

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201900596** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2021.03.31**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.11.20**

**(51)** Int.Cl. *A61K 6/00* (2006.01) *A61K 35/745* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01) *A61K 35/747* (2006.01)  
*A61K 31/07* (2006.01) *A61K 35/76* (2006.01)  
*A61K 31/122* (2006.01) *A61K 36/14* (2006.01)  
*A61K 31/355* (2006.01) *A61K 36/15* (2006.01)  
*A61K 31/375* (2006.01) *A61K 36/23* (2006.01)  
*A61K 31/4415* (2006.01) *A61K 36/28* (2006.01)  
*A61K 31/51* (2006.01) *A61K 36/38* (2006.01)  
*A61K 31/52* (2006.01) *A61K 36/48* (2006.01)  
*A61K 31/59* (2006.01) *A61K 36/49* (2006.01)  
*A61K 31/714* (2006.01) *A61K 36/53* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01) *A61K 36/534* (2006.01)  
*A61K 33/16* (2006.01) *A61K 36/64* (2006.01)  
*A61K 33/42* (2006.01) *A61K 36/68* (2006.01)  
*A61K 35/00* (2006.01) *A61K 36/72* (2006.01)  
*A61K 35/644* (2006.01) *A61K 36/73* (2006.01)  
*A61K 35/741* (2006.01) *A61K 36/886* (2006.01)  
*A61K 35/744* (2006.01) *A61P 1/02* (2006.01)

**(54) ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ**

**(31)** 2019/0830.2  
**(32)** 2019.09.26  
**(33)** KZ  
**(96)** KZ2019/083 (KZ) 2019.11.20

**(71)(72)** Заявитель и изобретатель:  
**ИБРАГИМОВ ЗАЙНУЛЛА  
ФАРИТОВИЧ; ИБРАГИМОВА  
ЛИЛИЯ НИКОЛАЕВНА (KZ)**

**(74)** Представитель:  
**Уткелбаев С.Р. (KZ)**

**(57)** Изобретение относится к области фармации, в частности к производству стоматологических лекарственных средств и изделий медицинского назначения для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта. Композиция может быть использована в косметологических целях для ухода за полостью рта и деснами, а также профилактики и лечения (в рамках комплексной терапии) болезней кариеса, корректировки кислотно-щелочного баланса и гигиены полости рта. Техническим результатом является повышение эффективности и обеспечение безболезненного действия композиции при лечении и профилактике заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, в том числе в период ношения протезов, коронок, после ультразвуковой чистки, удаления или лечения зубов, при повреждениях слизистой и тканей пародонта, послеоперационный период. Суть заявленного изобретения заключается в создании адгезивных фармацевтических продуктов для стоматологии в форме пленок, гелей, мазей, паст, раствор-пластырей, лаков, трансмукозальных пластырей, содержащих в качестве активного начала витамины, макро- и микроэлементы, экстракты растений, органоминеральную субстанцию, продукты пчеловодства, микроорганизмы и продукты их деятельности, а также при необходимости активатор переноса активных молекул.

**201900596 A1**

**201900596**

**A1**

## **Лечебно-профилактическая композиция для стоматологии**

### **Краткое описание области техники**

Изобретение относится к области фармации, в частности к производству стоматологических лекарственных средств и изделий медицинского назначения для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта. Композиция может быть использована в косметологических целях для ухода за полостью рта и деснами, а также профилактики и лечения (в рамках комплексной терапии) болезней кариеса, корректировки кислотно-щелочного баланса и гигиены полости рта.

### **Предпосылки создания заявленного изобретения и описание уровня техники**

В известных источниках патентной и научно-технической информации авторами заявленного технического решения не были выявлены аналоги адгезивных дентальных лекарственных форм и медицинских изделий, применяемых для лечения и профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, содержащих в качестве активных веществ витамины, макро- и микроэлементы, экстракты растений, органо-минеральные субстанции, продукты пчеловодства, микроорганизмы, или продукты их деятельности, а также содержащие при необходимости активаторы переноса для увеличения эффективности проницаемости активных молекул через слизистую оболочку и клеточные мембраны, с целью увеличения концентрации активных веществ и ускорения процесса диффузии их внутри клетки.

Однако из уровня техники обнаружены ряд аналогичных композиционных составов, близкие по назначению и характеру решаемых технических вопросов. Известные методы лечения, применяемые в стоматологии, использующие лекарственные средства в форме порошков, гелей, мазей, паст, растворов для полоскания/орошения имеют кратковременное воздействие (к примеру, растворяются, вымываются или распадаются в слюнном секрете), а пародонтальные инъекции достаточно болезненны, травмируют ткани пародонта, несут риск занесения инфекций, при этом причиняют значительный дискомфорт больному. Ниже приведены ряд аналогичных композиционных составов, обнаруженных из уровня техники.

Известен стоматологический гель на основе фитокомпозиции, содержащий в качестве активного вещества растительного происхождения углекислотный экстракт эвкалипта, в качестве анестезирующего вещества спиртовую настойку чаги, в качестве консерванта – натрия бензоат, в качестве регулятора рН – кислоту молочную, в качестве корригента – сахарин-натрия, в качестве основы – Na-КМЦ и дополнительно в качестве пластификатора – глицерин и растворителя - воду /KZ 28901 A4, опубл. 15.09.2014 г./.

К недостаткам данного аналога относится то, что указанная лекарственная форма для стоматологии контактирует с зоной поражения непродолжительное время, вследствие чего требуется его многократное использование в течение дня.

Известен гель для лечения пародонта, содержащий в качестве продукта растительного происхождения – сверхкритический углекислотный экстракт верблюжьей колючки и эвкалиптовое масло, в качестве основы - костный коллаген, а в качестве консерванта – натрий лаурилсульфат и в качестве растворителя - воду /KZ 24817 A4, опубл. 15.11.2003 г./.

К недостаткам данного аналога относится то, что данное лекарственное средство обладает растворимостью в ротовой жидкости (слюне) с последующим проглатыванием или выплевыванием. Таким образом, его необходимо наносить на пораженные участки неоднократно.

Известна паста для лечебной подкладки – паста состоит из маточного молочка, 4 % настойки прополиса (1:4) и окиси цинка необходимое количество. Применение апипродуктов в составе лечебных паст при лечении глубокого кариеса способствует купированию воспалительного процесса, уменьшает частоту осложнений в пульпе зуба /RU 2102970 C1, опубл. 27.01.1998 г./.

К недостаткам данного аналога относится то, что использование представленной пасты не обеспечивает полноту действия активных молекул, что требует длительное применение. Консистенция пасты в секрете слюны распадается.

Известен способ лечения хронического воспаления тканей пародонта путем плазмолифтинга, т.е. инъекционного введения обогащенной тромбоцитами плазмы как высокоэффективного биологического стимулятора процессов регенерации, содержащего в себе факторы роста, в высокой концентрации, гормоны, белки и витамины в естественной комбинации, обладающего регенерирующим, противовоспалительным, иммуностропным и микробицидным действиями /Ахмеров Р.Р., Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э., Воробьев А.А., Мансурова Г.Т. Технология «Plasmolifting™» - инъекционная форма тромбо- цитарной аутоплазмы для лечения хронических пародонтитов I-II степени тяжести // Пародонтология. 2013. №1. С. 45-52/.

К недостаткам данного способа лечения относится то, что процедуры достаточно болезненны и требуют предварительного обезболивания, травмируют ткани пародонта, несут риск занесения инфекций,

возникновения невралгии, при этом причиняют значительный дискомфорт больному.

Известен метод лечения воспалительных процессов пародонта применяя интраэпидермальное инъекционное введение 1-1,5 мл (концентрация 200-300 мг) кислоты L-аскорбиновой с помощью инсулиновых шприцев, предварительно места введения должны быть анестезированы с использованием лидокаина-адреналина в соотношении 1:100000. Во время первого посещения инъекции рекомендуется использовать только половину допустимой дозы. Такую же дозу повторяют один раз в неделю до тех пор, пока воспаление не спадёт / Nermin M. Yussif, Manar A. Abdul Aziz, Ahmed R. Abdel Rahman. Evaluation of the Anti-Inflammatory Effect of Locally Delivered Vitamin C in the Treatment of Persistent Gingival Inflammation: Clinical and Histopathological Study// Hindawi Publishing Corporation J. of Nutrition and Metabolism. - Volume 2016, 8 p./.

На ряду с доказанной эффективностью, метод имеет недостатки: болезненность процедуры, риски инфицирования места укола и возникновение невралгии.

### **Краткое описание сущности изобретения**

Задачей изобретения является создание новых высокоэффективных составов лечебно-профилактических композиций для стоматологии, в том числе исключают вышеупомянутые недостатки.

Техническим результатом является повышение эффективности и обеспечение безболезненного действия композиции при лечении и профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, в том числе в период ношения протезов, коронок, после ультразвуковой чистки, удаления или лечения зубов, при повреждениях слизистой и тканей пародонта, послеоперационный период. Вышеуказанные эффекты достигаются благодаря тому, что увеличивается время нахождения

лекарственной формы в полости рта за счет применения адгезивных эксципиентов в основе. В качестве активных начал могут быть использованы витамины, макро- и микроэлементы, субстанции природного происхождения (лекарственные травы, органоминеральные продукты, продукты пчеловодства), микроорганизмы и продукты их деятельности. При этом для увеличения эффективности проницаемости активных молекул через слизистую оболочку и клеточные мембраны применяют активаторы переноса.

Суть заявленного изобретения заключается в создании адгезивных фармацевтических продуктов для стоматологии в форме пленок, гелей, мазей, паст, раствор-пластырей, лаков, трансмукозальных пластырей, содержащих в качестве активного начала витамины, макро- и микроэлементы, экстракты растений, органо-минеральную субстанцию, продукты пчеловодства, микроорганизмы и продукты их деятельности, а также при необходимости активатор переноса активных молекул. Представленные адгезивные композиции в форме пленки непосредственно наносятся на слизистые оболочки полости рта. Для гелей, мазей, паст, лаков, пластырей необходимо предварительное осушение слизистой оболочки. Пластырь аккуратно наносят/приклеивают на места лечения или профилактики заболеваний ротовой полости. Адгезивные гели, мази, пасты и лаки наносят на осушенные участки. Фармацевтические продукты способны продолжительное время (от 1 ч до 12-24 ч после нанесения) находиться в непосредственном контакте со слизистыми оболочками полости рта, не диспергируясь и не растворяясь в секрете слюны, высвобождая активные молекулы непосредственно в зоны воздействия. Активные вещества направлены на противовоспалительный, антиоксидантный, регенерирующий, антисептический, кровоостанавливающий, анальгезирующий эффекты, в том числе восстановление микрофлоры ротовой полости.

## **Подробное описание заявленного изобретения**

Заявленная композиция, представляющая собой лекарственные формы в стоматологии в виде пленок, геля, паст, мазей, раствор-пластыря/лака, трансмукозального пластыря, включающая активный компонент и вспомогательные вещества, состоящие из основы, с возможным использованием корректора вкуса, и/или корректора запаха, и/или корректора цвета, и/или анальгезирующего (отвлекающего/раздражающего) компонента в том числе природных, согласно изобретению, дополнительно содержит адгезивный компонент и/или активаторы переноса, а в качестве активного компонента содержит витамины, и/или макро- и микроэлементы, и/или экстракты растений, и/или органо-минеральные субстанции, и/или продукты пчеловодства, и/или микроорганизмы, и/или продукты их деятельности, причем:

в качестве витаминов использован, по меньшей мере, один витамин или их комбинация, выбранный из витаминов группы: А, С, В1, В2, РР, В6, В12, Е, D, В5, Р, К, Вс, В15, F, Н в количестве от 0,001% до 30% включительно,

в качестве макро- и микроэлементов использован, по меньшей мере один элемент или их комбинация, выбранный из группы: Са, Р, Mg в количестве от 0,001 % до 50 %, F в количестве от 0,001% до 3%,

в качестве экстракта растений использован, по меньшей мере, один экстракт растений или их комбинация, выбранный из растений группы: зизифора, тимьян, мята, верблюжья колючка, календула, зверобой, череда, ромашка, облепиха, крапива, черный тмин, алое, цистанхе, живица, кора дуба, хвойные ветки, подорожник, можжевельник и другие в количестве от 0,001% до 30% включительно,

в качестве органо-минеральных субстанций использовано мумиё в количестве от 0,001% до 20% включительно,

в качестве продуктов пчеловодства использован, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы продуктов: прополис, пыльца, пчелиный яд, маточное молочко, перга в количестве от 0,001% до 30% включительно,

в качестве микроорганизмов использован, по меньшей мере, один микроорганизм или их комбинация, выбранный из группы микроорганизмов: антибиотики, эубиотики (бифидо- и лактобактерии), пробиотики (бифидо-, лакто-, в том числе штамм *Streptococcus Salivarius* K12 и др. непатогенные микроорганизмы), пребиотики, синбиотики, бактериофаги в количестве от 0,001% до 30% включительно.

В качестве вспомогательных веществ для пленки использован, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: кислота гиалуроновая (пластификатор) в количестве от 0,01 % до 2,0 %, твин-80 и/или другой подходящий (эмульгатор) в количестве от 0,5 % до 2,0 %, и/или нипагин, нипазол (консерванты) в количестве от 0,001 % до 0,7 %, глицерин (пластификатор) в количестве от 5 % до 16 %, желатин (основа-адгезив) в количестве от 3 % до 12 %, хитозан (основа-адгезив) в количестве от 3 % до 10 %, вода (растворитель) в количестве от 70 % до 90 %.

В качестве вспомогательных веществ для геля и/или паст и/или мазей использованы, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: полиэтилены в количестве от 1,5 % до 5 % и вазелиновое масло (парафин жидкий), и/или воск (парафин твердый), и/или макроголы, и/или твердые жиры, и/или карбомеры (основа) в количестве от 35 % до 60 %, желатин и/или агар-агар, и/или пектин, и/или камедь, и/или хитозан, и/или натрий карбоксиметилцеллюлоза, и/или гидроксипропилметилцеллюлоза (адгезив) суммарно в количестве от 40 % до 70 %, и/или нипагин, нипазол (консерванты) в количестве от 0,001 % до 0,7 %.

В качестве вспомогательных веществ для раствор-пластыря/лака использованы, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: живица (пихтовая, сосновая, кедровая), и/или камедь, и/или хитозан, и/или поливинилпирролидон/ коллидон, и/или полиуретан, и/или шеллак, и/или пироксилин (адгезив-основа) в количестве от 10 % до 50 %; хлороформ, и/или спирт этиловый, и/или этилацетат, и/или изоамилпропионат (растворитель) в количестве от 50 % до 90 %, диоксид кремния /каолин (пастификатор) в количестве от 0,2 % до 2 %.

В качестве вспомогательных веществ для трансмукозального пластыря использованы, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: тканый материал и/или полиэстер, и/или полимерная пленка - герметичная подложка не проницаемая для активного вещества; стиролы, и/или полиэтилен, и/или вазелиновое масло (основа) в количестве от 20 % до 60 %; поливинилпирролидон, и/или коллидон, и/или пласдон, и/или желатин, и/или агар-агар, и/или пектин, и/или камедь, и/или живица, и/или хитозан, и/или карбомеры, и/или смолы, и/или полимерный адгезив, и/или производные каучука (адгезивный слой) в количестве от 20 % до 70 %, и/или нипагин, нипазол (консерванты) в количестве от 0,001 % до 0,7 %, силиконизированная бумага, полипропиленовая пленка (защитное покрытие).

В качестве активатора переноса использован, по меньшей мере, один или комбинация из нескольких компонентов, выбранных из группы: вода, и/или углеводороды (алканы и алкены), и/или спирты (пропиленгликоль), и/или кислоты, и/или эфиры, и/или алкиловые аминоэфиры, и/или амиды, мочевины и ее производные, и/или амины и основания, и/или сульфоксиды (диметилсульфоксид), и/или производные пирролидона и имидазола, и/или лаурокапрам (кислота лауриновая) и их производные, и/или ферменты, и/или натуральные масла, и/или фосфолипидные мицеллы, и/или липосомы, и/или

этосомы, и/или полимеры, и/или поверхностно-активные вещества (полисорбаты) в количестве от 0,5 % до 30 %.

Применение адгезивных пленок включает непосредственное нанесение их на слизистые оболочки полости рта. Для адгезивных гелей, мазей, паст, лаков, раствор-пластырей, трансмукозальных пластырей необходимо осушение слизистой оболочки. Пластырь аккуратно наносят/приклеивают на места лечения или профилактики заболеваний ротовой полости. Лекарственные формы могут находиться в полости рта продолжительное время от 1 ч до 12-24 ч после нанесения. Адгезивные вещества препятствуют их отлипанию от места прикрепления и проглатыванию, тем самым продлевают терапевтическое действие активных молекул.

Предлагаемые композиции могут содержать активаторы переноса активных молекул для увеличения эффективности препаратов, при этом увеличивается проницаемость клеточных мембран, скорость проникновения и диффузия активных молекул внутрь клетки.

В техническом решении представлены лекарственные средства/изделия медицинского назначения для стоматологии в виде адгезивных пленок, гелей, гель-паст, мазей, мазей-паст, раствор-пластырей, лаков, трансмукозальных пластырей. Использованные в тексте описания значения диапазонов рассматриваемых величин даны для сокращения описания, и следует понимать, что рассматривается также любое значение внутри диапазона. При этом любое значение внутри такого диапазона может быть выбрано в качестве конечного значения диапазона. В качестве активного(-ых) компонента(-ов) могут быть использованы витамины, макро- и микроэлементы, экстракты растений, органо-минеральные субстанции, продукты пчеловодства, микроорганизмы и продукты их деятельности или их сочетание.

Гидро- и липофильные витамины могут входить в активный состав композиций моно- или поликомпонентно. Витамины часто применяют при

различных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта таких как: лейкоплакия, красный плоский лишай, красная волчанка, хейлиты, кариес, глоссит, глоссалгия, глоссодиния, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, сухость во рту, ксеротомия, синдром Шегрена, заживление ран, пародонтит, пародонтоз, язвенные процессы в полости рта, многоформная экссудативная эритема, гингивиты, невралгия тройничного нерва, гиперестезия твердых тканей зубов, заеды, трещины губ, флюороз, пульпит, задержка прорезывания зубов. Ретинол А стимулирует регенерацию эпителия слизистых оболочек, усиливает гуморальный и клеточный иммунитет, способствует росту костей и ускоряет окислительно-восстановительные процессы. Кислота аскорбиновая участвует в окислительно-восстановительных процессах, синтезе коллагена, улучшает проницаемость капилляров, обмен углеводов, работу желез внутренней секреции и регенерацию тканей, повышает свертываемость крови и реактивность организма. Тиамин участвует в обмене веществ, улучшает трофику тканей, обладает нейрорефлекторной активностью, участвует в нейрорефлекторной регуляции. Рибофлавин участвует в окислительно-восстановительных процессах, способствует заживлению трещин на губах, заедов, хейлитов. Никотинамид принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании, углеводном и минеральном обмене, в регенерации тканей, способствует расширению кровеносных капилляров. Пиридоксина гидрохлорид участвует в обмене углеводов и жиров, необходим для нормального функционирования периферической и центральной нервной системы, используют при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите, невралгии тройничного нерва, глоссалгии, глосситах, хейлитах, кариесе, пародонтите, флюорозе, гиперестезии твердых тканей зубов. Цианкобаламин стимулирует кроветворение, способствует заживлению ран, участвует в углеводном обмене, стимулирует синтез нуклеиновых кислот. Токоферол улучшает

тканевое дыхание, является оксидантом, уменьшает ломкость и проницаемость стенок капилляров. Эргокальцеферол нормализует обмен кальция и фосфора в организме, способствует росту костей и отложению кальция в зубных тканях. Кислота пантотеновая участвует в углеводном и жировом обмене, в процессах окисления и ацетилирования, стимулирует синтез кортикостероидов. Рутин уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, тормозит действие гиалуронидазы, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, предохраняет витамин С от окисления. Викасол участвует в свертывании крови, активирует дыхание и энергетическую активность клеток. Кислота фолиевая участвует в синтезе нуклеиновых кислот, нормализует процессы регенерации. Кислота пангамовая активирует процессы окисления, улучшает липидный обмен, участвует в синтезе холина и метионина, увеличивает содержание гликогена в мышцах, устраняет явления гипоксии. Ненасыщенные жирные кислоты, в т.ч. кислота арахидоновая стимулируют процессы регенерации и обмена веществ, обладает противовоспалительным действием. Биотин является коферментом, принимает участие в метаболизме различных веществ, а также в синтезе коллагена. Кальций, фосфор, фтор и магний являются основными строительными элементами для твердой ткани зуба, а также костной ткани альвеолярных отростков. Ионы минеральных элементов после проникновения в организм сорбируются на органическом матриксе зубной эмали, образуя кристаллы на разрушившихся местах твердой ткани зуба, тем самым повышают твердость зуба, препятствуя стираемости эмали и риску проникновения кариеса.

В композициях в качестве активных веществ могут использоваться одно или несколько субстанций лекарственных растений/ органо-минеральные субстанции/ продукты пчеловодства, а также могут быть включены один или несколько витаминов, макро- и микроэлементов. В качестве субстанций лекарственных растений могут применяться жидкий,

густой, сухой, масляные экстракты, настойки, настои, вытяжки, эфирные масла, смолы. В качестве лекарственных растений обладающих выраженными противовоспалительной, антиоксидантной, регенерирующей, антисептической, кровоостанавливающей, анальгезирующей активностями используют растения рода зизифора (*Ziziphora L.*), тимьян (*Thymus L.*), мята (*Mentha L.*), верблюжья колючка (*Alhagi Gagnebin*), календула (*Calendula L.*), зверобой (*Hypericum L.*), череда (*Bidens L.*), ромашка (*Matricaria L./ Matricaria chamomilla*), облепиха (*Hippophae L.*), крапива (*Urtica L./ Urtica dioica L.*), алое (*Aloë L.*), цистанхе (*Cistanche*), живицу и хвойные ветки (сосны (*Pinus L.*), пихты (*Abies Mill.*), кедра (*Cedrus Trew*), ель (*Picea A.Dietr.*)), кора дуба (*Quercus L.*), подорожник (*Plantago L.*), можжевельник (*Juniperus L.*), черный тмин (*Nigella sativa L.*) и другие. Из органоминеральных субстанцией природно-биологического происхождения использовано мумиё. Из продуктов пчеловодства использованы прополис, пыльца, пчелиный яд, маточное молочко и перга.

Одной из причин развития воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта является ее дисбактериоз. К основным проявлениям дисбактериоза полости рта относятся: запах изо рта, воспаление и кровоточивость десен, зубной кариес, пульпит и другие заболевания зубов, пародонтоз, молочница, стоматит. В связи с этим применение препаратов микробного происхождения является эффективным решением лечения заболеваний слизистой полости рта, таких как антибиотики (подавление микробной колонизации), эубиотики (бифидо- и лактобактерии), пробиотики (бифидо-, лакто-, в том числе штамм *Streptococcus Salivarius K12* и др. непатогенные микроорганизмы), пребиотики, синбиотики, бактериофаги – препараты, нормализующие микрофлору ротовой полости.

Общеизвестны барьерные функции слизистых оболочек, а также избирательная проницаемость клеточных мембран. В большинстве случаев для достижения терапевтического эффекта необходимо многократное

применение препарата и длительность лечения или применение инъекционных методов введения активных веществ. Для увеличения и ускорения проникновения и диффузии активных молекул в композициях возможно использование активаторов переноса. Данные вещества могут являться безболезненной альтернативой вводимых инъекций для лечения заболеваний пародонта. Введение инъекций доставляют значительный дискомфорт и переживания пациента из-за длительности применения и неоднократного введения в различные места (области) десны в течении одного сеанса. При этом в местах укола возникает риск инфицирования или возникновения невралгии.

В качестве оптимального решения задачи увеличения времени контакта лекарственных форм и уменьшения кратности применения продуктов выбраны эффект адгезии на слизистые оболочки полости рта. В качестве рациональных лекарственных форм для местного применения и доставки активных молекул выбраны пленки, гели, мази, пасты, раствор-пластыри/лаки и трансмукозальные пластыри.

Композиции в форме адгезивной пленки в качестве эксципиентов используют, по меньшей мере, один компонент или их комбинацию, выбранный из группы: кислота гиалуроновая (пластификатор), твин-80 и/или другой подходящий (эмульгатор), и/или нипагин, нипазол (консервант), глицерин (пластификатор), желатин (основа-адгезив), хитозан (основа-адгезив), вода (растворитель).

Композиции в форме адгезивных геля и/или паст и/или мазей в качестве эксципиентов используют, по меньшей мере, один компонент или их комбинацию, выбранный из группы: полиэтилен и вазелиновое масло (парафин жидкий), и/или воск (парафин твердый), и/или макроголы, и/или твердые жиры, и/или карбомеры (основа), желатин и/или агар-агар, и/или пектин, и/или камедь, и/или хитозан, и/или натрия карбоксиметилцеллюлоза,

и/или гидроксипропилметилцеллюлоза (адгезивный), нипагин, нипазол (консервант).

Композиции в форме адгезивного раствор-пластыря/лака в качестве эксципиентов используют, по меньшей мере, один компонент или их комбинацию, выбранный из группы: живица (пихтовая, сосновая, кедровая), и/или камедь, и/или хитозан, и/или поливинилпирролидон/ коллидон, и/или полиуретан, и/или шеллак, и/или пироксилин (адгезив-основа); хлороформ, и/или спирт этиловый, и/или этилацетат, и/или изоамилпропионат (растворители), диоксид кремния /каолин (пластификатор).

Композиции в форме адгезивного трансмукозального пластыря в качестве эксципиентов используют, по меньшей мере, один компонент или их комбинацию, выбранный из группы: тканый материал и/или полиэстер, и/или полимерная пленка (поливинилацетат, поливинилиденхлорид, полиэтилен, полиуретан, сополимер этилена и винилацетата, полиэтилентерефталат, полибутилентерефталат или др.) - герметичная подложка не проницаемая для активного вещества; стиролы, и/или полиэтилен, и/или вазелиновое масло (основа); поливинилпирроидон / коллидон / пласдон, и/или желатин, и/или агар-агар, и/или пектина, и/или камедь, и/или живица, и/или хитозан, и/или карбомеры, и/или смолы, и/или полимерный адгезив, и/или производные каучука (адгезивный слой), нипагин, нипазол (консерванты), силиконизированная бумага, и/или полипропиленовая пленка (защитное покрытие).

Заявленное изобретение осуществляется следующим образом.

Пример.

Технологический процесс производства адгезивных дентальных лекарственных форм производят по общепринятым технологиям: подготовка сырья, приготовление концентрата, приготовление основы, введение концентрата/активной субстанции в основу и гомогенизация, в случае пленок сушка и нарезка пленок, для трансмукозальных пластырей нанесение

активной массы на подложку и нанесение защитного покрытия и затем первичная, вторичная, групповая упаковка.

Способ приготовления основы осуществляют смешиванием регламентируемого количества ингредиентов в следующем соотношении, указанном в таблицах 1-5:

Таблица 1.

Составы основ для приготовления пленок

Наименование ингредиента	Функциональное назначение ингредиента	Составы основ для приготовления пленок, %						
		1	2	3	4	5	6	7
кислота гиалуроновая	пластификатор	0,01	2,0	0,01	2,0	0,09	0,1	2,0
твин-80/другой подходящий	эмульгатор	0,5	2,0	0,5	2,0	1	0,5	2,0
нипагин	консервант	0,0007	0,49	0,0007	0,49	0,2	0,2	0,5
нипазол	консервант	0,0003	0,21	0,0003	0,21	0,1	0,1	0,3
глицерин	пластификатор	5	16	5	16	8	5	16
желатин	основа-адгезив	3	12	-	-	6		
хитозан	основа-адгезив	-	-	3	10	5	1	2
полимеры	основа-адгезив	-	-	-	-	-	2	8
вода	растворитель	91,5	67,3	91,5	69,3	79,6	91	69,2

Для приготовления гель/мазь-пасты необходимо приготовить основу, состав которой представлен в таблице 2 и затем ввести адгезив в качественном и количественном составе, указанном в таблице 3, при необходимости вводят консерванты нипагин и нипазол в количестве от 0,001 % до 0,7 %.

Таблица 2.

Составы основ для приготовления гель/мазь-пасты

Наименование ингредиента	Составы основ для приготовления гель/мазь-пасты, %								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
полиэтилен	3	10	-	-	-	-	-	-	-
вазелиновое масло (парафин жидкий)	97	90	-	-	-	-	-	-	-
Макрогол 400	-	-	85	60	-	90	97	-	-
Макрогол 1500	-	-	15	40	-	10	3	-	-
Твердые жиры	-	-	-	-	100	-	-	-	-
Каромер	-	-	-	-	-	-	-	4	20
Глицерин	-	-	-	-	-	-	-	5	40
Вода	-	-	-	-	-	-	-	91	40

Таблица 3.

Составы адгезивной основы для приготовления гель/мазь-пасты

Наименование ингредиента	Составы адгезивной основы для приготовления гель/мазь-пасты, %					
	1	2	3	4	5	6
Основа (см. таблица 2)	36	65	35	65	35	65
желатин	16	9	13	7	13	7
агар-агар	-	-	13	7	-	-
пектин	16	9	-	-	13	7
камеди	-	-	13	7	13	7
хитозан	16	9	13	7	13	7
натрия карбоксиметилцеллюлоза	16	9	-	-	-	-
гидроксипропилметилцеллюлоза	-	-	13	7	13	7

Для приготовления основы раствора-пластыря/лака можно применить одну из указанных в таблице 4 композиций.

Таблица 4.

Составы основы для приготовления раствора-пластыря/лака

Наименование	Функциональ-	Составы основ для приготовления
--------------	--------------	---------------------------------

ингредиента	ное назначение ингредиента	раствора-пластыря/лака, %							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Природные, животные, синтетические смолы (капал, кедровая смола, щелак, полиуритан или др., а также их комбинации)	адгезив-основа	10	50	9	44	-	-	10	50
хитозан	адгезив-основа	-	-	-	-	10	50	-	-
поливинилпирролидон/ коллидон (полимеры)	адгезив-основа	-	-	-	-	10	50	-	-
пироксилин	адгезив-основа	-	-	1	6	-	-	-	-
хлороформ	растворители	30	13	-	-	-	-	-	-
спирта этиловый	растворители	60	27	-	-	80	40	-	-
этилацетат	растворители	-	-	18	40	-	-	18	10
изоамилпропионат	растворители	-	-	72	10	-	-	72	40

Для приготовления трансмукозального пластыря необходимо приготовить адгезивную основу или основу с введенным адгезивом, которую будут наносить на герметичную непроницаемую подложку. Основа может включать стиролы, полиэтилен сплавленные с жидким парафином в количестве от 20 до 60 %. При этом адгезивная часть, представленная в количественном выражении в таблице 3, может находиться в пределах от 20 до 70 %. Возможно применение адгезивной основы, представленной по типу адгезивной пленки с активными фармацевтическими веществами в состав которой могут входить поливинилпирролидон/ коллидон/ пласдон, желатин, агар-агар, пектин, камедь, живица, хитозан, карбомеры, смолы, полимерный адгезив, производные каучука, предварительно растворенные в подходящем растворителе. Для увеличения срока хранения или сохранения надлежащего качества продукта возможно введение консервантов нипагин и нипазол в количестве от 0,001 % до 0,7 %.

Следующим этапом в приготовлении рассматриваемых лекарственных форм является приготовление концентрата или введение активных компонентов непосредственно в основу без предварительного их растворения в растворителях. Приготовление концентрата основано на растворении или диспергировании активных компонентов в одном или нескольких растворителях: вода, углеводороды (алканы и алкены), спирты (этанол, пропиленгликоль), кислоты, эфиры, алкиловые аминоэфиры, амиды, мочевины и ее производные, амины и основания, сульфоксиды (диметилсульфоксид), производные пирролидона и имидазола, лаурокапрам (кислота лауриновая) и их производные; ферменты, натуральные масла, фосфолипидные мицеллы, липосомы, этосомы, полимеры, поверхностно-активные вещества (полисорбаты) в соотношении от 1:1 до 1:10.

Этап введения концентрата или активного/ активных веществ в основу включает гомогенизацию порционно вводимых веществ в основу до однородности. При необходимости вводят красители, ароматизаторы и вкусовые добавки, разрешенные в фармацевтической промышленности, а также анальгезирующий (отвлекающий/раздражающий) компонент, в том числе природные.

Композиции в качестве активного(ых) компонента(ов) содержат витамины, и/или макро- и микроэлементы, и/или экстракты растений, и/или органоминеральные субстанции, и/или продукты пчеловодства, и/или микроорганизмы, и/или продукты их деятельности:

- в качестве витаминов использован, по меньшей мере, один витамин или их комбинация, выбранный из витаминов группы: А, С, В1, В2, РР, В6, В12, Е, D, В5, Р, К, Вс, В15, F, Н в количестве от 0,001% до 30% включительно.

в качестве макро- и микроэлементов использован, по меньшей мере один элемент или их комбинация, выбранный из группы: Са, Р, Mg в количестве от 0,001 % до 50 %, F в количестве от 0,001% до 3%,

- в качестве экстракта растений использован, по меньшей мере, один экстракт растений или их комбинация, выбранный из растений группы: зизифора, тимьян, мята, верблюжья колючка, календула, зверобой, череда, ромашка, облепиха, крапива, алое, цистанхе, живицы, кора дуба, хвойных веток, подорожник, можжевельник, черный тмин и другие в количестве от 0,001% до 30% включительно.

- в качестве органоминеральных субстанций использовано мумиё в количестве от 0,001% до 20% включительно.

- в качестве продуктов пчеловодства использован, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы продуктов: прополис, пыльца, пчелиный яд, маточное молочко, перга в количестве от 0,001% до 30% включительно.

- в качестве микроорганизмов использован, по меньшей мере, один микроорганизм или их комбинация, выбранный из группы микроорганизмов: антибиотики, эубиотики (бифидо- и лактобактерии), пробиотики (бифидо-, лакто-, в том числе штамм *Streptococcus Salivarius* K12 и др. непатогенные микроорганизмы), пребиотики, синбиотики, бактериофаги в количестве от 0,001% до 30% включительно.

Полученные пасты/гели/мази, растворы-пластыри/лаки дозируют в специализированные емкости (тубы, контейнеры, шприцы) в количестве для однократного нанесения на десну или для курса лечения. Укупоренные емкости, с одноразовыми отдельно упакованными стерильными инструментами для нанесения лекарственной формы вкладывают во вторичную упаковку.

Для приготовления пленок производят сушку полученной массы по общеизвестной технологии. Затем проводят нарезку пленки на полоски и упаковывают поштучно в специальные пакеты или контейнеры.

Приготовление пластырей основано на нанесении полученной основы с активными веществами на непроницаемую для активного вещества

герметичную подложку, представляющую собой тканый материал, полиэстер или полимерную пленку (поливинилацетат, поливинилиденхлорид, полиэтилен, полиуретан, сополимер этилена и винилацетата, полиэтилентерефталат, полибутилентерефталат или др.). При необходимости проводят сушку, нарезку и нанесение защитного покрытия из силиконизированной бумаги или полипропиленовой пленки.

Качество фармацевтических продуктов для стоматологии должны соответствовать нормативному документу. Хранение продуктов осуществляют в сухом месте при регламентируемой температуре.

Таким образом, предложены варианты композиций позволяющие эффективно и безболезненно осуществлять лечение и профилактику заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, за счет адгезивных свойств фармацевтических продуктов, обеспечивающих оптимальный период воздействия активных молекул на участки их нанесения.

## Формула изобретения

1. Композиция, представляющая собой лекарственные формы в стоматологии в виде пленок, геля, паст, мазей, раствор-пластыря/лака, трансмукозального пластыря, включающая активный компонент и вспомогательные вещества, состоящие из основы, с возможным использованием корректора вкуса, и/или корректора запаха, и/или корректора цвета, и/или анальгезирующего (отвлекающего/раздражающего) компонента в том числе природных, *отличающаяся тем, что* дополнительно содержит адгезивный компонент и/или активатор переноса, а в качестве активного компонента содержит витамины, и/или макро- и микроэлементы, и/или экстракты растений, и/или органо-минеральные субстанции, и/или продукты пчеловодства, и/или микроорганизмы, и/или продукты их деятельности, причем

в качестве витаминов использован, по меньшей мере, один витамин или их комбинация, выбранный из витаминов группы: А, С, В1, В2, РР, В6, В12, Е, D, В5, Р, К, Вс, В15, F, Н в количестве от 0,001% до 30% включительно,

в качестве макро- и микроэлементов использован, по меньшей мере один элемент или их комбинация, выбранный из группы: Са, Р, Mg в количестве от 0,001 % до 50 %, F в количестве от 0,001% до 3%,

в качестве экстракта растений использован, по меньшей мере, один экстракт растений или их комбинация, выбранный из растений группы: зизифора, тимьян, мята, верблюжья колючка, календула, зверобой, череда, ромашка, облепиха, крапива, алое, цистанхе, живицы, кора дуба, хвойные ветки, подорожник, можжевельник, черный тмине, в количестве от 0,001% до 30% включительно,

в качестве органо-минеральных субстанций использовано мумиё в количестве от 0,001% до 20% включительно,

в качестве продуктов пчеловодства использован, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы продуктов: прополис, пыльца, пчелиный яд, маточное молочко, перга в количестве от 0,001% до 30% включительно,

в качестве микроорганизмов использован, по меньшей мере, один микроорганизм или их комбинация, выбранный из группы микроорганизмов: антибиотики, эубиотики (бифидо- и лактобактерии), пробиотики (бифидо-, лакто-, в том числе штамм *Streptococcus Salivarius* K12 и др. непатогенные микроорганизмы), пребиотики, синбиотики, бактериофаги в количестве от 0,001% до 30% включительно.

2. Композиция по п.1, *отличающаяся тем, что* в качестве вспомогательных веществ для пленки использован, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: кислоты гиалуроновой (пластификатор) в количестве от 0,01 % до 2,0 %, твин-80 и/или другой подходящий (эмульгатор) в количестве от 0,5 % до 2,0 %, и/или нипагин, нипазол (консервант) в количестве от 0,001 % до 0,7 %, глицерин (пластификатор) в количестве от 5 % до 16 %, желатин (основа-адгезив) в количестве от 3 % до 12 %, хитозан (основа-адгезив) в количестве от 3 % до 10 %, вода (растворитель) в количестве от 70 % до 90 %.

3. Композиция по п.1, *отличающаяся тем, что* в качестве вспомогательных веществ для геля и/или паст и/или мазей использованы, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: полиэтилены в количестве от 1,5 % до 5 % и вазелиновое масло (парафин жидкий), и/или воск (парафин твердый), и/или макроголы, и/или твердые жиры, и/или карбомеры (основа) в количестве от 35 % до 60 %, желатин и/или агар-агар, и/или пектин, и/или камедь, и/или хитозан, и/или натрия карбоксиметилцеллюлоза, и/или гидроксипропилметилцеллюлоза (адгезив) суммарно в количестве от 40 % до 70 %, нипагин, нипазол (консервант) в количестве от 0,001 % до 0,7 %.

4. Композиция по п.1, *отличающаяся тем, что* в качестве вспомогательных веществ для раствор-пластыря/лака использованы, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: живица (пихтовая, сосновая, кедровая), и/или камедь, и/или хитозан, и/или поливинилпирролидон/ коллидон, и/или полиуретан, и/или шеллак, и/или пироксилин (адгезив-основа) в количестве от 10 % до 50 %; хлороформ, и/или спирт этиловый, и/или этилацетат, и/или изоамилпропионат (растворитель) в количестве от 50 % до 90 %, диоксид кремния /каолин (пастификатор) в количестве от 0,2 % до 2 %.

5. Композиция по п.1, *отличающаяся тем, что* в качестве вспомогательных веществ для трансмукозального пластыря использованы, по меньшей мере, один компонент или их комбинация, выбранный из группы: тканый материал и/или полиэстер, и/или полимерная пленка (герметичная подложка не проницаемая для активного вещества); стиролы, и/или полиэтилен, и/или вазелиновое масло (основа) в количестве от 20 % до 60 %; поливинилпирролидон / коллидон / пласдон, и/или желатин, и/или агар-агар, и/или пектин, и/или камедь, и/или живица, и/или хитозан, и/или карбомеры, и/или смолы, и/или полимерный адгезив, и/или производные каучука (адгезивный слой) в количестве от 20 % до 70 %, нипагин, нипазол (консерванты) в количестве от 0,001 % до 0,7 %, силиконизированная бумага, полипропиленовая пленка (защитное покрытие).

6. Композиция по п.1, *отличающаяся тем, что* в качестве активатора переноса использован, по меньшей мере, один или комбинация из нескольких компонентов, выбранных из группы: вода, и/или углеводороды (алканы и алкены), и/или спирты (этанол, пропиленгликоль), кислоты, и/или эфиры, и/или алкиловые аминоэфиры, и/или амиды, мочевины и ее производные, и/или амины и основания, и/или сульфоксиды (диметилсульфоксид), и/или производные пирролидона и имидазола, и/или лаурокапрам (кислота лауриновая) и их производные; и/или ферменты, и/или

натуральные масла, и/или фосфолипидные мицеллы, и/или липосомы, и/или этосомы, и/или полимеры и/или поверхностно-активные вещества (полисорбаты) в количестве от 0,5 % до 30 %.

С

С

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

Номер евразийской заявки:

**201900596**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

см. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 6/00, 9/06, 31/07, 31/122, 31/355, 31/375, 31/4415, 31/51, 31/525, 31/59, 31/714, 33/06, 33/16, 33/42, 35/00, 35/644, 35/741, 35/744, 35/745, 35/747, 35/76, 36/14, 36/15, 36/23, 36/28, 36/38, 36/48, 36/49, 36/53, 36/534, 36/64, 36/68, 36/72, 36/73, 36/886, A61P 1/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	RU 2005465 C1 (ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФИТАЛОН") 15.01.1994, реферат, формула	1, 6
X Y	RU 2618392 C1 (АВЕРЬЯНОВ СЕРГЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ и др.) 03.05.2017, формула	1, 6 2
X Y	RU 2060033 C1 (МАНУЙЛОВ БОРИС МИХАЙЛОВИЧ и др.) 20.05.1996, реферат, пп. 1-6, 8-9 формулы	1, 2, 6 4, 5
X Y	АЛЕКСЕЕВА И.В. и др. Разработка сустава, технологии и оценка качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов. Современные проблемы науки и образования, 2012, № 5, с. 2, абзац 2 снизу, с. 3, абзацы 1-2 сверху, с. 5, абзац 1 сверху	1 2, 6
X Y	RU 2296559 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ПРИ РАН "ФИРМА ВИТА") 10.04.2007, формула	1, 2, 3, 6 4
Y	EP 2280685 B1 (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY) 16.11.2016, реферат, пп. 1, 7, 8 формулы	1, 4, 6
Y	US 7323161 B2 (ICURE PHARMACEUTICAL CORP.) 29.01.2008, реферат, пп. 1, 5 формулы	1, 5
Y	RU 2286764 C1 (РОСТИАШВИЛИ ГЕОРГИЙ ГЕОРГИЕВИЧ) 10.11.2006, пп. 1, 3, 4 формулы	1, 2, 3, 6
A	RU 2102970 C1 (РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА) 27.01.1998, реферат, формула	1-6
A	WO 2014/014389 A2 (МАРКОВ ИЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВИЧ и др.) 23.01.2014, реферат, формула	1-6
A	US 9801916 B2 (TOMAS BERNARDO GALVAN GONZALES) 31.10.2017, реферат, формула	1-6
A	RU 2490010 C2 (МАКНЕЙЛ АБ) 20.08.2013, реферат, формула	1-6

последующие документы указаны в продолжении

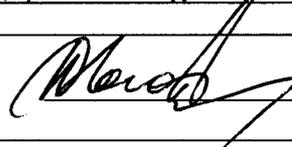
\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«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"

«Т» - 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 проведения патентного поиска: **07/07/2020**

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ  
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

201900596

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

**A61K 6/00 (2006.01)**  
**A61K 9/06 (2006.01)**  
**A61K 31/07 (2006.01)**  
**A61K 31/122 (2006.01)**  
**A61K 31/355 (2006.01)**  
**A61K 31/375 (2006.01)**  
**A61K 31/4415 (2006.01)**  
**A61K 31/51 (2006.01)**  
**A61K 31/52 (2006.01)**  
**A61K 31/59 (2006.01)**  
**A61K 31/714 (2006.01)**  
**A61K 33/06 (2006.01)**  
**A61K 33/16 (2006.01)**  
**A61K 33/42 (2006.01)**  
**A61K 35/00 (2006.01)**  
**A61K 35/644 (2006.01)**  
**A61K 35/741 (2006.01)**  
**A61K 35/744 (2006.01)**  
**A61K 35/745 (2006.01)**  
**A61K 35/747 (2006.01)**  
**A61K 35/76 (2006.01)**  
**A61K 36/14 (2006.01)**  
**A61K 36/15 (2006.01)**  
**A61K 36/23 (2006.01)**  
**A61K 36/28 (2006.01)**  
**A61K 36/38 (2006.01)**  
**A61K 36/48 (2006.01)**  
**A61K 36/49 (2006.01)**  
**A61K 36/53 (2006.01)**  
**A61K 36/534 (2006.01)**  
**A61K 36/64 (2006.01)**  
**A61K 36/68 (2006.01)**  
**A61K 36/72 (2006.01)**  
**A61K 36/73 (2006.01)**  
**A61K 36/886 (2006.01)**  
**A61P 1/02 (2006.01)**