.

Примеры

Пример 1.

Клинические испытания проводили в стоматологическом кабинете на пациентах с пародонтитом. Случайным образом отбирали 40 пациентов с пародонтитом. У всех 40 пациентов проводили стандартное лечение по удалению зубного камня и выравниванию поверхности корней зуба. 40 пациентов были разделяли на две лечебные группы по 20 пациентов в каждой. Пациентам в первой лечебной группе давали биодоступную форму кремния в твердой форме (биодоступная кремниевая кислота) для перорального приема дважды в день. Биологическая форма кремния была коммерчески доступна под торговым названием BioSil® от Bio Minerals N.V., Destelbergen, Belgium. Этот состав содержит ортокремниевую кислоту, стабилизированную холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина. Состав дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу в качестве носителя. Твердый инкапсулированный состав получен экструзией и упакован в бутылочки из полиэтилена высокой плотности, запечатанные магнитным полем, чтобы обеспечить постоянный уровень влажности. Остальные 20 пациентов представляли контрольную группу. Пациенты были проинструктированы принимать по две капсулы в день, каждая из которых содержала 5 мг Si, в течение шести месяцев. Лечение оценивали путем измерения соответственно глубины зондирования кармана (PPD), процента зубов с PPD и кровотечения при зондировании (ВОР) до начала лечения ($t = 0$) и после лечения ($t = 6$ месяцев). Зондирование глубины кармана проводилось калиброванным зондом (периодонтальный зонд, North Carolina, Nu-Friedy, Chicago, IL, USA).

Результаты лечения на основании глубины зондирования кармана (PPD) обобщены в табл. 1. Эти результаты демонстрируют, что применение кремниевого продукта в качестве дополнения к стандартной терапии привело к более значительному улучшению для глубоких карманов, т.е. карманов >4 мм, достигая статистической значимости для карманов >5 мм (см. табл. 1: изменение у контролей по сравнению с изменением у лечебной группы). После шести месяцев перорального лечения соединением кремния процент зубов с глубокими карманами уменьшился на 10% по сравнению с контролями (изменение в лечебной группе: - 70%, изменение в контрольной группе: - 60%). Улучшение в отношении ВОР за шесть месяцев лечения также было более значительным, когда стандартная терапия была объединена с введением биодоступной кремниевой кислоты, как показано на фиг. 1.

Переменная	Время (месяцы)	Лечебная группа			
		Контроль (n=20)		Лечение биодоступной кремниевой кислотой	
		Среднее *	Изменение*	Среднее*	Изменение*
Всего	0	4,47 ± 0,83		4,89 ± 1,04	
Всего	6	2,67 ± 0,34	-1,80 ± 0,81	2,75 ± 0,37	-2,14 ± 0,92
Неглубокие карманы (<4 мм)	0	3,39 ± 0,36		3,40 ± 0,26	
Неглубокие карманы (<4 мм)	6	2,39 ± 0,27	-1,00 ± 0,47	2,46 ± 0,36	-0,94 ± 0,45
Глубокие карманы (4 ≤ P ≤ 7 мм)	0	5,00 ± 0,46		5,17 ± 0,63	
Глубокие карманы (4 ≤ P ≤ 7 мм)	6	2,89 ± 0,43	-2,10 ± 0,63	2,80 ± 0,33	-2,38 ± 0,65
Более глубокие карманы (≥ 5 мм)	0	5,57 ± 0,41		5,69 ± 0,51	
Более глубокие карманы (≥ 5 мм)	6	3,24 ± 0,63	-2,33 ± 0,70	2,93 ± 0,39	-2,76 ± 0,59**
Очень глубокие карманы (≥ 6 мм)	0	6,27 ± 0,21		6,42 ± 0,26	
Очень глубокие карманы (≥ 6 мм)	6	3,34 ± 0,69	-2,94 ± 0,67	3,26 ± 0,63	-3,16 ± 0,59
Самые глубокие карманы (≥ 7 мм)	0	7,17 ± 0,24		7,14 ± 0,19	
Самые глубокие карманы (≥ 7 мм)	6	4,01 ± 0,26	-3,16 ± 0,02	3,55 ± 0,95	-3,59 ± 1,03

Глубина зондирования кармана (PPD) в мм;

* включая стандартное отклонение,

** p < 0,05 по сравнению с контролем

Пример 2.

Клинические испытания проводили в стоматологическом кабинете на пациентах с пародонтитом с остаточными карманами. Случайным образом отбирали 10 пациентов с пародонтитом, которые получали стандартное лечение (удаление зубного камня и выравнивание поверхности корней зуба), но у которых остались глубокие карманы, несмотря на стандартное лечение.

После стандартного лечения всем 10 пациентам перорально вводили биодоступную форму соединения кремния в твердой форме, коммерчески доступную под торговым названием BioSil® от Bio Minerals N.V., Destelbergen, Belgium. Этот состав содержит ортокремниевую кислоту, стабилизированную холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина. Состав дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу в качестве носителя. Твердый инкапсулированный состав получен экструзией и упакован в бутылочки из полиэтилена высокой плотности, запечатанные магнитным полем, чтобы обеспечить постоянный уровень влажности. Лечение оценивали путем измерения, соответственно, глубины зондирования кармана (PPD) и кровотечения при зондировании (BOP), до начала лечения (t = 0) и после лечения (t = 6 месяцев). Зондирование глубины кармана проводили с помощью калиброванного зонда (периодонтальный зонд, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA).

Результаты представлены на фиг. 2а и 2б. В результате только перорального приема ch-OSA показатели как PPD, так и BOP снизились уже через 3 месяца. Дополнительное улучшение отмечалось для BOP после 6 месяцев лечения. Показатели PPD были статистически значительно ниже после 3 и 6 месяцев перорального приема ch-OSA по сравнению с исходным уровнем.

Пример 3.

Двум отдельным пациентам с хроническим пародонтитом вводили биодоступную кремниевую кислоту в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина. Первым пациентом был некурящий пациент в возрасте 56 лет. Вторым пациентом была некурящая пациентка в возрасте 36 лет. Результаты показаны на фиг. 3А и 3В, где цвет указывает глубину кармана. Фактическая глубина также указана для каждого зуба. Данные были получены путем измерения глубины кармана вокруг каждого зуба во рту 6 раз. В обоих случаях пародонтит значительно уменьшился. До лечения у пациентов были очень глубокие карманы. После лечения глубина уменьшилась до небольшой (менее 3 мм).

Пример 4.

У пациентки с периимплантитом в возрасте 66 лет, некурящей, наблюдалась серьезная потеря костной массы на двух участках имплантата (как показано на фиг. 4А). Пациентка принимала в течение года по 5 капель жидкого BioSil® 2 раза в сутки. Этот состав содержит ортокремниевую кислоту, стабилизированную холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина. Состав

дополнительно содержит глицерин в качестве разбавителя. Через год уровень кости в участке имплантации значительно увеличился (см. фиг. 4B).

Второй пациент с периимплантитом в возрасте 73 лет, некурящий, с серьезной потерей костной массы в участках имплантации и поврежденной десной (фиг. 5a) принимал в течение одного года по 5 капель жидкого BioSil® два раза в день. Через год уровень кости также значительно увеличился в участке имплантации (фиг. 5b, через 6 месяцев, фиг. 5c, через 12 месяцев). На фиг. 6 показано, что десна вернула свой нормальный вид с хорошим цветом, что свидетельствует об улучшении васкуляризации в течение 1 года лечения.

Следующие примеры терапии могут быть использованы в качестве дополнения к хорошей гигиене полости рта, удалению зубного камня и выравниванию поверхности корней зуба.

Пример 5. Комбинированное лечение для профилактики пародонтита.

Ежедневный пероральный прием 5 мг биодоступной кремниевой кислоты в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина, например, в форме капсулы;

ежедневный прием таблетки, содержащей 200 мг витамина С, 150 мкг селена, 10 мг цинка, 1 мг меди.

Пример 6. Комбинированная терапия для профилактики периимплантита.

Ежедневный пероральный прием 5 мг биодоступной кремниевой кислоты в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина, например, в форме капсулы;

ежедневный прием 1000 мг кальция, 6 мкг витамина D, 50 мкг витамина К, предпочтительно в двух составах, таких как таблетки;

ежедневный прием 200 мг витамина С, 100 мкг селена, 10 мг цинка, 1 мг меди, 0,5 мг бора, 200 мг магния, например, в форме единого состава, такого как таблетка.

Пример 6. Комбинация для применения в лечении пародонтита.

Пероральное введение в течение 6 месяцев 10 мг биодоступного соединения кремния в день, при этом биодоступное соединение кремния находится в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина; 10 мг биодоступного кремния предпочтительно вводят в виде двух дозированных единиц, каждая из которых содержит 5 мг биодоступного кремния, например, в виде таблетки;

полоскание полости рта 1% раствором хлоргексидина 2 раза в сутки в течение 4 недель.

В данном случае предпочтительно, чтобы введение биодоступной кремниевой кислоты и полоскание рта начинались одновременно.

Пример 7. Комбинация для применения в лечении пародонтита.

Первоначальная одноэтапная дезинфекция всей полости рта путем полоскания в течение 2 мин 0,12% раствором хлоргексидина.

Пероральное введение в течение 6 месяцев 10 мг биодоступной кремниевой кислоты в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина, предпочтительно в форме двух дозированных единиц, каждая из которых содержит 5 мг биодоступной кремниевой кислоты.

Ежедневный прием двух жевательных таблеток с пробиотиками, каждая из которых содержит 2 жизнеспособных штамма *Lactobacillus reuteri* (1×10^8 КОЕ), например, DSM17938 и ATCC PTA5289, в течение 6 месяцев.

В данном случае предпочтительно одновременно начинать прием биодоступной кремниевой кислоты и прием жевательных таблеток с пробиотиками. В альтернативном случае введение биодоступной кремниевой кислоты может предшествовать введению жевательных таблеток с пробиотиками на время подготовительного периода, например, от 3 дней до 14 дней, например, 1 недели.

Пример 8. Комбинация для лечения агрессивного пародонтита.

Пероральный прием в течение 6 месяцев 10 мг биодоступной кремниевой кислоты в день в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), при этом кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина;

пероральный прием амоксициллина (250 мг три раза в день) с метронидазолом (250 мг три раза в день) в течение 1 недели, и

полоскание рта 1% раствором хлоргексидина 2 раза в сутки в течение 4 недель.

Пример 9. Лечение агрессивного пародонтита.

В течение 6 месяцев пероральный прием 10 мг в сутки биодоступной кремниевой кислоты в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина, например, в форме 2 единиц дозирования;

комбинированный пероральный прием амоксициллина (250 мг 3 раза в сутки) с метронидазолом (250 мг 3 раза в сутки) в течение 1 недели; и

субгингивальное вложение чипа, содержащего 2,5 мг хлоргексидина глюконата в матрице гидролизованного желатина (PerioChip). Чип деградирует в течение 7-10 дней.

Здесь предпочтительно, чтобы введение биодоступной кремниевой кислоты и введение антибиотика начиналось одновременно и совпадало с субгингивальным вложением. Однако не исключаются альтернативные протоколы.

Пример 10. Лечение агрессивного пародонтита.

В течение 6 месяцев пероральный прием 10 мг биодоступной кремниевой кислоты в сутки в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), при этом кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина; предпочтительно в форме двух дозированных единиц, таких как таблетки; местное нанесение волокна из сополимера этилена/винилацетата, содержащего тетрациклин (12,7 мг на 9 дюймов (1 дюйм = 2,54 см)), в пораженный периодонтальный карман в течение 10 дней; полоскание рта 1% раствором хлоргексидина 2 раза в сутки в течение 4 недель.

Пример 11. Комбинация при лечении периимплантита.

В течение 12 месяцев пероральный прием 10 мг биодоступной кремниевой кислоты в сутки в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина, предпочтительно в форме двух дозированных единиц, таких как капсулы; ежедневный прием 1000 мг кальция, 6 мкг витамина D, 50 мкг витамина К, предпочтительно в форме двух дозированных единиц, таких как таблетки;

ежедневный прием 200 мг витамина С, 100 мкг селена, 10 мг цинка, 1 мг меди, 0,5 мг бора, 200 мг магния, предпочтительно в форме таблетки;

орошение периодонтальных карманов и очистка имплантатов 1% раствором хлоргексидина;

полоскание рта 1% раствором хлоргексидина 2 раза в сутки в течение 4 недель.

Пример 12. Комбинация для лечения периимплантита.

В течение 12 месяцев пероральный прием 10 мг биодоступной кремниевой кислоты в сутки в форме ортокремниевой кислоты, стабилизированной холином (ch-OSA®), причем кремниевая кислота стабилизирована хлоридом холина, например, в форме двух дозированных единиц, таких как капсулы;

хирургическое вмешательство по созданию лоскута доступа, удаление субгингивальных бактериальных и небактериальных остатков, орошение периодонтальных карманов и очистка имплантатов 1% раствором хлоргексидина. Использование депротенинизированного костного минерала на коллагеновой мембране; полоскание рта 1% раствором хлоргексидина 2 раза в день в течение 4 недель;

ежедневный прием 1000 мг кальция, 6 мкг витамина D, 50 мкг витамина К, например, в форме двух дозированных единиц, таких как таблетки;

ежедневный прием 200 мг витамина С, 100 мкг селена, 10 мг цинка, 1 мг меди, 0,5 мг бора, 200 мг магния, например, в форме таблетки.

В любом из приведенных выше примеров, где применение антисептика и/или антибиотиков сочетается с пероральным приемом биодоступного соединения кремния, предпочтительно, чтобы введение соединения кремния начиналось одновременно с применением антисептика и/или антибиотиков. Однако, альтернативно, введение биодоступной кремниевой кислоты может предшествовать введению антисептика и/или антибиотиков на подготовительный период, например, на период от 3 дней до 14 дней, например, 1 неделю.

Таким образом, эти примеры показывают, что пероральное введение биодоступного соединения кремния, такого как кремниевая кислота, в течение периода, составляющего по меньшей мере 3 месяца, ежедневно, приводит к ингибированию пародонтита и периимплантита и, таким образом, является терапевтически эффективным, неинвазивным, нехирургическим способом лечения. Этот способ лечения является особенно подходящим в сочетании с соответствующей очисткой полости рта с помощью одного или нескольких антисептических и/или антимикробных агентов, в случае, если зубной налет является субгингивальным и труднодоступным, может быть хирургически создан лоскут доступа. Лечение может быть дополнительно усилено одновременным приемом витаминов, таких как витамин С, витамин D, витамин К и/или микроэлементов, таких как магний, кальций, селен, бор и медь, а также путем приема пробиотика или применения субгингивальных биоактивных веществ. Положительные результаты при хроническом пародонтите указывают на главное преимущество настоящего изобретения. Положительные результаты при периимплантите обеспечивают неинвазивное лечение этого заболевания. Оба положительных результата сами по себе весьма удивительны, поскольку суточная доза биодоступной кремниевой кислоты может ингибировать и даже лечить заболевание, которое уже находится в запущенном состоянии. Изобретение также относится к способу профилактики, ингибирования или лечения пародонтита и/или периимплантита, включающему пероральное введение биодоступной кремниевой кислоты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение биодоступного соединения кремния, которое представляет собой кремниевую кислоту или ее олигомер, с соединением холина, в качестве стабилизирующего агента, для перорального введения путем абсорбции через желудочно-кишечный тракт для профилактики, ингибирования и/или лечения пародонтита и/или периимплантита.

2. Применение по п.1, где соединение кремния представляет собой кремниевую кислоту, предпоч-

тительно ортокремниевую кислоту и/или ее олигомеры.

3. Применение по п.1 или 2, где соединение холина выбирают из группы, включающей холин, гидроксид холина, ацетилхолин, бетаин, глицерофосфорилхолин, сфингомиелин, фосфатидилхолин, лецитин или его соль, при этом соль соединения холина предпочтительно выбирают из группы, включающей хлорид холина, битартат холина, дигидрогенцитрат холина, холин 2-4-дихлорфеноксиацетат (соль 2,4-D холина), ацетат холина, карбонат холина, цитрат холина, тартат холина, лактат холина, дибутилфосфат холина; холин O,O'-диэтилдитиофосфат, дигидрофосфат холина; фосфат холина.

4. Применение по любому из пп.1-3, где соединение кремния вводят в виде капсулы, таблетки, жидкости или гранул.

5. Применение по любому из пп.1-4, где соединение кремния вводят в количестве 1-50 мг Si в день, предпочтительно 5-20 мг Si в день, например 8-15 мг Si в день, такое как 10 мг Si в день.

6. Применение по п.5, где соединение кремния вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере три месяца, и предпочтительно в течение периода, составляющего по меньшей мере шесть месяцев, и более предпочтительно в течение периода, составляющего по меньшей мере один год.

7. Применение по любому из предшествующих пунктов, где соединение кремния предназначено для уменьшения кровотечения при зондировании (ВОР) и/или глубины зондирования кармана (PPD).

8. Применение по п.7, где соединение предназначено для уменьшения глубины зондирования кармана (PPD) у пациентов, имеющих значение PPD по меньшей мере 4 мм в одном или нескольких зубах.

9. Применение по любому из пп.1-8 для профилактики, ингибирования и/или лечения периимплантита.

10. Применение по любому из пп.1-8 для ингибирования и/или лечения пародонтита.

11. Применение фармацевтической композиции, содержащей биодоступное соединение кремния, указанное в пп.1-3, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для перорального введения путем абсорбции через желудочно-кишечный тракт для профилактики, ингибирования и/или лечения пародонтита и/или периимплантита.

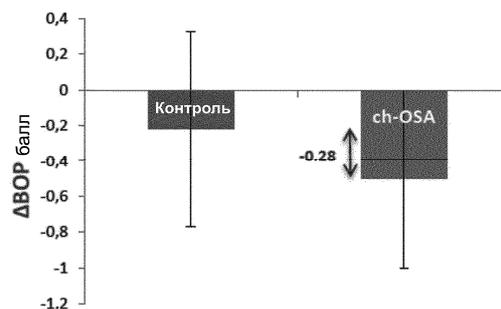
12. Применение по п.11, где композиция дополнительно содержит микроэлемент, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из магния, цинка, кальция, меди, бора и селена, и/или витамин, выбранный из группы, состоящей из витамина С, витамина D и витамина К.

13. Применение фармацевтической комбинации, содержащей биодоступное соединение кремния, указанное в пп.1-3, или фармацевтическую композицию, указанную в п.11 или 12, и антисептическое средство, антимикробный агент, пробиотики, пребиотики и/или микроэлемент, для перорального введения путем абсорбции через желудочно-кишечный тракт для профилактики, ингибирования и/или лечения пародонтита и/или периимплантита.

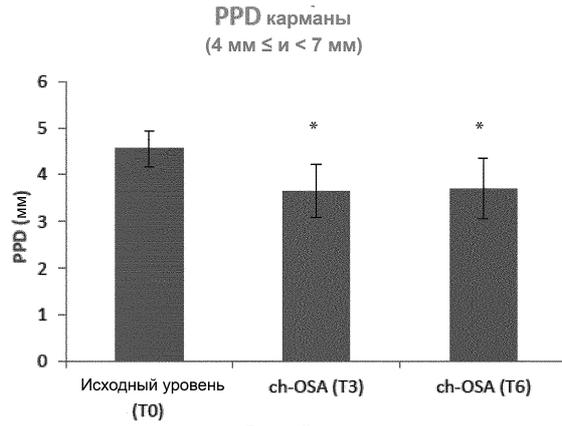
14. Применение по п.13 для ингибирования и/или лечения пародонтита и/или периимплантита.

15. Применение по п.13, где биодоступное соединение кремния объединено с пробиотиком.

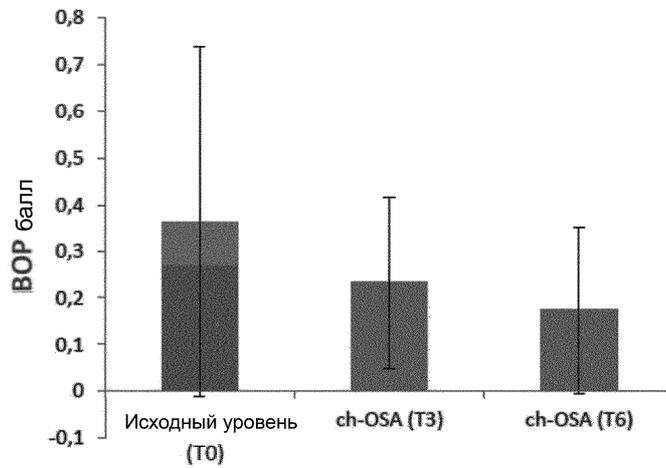
16. Применение по любому из пп.13-15, где микроэлемент выбран из группы, включающей магний, цинк, кальций, медь, бор и селен, и/или витамин, выбранный из группы, включающей витамин С, витамин D и витамин К.



Фиг. 1

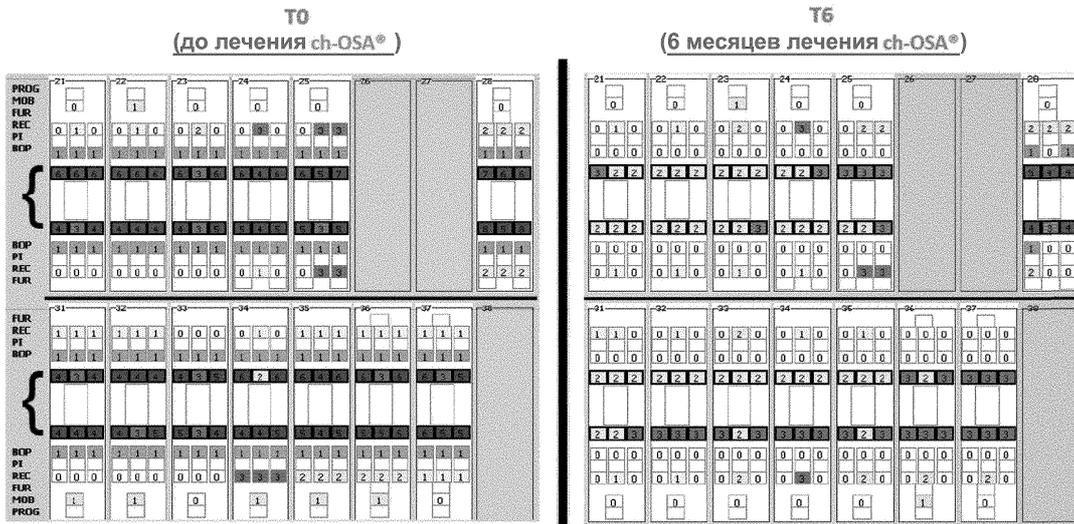


Фиг. 2А



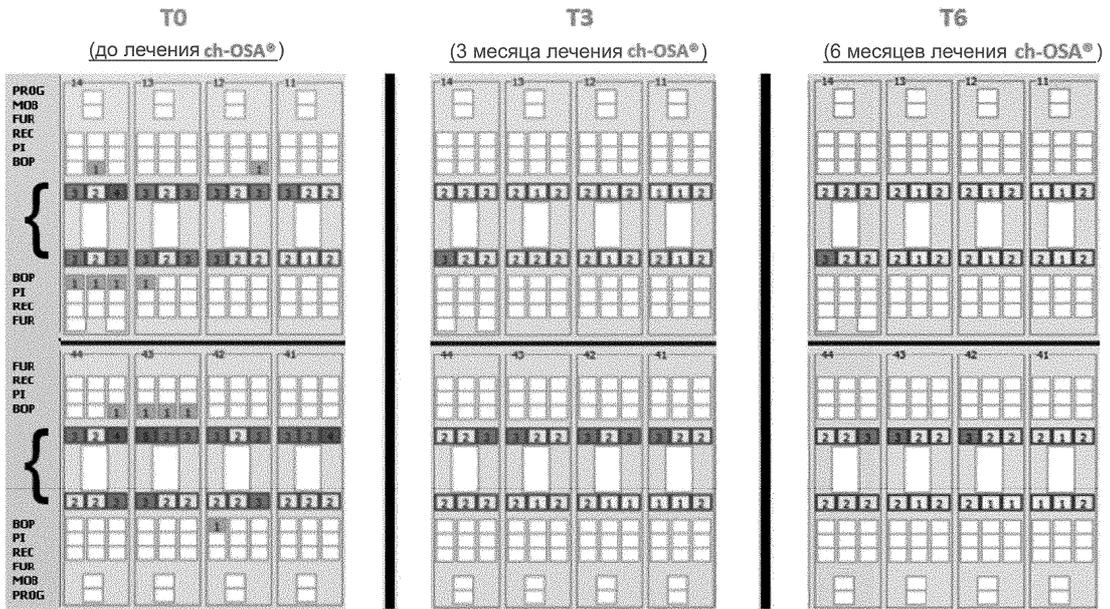
Фиг. 2В

Пациент DA (♂): возраст 56 лет, не курящий (2)

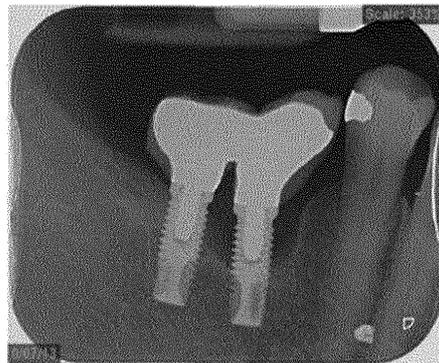


Фиг. 3А

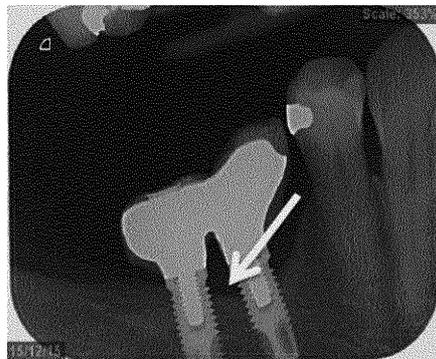
Пациент 10872:(♀): возраст 36 лет, не курящий (2)



Фиг. 3В

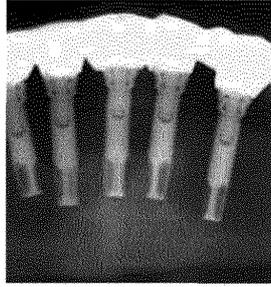


До ch-OSA®
Фиг. 4А

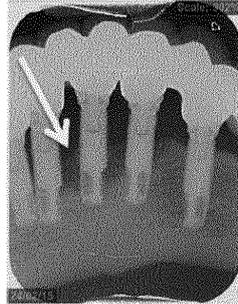


После ch-OSA®
Фиг. 4В

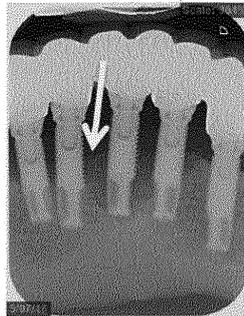
046983



Исходный уровень
Фиг. 5А



6 месяцев ch-OSA®
Фиг. 5В



1 год ch-OSA®
Фиг. 5С



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
