



- (51) МПК
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 35/76 (2015.01)
A61K 36/38 (2006.01)
A61K 36/739 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/198 (2021.05); *A61K 35/76* (2021.05); *A61K 36/38* (2021.05); *A61K 36/739* (2021.05); *A61K 47/10* (2021.05); *A61K 47/38* (2021.05); *A61K 47/44* (2021.05); *A61P 1/02* (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2021100184, 11.01.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.01.2021Дата регистрации:
08.09.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.01.2021

(45) Опубликовано: 08.09.2021 Бюл. № 25

Адрес для переписки:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Ситдикова Олеся Фавиловна (RU),
 Кабирова Миляуша Фаузиевна (RU),
 Кудашкина Наталья Владимировна (RU),
 Губина Оксана Фавильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Башкирский государственный
 медицинский университет" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2621297 C1, 01.06.2017. RU
 2165766 C1, 27.04.2001. RU 2319499 C1,
 20.03.20018. BY 21175 C1, 30.06.2017. CN
 106729083 A, 31.05.2017. WO 2006/027248 A2,
 16.03.2006.

(54) СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ГЕЛЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, ВОЗНИКАЮЩИХ НА ФОНЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к фармации и может быть использовано для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса. Предлагаемое средство содержит: в качестве действующих веществ - масляный экстракт зверобоя (5,0 мас.%), пиобактериофаг поливалентный (0,5 мас.%), глицин (3,0 мас.%) и сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки (5,0 мас.%), в качестве мазевой основы - гидроксиэтилцеллюозу (2 мас.%), глицерин (3 мас.%), кремофор RH-40 (1 мас.%), натрия сахаринат (0,5 мас.%) и воду очищенную (до 100

мас.%). Средство оказывает антимикробное, противовоспалительное, репаративное, иммуностимулирующее, антидепрессивное и успокаивающее действие, стимулирует процессы микроциркуляции крови в слизистой оболочке и прилежащих тканях, повышает проницаемость покровных тканей и способствует лучшей резорбции лекарственных веществ. Использование средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса, позволяет повысить эффективность проводимого лечения. 3 табл., 5 пр.

R U 2 7 5 4 8 2 8 C 1

R U 2 7 5 4 8 2 8 C 1



- (51) Int. Cl.
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 35/76 (2015.01)
A61K 36/38 (2006.01)
A61K 36/739 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/198 (2021.05); *A61K 35/76* (2021.05); *A61K 36/38* (2021.05); *A61K 36/739* (2021.05); *A61K 47/10* (2021.05); *A61K 47/38* (2021.05); *A61K 47/44* (2021.05); *A61P 1/02* (2021.05)

(21)(22) Application: 2021100184, 11.01.2021

(24) Effective date for property rights:
11.01.2021Registration date:
08.09.2021

Priority:

(22) Date of filing: 11.01.2021

(45) Date of publication: 08.09.2021 Bull. № 25

Mail address:
450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

Sitdikova Olesya Favilovna (RU),
 Kabirova Milyausha Fauzievna (RU),
 Kudashkina Natalya Vladimirovna (RU),
 Gubina Oksana Favilovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
 obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
 obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
 meditsinskij universitet" Ministerstva
 zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)

(54) DENTAL GEL FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONTAL AND MUCOSA OF ORAL CAVITY, ARISING ON BACKGROUND OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to pharmacy and can be used for the treatment of inflammatory diseases of the periodontal and oral mucosa, arising against the background of psychoemotional stress. The proposed drug contains: as active ingredients - oil extract of St. John's wort (5.0 wt.%), polyvalent pyobacteriophage (0.5 wt.%), glycine (3.0 wt.%) and dry extract of the roots and rhizomes of the burnet (5.0 wt. %), as an ointment base - hydroxyethyl cellulose (2 wt.%), glycerin (3 wt.%), Cremophor RH-40 (1 wt.%), sodium saccharinate (0.5

wt.%) and purified water (up to 100 wt.%). The drug has antimicrobial, anti-inflammatory, reparative, immunostimulating, antidepressant and sedative effect, stimulates the processes of blood microcirculation in the mucous membrane and adjacent tissues, increases the permeability of integumentary tissues and promotes better resorption of medicinal substances.

EFFECT: use of the drug in the complex therapy of inflammatory periodontal diseases arising against the background of psychoemotional stress, makes it possible to increase the effectiveness of the treatment.

1 cl, 3 tbl, 5 ex

R U 2 7 5 4 8 2 8 C 1

R U 2 7 5 4 8 2 8 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к фармации, и может быть использовано для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса, таких как гингивит, пародонтит, афтозный стоматит.

- 5 Причины патологических процессов в тканях пародонта многообразны и комплексны. Так, причиной возникновения катарального гингивита, наиболее распространенной формы гингивита, могут служить зубные отложения, дефекты пломбирования и протезирования зубов, аномалии и деформации зубочелюстной системы, гормональные 10 нарушения в организме, заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, острые инфекционные заболевания, болезни кроветворной системы, психоэмоциональный стресс.

В связи с полиэтиологичностью заболеваний пародонта весьма разнообразны и используемые методы лечения. Они включают, в частности, общее лечение, симптоматическое лечение, оперативное лечение.

- 15 Общее лечение направлено на повышение общего тонуса организма и предусматривает витаминотерапию, диетотерапию, десенсибилизирующую терапию. При оперативном лечении хирургическим методом иссякают гипертрофированные ткани, удаляют травмирующие десну зубные отложения. Симптоматическое лечение ставит целью устранение таких проявлений заболевания, как местное воспаление и 20 абсцессы ткани пародонта, наличие гнойного экссудата из десневых карманов, кровоточивость десен.

Местное симптоматическое лечение заключается в топикальной обработке пораженных тканей растворами антисептиков (мефенамина натрия, биглюконата хлоргексидина, этония и др.) или мазями, содержащими соответствующие 25 антисептические агенты (ацетилсалициловую кислоту, бутадион, масло шиповника, раствор цитраля и др.). В равной мере как противовоспалительные средства применяют мази с антибиотиками, глюокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами. Находят практическое применение ингибиторы некоторых лизосомальных ферментов (пантрипин, кантрикал и др.), влияющие на 30 развитие воспалительного процесса, препараты, улучшающие тканевой обмен и способствующие усилиению регенеративных процессов (метилурацил, экстракт алоэ, хонсурид и др.). Чтобы снизить чувствительность тканей пародонта к гипоксии назначают препараты антиоксидантного действия, например токоферол, стероидные гормоны, витамины К и Р, метацил, дибуонол. Для устранения кровоточивости 35 используют, например, раствор галаскорбинина, аминокапроновой кислоты. При наличии гнойного отделяемого применяют растворы протеолитических ферментов, антибиотики, раствор диоксицидина.

- Основная мера профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта - 40 своевременный и правильный гигиенический уход за полостью рта, предусматривающий, в частности, антимикробные мероприятия. Например, для борьбы с зубной бляшкой используют хлоргексидин, обладающий бляшкоингибирующими свойствами за счет длительного антимикробного действия. Для предотвращения развития гингивита применяют ферментные препараты, расщепляющие углеводы и тормозящие развитие микрофлоры мягких зубных отложений.

- 45 С течением времени некоторые средства специфической профилактики заболеваний тканей пародонта, в частности поверхностно-активные вещества и детергенты, обладающие антимикробной активностью, стали включать в состав таких гигиенических средств для ухода за полостью рта, как зубные пасты и эликсиры.

Известные способы лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта, как следует из изложенного выше, требуют параллельного назначения лекарственных препаратов различной направленности действия, а выбор таких комбинаций лекарственных препаратов зависит от тяжести заболевания и индивидуальных особенностей его течения.

Известно лекарственное средство комбинированного действия для локального лечения заболеваний пародонта, включающее комплекс метронидазола и хлоргексидина в сочетании с фузидином натрия, подсластители и фармацевтически приемлемую гелевую основу, при следующем соотношении компонентов, г: фузидин натрия 1,8-2,2;

метронидазол 0,9-1,1; хлоргексидина биглюконат (в виде 20% раствора хлоргексидина биглюконата) 0,42-0,58, в количестве, эквивалентном хлоргексидину 0,08-0,12; натрия сахаринат 0,1-0,3; глициризинатmonoаммония (ММ 100) 0,006-0,008; аэросил 200 (кремния диоксид коллоидный) 5,5-6,0; парафин жидкий (масло вазелиновое) остальное до 100 г [патент RU 2508101, 2014].

Известно средство для лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта с репаративным эффектом, содержащее следующие компоненты, мас. %: глицерин - 1,0-2,0; пролин - 1,0-2,0; лизин - 1,0-2,0; пиридоксин - 1,5-2,5; хондроитин сульфат натрия - 2,0-3,0; глюкозамина гидрохлорид - 2,0-3,0; дистиллированная вода - 42,75-45,75; глицеролаты кремния в 6-мольном избытке глицерина - остальное [патент RU 2671512, 2018].

Известен стоматологический гель, содержащий сухие экстракты коры ивы козьей и корня солодки голой, водный экстракт сульфидно-иловой йодобромной грязи, эфирное масло шалфея лекарственного, хлоргексидина биглюконат, лидокаина гидрохлорид, кислоту аскорбиновую, карбопол, сорбитол, нипагин и воду очищенную, при следующем соотношении компонентов, мас. %: сухой экстракт коры ивы козьей 1,0-2,0; сухой экстракт корня солодки голой 1,0-2,0; водный экстракт сульфидно-иловой йодобромной грязи 2,0-3,0; эфирное масло Шалфея лекарственного 0,05-0,1; хлоргексидина биглюконат 1,0-2,0; лидокаина гидрохлорид 1,0-2,0; кислота аскорбиновая 2,0-3,0; карбопол 3,0-5,0; сорбитол 2,0-4,0; нипагин 0,2-0,5; вода очищенная - остальное [патент RU 2699560, 2019].

Известна композиция в форме геля для ухода за тканями полости рта, которая содержит в качестве основных действующих компонентов экстракт осиновой коры в количестве 0,01-0,3 масс. %, натрий медь хлорофиллин - 0,01-0,2 масс. %, дигидрокверцитин - 0,1-0,5 масс. % и экстракт пихты сибирской - 0,01-0,1 масс. %, а в качестве вспомогательных - вещества, выбранные из группы: альгинат натрия, метилсалицилат, эмульгатор, ароматизатор, метилпарабен, ментол, эвгенол, сорбит, гидроксиэтилцеллюлоза, лимонная кислота, аллантоин, Д-пантенол, касторовое масло и вода [патент RU 2733718, 06.10.2020].

Наиболее близким аналогом изобретения является стоматологический гель с растительным экстрактом для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, содержащий в качестве действующего вещества сангвиритрин в количестве 0,5 мас. % и масляный экстракт цветков календулы и травы тысячелистника, взятых в соотношении 1:1, в количестве 5 мас. %, а в качестве мазевой основы - гидроксиэтилцеллюлозу в количестве 2 мас. %, глицерин в количестве 3 мас. %, кремофор RH-40 в количестве 1 мас. %, натрия сахаринат в количестве 0,5 мас. %, масло мятное в количестве 0,1 мас. % и воду очищенную в количестве до 100 мас. % [патент RU 2621297, 2017]. Средство обеспечивает пролонгированное антимикробное, противовоспалительное, регенерирующее, кровоостанавливающее действие, а также

хорошую фиксацию и равномерное распределение на деснах и обеспечивает удобное и гигиеничное применение.

Недостатком аналогов и прототипа является то, что они оказывают лишь местный эффект на слизистые полости рта, поэтому требуют параллельного назначения других лекарств для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой.

Задачей изобретения является расширение ассортимента стоматологических лекарственных средств в форме геля для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, возникших на фоне психоэмоционального стресса.

Технический результат - повышение терапевтического действия средства за счет усиления антимикробного, антисептического, противовоспалительного, reparативного, антидепрессивного, иммуностимулирующего и успокаивающего действия, активации обмена веществ.

Предлагаемое средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, возникших на фоне психоэмоционального стресса, содержит в качестве действующих веществ пиобактериофаг поливалентный, глицин, масляный экстракт зверобоя и сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки, а в качестве мазевой основы гидроксиэтилцеллюлозу, глицерин, кремофор RH-40, натрия сахаринат и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, мас. %:

20	Пиобактериофаг поливалентный	0,5
	Гидроксиэтилцеллюлоза	2,0
	Глицин	3,0
	Глицерин	3,0
	Масляный экстракт зверобоя	5,0
25	Сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки	5,0
	Кремофор RH-40	1,0
	Натрия сахаринат	0,5
	Вода очищенная до	100,0

Все компоненты, входящие в состав геля, разрешены для медицинского применения и совместимы.

Пиобактериофаг поливалентный (Sextaphag № ЛС-001049, 2012-02-14 Микроген НПО ФГУП МЗ РФ (Россия)- фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Обладает способностью специфически лизировать бактерии стафилококков, стрептококков (в том числе энтерококков), протея, клебсиелл пневмонии, синегнойной и кишечной палочек. Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения прозрачный, желтого цвета различной интенсивности, возможен зеленоватый оттенок. Применение препарата возможно в сочетании с другими лекарственными средствами, в том числе с антибиотиками. Фармакологическое действие - антибактериальное. В стоматологии применяют в схемах лечения стоматитов и хронических пародонтитов. Полосают полость рта за день 3-4 раза (доза бактериофага 10-20 мл), или закладывают в пародонтальные карманы ватные турунды, смоченные Пиобактериофагом, на 5-10 минут. Данный метод довольно эффективен при лечении пародонтитов даже в тяжелой степени.

Глицин (Glycine, РН- ЛП-005638) - препарат, способствующий улучшению метаболизма головного мозга. Препарат выпускают в форме таблеток подъязычных: плоскоцилиндрические, белые с элементами мраморности. Регулирует обмен веществ, нормализует и запускает процессы защитного торможения в ЦНС, повышает умственную работоспособность, снижает психоэмоциональное напряжение. Для него

характерны антитоксический, антиоксидантный, глицин- и ГАМК-ергический, α 1-адреноблокирующий эффекты. Препарат является регулятором деятельности глутаматных (NMDA) рецепторов, что обеспечивает уменьшение конфликтности, агрессивности, улучшение социальной адаптации, снижение токсического действия 5 алкоголя и других препаратов, угнетающих функции ЦНС, улучшение настроения. Также глицин уменьшает выраженность мозговых расстройств при черепно-мозговой травме и ишемическом инсульте, устраниет вегетососудистые расстройства облегчает засыпание и нормализует сон.

Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) представляет собой белое или желтовато-белое

10 вещество, легко растворимое в холодной или горячей воде с образованием растворов с широким диапазоном вязкости. Производное целлюлозы, неионный водорастворимый полимер, используемый в косметических формулах для достижения вязкости и стойкости эмульсий. Может загущать, суспендировать, связывать, эмульгировать, образовывать пленки, стабилизировать, диспергировать, удерживать воду или обеспечивать защитное 15 коллоидное воздействие. Благодаря неионному характеру, обладает широким спектром совместимости с другими продуктами, такими как эмульсионные полимеры, природные и синтетические смолы, эмульгаторы и противопенные средства.

Глицерин - пропан-1,2,3-триол (ФС 42-2202-99) - $C_3H_8O_3$, прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха, гигроскопичен.

20 Смешивается с водой и спиртом 96%, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в жирных маслах. Плотность -1,223-1,233. Температура кипения +290С.

Масляный экстракт зверобоя (Extractum Hyperici oleosum, ТУ У 10.8-34466386-002-2013) - средство растительного происхождения. Масляный экстракт травы зверобоя (Hypericum perforatum) получают путем смешения измельченной травы зверобоя с 25 десятикратным количеством растительного или минерального масла и нагревания в течение 3 ч на кипящей водяной бане. После этого масло сливают и траву отжимают под прессом. Полученную масляную вытяжку фильтруют и используют для приготовления мазей на разных основах. Содержит производные антрацена - главным образом гиперицин, псевдогиперицин; флавоноиды -гиперозид, кверцитин, рутин, 30 изокверцитин, аментофлавон; ксантоны -1,3,6,7-тетрагидрокси-ксантон; ацилхлороглуцинолы: гиперфорин с небольшими количествами адгиперфорина; эфирные масла; олигомеры; процианидины и другие катехиновые танины; производные кофеиновой кислоты, включая хлорогеновую кислоту. Оказывает выраженное мягкое антидепрессивное, седативное и анксиолитическое действие, а также стимулирующее 35 действие на кровообращение, общее тонизирующее, обезболивающее, противоаллергическое, противоотечное действие. Масляный экстракт за счет высокого содержания флавоноидов оказывает противовоспалительное действие. Установлено, что гиперфорин ингибирует рост грамположительных бактерий *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae*. Показана эффективность гиперфорина в отношении 40 пенициллин-резистентных штаммов и метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*.

Кровохлебка (*Sanguisorba officinalis*) получила название из-за своего главного лечебного свойства - быстро останавливать кровотечения, обладает вяжущим свойством. Корни и корневища кровохлебки (Р N003569/01, дата регистрации: 10.06.2009)

45 изготавливают в период плодоношения (конец августа-сентябрь), когда растение легко заметно в травостое по темно-красным соцветиям. Выкопанные корневища моют, очищают. Промывают лучше, поместив их в плетеную корзину, в проточной воде путем встряхивания. После промывки просушивают и режут на куски длиной до 20 см. Сушат

сырье на солнце, под навесами, а лучше сушить в сушилках с температурой нагрева сырья не выше 50- 60°C. Корни считаются сухими, если при сгибании ломаются. Из 100 кг свежесобранных корней и корневищ кровохлебки получают 22-25 кг сухого сырья. Длина корневищ и корней до 20 см, толщина корневищ 0,5-2,5 см, корней - 0,3-1,5 см.

- 5 5 Поверхность их гладкая и слегка продольно-морщинистая. Излом неровный. Цвет снаружи темно-бурый, почти черный, на изломе желтоватый или буровато-желтый. Запах отсутствует. Вкус вяжущий. Готовое сырье, представляющее собой сухой экстракт растения, состоит из цельных или разрезанных на куски одревесневших корневищ с отходящими от них немногочисленными корнями и отдельных корней, содержит -
- 10 10 красящие и дубильные компоненты; эфирные масла; крахмал; сапонины; флавоноиды; органические кислоты (эллаговая, щавелевая, галловая, аскорбиновая и др.); витамин С; микро- и макроэлементы. Активное вещество кровохлебки: корневище с корнями (rhizoma cum radicibus Sanguisorbae).

Кремофор RH-40 BASF (Германия) П №013635/01-2002. Cremophor® RH-40

- 15 15 оксиэтилированное гидрогенизированное касторовое масло, вошедшее в фармакопею США под названием «Полиоксил 40». Применяется как солюбилизатор, обладает способностью усиливать фармакологическое действие лекарственных средств, что позволяет снижать их дозы, может устранить несовместимость ингредиентов в композициях. Имеет абсолютную стойкость в жесткой воде, в большинстве
- 20 20 избирательную эмульгирующую, смачивающую и солюбилизирующую способность, относительно низкую токсичность и др.

Натрия сахаринат (ФС 42-1429-80) относится к группе синтетических сладких веществ, в 300-550 раз сладче сахара, не вызывает кариеса и обладает бактерицидными свойствами.

- 25 25 Вода очищенная (ФС 42-2619-97).

Предлагаемое средство позволяет повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса за счет применения лекарственного средства, сочетающего в себе способности благотворно воздействовать на различные звенья патологического процесса по разным механизмам действия, а также проявлять профилактическую активность. Всасывание геля происходит быстрее и интенсивнее при аппликации его в полости рта за счет богатого содержания кровеносных сосудов, следовательно, успокаивающее действие глицерина и масляного экстракта зверобоя наступает быстрее, чем при приеме внутрь через желудочно-кишечный тракт.

- 35 35 Было установлено, что данный гель является эффективным средством для улучшения общего и местного состояния, регулятором обмена веществ, нормализует и активирует процессы защитного торможения в ЦНС, обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антисептическим, обезболивающим,

иммуностимулирующим, антидепрессивным эффектом, нормализующим стенки кровеносных сосудов, стимулирует процесс ранозаживления, повышает качество жизни. Гель обладает мощным антибактериальным (Enterococcus faecalis, Candida albicans, Aggregatibacter Actinomycetemcomitans, Treponema denticola, Capnocytophaga sputigena, Streptococcus intermedius, Campylobacter rectus, Prevotella nigrescens, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus salivarius, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Candida albicans, Streptococcus pyogenes и Streptococcus agalactiae, в отношении пенициллин-резистентных штаммов и метициллин-резистентных штаммов Staphylococcus aureus и др.) действием.

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что заявляемый оригинальный состав гелевой основы обеспечивает высокую прилипаемость

- к слизистым поверхностям, обеспечивает надежную фиксацию лекарственного средства на деснах, способствует лучшему распределению пиобактериофага поливалентного, глицина, масляного экстракта зверобоя, сухого экстракта корней и корневищ кровохлебки в основе, тонкому, ровному и сплошному мазку, кремофор RH и ГЭЦ улучшают структуру основы, повышают биодоступность пиобактериофага поливалентного и масляного экстракта за счет поверхностно-активных свойств, глицерин придает гелевой основе оптимальную вязкость, текучесть, равномерное распределение по поверхности нанесения. Придание лекарственному средству формы геля обеспечивает удобство и гигиеничность применения, стойкость при хранении.
- 10 Введение в состав лекарственного средства пиобактериофага поливалентного в количестве 0,5% в сочетании с масляным экстрактом зверобоя, сухим экстрактом корней и корневищ кровохлебки в количестве 5% повышает антимикробное, противовоспалительное и регенерирующее действие на ткани, оказывает местный эффект пролонгации лечебного действия, обеспечивает противовоспалительное,
- 15 репаративное действия лекарственной формы, оказывает общее антидепрессивное, успокаивающее действие, тем самым улучшает качество жизни.

Помимо проявления известных свойств, каждый компонент заявляемого состава, в совокупности усиливает свое воздействие, что объясняется, очевидно, эффектом их синергизма.

- 20 Пример 1. Состав стоматологического геля, мас. %: пиобактериофаг поливалентный - 0,5; гидроксиэтилцеллюлоза - 2,0; глицин - 3,0 глицерин - 3,0; масляный экстракт зверобоя - 5,0; сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки - 5,0; кремофор RH-40 - 1,0; натрия сахаринат - 0,5; вода очищенная до 100,0.

Получают стоматологический гель следующим образом: в химическом стакане в рассчитанном количестве воды комнатной температуры растворяют глицин, сухой экстракт из корней и корневищ кровохлебки, натрия сахаринат. На поверхность полученного раствора насыпают ГЭЦ и при перемешивании нагревают до 70-75 градусов. После дисперсии густой раствор полимера при перемешивании охлаждают до комнатной температуры до полного загустевания. В готовый раствор полимера вводят глицерин и перемешивают. В отдельной выпарительной чашке смешивают масляный экстракт зверобоя, пиобактериофаг поливалентный с кремофором. Раствор полимера и масел соединяют, гомогенизируют турбинной мешалкой и проводят деаэрацию на центрифуге.

Полученный гель представляет однородную массу, оранжевого цвета, имеет упруго-вязкую эластичную, пластичную консистенцию, легко намазывается на область десен с образованием тонкого ровного сплошного мазка.

При воспалительных заболеваниях полости рта после снятия зубных отложений пародонтальные карманы легко обрабатываются гелем, и проводится аппликация на область десен. За счет консистенции и физико-химических свойств гелевой основы и входящих поверхностно-активных веществ гель надежно удерживается на десневой поверхности, удобен и гигиеничен в применении.

Пример 2. Состав стоматологического геля, мас. %: пиобактериофаг поливалентный - 0,5; гидроксиэтилцеллюлоза - 3,0; глицин - 3,0; глицерин - 3,0; масляный экстракт зверобоя - 5,0, сухой экстракт корней и корневищ - 5,0, кремофор RH-40 - 1,0; натрия сахаринат - 0,5; вода очищенная до 100,0.

Изготавливают гель аналогичным образом.

Полученный гель представляет однородную массу, имеет густую упруго-вязкую консистенцию, отмечается неудобства при аппликации и нанесении на поверхности

десен и пародонтальные карманы, мазок неравномерный, аппликация фиксируется недостаточно.

Пример 3. Состав стоматологического геля, мас. %: пиобактериофаг поливалентный - 0,5; гидроксигидролизированный целлюлоза - 1,0; глицин- 3,0; глицерин - 3,0; масляный экстракт зверобоя - 5,0; сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки - 5,0, кремофор - 1,0; натрия сахаринат - 0,5; вода очищенная до 100,0.

Изготавливают гель аналогичным образом.

Полученный гель представляет однородную массу, имеет вязко-жидкую консистенцию, при нанесении неравномерно распределяется по поверхности десен, мазок неравномерный, аппликация фиксируется недостаточно.

Пример 4. Состав стоматологического геля, мас. %: пиобактериофаг поливалентный - 0,5; гидроксигидролизированный целлюлоза - 2,0; глицин - 3,0, глицерин - 5,0; масляный экстракт зверобоя - 5,0; сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки - 5,0; кремофор - 1,0; натрия сахаринат - 0,5; вода очищенная до 100,0.

Изготавливают гель аналогичным образом.

Полученный гель представляет однородную массу, имеет жидкую консистенцию, при нанесении стекает с поверхности десен, отмечается неравномерность при нанесении на слизистую оболочку десен, аппликации плохо фиксируются и скользят по поверхности, что объясняется высоким содержанием пластификатора глицерина.

Пример 5. Состав стоматологического геля, мас. %: пиобактериофаг поливалентный - 0,5; гидроксигидролизированный целлюлоза - 2,0; глицин- 3,0; глицерин - 3,0; масляный экстракт зверобоя - 5,0; сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки - 5,0; натрия сахаринат - 0,5; вода очищенная до 100,0.

Изготавливают гель аналогичным образом.

Полученный гель имеет неудовлетворительную жидкую консистенцию, происходит расслоение массы на 2 фракции: липофильную и гидрофильную, так как отсутствует эмульгирующий компонент между гидрофильным раствором полимера и липофильным раствором масла, поэтому невозможно зафиксировать гель на поверхности слизистой оболочки десен.

Из приведенных примеров видно, что оптимальным с точки зрения консистенции и удобства применения является состав геля, описанный в примере 1.

Методика микробиологических исследований заключалась в следующем: культуры тест-микроорганизмов выращивали 6 часов при температуре 37°C на сахарном бульоне. Исходная посевная доза составляла 107 микробных клеток суточной агаровой культуры.

Далее 0,1 мл бульонной культуры вносили в 1,0 мл исследуемого стоматологического геля по примеру №1 и пиобактериофага поливалентного и параллельно в 1,0 мл физического раствора 0,9% (контроль). Время контакта тест-культур микроорганизмов со стоматологическим гелем №1 и пиобактериофагом поливалентным и контролем составляло 3, 6, 12 и 24 часа. По окончании времени контакта микроорганизмов со стоматологическим гелем, пиобактериофагом поливалентным и контролем проводили посевы по 0,1 мл на поверхность мясопептонного агара в виде сплошного газона. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов.

Результаты микробиологических исследований показали, что через 3 часа после контакта с суспензиями микроорганизмов и последующего посева на мясопептонный агар наблюдался рост колоний всех тест-культур, через 6 часов контакта количество колоний микроорганизмов уменьшилось в среднем в 2 раза, через 12 часов количество колоний микроорганизмов уменьшилось в среднем в 4 раза, через 24 часа наблюдались единичные колонии таких микроорганизмов, как *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus*

salivarius, Candida albicans, в случае с *Echerichia coli* рост колоний отсутствовал. При посеве контроля как после 3, 6, 12 часов, так и после 24 часов контакта наблюдался обильный рост всех тест-культур микроорганизмов (таблица 1).

Таким образом, результаты микробиологических исследований стоматологического геля по примеру №1, представленные в таблице 1, показали, что разработанный состав оказывает более выраженный антибактериальный эффект по сравнению с пиобактериофагом поливалентным. Уже после 3 часовой экспозиции геля с суспензиями микроорганизмов наблюдалось наименьшее количество колоний по сравнению с первым образцом композиции. Единичные колонии микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli*, наблюдались после 12 часовой экспозиции с гелем. Через 24 часа после контакта с суспензиями микроорганизмов и последующего посева на мясопептонный агар наблюдалось отсутствие роста колоний тест-культур микроорганизмов *Lactobacillus casei*, *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli*.

Стоматологический гель по примеру №1 обладает 99,9% антибактериальной

активностью в отношении грамположительных кокков, грамположительных неспорообразующих палочек, грамотрицательных бактерий, относящихся к условно-патогенным микроорганизмам и принимающих участие в воспалительных заболеваниях пародонта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса.

Оценку эффективности предлагаемого средства проводили на курсантах Уфимского

Юридического Института МВД РФ на добровольной основе в возрасте 18-25 лет с воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта, возникшими на фоне психоэмоционального стресса. Пациенты предъявляли жалобы на кровоточивость десен, болезненность при чистке зубов, приеме пищи, дискомфорт, неприятный запах изо рта, зуд в деснах. При изучении стоматологического статуса оценивали состояние ткани пародонта, слизистой оболочки альвеолярных отростков и полости рта (выраженность воспалительных и трофических процессов), наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов, гигиеническое состояние полости рта, состояние зубов.

Были сформированы две группы: контрольная группа, которым на фоне

стандартного лечения применяли пиобактериофаг поливалентный в виде аппликации на десну 3 раза в день в течение 14 дней (n=10) и исследовательская группа (n=31), в которой на фоне стандартного лечения применяли предлагаемый гель по примеру №1 ежедневно 3 раза в день на протяжении 14 дней. После устранения всех травмирующих факторов (некачественные пломбы, коррекция ортопедических конструкций и дефектов протезирования, устранения травматической окклюзии и др.) пациентам проводилась стандартная терапия: полоскание антисептиками, инъекции антибактериальных средств, введение в пародонтальный карман противовоспалительных средств, пероральное применение поливитаминных препаратов и др.

В результате проведенных лечебных мероприятий у пациентов всех групп наблюдали

уменьшение отечности и гиперемии зубодесневых сосочков, кровоточивости десен и запаха изо рта. При этом важно отметить, что в исследовательской группе пациентов, которым на фоне базового лечения проводили аппликации предлагаемого стоматологического геля по примеру №1, отмечали в 100% случаев исчезновение кровоточивости, болезненности десен, восстановление цвета, тонуса десен, улучшение общего физического состояния.

В ходе проведенного исследования было доказано, что применение в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса, предлагаемого стоматологического геля позволяет

повысить эффективность проводимого лечения.

Таким образом, стоматологический гель удобен и гигиеничен в применении, характеризуется хорошей фиксацией и равномерным распределением на деснах; обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и регенерирующими свойствами.

- 5 В результате установлено, что пиобактериофаг поливалентный оказывал маловыраженное антимикробное действие в отличие от предлагаемого стоматологического геля, содержащего масляный экстракт зверобоя, сухой экстракт корней и корневищ кровохлебки, пиобактериофаг поливалентный. Предлагаемый гель стимулирует процессы микроциркуляции крови в слизистой оболочке и прилежащих
- 10 тканях, повышает проницаемость покровных тканей и способствует лучшей резорбции лекарственных веществ, оказывает непосредственно противовоспалительное действие, а флавоноиды, содержащиеся в препарате, являются биологическим активным началом, каротин способствует нормализации обмена веществ, эфирные масла оказывают успокаивающее действие.

- 15 Изучение ранозаживляющей активности проводилось на изъязвленных участках десневых сосочеков и маргинальной десны у 24 курсантов с хроническим генерализованным катаральным гингвитом, возникшим на фоне психоэмоционального стресса. Пациенты были поделены на 2 группы, в первой группе (контрольная - 12 человек) использовали пиобактериофаг поливалентный, во второй (12 человек) -
- 20 предлагаемый стоматологический гель по примеру №1 методом аппликации на десну (3 раза по 15 минут в день в течение 14 дней). Эффективность применения заявляемого средства оценивали визуально по границам раны, характеру репаративного процесса, скорости эпителизации ран, нормализации процессов кератинизации. В течение 3-х суток после проведения профессиональной гигиены, в контрольной группе пациентов
- 25 в области десневых сосочеков и маргинальной десны наблюдали травму, покрытую белым фибринозным налетом с признаками патологических деструктивных процессов. В контрольной группе курсантов отсутствие воспалительных изъязвлений и некротических образований наблюдалось лишь к 10-ым суткам наблюдения.

- 30 Во второй группе уже на 3-й сутки лечения аппликациями заявляемого средства отмечали раннее отторжение некротической пленки, стягивание краев раны и, как следствие, сокращение ее размеров. У 60% пациентов этой же группы на 6-е сутки появлялись зачатки грануляционной ткани. К 10-м суткам слизистая характеризовалась полным отсутствием раны (изъязвленных участков на десневых сосочках и маргинальной десны).

- 35 Использование методом аппликаций заявляемого средства привело к стимуляции процессов посттравматической репарации на поврежденной слизистой, заключающейся в купировании патологических процессов в ране, в коррекции деструктивных преобразований на слизистой, в уменьшении площади ран, в ускорении сроков заживления пораженной слизистой и, как следствие, сокращению сроков лечения.

- 40 При этом анализ изменений у обследованных групп позволил отметить, что во всех случаях заживление дефекта слизистой происходило посредством вторичного натяжения. Установлено, что по отношению к препарату сравнения - пиобактериофагу поливалентному, стоматологический гель по примеру №1 обладает выраженной репаративной активностью за счет антимикробного, противовоспалительного, иммуностимулирующего действия, активации обмена веществ, антистрессового, успокаивающего действия, так как у курсантов этой группы заживление наблюдалось в более ранние сроки и, соответственно, пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, тем самым повышалось качество жизни.
- 45

Антистрессовое и успокаивающее действия предлагаемого геля выражаются в снижении показателей личностной и реактивной тревожности у больных с воспалительными заболеваниями пародонта, возникающими на фоне психоэмоционального стресса, до и после лечения (таблица 2).

- 5 Проведенные исследования психологических нарушений с помощью тестов Спилбергера и Люшера у больных с воспалительными заболеваниями пародонта после комплексного лечения с использованием предлагаемого стоматологического геля показали, что у 75,8% обследованных отмечается достоверное снижение уровней реактивной и личностной тревожности, при этом у больных с легкой степенью
- 10 воспалительных заболеваний пародонта показатели шкал тревожности в конце курса лечения приближаются к норме, в то время как у больных с тяжелыми проявлениями заболевания средние показатели тестирования по шкалам тревожности улучшились, но все же остались выше нормы. В контрольной группе достоверных изменений не выявлено. У больных с легкой степенью воспалительного заболевания пародонта
- 15 показатели шкал тревожности в конце курса лечения приближались к норме. У пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания средние показатели тестирования по шкалам тревожности были лучше, но не становились близкими к нормальным. Добавление к традиционной терапии предлагаемого геля оказало положительный эффект на психоэмоциональную сферу, тем самым улучшив клиническое состояние курсантов с
- 20 воспалительными заболеваниями пародонта на 21,3% при проведении традиционной терапии.

- 25 Противовоспалительный эффект стоматологического геля по примеру №1 определялся концентрацией воспалительных цитокинов и растворимых форм адгезивных молекул эндотелия сосудистой стенки в ротовой жидкости у курсантов с воспалительными заболеваниями пародонта (таблица 3).

- Установлено, что комплексная терапия у курсантов с воспалительными заболеваниями пародонта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса, с применением стоматологического геля по примеру №1 эффективно снижает уровень провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости, что отражает уменьшение
- 30 системного воспалительного ответа. При оценке эффективности комплексной терапии в коррекции нарушений адгезивных свойств эндотелия сосудистой стенки у курсантов с воспалительными заболеваниями пародонта установлено, что под влиянием проведенного лечения предлагаемым стоматологическим гелем происходит снижение концентрации растворимых форм адгезивных молекул, как супер семейства
- 35 иммуноглобулинов, так и семейства селектинов. Предлагаемый стоматологический гель полностью нормализует экспрессию адгезивных молекул эндотелием сосудистой стенки.

- Представленные результаты дают возможность рекомендовать использование предлагаемого стоматологического геля при воспалительных заболеваниях пародонта
- 40 и слизистой оболочки полости рта, возникших на фоне психоэмоционального стресса, в качестве перспективной лекарственной формы для применения в стоматологической практике.

Таблица 1

Подавление роста тест-культур микроорганизмов предлагаемым стоматологическим гелем №1 и пиобактериофагом поливалентным

	Тест-культура микроорганизма	Пиобактериофаг поливалентный				Стоматологический гель по примеру № 1			
		3	6	12	24	3	6	12	24
5	Время контакта,ч	3	6	12	24	3	6	12	24
10	Lactobacillus casei	23,5	10,3	4,8	2,5	20,1	7,5	2,0	0
15	Lactobacillus acidophilus	32,5	12,5	5,5	3,7	28,7	8,5	2,5	1,0
20	Streptococcus aureus	28,7	9,4	4,5	2,2	25,5	7,5	1,2	0
25	Lactobacillus acidophilus	31,2	15,5	5,8	1,5	21,5			1,5
	Streptococcus salivarius	26,5	12,8	3,5	1,2	21,4	9,5	2,8	0,5
	Lactobacillus acidophilus	14,7	5,5	2,1	0	12,1	4,3	1,7	0
	Candida albicans	42,8	9,4	3,7	1,1	34,5	8,3	2,5	0,8

Таблица 2

Показатели личностной и реактивной тревожности у больных с воспалительными заболеваниями пародонта, возникающими на фоне психоэмоционального стресса, до и после лечения

	Степень тяжести	Личностная тревожность		Реактивная тревожность	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
35	Контрольная	23,4±1,3	-	37,0±1,4	-
40	Легкая	30,3±1,3	27±1,2	45,2±1,3	41,0±1,1
45	Средняя	36,4±2,2	31±1,5	51,4±1,7	46±1,5
	Тяжелая	46,1±5,9	41±1,7	61,6±1,7	56,1±1,4

Таблица 3

Концентрация воспалительных цитокинов и растворимых форм адгезивных молекул эндотелия сосудистой стенки в ротовой жидкости у курсантов с воспалительными заболеваниями пародонта

Группа Показатели	Стоматологический гель № 1 (n=12)	Пиобактериофаг поливалентный (n=12)
ФНО - α , пг/мл	1.35(0.45;1.60)	1.5 (0.9; 1.8) Z1=1.37; p1=0.167725; Z2=3.17; p2=0.001481.
ИЛ - 1 - β , пг/мл	6.5 (3.5;11)	7.5 (4.5;13) Z1=1.32; p1=0.185021; Z2=2.19; p2=0.028448.
sP -селектин, нг/мл	119 (91;134)	124 (101;135) Z1=0.74; p1=0.456951; Z2=3.16; p2=0.001552.
E -селектин, нг/мл	37 (32;51)	46 (35;52) Z1=0.78; p1=0.432775; Z2=2.73; p2=0.006294.
sICAM - 1,нг/мл	325 (306;349)	343 (319;358) Z1=1.51; p1=0.129823; Z2=2.13; p2=0.032602.
sVCAM -1, нг/мл	744 (647;788)	744 (659;839) Z1=0.41; p1=0.675014; Z2=2.05; p2=0.039802.
sPECAM -1, нг/мл	61 (58;68)	61 (57;66) Z1=0.41; p1=0.675014; Z2=0.27; p2=0.786775.

(57) Формула изобретения

Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, возникающих на фоне психоэмоционального стресса, содержащее в качестве действующих веществ масляный экстракт лекарственного растения в количестве 5,0 мас.% и вещество антибактериального действия в количестве 0,5 мас.%, а в качестве мазевой основы - гидроксиэтилцеллюозу в количестве 2 мас.%, глицерин в количестве 3 мас.%, кремофор RH-40 в количестве 1 мас.%, натрия сахаринат в количестве 0,5 мас.% и воду очищенную до 100 мас.%, отличающееся тем, что дополнительно содержит в качестве действующих веществ глицин в количестве 3,0 мас.% и сухой экстракт корней

и корневищ кровохлебки в количестве 5,0 мас.%, при этом в качестве вещества антибактериального действия содержит пиобактериофаг поливалентный, а в качестве масляного экстракта лекарственного растения содержит масляный экстракт зверобоя.

5

10

15

20

25

30

35

40

45