



(51) МПК
A61K 6/00 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012130338/15, 18.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 18.07.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.07.2012

(45) Опубликовано: 20.08.2013 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2003106444 А, 10.09.2004. RU 2349339 С1, 20.03.2009. GAZHVA SI. Analysis of the oral cavity clinical immunological status in patients with chronic generalized mild and moderate parodontitis when treated with antibacterial means // Stomatologiya (Mosk). - 2010; 89(3):30-3. PRADEEP AR et al. Efficacy of chlorhexidine, metronidazole and combination (см. прод.)

Адрес для переписки:

127055, Москва, Пл. Борьбы, 15/1, ЗАО
 "ФИРН М", подъезд В, И.А. Маркову

(72) Автор(ы):

Марков Илья Александрович (RU),
 Маркова Елена Алексеевна (RU),
 Гапонюк Полина Петровна (RU),
 Маркова Инна Николаевна (RU),
 Гапонюк Петр Яковлевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Марков Илья Александрович (RU),
 Маркова Елена Алексеевна (RU),
 Гапонюк Полина Петровна (RU),
 Маркова Инна Николаевна (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ ГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА - ДЕНТОФЕРОН

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к стоматологии, и касается лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний пародонта и слизистой ротовой полости. Для этого используют фармацевтическую композицию в форме геля, которая содержит метронидазолбензоат, хлоргексидингликокат в качестве активнодействующего вещества и дополнительно

компоненты, выбранные из группы: альфа-, бета-, гамма-рекомбинантного интерферона. Изобретение обеспечивает сокращение сроков лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта за счет широкого спектра действия композиции, длительной фиксации ее на деснах, ускоряющей регенерацию слизистой оболочки полости рта. 1 з.п. ф-лы, 5 пр.

(56) (продолжение):

gel in the treatment of gingivitis - a randomized clinical trial // J Int Acad Periodontol. - 2012 Oct; 14(4):91-6.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 6/00 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012130338/15, 18.07.2012**

(24) Effective date for property rights:
18.07.2012

Priority:

(22) Date of filing: **18.07.2012**

(45) Date of publication: **20.08.2013 Bull. 23**

Mail address:

**127055, Moskva, Pl. Bor'by, 15/1, ZAO "FIRN M",
pod"ezd V, I.A. Markovu**

(72) Inventor(s):

**Markov Il'ja Aleksandrovich (RU),
Markova Elena Alekseevna (RU),
Gaponjuk Polina Petrovna (RU),
Markova Inna Nikolaevna (RU),
Gaponjuk Petr Jakovlevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Markov Il'ja Aleksandrovich (RU),
Markova Elena Alekseevna (RU),
Gaponjuk Polina Petrovna (RU),
Markova Inna Nikolaevna (RU)**

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION DENTOFERON IN FORM OF GEL FOR PREVENTING AND TREATING PERIODONTAL DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to dentistry, and concerns preparations for preventing and treating the diseases of periodontal membrane and oral mucosa. That is ensured by using a pharmaceutical composition in the form of a gel which contains metronidazole benzoate, chlorhexidine gluconate as an active substance and

additionally the ingredients specified in a group of alpha-, beta-, gamma-, recombinant interferon.

EFFECT: invention provides reducing the length of treatment in the patients with inflammatory periodontal diseases due to the wide spectrum of action of the composition, prolonged fixation on gums, which accelerates the regeneration of the oral mucosa.

2 cl, 5 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к стоматологии, и касается лекарственных средств для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта, в частности лекарственных средств для профилактики и лечения пародонтита.

5 Широко известны фармацевтические композиции для профилактики и лечения заболеваний пародонта в виде паст, эликсиров, ополаскивателей, мазей, эмульсий и гелей. При лечении заболеваний пародонта придерживаются трех основных этиологических направлений воздействия: антибактериальное, 10 противовоспалительное, регенерирующее, в результате которых устраняется очаг инфекции, прекращается воспалительный процесс в пораженном участке, улучшаются процессы трофики и регенерации.

Известен состав для лечения воспалительных заболеваний пародонта (RU 2228168, 15 2004 г.), содержащий тимол, натрия фторид, фенолсалицилат, эвгенол, масло гвоздичное, масло шалфея, масло мяты. Недостатком данного состава является слабое антибактериальное действие, обусловленное слабым бактерицидным действием масел, входящих в его состав.

Известен состав (RU 2201206, 2002 г.) для лечения заболеваний пародонта, 20 содержащий водный экстракт эвкалипта, масло соевое, моноглицериды дистиллированные, спирты высшие жирные, стеарин косметический, пропиленгликоль, нипагин, масло мяты, альфа-токоферола ацетат, концентрат провитаминный хвойный, воду очищенную. Недостатком данной композиции является слабый 25 противовоспалительный эффект, что уменьшает эффективность лечения и быстроту устранения основных симптомов пародонтита, таких как кровоточивость и повышенная чувствительность зубов.

Известна композиция для местного лечения заболеваний пародонта и слизистых по патенту (RU 2190995, 2002 г.). Композиция содержит настойки ромашки и календулы, 30 экстракт шиповника, сангвиритрин, биополимерную основу (2% уксуснокислый раствор коллагена и альгинат натрия) и воду. Недостатком данной композиции является очень слабый прямой противовоспалительный эффект.

Известен состав для профилактики заболеваний пародонта и слизистой оболочки 35 полости рта, содержащий воду, этиловый спирт, отдушку, ментол, спирто-глицериновый экстракт подорожника, минерально-витаминный концентрат ламинарии в сочетании с поливинилпирролидоном, натрий-лаурилсульфатом и антисептиком-консервантом (RU 2005465, 1994 г.).

Известно средство "Гиалудент" пролонгированного действия для лечения 40 воспалительных заболеваний полости рта, содержащее в качестве антисептического вещества хлоргексидин биглюконат, полисахарид - натриевую соль гиалуроновой кислоты, хлорбензиловый спирт, глицерин, мятную отдушку и воду дистиллированную. Средство может быть приготовлено в форме раствора для промывания и орошения. Средство может дополнительно содержать гелеобразующий 45 агент, представляющий собой поливиниловый спирт в сочетании с альгинатом натрия, в этом случае оно готовится в форме геля, также средство может дополнительно содержать метронидазол (RU 2286764, 2006 г.).

Известно средство для лечения заболеваний пародонта, которое содержит 50 метронидазол, рутин, полиэтиленгликоль 1500 и 400, глицерин и воду в определенном количественном содержании (RU 2322227, 2008 г.).

Известно средство для лечения заболеваний пародонта, содержащее в качестве активного вещества растительного происхождения сухой экстракт листьев черной

смородины, воду, глицерин, водорастворимое производное целлюлозы, кальция глицерофосфат, натрия фторид, натриевую соль пропилпарабена, фруктозу, масло мяты перечной при определенном содержании компонентов (RU 2361600, 2009 г.).

5 Известно средство для местного лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, которое может быть использовано в комплексной консервативной терапии при лечении воспалительных заболеваний пародонта, в частности гингивита и пародонтита, а также при травматических повреждениях слизистой оболочки полости рта (термических, механических). Данное средство
10 содержит линкомицин, метронидазол, в качестве гелевой основы кремнийорганический глицерогидрогель состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, лидокаина гидрохлорид и дексаметазон при следующем соотношении компонентов, масс. %: метронидазол 0,5-1,0, линкомицин 0,5-1,0, лидокаина гидрохлорид, 10%-ный
15 раствор 5,0-7,0, дексаметазон, 0,4%-ный раствор 2,50-3,75, кремнийорганический глицерогидрогель остальное (RU 2383337, 2010 г.).

Известна фармацевтическая гелесодержащая композиция для местного и наружного применения, содержащая активное вещество и носитель при определенном соотношении компонентов, при этом в качестве носителя она содержит
20 глицерогидрогель на основе сольватокмлексов глицератов кремния и титана, а для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта в качестве активного вещества используют смесь пefлoксaцинa, метронидазола и хлоргексидина биглюконата в форме 20%-ного раствора, для лечения воспалительных заболеваний пародонта и травматических поражений слизистой оболочки полости рта
25 в качестве активного вещества используют смесь линкомицина, метронидазола и дексаметазона, и, необязательно, лидокаина гидрохлорид (RU 2417102, 02.05.2012 г.).

Известен стоматологический гель для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта «Метрогил Дента», содержащий
30 метронидазол, хлоргексидина глюконат в форме 20%-ного раствора и основу, в состав которой входят пропиленгликоль, карбомер-940, динатрия эдетат, натрия сахарин, левоментол, натрия гидроксид и вода (Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В. Зависимость антимикробной эффективности препарата «Метрогил Дента» от длительности локального введения при воспалительных поражениях пародонта // Пародонтология. - 2001. - №1-2 (19-20). - С.32-36). Однако лечебное действие
35 метронидазола и хлоргексидина оказывает антибактериальное и противовоспалительное воздействие на десны, но не оказывает регенерирующего и антиоксидантного действия.

40 Известен стоматологический гель для лечения воспалительных заболеваний полости рта, содержащий метронидазол, оксиметилурацил, сополимер стирола с малеиновым ангидридом, глицерин, воду в определенном количественном соотношении (RU 2226383, 2004 г.).

45 Известна гелевая композиция для лечения стоматологических заболеваний, содержащая диклофенак и хлоргексидинглюконат, мукоадгезивный реагент, гелеобразующий агент и фармацевтически приемлемый разбавитель в определенном количественном содержании (RU 2288699, 2006 г.).

50 Наиболее близким по составу и достигаемому результату к заявленному техническому решению является композиция в форме водного геля для лечения стоматологических заболеваний. Указанная композиция выполнена в форме водного геля, содержащего метронидазолбензоат, хлоргексидинглюконат, местный анестетик, гелеобразующий агент, водную среду, хелатообразующий агент, подсластитель,

мукоадгезивный полимер, вкусовой агент и pH модификатор. Компоненты берут в определенном количественном содержании (RU 2242963, 2004 г.). Недостаток этой композиции состоит в том, что она недостаточно эффективна.

Задачей изобретения является создание более эффективной гелевой стоматологической композиции, за счет ее регенерирующего, противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального действия с длительной фиксацией на деснах, способствующей пролонгированному действию заявленной композиции.

Техническим результатом изобретения является сокращение сроков лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта за счет широкого спектра действия композиции, длительной ее фиксации на деснах и ускоряющей регенерацию слизистой оболочки полости рта.

Для достижения указанного технического результата фармацевтическая композиция в форме геля для профилактики и лечения заболеваний пародонта, содержащая метронидазолбензоат, хлоргексидинглюконат в качестве активно-действующего вещества, карбомер и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве гелеобразующего агента, ментол в качестве вкусовой добавки, подсластитель, динатриевую соль ЭДТА в качестве вспомогательного компонента и консистентно-образующую основу, согласно изобретению она дополнительно содержит в качестве активно-действующего вещества компоненты, выбранные из группы: альфа-, или бета-, или гамма-рекомбинантный интерферон, лизин, пролин, холина салицилат, в качестве подсластителя содержит сахарин или сорбитол, а в качестве консистентно-образующей основы содержит компоненты, выбранные из группы: глицерин, полиэтиленгликоль 400, полиэтиленгликоль 4000, пропиленгликоль, глицерин, очищенная вода при следующем соотношении компонентов в масс. %:

альфа- или бета-, или гамма-рекомбинантный

интерферон, МЕ	1000-1000000
метронидазолбензоат	0,01-10,0
хлоргексидинглюконат	0,01-1,0
лизин	0,1-10,0
пролин	0,1-10,0
холиносалицилат	0,1-10,0
динатриевая соль ЭДТА	0,001-0,1
сорбитол или сахарин	0,1-10,0
ментол	0,1-1,0
карбомер	0,5-5,0
гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1-5,0
консистентно-образующая основа	остальное

Кроме того, в качестве вспомогательного компонента композиция дополнительно содержит триэтаноламин в количестве 0,5-5,0 масс. %.

Проведенный заявителями анализ уровня техники, включающий поиск по патентным и научно-техническим источникам информации, и выявление источников, содержащих сведения об аналогах заявленной фармацевтической композиции, позволил установить, что заявители не обнаружили аналог, характеризующийся признаками, тождественными (идентичными) всем существенным признакам заявленной фармацевтической композиции.

Определение из перечня выявленных аналогов прототипа позволило выявить совокупность существенных по отношению к усматриваемому техническому

результату отличительных признаков в заявленной фармацевтической композиции, изложенных в формуле изобретения.

Следовательно, заявленная фармацевтическая композиция соответствует критерию "новизна".

Для проверки соответствия заявленной фармацевтической композиции заявители провели дополнительный поиск известных решений, чтобы выявить признаки, совпадающие с отличительными от прототипа признаками заявленного изобретения.

Результаты поиска показали, что заявленное изобретение не вытекает для специалиста явным образом из известного уровня техники, определенного заявителями, не выявлено влияние предусматриваемых существенными признаками заявленной фармацевтической композиции преобразований на достижение технического результата.

Следовательно, заявленное изобретение соответствует критерию "изобретательский уровень".

Критерий изобретения "промышленная применимость" подтверждается тем, что заявленная фармацевтическая композиция, обладающая регенерирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антибактериальным действием с длительной фиксацией на деснах, способствующей пролонгированному действию заявленной композиции действием, может быть успешно использована для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта.

Сущность изобретения поясняется на примерах.

Пример 1

Приготовление заявленного лекарственного средства осуществляют стандартным способом приготовления гелей путем смешивания всех входящих в состав средства компонентов до получения однородной массы, характеризующей гель мутного белого цвета вязкой консистенции плотностью 1,3 г/см³, рН=6,2-6,5. Полученный гель соответствует требованиям к фармацевтическому средству для местного применения.

Готовый препарат фасуют в необходимую емкость (например, тубы), герметизируют и маркируют.

Для получения геля смешивают следующие компоненты заявленной фармацевтической композиции в масс. %:

альфа-рекомбинантный интерферон, МЕ	1000
метронидазолбензоат	10,0
хлоргексидинглюконат	0,01
лизин	10,0
динатриевая соль ЭДТА	0,1
сорбитол	10,0
ментол	1,0
карбомер	5,0
гидроксипропилметилцеллюлоза	5,0
консистентно-образующая основа	остальное до 100.

Пример 2

Осуществляют аналогично примеру 1.

Для получения геля смешивают следующие компоненты заявленной фармацевтической композиции в масс. %:

бета-рекомбинантный интерферон, МЕ	10000
метронидазолбензоат	0,01
хлоргексидинглюконат	0,1

	пролин	0,1
	динатриевая соль ЭДТА	0,001
	сахарин	0,1
	ментол	0,1
5	карбомер	0,5
	гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1
	триэтаноламин	0,5
	консистентно-образующая основа	остальное до 100.

Пример 3

10 Осуществляют аналогично примеру 1.

Для получения геля смешивают следующие компоненты заявленной фармацевтической композиции в масс. %:

15	гамма-рекомбинантный интерферон, ME	10000
	метронидазолбензоат	5,0
	хлоргексидинглюконат	0,5
	холинесалицилат	5,0
	динатриевая соль ЭДТА	0,5
	сорбитол	5,0
20	ментол	0,5
	карбомер	2,5
	гидроксипропилметилцеллюлоза	3,0
	консистентно-образующая основа	остальное до 100.

Пример 4

25 Осуществляют аналогично примеру 1.

Для получения геля смешивают следующие компоненты заявленной фармацевтической композиции в масс. %:

30	альфа-рекомбинантный интерферон, ME	100000
	метронидазолбензоат	2,5
	хлоргексидинглюконат	1,0
	лизин	0,1
	пролин	10,0
35	холинесалицилат	10,0
	динатриевая соль ЭДТА	0,001
	сахарин	0,1
	ментол	1,0
	карбомер	2,5
40	гидроксипропилметилцеллюлоза	2,0
	консистентно-образующая основа	остальное до 100.

Пример 5

Осуществляют аналогично примеру 1.

45 Для получения геля смешивают следующие компоненты заявленной фармацевтической композиции в масс. %:

	бета-рекомбинантный интерферон, ME	1000000
	метронидазолбензоат	0,01
	хлоргексидинглюконат	0,01
50	лизин	0,1
	пролин	0,1
	динатриевая соль ЭДТА	0,01
	сорбитол	5,0

ментол	2,5
карбомер	0,3
гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0
консистентно-образующая основа	остальное до 100.

5 Для оценки лечебного действия предлагаемой фармацевтической композиции проводились испытания. Композиция была использована для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у
10 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении. В зависимости от метода лечения пациенты в возрасте от 25 до 40 лет разного пола были распределены на основную (10 человек) и контрольную группу по прототипу (10 человек). Предлагаемая и известная композиции использовались в виде аппликаций на пораженную область. Срок лечения составлял 8-10 дней. Клинические эффекты в основной группе проявились через 2 дня
15 от начала лечения и выразились в быстром купировании признаков воспаления, раннем рубцевании пародонтальных карманов, прекращении кровоточивости десен через 3 дня, устранении подвижности зубов первой степени и уменьшении второй - через 10 дней. У больных контрольной группы клинический эффект наблюдался через 15 дней.

20 Все больные прошли медицинский осмотр. Оценка эффективности препарата проводилась на основании субъективных и объективных данных и динамики клинических наблюдений.

При оценке субъективного мнения пациентов все отметили положительный эффект, побочные эффекты отмечены не были. При оценке результатов клинических
25 наблюдений подтверждается факт устранения симптомов, имеющих место при заболеваниях пародонта.

Таким образом, предлагаемая композиция не только позволяет расширить ассортимент средств для лечения заболеваний пародонта и слизистой ротовой
30 полости, но и уменьшить длительность лечения за счет высокого терапевтического эффекта, обусловленного широким спектром действия, а именно регенерирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антибактериальным действием с длительной фиксацией на деснах, способствующей пролонгированному действию заявленной композиции.
35

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в форме геля для профилактики и лечения заболеваний пародонта, содержащая метронидазолбензоат, хлоргексидинглюконат в
40 качестве активно действующего вещества, карбомер и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве гелеобразующего агента, ментол в качестве вкусовой добавки, подсластитель, динатриевая соль ЭДТА в качестве вспомогательного компонента и консистентно-образующую основу, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит в качестве активно действующего вещества
45 компоненты, выбранные из группы: альфа-, или бета-, или гамма-рекомбинантный интерферон, лизин, пролин, холина салицилат, в качестве подсластителя содержит сахарин или сорбитол, а в качестве консистентно-образующей основы содержит компоненты, выбранные из группы: глицерин, полиэтилен гликоль 400,
50 полиэтиленгликоль 4000, пропиленгликоль, глицерин, очищенная вода при следующем соотношении компонентов, мас. %:

альфа-, или бета-, или
гамма-рекомбинантный интерферон, ME 1000-1000000

	метронидазолбензоат	0,01-10,0
	хлоргексидинглюконат	0,01-1,0
	лизин	0,1-10,0
	пролин	0,1-10,0
5	холинасалицилат	0,1-10,0
	динатриевая соль ЭДТА	0,001-0,1
	сорбитол или сахарин	0,1-10,0
	ментол	0,1-1,0
	карбомер	0,5-5,0
10	гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1-5,0
	консистентно-образующая основа	остальное

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательного компонента дополнительно содержит триэтаноламин в количестве 0,5-5,0 мас.%.
15

20

25

30

35

40

45

50