

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201800572** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 36/28* (2006.01)
A61K 36/76 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.08.10

(54) **ПРОТИВОПАРОДОНТОЗНОЕ СРЕДСТВО**

(96) **KZ2018/046 (KZ) 2018.08.10**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**АДЕКЕНОВ СЕРГАЗЫ
МЫНЖАСАРОВИЧ (KZ)**

(57) Изобретение относится к области технологии лекарств и медицины, касается способа получения препаратов из растительного сырья для лечения и профилактики заболеваний пародонта и слизистой ротовой полости. Задачей изобретения является разработка способа получения нового противовоспалительного средства "Матрипин-Дент", содержащего в качестве действующих компонентов флавоноид пиностробин, сесквитерпеноиды: бисабололоксид А и бисабололоксид В. Технический результат заявляемого изобретения достигается получением противовоспалительного средства "Матрипин-Дент", которое содержит в качестве основы - полиэтиленгликоль 1500 (ПЭГ-1500) - 24%, полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400) - 70,0% и активные компоненты - густой экстракт почек тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.) - 5%, углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) - 1%. Противопародонтозное средство гель "Матрипин-Дент" обладает антибактериальным, противовоспалительным и регенерирующим действиями, сокращает длительность лечения заболеваний пародонта и слизистой ротовой полости до 5-7 дней.

A1

201800572

201800572

A1

Противопародонтозное средство

Изобретение относится к области технологии лекарств и медицины, касается способа получения препаратов из растительного сырья для лечения и профилактики заболеваний пародонта и слизистой ротовой полости.

Цель изобретения – расширение ассортимента препаратов, применяемых для лечения и профилактики воспалительных процессов пародонта и слизистой ротовой полости, способствующих ускорению рубцевания пародонтальных карманов.

Задачей изобретения является разработка способа получения нового противопародонтозного средства «Матрипин-Дент», содержащего в качестве действующих компонентов флавоноид пиностробин, сесквитерпеноиды: бисаболоксид А и бисаболоксид В.

Известно средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта (Патент RU 2228168, Балин В.Н., Иорданишвили А.К., Ковалевский А.М., Аветисян А.Я., Макеев Б.Л., Колоскова Е.В. Средство для лечения заболеваний пародонта), содержащее тимол, натрия фторид, фенолсалицилат, эвгенол, эфирные масла гвоздики, шалфея и мяты. Недостатком данного средства является слабое антибактериальное действие, обусловленное слабым бактерицидным действием масел, входящих в состав.

При этом, тимол, эвгенол, эфирные масла гвоздики – дорогостоящие компоненты, что резко повышает себестоимость готовой лекарственной

формы. Например, стоимость 1 г тимола составляет 162 тенге, 1 мл эфирного масла гвоздики -112, 7 тенге, 1 мл эвгенола -74 тенге.

Также известно средство для лечения заболеваний пародонта (Патент RU 2322227, Хорук Е.Я., Нестерова О.В., Решетняк В.Ю., Сковпень Ю.В. Средство для лечения заболеваний пародонта и способ его получения) в состав входят метронидазол, рутин, полиэтиленгликоль 1500 и 400, глицерин и вода. Метронидазол имеет ряд побочных эффектов: вызывает тошноту, рвоту, головокружение, нарушение координации движений, крапивницу, кожную сыпь.

Наиболее близким аналогом является композиция для местного лечения пародонта и слизистых (Патент RU 2190995, Истранов Л.П., Абоянц Р.К., Истранова Е.В. Средство «Гингитек» для местного лечения заболеваний пародонта и слизистых). Композиция содержит настойки ромашки аптечной и календулы лекарственной, экстракт шиповника, сангвиритрин, биополимерную основу (2% уксусный раствор коллагена, альгината натрия) и воду. Недостатком данной композиции является сравнительно слабый прямой противовоспалительный эффект.

Технический результат заявляемого изобретения достигается получением противопародонтозного средства «Матрипин-Дент», которое содержит в качестве основы – полиэтиленгликоль - 1500 (ПЭГ-1500) - 24%, полиэтиленгликоль - 400 (ПЭГ-400) – 70 % и активные компоненты – густой экстракт почек тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.) - 5%,

углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) - 1%.

Густой экстракт почек тополя бальзамического содержит от 4 до 6% флавоноид пиностробин (1). Пиностробин (5-гидрокси-7-метоксифлаванон) – кристаллический порошок белого цвета состава $C_{16}H_{14}O_4$, Т.пл. 97-99 °С. ИК-спектр образца, снятый в дисках с калия бромидом (3 мг образца с 300 мг калия бромида), в области от 3800 до 600 cm^{-1} содержит полосы поглощения: 3062, 3032 (СН ароматического ядра); 1646 (C=O); 1618, 1579 cm^{-1} (C=C). Ультрафиолетовый спектр поглощения 0.01 % раствора образца в 95 % спирте Р в области от 200 до 340 нм имеет максимум при длине волны 289 ± 2 нм.

Пиностробин обладает антиокислительной, капилляроукрепляющей и гепатопротекторной активностями.

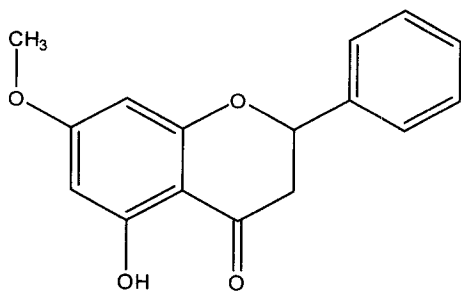
Углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной содержит сесквитерпеноиды: бисабололоксид А (2) и бисабололоксид В (3), содержание которых в экстракте составляет 18,11% и 15,55% соответственно.

Бисабололоксид А ($C_{15}H_{26}O_2$, тетрагидро-2,2,6-триметил-6- (4-метил-3-циклогексен-1-ил)-2Н-пиран-3-ол) – является основным компонентом эфирного масла ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.).

Бисабололоксид А обладает противовоспалительным, антимикробным, противогрибковым и спазмолитическим действиями.

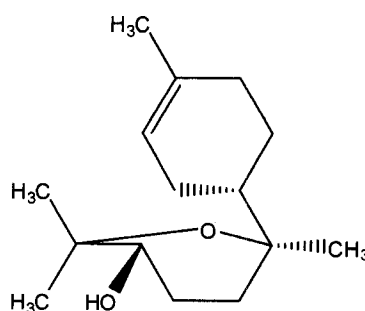
Бисаболоксид В ($C_{15}H_{26}O_2$, тетрагидро-альфа, альфа, 5-триметил-5-(4-метил-3-циклогексен-1-ил) фуран-2-метанол) – основной компонент эфирного масла ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.).

Бисаболоксид В обладает противовоспалительным, антимикробным, спазмолитическим и противоязвенным действиями.



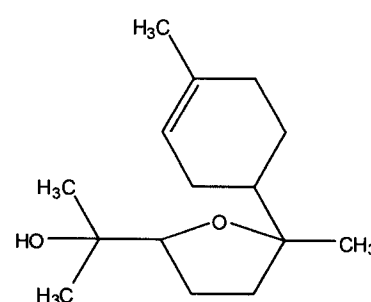
1

пиностробин
 $C_{16}H_{14}O_4$ М.в. 270,28
 Т.пл. 97-99°C



2

бисаболоксид А
 $C_{15}H_{26}O_2$ М.в. 238,37
 Т.кип 422,96 °С



3

бисаболоксид В
 $C_{15}H_{26}O_2$ М.в. 238,37
 Т.кип. 419,89 °С

Пример 1. Для получения противовоспалительного средства «Матрипин-Дент» используют густой экстракт почек тополя бальзамического; углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной; полиэтиленгликоль – 400 и 1500. При следующем соотношении компонентов мас. %.

Густой экстракт почек тополя бальзамического	5,0
Углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной	1,0
Полиэтиленгликоль - 400	70,0
Полиэтиленгликоль -1500	24,0

По примеру 1 получают стоматологическое средство «Матрипин-Дент» следующим образом.

Основу готовят смешиванием полиэтиленгликоля-400 (70,0 г) и полиэтиленгликоля-1500 (24,0 г) на водяной бане при температуре 80°C. Затем вводят густой экстракт тополя бальзамического (5,0 г) и углекислотный экстракт ромашки аптечной (1,0 г), перемешивают мешалкой до однородной массы геля. Готовый гель представляет собой однородную массу светло-коричневого цвета, мягкой консистенции, рН геля от 4,7 до 5,5. Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на пиностробин в противопародонтозном средстве «Матрипин-Дент» не менее 1% от массы мази. Полученный гель имеет хорошую консистенцию, легко наносится на область десен с образованием тонкого ровного сплошного мазка. Пародонтальные карманы легко обрабатываются гелем и проводится аппликация на область десен. Предлагаемый гель за счет консистенции и физико-химических свойств гелевой основы надежно удерживается на десневой поверхности, удобна и гигиенична в применении за счет предлагаемой оптимальной композиции ингредиентов.

Пример 2. Для получения второй прописи стоматологического средства на основе экстракта почек тополя используют компоненты: густой экстракт почек тополя бальзамического, углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной, воск пчелиный и подсолнечное масло в следующих соотношениях мас.%.

Густой экстракт почек тополя бальзамического	5,0
Углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной	1,0
Воск пчелиный	28,5
Подсолнечное масло	65,5

По примеру 2 средство из экстракта почек тополя готовят следующим образом: сначала готовят мазевую основу. Для этого в реакторе на водяной бане сплавляют воск пчелиный с маслом подсолнечным стерилизованным. Горячий расплав переливают в смеситель, добавляют густой экстракт тополя бальзамического и углекислотный экстракт ромашки аптечной, тщательно перемешивают в течение 5-10 минут, а затем проверяют на однородность и степень измельчения. При достижении однородности и размера частиц менее 100 мкм мазь выгружают и направляют на стадию фасовки. Полученная мазь имеет жёлто-оранжевый оттенок со специфическим запахом, рН от 3,7 до 4,7. Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчёте на пиностробин в экстракте почек тополя не менее 1% от массы мази.

Полученная мазь более плотная, тяжело наносится на поверхность, мазок не равномерный, аппликации не достаточно фиксируются.

Пример 3. Для приготовления третьей прописи стоматологического средства на основе экстракта почек тополя используют густой экстракт почек тополя бальзамического, углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной, полиэтиленгликоль 400 и 1500, глицерин, ментол, аэропол, ксилит и воду очищенную в следующем соотношении, мас. %.

Густой экстракт почек тополя бальзамического	5,0
Углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной	1,0
Полиэтиленгликоль - 400	69,5

Полиэтиленгликоль -1500	24,0
Глицерин	5,0
Ментол	0,25
Ареспол	1,5
Ксилит	0,25
Вода очищенная	q.s.

По примеру 3 стоматологическую мазь получают следующим образом: в реактор загружают полиэтиленгликоль -400 и -1500, смесь нагревают до расплавления и растворения ПЭО-1500. В воде по отдельности растворяют ареспол, ксилит и ментол и добавляют в смесь полиэтиленгликоль -400 и -1500. Затем всю смесь подают в реактор (V-10 л, типа мельницы), включают мотор для перемешивания, подают густой экстракт почек тополя бальзамического и углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной. Мазь диспергируют около 10-15 минут, а затем проверяют на однородность и степень измельчения. При достижении однородности и размера частиц менее 100 мкм мазь выгружают и направляют на стадию фасовки. Мазь зеленого цвета, со специфическим запахом, рН от 3,7 до 4,5. Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчёте на пиностробин в экстракте почек тополя не менее 1% от массы мази.

Полученная мазь имеет жидкую консистенцию, аппликация недостаточно фиксируется.

В клинике стоматологического института КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы) проводились доклинические и клинические исследования нового отечественного фитопрепарата «Матрипин-Дент».

Мазевые препараты использовали в комплексной терапии заболеваний пародонта воспалительного и воспалительно-деструктивного характера.

Применение противовоспалительного средства «Матрипин-Дент» проводилось в виде аппликации.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности разработанного препарата в комплексе лечебных мероприятий при лечении гингивита и пародонтита.

Было проведено лечение у больных в комплексной терапии заболеваний пародонта воспалительного и воспалительно-деструктивного характера. Все больные 24 человека были распределены в 4 группы: в первую группу вошли больные, получавшие многокомпонентную мазь из экстракта почек тополя. Во вторую группу вошли больные, в лечении которых использовалась жировая основа мази на основе экстракта почек тополя. В третью группу вошли больные, в лечебный комплекс которых использовался гель «Матрипин-Дент». В четвертую группу вошли больные, лечение которых проводилось по традиционной схеме. Результаты лечения представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1 – Диагноз хронический генерализованный гингивит тяжелой степени тяжести

Показатели	Дни наблюдения				
	1	3	5	7	10
Гиперемия	+++	++	+	-	-
Отек	+++	++	-	-	-
Кровоточивость	+++	++	-	-	-
Боль	+++	+++	-	-	-
Шиллера-Писарева	+++	++	+	+	-
ИГ	3,4	3,1	2,0	-	-
ПИ	2,3	1,5	0,6	0,2	0

Таблица 2 – Диагноз хронический генерализованный гингивит средней степени тяжести

Показатели	Дни наблюдения				
	1	3	5	7	10
Гиперемия	+++	++	+	-	-
Отек	+++	++	+-	-	-
Кровоточивость	+++	++	+-	+-	-
Боль	+++	+++	+-	-	-
Шиллера-Писарева	+++	++	+	+	-
ИГ	2,4	1,1	0,9	-	-
ПИ	2,3	1,5	1,2	0,1	0

Таблица 3 – Диагноз хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Показатели	Дни наблюдения				
	1	3	5	7	10
Гиперемия	+++	++	+	-	-
Отек	+++	++	-	-	-
Кровоточивость	++	+	-	-	-
Боль	+++	++	-	-	-
Шиллера-Писарева	+++	+	+	-	-
ИГ	3,3	3,1	2,1	1,1	-
ПИ	4,4	3,5	1,6	0,4	0

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что гель «Матрипин-Дент» является эффективным, оригинальный состав гелевой композиции обеспечивает высокую адгезию к слизистым поверхностям, надежную фиксацию лекарственного средства на деснах, способствует лучшему распределению действующих компонентов благодаря хорошей всасываемости основы гелевой композиции.

Местное лечение проводилось следующим образом: после снятия над- и поддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера проводят антисептическую обработку пародонтальных карманов, затем делают аппликацию в виде повязки, используя гель «Матрипин-Дент» в области воспаления, оставляя на 15-20 минут. Для достижения эффективного результата рекомендуется не принимать пищу и не пить в течение 2 часов после применения препарата. Процедуру проводили в течение 10 дней ежедневно. Для каждого пациента составили план лечения.

Эффективность противовоспалительной терапии оценивали динамикой клинических показателей и индексов состояния полости рта и десен: цвет, рельеф, плотность, степень кровоточивости десен, боль. Из объективных методов использовали пробу Шиллера-Писарева, выраженность воспаления десны определяли с помощью индекса РМА, в модификации Parma в процентах.

Комплексная терапия включала в себя следующие мероприятия: санация полости рта, снятие зубных отложений, избирательное шлифование, местное использование пародонтальных повязок.

Лечение начинали по традиционной схеме: обучение техническим приемам правильной чистки зубов и выбор гигиенического средства; устранение местных повреждающих факторов: зубного налета и зубного камня, дефектов пломбирования и протезирования зубов.

При остром воспалении применяют обильные полоскания и аппликации раствором бикарбоната натрия или натрия хлорида, 0,05% раствор хлоргексидина. В репаративной фазе острого катарального гингивита и при хроническом гингивите применяли аппликацию мазевых и гелевых препаратов на основе экстрактов почек тополя и цветков ромашки, а также, гидромассаж 5-7 процедур. Во всех группах состояние тканей пародонта было относительно одинаковым. Так, в первой исследуемой группе пациентов, где в комплекс лечебных мероприятий была включена многокомпонентная мазь на основе экстракта почек тополя кровоточивость прекратилась в 80% после проведенного лечения. В группе, где лечение проводилось с использованием жировой основы мази на основе экстракта почек тополя, кровоточивость прекратилась у 75% пациентов, в группе, где использовался гель «Матрипин-Дент» кровоточивость остановилась у 85%, а в группе с традиционным лечением у 70%.

Гиперемия в первой группе составляла 96%. После аппликации гиперемия снизилась до 25%. Во второй группе гиперемия уменьшилась с 95% до 27%. В третьей группе отмечалось значительное снижение гиперемии с 92% до 22%. Результаты исследований приведены в таблице 4. Исследование пробы Шиллера-Писарева (рисунок 1) показали, что значительное снижение наблюдалось лишь в группе где применялся гель «Матрипин-Дент» с 92% до 20% случаев.

Таблица 4 – Однократное воздействие через 1 сутки после аппликации

Группа пациентов	Кровоточивость		Боль		Гиперемия		Шилл.-Писарева	
	До	после	До	после	До	после	До	После
Многокомпонентная мазь на основе экстракта почек тополя	89%	20%	88%	15%	96%	25%	95%	24%
Мазь на жировой основе на основе экстракта почек тополя	88,5%	25%	89%	20%	95%	27%	97%	28%
Гель «Матрипин-Дент»	89,5%	15%	87%	10%	92%	22%	94%	20%
Исследуемая группа (традиционный метод лечения)	88%	30%	88%	25%	96%	29%	96%	31%

На 10-ый день во всех группах отмечалось полное исчезновение симптоматики воспаления.

Таким образом, анализ клинических данных после лечения новым средством показал высокую терапевтическую эффективность при применении геля «Матрипин-Дент».

Преимущества противовоспалительного средства «Матрипин-Дент» заключается в том, что гель «Матрипин-Дент» обладает антибактериальным, противовоспалительным и регенерирующим действиями, сокращает длительность лечения заболеваний пародонта и слизистой ротовой полости до 5-7 дней.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Противопародонтозное средство гель «Мартипин-Дент», содержащее в своем составе густой экстракт почек тополя бальзамического, углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной, полиэтиленгликоль-1500 и -400 в следующем соотношении компонентов, мас. %

Густой экстракт почек тополя бальзамического	5±0,005
Углекислотный экстракт цветков, бутонов и листьев ромашки аптечной	1±0,001
Полиэтиленгликоль - 400	70,0±0,070
Полиэтиленгликоль - 1500	24±0,024

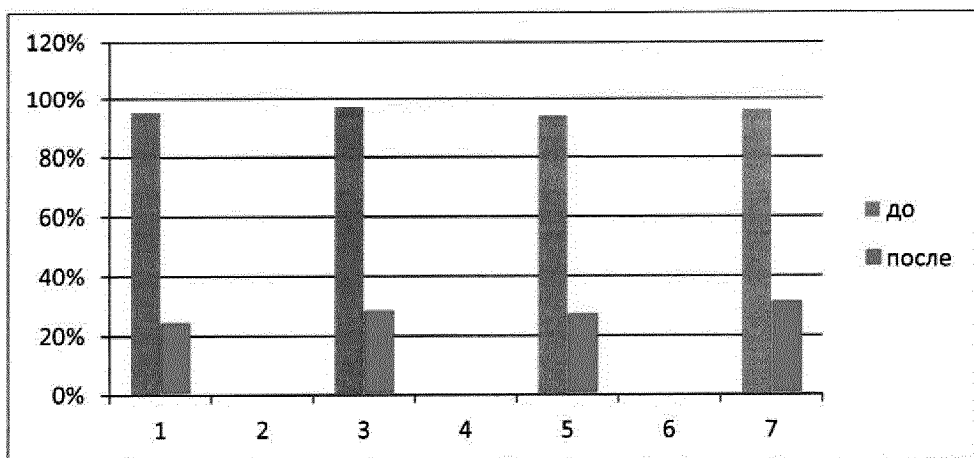


Рисунок 1 – Проба Шиллера-Писарева

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201800572

Дата подачи: 10 августа 2018 (10.08.2018) | Дата испрашиваемого приоритета:

Название изобретения: ПРОТИВОПАРОДОНТОЗНОЕ СРЕДСТВО

Заявитель: С.М. АДЕКЕНОВ

 Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:	<i>A61K 36/28</i>	(2006.01)	СПК:	<i>A61K 36/28</i>	(2013-01)
	<i>A61K 36/76</i>	(2006.01)		<i>A61K 36/76</i>	(2013-01)
	<i>A61P 1/02</i>	(2006.01)		<i>A61P 1/02</i>	(2018-01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 36/28, 36/76, A61P 1/02

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2190995 C1 (ИСТРАНОВ ЛЕОНИД ПРОКОФЬЕВИЧ) 20.10.2002, формула	1
A	RU 2322227 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ) 20.04.2008, формула	1
A	CN 105998549 A (HE Q) 12.10.2016, реферат	1
A	GE 200501200 Y (JUMBER KUCHUKHIDZE) 10.10.2005, реферат	1
A	RU 2228168 C1 (ДУЛЬКИС МАРИЯ ДМИТРИЕВНА) 10.05.2004, формула	1

 последующие документы указаны в продолжении графы В данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Г" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 03 декабря 2019 (03.12.2019)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб.,

д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:



Т.Ф. Владимирова

Телефон № (499) 240-25-91