



MD 305 Y 2010.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **305** ⁽¹³⁾ **Y**

(51) Int. Cl.: *A61C 5/02* (2006.01)
A61C 8/00 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2009 0111 (22) Data depozit: 2009.06.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.12.31, BOPI nr. 12/2010
(71) Solicitanți: GRANCIUC Gheorghe, MD; GUDUMAC Valentin, MD (72) Inventatori: GRANCIUC Gheorghe, MD; GUDUMAC Valentin, MD (73) Titulari: GRANCIUC Gheorghe, MD; GUDUMAC Valentin, MD (74) Reprezentant: SCOROGONOV Anatolii	

(54) **Procedeu de cercetare a osteointegrării implantului dentar la animale experimentale**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la stomatologia experimentală și poate fi utilizată la cercetarea proceselor de osteointegrare a implantelor dentare la animalele experimentale.

Conform procedurii, se efectuează o incizie a pielii de-a lungul corpului mandibulei, se trepanează alveola în porțiunea radiculară apicală a dintelui incisiv central și se extrage 1/3 din conținutul ei cu păstrarea

2
periostului, formând o cavitate alveolară, se 5 efectuează depulparea canalului radicular al dintelui și obturarea acestuia, apoi în cavitatea alveolară formată se introduce un implant dentar împreună cu un preparat osteoregenerator, cu realizarea ulterioară a cercetărilor 10 radioviziografice, biochimice și histologice ale osteointegrării implantului dentar.

Revendicări: 1

Figuri: 4

MD 305 Y 2010.12.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la stomatologia experimentală și poate fi utilizată la cercetarea proceselor de osteointegrare a implanturilor dentare la animalele experimentale.

5 Este cunoscut procedeul de cercetare a osteointegrării implanturilor dentare la animale experimentale, care constă în extracția incisivului inferior din dreapta. Cu ajutorul frezei se formează un defect osos al peretelui alveolar vestibular cu dimensiuni de 1/3 din înălțimea incisivului, apoi în acest defect osos alveolar se inserează implantul dentar filetat din titan [1].

Dezavantajul acestui procedeu este că el implică riscul fracturării rădăcinii în momentul extracției dintelui. În așa caz se va extrage rădăcina pe bucăți. Totodată extracția dificilă a rădăcinii cu ajutorul instrumentelor de mici dimensiuni, adaptate individual, chiuretarea pe bucăți a fragmentelor radiculare, defectul voluminos al procesului alveolar și al țesuturilor parodontale pot cauza mari schimbări morfologice locale, infectarea plăgii etc. La fel, schilodirea țesuturilor parodontale în urma intervenției chirurgicale cu utilizarea frezelor în sens axial alveolei va influența negativ și asupra veridicității cercetărilor histologice, biochimice, mai mult ca atât, procedeul menționat nu asigură regenerarea osoasă împrejurul implantului, deoarece defectul osos format în urma extracției dintelui reprezintă o traumă gravă.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în alegerea locului optimal de inserare a implantului - nemijlocit în alveola radiculară, cu excluderea schilodirii țesuturilor osoase și parodontale, evitarea extracției dintelui în întregime cu urmări posttraumatice grave și asigurarea integrității implantului cu regenerări tisulare periodontale în alveolă.

Conform procedeeului, se efectuează o incizie a pielii de-a lungul corpului mandibulei, se trepanează alveola în porțiunea radiculară apicală a dintelui incisiv central și se extrage 1/3 din conținutul ei cu păstrarea periostului, formând o cavitate alveolară, se efectuează depulparea canalului radicular al dintelui și obturarea acestuia, apoi în cavitatea alveolară formată se introduce un implant dentar împreună cu un preparat osteoregenerator, cu realizarea ulterioară a cercetărilor radioviziografice, biochimice și histologice ale osteointegrării implantului dentar.

Rezultatul invenției constă în excluderea schilodirii țesuturilor osoase și parodontale, evitarea extracției dintelui în întregime cu urmări posttraumatice grave și asigurarea integrității implantului cu regenerări tisulare periodontale în alveolă datorită alegerii locului optimal de inserare a implantului.

Avantajele procedeeului prezentat în comparație cu cea mai apropiată soluție constau în înlăturarea traumei majore, excluderea riscului apariției proceselor inflamatorii, păstrarea părții coronare a incisivului, păstrarea maximal posibilă a țesuturilor osoase și moi datorită alegerii optime a locului de inserare a implantului, și anume acolo, unde anatomic se află rădăcina dintelui.

Procedeul revendicat se realizează în modul următor: se efectuează o incizie a pielii de-a lungul corpului mandibulei, se trepanează alveola în porțiunea radiculară apicală a dintelui incisiv central și se extrage 1/3 din conținutul ei cu păstrarea periostului, formând o cavitate alveolară, se efectuează depulparea canalului radicular al dintelui și obturarea acestuia, apoi în cavitatea alveolară formată se introduce un implant dentar împreună cu un preparat osteoregenerator, cu efectuarea ulterioară a cercetărilor radioviziografice, biochimice și histologice ale osteointegrării implantului dentar.

45 Reprezentarea schematică a efectuării procedeeului revendicat este dată în fig. 1- 4, care reprezintă:

- fig. 1, mandibula și dinții la șobolan;
- fig. 2, trepanarea alveolară în porțiunea radiculară apicală a dintelui incisiv central;
- fig. 3, extragerea a 1/3 din conținutul ei cu păstrarea periostului, formând o cavitate alveolară;
- 50 - fig. 4, introducerea în cavitatea alveolară formată a unui implant dentar împreună cu un preparat osteoregenerator.

Luând în considerație faptul că condițiile oricăruia experiment pe animale trebuie apropiate maximal de realitate, procedeul propus de cercetare a osteointegrării implantului este efectuat în experiențe pe șobolani de laborator.

55 Tehnica de realizare a operației chirurgicale pentru cercetarea osteointegrării a fost realizată pe 6 șobolani albi cu greutatea de 180 g. Șobolanilor li se aplică anestezie intramusculară, utilizând 0,2 ml sol. *Calipsol* plus 0,2 ml sol. *Relanium*, se prelucrează câmpul operator. Toate

manipulațiile se îndeplinesc respectând cerințele asepticii și antisepticii. Schema etapelor principale de realizare a procedurii de cercetare a osteointegrării implantului dentar la șobolani este prezentată în fig.1 - 4. În fig. 1 se prezintă mandibula și dinții la șobolan, până la operație (plan longitudinal), apoi se efectuează o incizie a pielii de-a lungul corpului mandibulei, a mușchilor, până la osul mandibular pe o lungime de 15 mm. Urmează trepanarea alveolară în porțiunea radiculară apicală a dintelui incisiv central, apoi se extrage 1/3 din conținutul ei cu păstrarea periostului, formând o cavitate alveolară. Cavitatea formată constituie o ambarcațiune în alveola dentară cu dimensiunile 12×2 mm – suficient loc pentru inserarea implantului (fig. 2, 3). În așa mod, cavitatea formată este cea mai reușită și apropiată de realitate zonă pentru cercetările ulterioare de osteointegrare a implanturilor utilizate (biochimice, radioviziografie, histologie, etc.). Hemoragia din canalul radicular se oprește prin introducerea sol. *Caproferrum*, de câteva ori, în celelalte cazuri se folosește sol. H₂O₂ de 3%. O atenție deosebită se atrage asupra inadmisibilității preparării țesuturilor periodontale ce înconjoară rădăcina incisivului. În jumătatea rămasă radiculară și coronară a incisivului - retroradicular se efectuează depulparea canalului radicular al dintelui și obturarea acestuia conform regulilor clasice.

În alveola dentară, eliberată prin extracția porțiunii radiculare apicale, este introdus implantul și remediul de studiu, spre exemplu, Picolinatul de zinc (fig. 4). Campul operator se prelucrează cu sol. *Lincomicini hidrocloridum*. Mușchii și pielea se suturează. Pielea se prelucrează cu sol. *Iodi Spirituosa* 5%.

Exemplu de utilizare a procedurii de cercetare a osteointegrării implantului dentar la animale experimentale.

Cercetările au fost efectuate pe un lot de 30 șobolani divizați în 6 grupe a câte 5 animale în fiecare, inclusiv una martor. Șobolanilor din grupele de studiu le-au fost aplicate implanturi dentare confecționate din titan și inserate conform procedurii revendicat. În decursul următoarelor 2 săptămâni animalelor din grupele de studiu li s-au administrat subcutanat compuși coordinați de zinc și vanadiu, diluați în sol. *Gelatinae* 10%, în așa fel ca la o injecție să fie introdusă cantitatea de substanță ce conținea 1 mg Zn sau vanadiu la 100 g masă corporală în 0,5 ml sol. *Gelatinae* 10%. Pentru cercetarea mai detaliată a influenței asupra proceselor osteoregenerative au fost selectați 4 compuși coordinați ai Zn și vanadiului cu activitate biologică mai înaltă – Zn(CCl₃COO)₂·4H₂O; Zn(L-H) etazol; [V(L-H)streptocid]₂SO₄ și [V(L-H)etazol]₂SO₄ - notificați cu indici convenționali: LTZ-S1, TS-2Z, TS-8VS1, TS-9V. Mandibulele șobolanilor au fost preparate în macropreparate și supuse decalcinării.

Analiza comparativă a datelor biochimice la șobolanii cu implanturi dentare cărora li s-au administrat cei mai activi compuși coordinați ai zincului și vanadiului.

Analiza datelor obținute a demonstrat creșterea fosfatazei alcaline termolabile osoase la administrarea tuturor substanțelor testate (Zn(L-H)₂, Zn(L-H)-etazol și [V(L-H)etazol]₂SO₄). Cele mai importante creșteri ale activității fosfatazei alcaline termolabile s-au înregistrat la administrarea Zn(L-H)-etazol și [V(L-H)etazol]₂SO₄, fapt ce indică la acțiunea osteoregeneratoare mai pronunțată a acestor substanțe. Activitatea fosfatazei acide tartrarezistente de origine osoasă, markerul osteoclaștilor și odontoclaștilor a sporit semnificativ doar la administrarea compusului Zn(L-H)₂.

Activitatea principalelor enzime ale metabolismului nucleotidelor adenilice ADA-za și AMP-aza în serul sangvin al șobolanilor cu implanturi dentare la administrarea Zn(L-H)₂ crește veridic față de martor cu 190% și, respectiv, 40%. Substanțele Zn(L-H)-etazol și [V(L-H)etazol]₂SO₄ manifestă o acțiune selectivă asupra enzimelor nucleotidice - ele induc activitatea adenozindezaminazei corespunzător cu 68% și 28%, scăzând nesemnificativ nivelul ADA-zei.

Pe de altă parte, compusul Zn(L-H)₂-etazol, spre deosebire de celelalte 2 substanțe, induce creșterea nivelului de substanțe cu masa moleculară medie (SMMM), ceea ce poate fi interpretat ca o consecință a intensificării proceselor de remodelare osoasă sub acțiunea acestui compus.

Nivelul optim de radicali liberi în țesuturi este menținut în condiții fiziologice de către sistemul de protecție antioxidant prin intermediul enzimelor sale principale – superoxid-dismutaza (SOD) și catalaza, precum și al unor antioxidanți neenzimatici, cum ar fi carnozina și derivatele ei.

Analiza datelor obținute demonstrează că după aplicarea implanturilor din titan și administrarea compușilor $\text{Zn}(\text{L-H})_2$ și $\text{Zn}(\text{L-H})$ -etazol, nivelul carnozinei, principalul antioxidant hidrosolubil, crește veridic cu 46% și respectiv cu 95%, pe când sub influența compusului $[\text{V}(\text{L-H})\text{etazol}]_2\text{SO}_4$ acest indice crește nesemnificativ. Totodată la administrarea substanțelor testate ($\text{Zn}(\text{L-H})_2$, $\text{Zn}(\text{L-H})$ -etazol și $[\text{V}(\text{L-H})_2\text{SO}_4]$ se constată reducerea nivelului de NO în serul sangvin cu 51%, 43% și respectiv 39%, fapt ce poate influența asupra proceselor de remodelare osoasă în paradonțiu la aplicarea implanturilor dentare.

Astfel, în baza rezultatelor obținute putem conchide că controlul biochimic al formării osoase poate fi realizat cu strategii destinate activităților celulare, care sunt temporar proximale plasării implantului și care includ evaluarea markerilor de diferențiere a osteoblaștilor, precum și a indicilor principali ai homeostazei celulare. Controlul local al evenimentelor care au loc în mai multe săptămâni sau luni de la aplicarea implantului implică utilizarea cercetărilor morfologice microscopice la interfața implant - os mandibular.

Evaluarea proceselor osteoregenerative în osul mandibular la aplicarea implanturilor din titan și la administrarea celor mai activi compuși coordinațivi ai metalelor de tranziție (cercetări radioviziografice și histologice).

Compararea densitogramelor radioviziografice ale mandibulelor șobolanilor cărora li s-au efectuat operații de implantare a implanturilor din titan la 2 săptămâni și la o lună după operație sub influența celor mai activi compuși coordinațivi TS-2Z, TS-4Z, MS-Zn1 și LTZ-S1 demonstrează o intensitate sporită a activității osteointegrării marginilor cavității osului în jurul implantului. Cele mai relevante rezultate s-au înregistrat la administrarea compusului LTZ-S1, fapt ce indică la acțiunea osteoinductoare mai pronunțată a acestei substanțe.

A fost studiată zona de contact al suprafeței de titan a implantului cu structurile țesutului înconjurător, inclusiv dinamica formării zonei menționate.

Analiza histologică demonstrează reușita restructurării ghidate a țesuturilor osoase în contact direct cu suprafața implantului, dar și penetrarea țesutului osos în porii implantului. Cele mai bune rezultate au fost înregistrate la administrarea compusului $\text{Zn}(\text{L-H})_2$; $\text{Zn}(\text{L-H})$ etazol; $[\text{V}(\text{L-H})\text{etazol}]_2\text{SO}_4$. Compușii studiați ai zincului și vanadiului contribuie la creșterea densității osoase datorită proprietății lor de a influența pozitiv asupra proceselor de remodelare osoasă. Stimularea osteointegrării în cazul implanturilor din titan este mai pronunțată la administrarea compușilor de zinc și mai puțin pronunțată în cazul celor de vanadiu.

Rezultatele cercetărilor confirmă perspectiva utilizării compușilor studiați în calitate de remedii eficiente de stimulare a proceselor osteogenice după aplicarea intramandibulară a implanturilor din titan.

Indicii hematologici după aplicarea intramandibulară a implanturilor din titan și administrarea celor mai activi compuși de zinc și vanadiu.

Cercetările efectuate demonstrează că numărul de eritrocite și conținutul de hemoglobină crește cu 21% și, respectiv, 11% după aplicarea implanturilor din titan și administrarea $\text{Zn}(\text{L-H})$ etazol față de indicii înregistrați inițial și practic nu se modifică la administrarea compusului coordinațiv $\text{Zn}(\text{CCl}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ în doză de 1,0 mg/kg masă corporală. În acest caz administrarea compușilor coordinațivi ai vanadiului $[\text{V}(\text{L-H})\text{streptocid}]_2\text{SO}_4$ și $[\text{V}(\text{L-H})\text{etazol}]_2\text{SO}_4$ se soldează cu o tendință statistic neconcludentă de reducere a valorilor eritrocitelor și hemoglobinei. Numărul de leucocite scade după aplicarea implanturilor din titan și administrarea compușilor coordinațivi ai Zn și $\text{V}[\text{Zn}(\text{CCl}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ - cu 61%, $\text{Zn}(\text{L-H})$ etazol - cu 28%, $[\text{V}(\text{L-H})\text{streptocid}]_2\text{SO}_4$ - cu 65% și $[\text{V}(\text{L-H})\text{etazol}]_2\text{SO}_4$ - cu 54% și practic nu se modifică în lotul martor după aplicarea implanturilor din titan.

Cercetările efectuate indică la o diminuare esențială cu 54...67% a numărului absolut de limfocite după aplicarea implanturilor din titan și administrarea compușilor coordinațivi $\text{Zn}(\text{CCl}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{V}(\text{L-H})\text{streptocid}]_2\text{SO}_4$ și $[\text{V}(\text{L-H})\text{etazol}]_2\text{SO}_4$ față de valorile inițiale, ceea ce poate conduce la instalarea unei stări de imunodeficiență. În cazul administrării $\text{Zn}(\text{L-H})$ etazol se observă o reducere mai puțin importantă a acestui indice - cu 29%, ceea ce indică la efectul imunosupresiv mai redus al acestui compus chimic.

Astfel, administrarea celor mai activi compuși coordinațivi ai zincului și vanadiului conduce la modificări neunivoce ale indicilor hematologici, datorită proprietăților acestora de a influența asupra eritropoezei, trombocitopoezei, leucopoezei și limfopoezei la animalele de laborator, cărora li s-au aplicat implanturi de titan în osul mandibular.

MD 305 Y 2010.12.31

6

Influența compușilor coordinați ai metalelor de tranziție asupra hemoleucogramei la animalele cu implanturi de titan.

5 Cele mai mici devieri ale indicilor hematologici s-au înregistrat la administrarea substanței Zn(L-H)etazol, care practic nu modifică principalii indici sangvini, manifestă proprietatea de a stimula eritropoeza, nu inhibă trombocitopoieza și care, totodată, are un efect imunosupresiv neesențial.

10 Astfel, procedeul revendicat permite aplicarea implantului dentar nemijlocit în alveola dentară a mandibulei animalului, păstrând partea coronară a dintelui și o porțiune radiculară a acestuia. Procedeul a fost realizat în decurs de 2 luni, investigațiile asupra regenerării țesuturilor parodontale nou-formate la hotarul cu implantul au demonstrat eficacitatea procedurii de cercetare a osteointegrării implantului dentar la animale experimentale.

15

(57) Revendicări:

Procedeu de cercetare a osteointegrării implantului dentar la animale experimentale, care constă în aceea că se efectuează o incizie a pielii de-a lungul corpului mandibulei, se trepanează alveola în porțiunea radiculară apicală a dintelui incisiv central și se extrage 1/3 din conținutul ei cu păstrarea periostului, formând o cavitate alveolară, se efectuează depulparea canalului radicular al dintelui și obturarea acestuia, apoi în cavitatea alveolară formată se introduce un implant dentar împreună cu un preparat osteoregenerator, cu realizarea ulterioară a cercetărilor radioviziografice, biochimice și histologice ale osteointegrării implantului dentar.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Никольский В. Ф. Морфологический анализ репаративного остеогенеза при непосредственной дентальной имплантации в экспериментах на кроликах. Стоматология, Медиа Сфера Москва, 2005, том 84, № 3, с. 8-12

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

CANȚER Svetlana

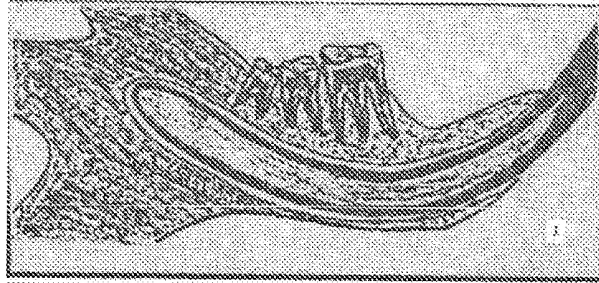


Fig. 1

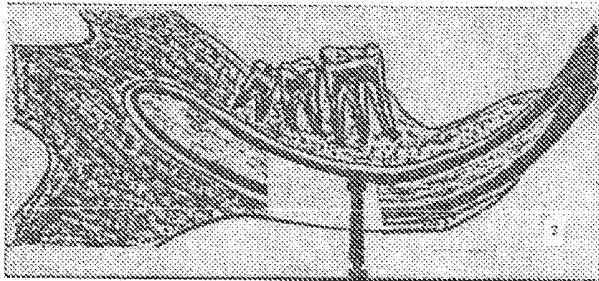


Fig. 2

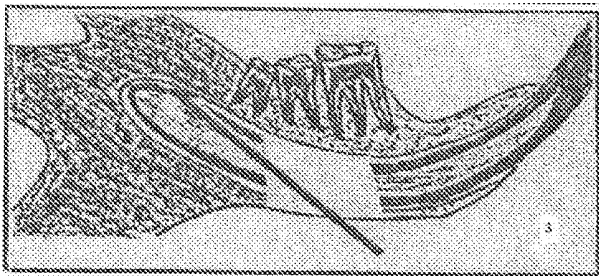


Fig. 3

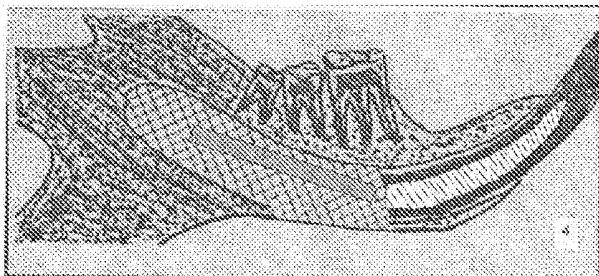


Fig. 4

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: s 2009 0111	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2009.06.17	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Procedeu de cercetare a osteointegrării a implantului dentar la animale experimentale	
(71) Solicitant: GRANCIUC Gheorghe, MD; GUDUMAC Valentin, MD	
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: A61C 5/02 (2006.01) A61C 8/00 (2006.01) A61B 17/00 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției:	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	
Note:	☒ satisface ☐ nu satisface
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare):	
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate) - 1994-2009 (osteogeneza reparatorie, implant dentar, animale experimentale)	
"Worldwide" (Espacenet) –	
EA, CIS (Eapatis) – 1995-2009 (репаративный остеогенез, зубной имплант, экспериментальные животные)	
SU (nonpublic) –1970-1991 (репаративный остеогенез, зубной имплант, экспериментальные животные)	
Alte BD – RU - (репаративный остеогенез, зубной имплант, экспериментальные животные)	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
VI. Documente considerate a fi relevante	

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	RU 2124880 C1 1999.01.20	1
A	RU 2003120791A 2005.01.10	1
A	RU 2203022 C2 2003.04.27	1
A	RU 2006134592 A 2008.04.10	1
D,A	В Ф. Никольский. Морфологический анализ репаративного остеогенеза при непосредственной дентальной имплантации в экспериментах на кроликах. Научно-практический рецензируемый журнал „Стоматология”, 2005, с. 8-12.	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general		T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur		E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie		D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare		C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
		& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate		L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării		2010-08-04
Examinator		IUSTIN Viorel