

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043432**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.24</p> <p>(21) Номер заявки
202200036</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.03.26</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 8/37</i> (2006.01)
<i>A61K 8/44</i> (2006.01)
<i>A61K 8/49</i> (2006.01)
<i>A61K 8/66</i> (2006.01)
<i>A61K 31/198</i> (2006.01)
<i>A61K 31/216</i> (2006.01)
<i>A61K 31/353</i> (2006.01)
<i>A61K 38/48</i> (2006.01)
<i>A61Q 11/00</i> (2006.01)
<i>A61P 1/02</i> (2006.01)</p> |
|--|---|

(54) БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ КОМПЛЕКС, ЗУБНАЯ ПАСТА И ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ НА ЕГО ОСНОВЕ

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 2020116043</p> <p>(32) 2020.05.06</p> <p>(33) RU</p> <p>(43) 2022.04.25</p> <p>(86) PCT/RU2021/000126</p> <p>(87) WO 2021/225469 2021.11.11</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"СкайЛаб" (СН)</p> <p>(72) Изобретатель:
Белоус Елена Юрьевна (RU)</p> <p>(74) Представитель:
Каменнова А.С. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2013095439
CN-A-105168012
KR-A-20010001476
RU-C1-2527691
JPH-A-09221667
US-B1-6605306</p> |
|---|--|

(57) Изобретение относится к биологически активному комплексу для изготовления средств для ухода за зубами и/или полостью рта, таких как зубные пасты и ополаскиватели. Биологически активный комплекс содержит следующие компоненты: а) L-аргинин; б) протеаза, выбранная из актинидина, субтилизина, бромелаина, папаина или их смеси; в) флавоноид, выбранный из мирицетина и кверцетина или их смеси; г) хлорогеновая кислота, которые в комбинации могут быть использованы для профилактики и/или лечения заболеваний пародонта (пародонтоз, пародонтит, гингивит), а также профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (стоматит). Комплекс обеспечивает профилактику и/или лечение гингивита.

B1

043432

**043432
B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области лечебно-профилактических средств для стоматологии, а именно к натуральному биологически активному комплексу на основе L-аргинина, протеазы, натуральных экстрактов, который может быть использован при изготовлении средств для ухода за зубами и/или полостью рта, таких как зубные пасты и ополаскиватели для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний пародонта (таких как пародонтоз, пародонтит, гингивит), а также для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (стоматит). В настоящий момент на рынке присутствует множество лечебно-профилактических средств для ухода за зубами и/или полостью рта, проявляющих действие в отношении профилактики и/или заболеваний пародонта (таких как гингивит, пародонтоз, пародонтит), а также для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (стоматит), но потребность в создании альтернативных высокоэффективных средств сохраняется. Так, воспалительные заболевания пародонта занимают второе место по частоте и распространенности среди всех стоматологических заболеваний, это одна из наиболее распространенных патологий челюстно-лицевой области. Данная патология охватывает более 65% взрослого населения большинства развитых стран мира. Чаще поражаются дети и лица молодого возраста до 25-30 лет. Разработка и практическое внедрение эффективных методов лечения заболеваний пародонта на протяжении последних 20 лет занимают одно из ведущих мест в исследованиях отечественных и зарубежных авторов. Одним из главных этиологических факторов заболеваний пародонтита является микробный. Постоянное присутствие в полости рта бактерий и их непосредственный контакт в составе зубной биопленки с тканями пародонта, по мнению большинства исследователей, является основной причиной развития воспаления пародонта. Кроме того, в пусковых механизмах воспаления в десне важное значение отводится состоянию реактивности организма, неспецифической и иммунологической защите, а также действию местных повреждающих факторов. Известно, что бактерии, колонизирующие назубные отложения, способны вырабатывать большое количество биологически активных веществ: липополисахаридный токсин (LPS) лейкотоксин, коллагеназы и гидролитические протеазы, различные факторы, влияющие на активность нейтрофилов, а также индуцирующие продукцию цитокинов макрофагами: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и другие; перекисные соединения, оксид азота и т.д. Все эти вещества способны ингибировать активность защитных клеток организма, извращать реакции, протекающие в клетках, менять адаптационные способности клеток, нарушать стабильность клеточных мембран, стимулировать бесконтрольную выработку медиаторов воспаления. Резкое увеличение распространенности заболеваний пародонта, частые рецидивы и сложности в лечении этих заболеваний, заставляет искать более эффективные методы лечения [Косырева Т.Ф., Багдасарова И.В., Сафрошкина В.В., Лечение хронического катарального гингивита у ортодонтических пациентов, Вестник РУДН, серия Медицина, 2009, № 4, с. 430-435; Ипполитов Ю.А., Гарькавец С.А., Бондарева Е.С., Юденкова, С.Н., Куралесина В.П., Русанов Т.А., Коррекция местноиммунного дисбаланса полости рта в рамках комплексного лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте, Вестник новых медицинских технологий, 2014, т. 21, № 2. с. 68-72; Самойлова М.В., Косырева Т.Ф., Анурова А.Е., Абрамович Р.А., Воропаева Е.А., Жиленкова О.Г., Матвеевская Н.С., Затевалов А.М., Применение природного атаксантина у пациентов с хроническим катаральным гингивитом, Статья в сборнике трудов конференции Scientific Discoveries Proceedings of articles II International Scientific Conference, изд.: Международный центр научно-исследовательских проектов (Киров), 2017].

Стоматит - собирательное название заболеваний слизистой оболочки полости рта, разнообразных по причине возникновения и клиническим проявлениям. Среди причин возникновения выделяют общие и местные. Для местных характерно развитие при локальном действии повреждающих факторов непосредственно на слизистую оболочку. Общие причины развивают болезнь вследствие основного патологического процесса вне полости рта. Воспалению слизистой оболочки полости рта при стоматитах присущи все классические признаки местного воспалительного процесса: покраснение, отек, боль, нарушение функции органа и повышение местной, а иногда и общей температуры тела [Караков К.Г., Герасимова Л.П., Цатурян Л.Д., Власова Т.Н., Лавриненко В.И., Порфириадис М.П., Оганян А.В., Хачатурян Э.Э., Мордасов Н.А., Грибковые, вирусные и травматические стоматиты в клинике терапевтической стоматологии (учебное пособие), Научное обозрение. Реферативный журнал. - 2016. - № 5 - С. 21-22].

Лечебно-профилактические средства для ухода за зубами и/или полостью рта известны.

Так, из RU 2388458 С2, опубл. 10.05.2010, А61К 8/97 известна композиция для введения в полость рта, содержащая терапевтически эффективное количество первого соединения, выбранного из группы, состоящей из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолола и тетрагидрохонокиола, и второго соединения, выбранного из группы, состоящей из лупуллона, колупуллона, гексагидролупуллона и гексагидроколупуллона. Композиция эффективна против зубного налета, гингивита и воспаления.

В патенте RU 2482835 С2, опубл. 27.05.2013, А61К 8/44 раскрыта композиция для ухода за ротовой полостью, содержащая аргинин, триклозан, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида, анионный сурфактант, фторид натрия, монофторфосфат натрия и их смеси и абразивный материал. Композиция эффективна для уменьшения или ингибирования образования зубного кариеса, снижения повышенной чувствительности зубов, уменьшения или ингибирования гингивита, содействия заживле-

нию язв и ран в полости рта, уменьшения количества бактерий, вырабатывающих кислоту, увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий, предотвращения образования микробной биопленки в ротовой полости и др.

Недостаток данных композиций состоит в том, что в композициях отсутствуют ферменты, необходимые для расщепления стабильных биопленок из экзополисахарида и белков, образуемых бактериями зубного налета. В композициях их нет, поэтому снижена способность эффективно удалять зубной налет, являющийся по природе биопленками с бактериями, и резко ограничена эффективность других компонентов композиций, поскольку биологически активным и вспомогательным веществам трудно проникать через плотный слой биопленок. Соединения, приведенные в патенте RU 2388458 С2, являются природными антиоксидантами, способными остановить оксидативный стресс, возникающий при гингивите, однако антибактериальный эффект данных компонентов не известен. Таким образом, композиция не обладает достаточной способностью проникать сквозь биопленки бактерий и останавливать избыточный рост в зубодесневом кармане, а лишь ограничивает зону воспаления и приостанавливает оксидативный стресс.

Триклозан, приведенный в патенте RU 2482835 С2, является синтетическим антимикробным веществом, входящим в состав многих средств бытовой химии, личной гигиены, таких как зубные пасты, ополаскиватели, дезодоранты. Основным недостатком вещества является то, что триклозан способен увеличивать резистентность бактерий, что в будущем приведет к снижению эффективности природных и синтетических антимикробных веществ.

Технический результат заявленного изобретения заключается в разработке натурального биологически активного комплекса на основе L-аргинина, протеазы и натуральных экстрактов, обеспечивающего неожиданное синергетическое усиленное действие в отношении профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний пародонта (гингивита, пародонтита, пародонтита), а также воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (стоматит) при одновременной высокой активности в части, касающейся очищения, снижения кровоточивости, снижения чувствительности, дезодорирующего действия.

Заявленный технический результат достигается тем, что биологически активный комплекс, предназначенный для применения в средствах для ухода за зубами и/или полостью рта, состоит из

- а) L-аргинина;
- б) протеазы, выбранной из актинидина, субтилизина, бромелаина, папаина или их смеси;
- в) флавоноида, выбранного из мирицетина и кверцетина или их смеси;
- г) хлорогеновой кислоты,

где массовое соотношение компонентов а):б):в):г) составляет (0,05-0,15):(0,009-0,51):(0,00015-0,025):(0,0015-0,034) соответственно.

Предпочтительно в биологически активном комплексе массовое соотношение компонентов а):б):в):г) составляет (0,07-0,13):(0,01-0,34):(0,017-0,023):(0,017-0,023) соответственно.

Предпочтительно в биологически активном комплексе массовое соотношение компонентов а):б):в):г) составляет (0,09-0,11):(0,03-0,22):(0,019-0,021):(0,019-0,021) соответственно.

Предпочтительно в биологически активном комплексе массовое соотношение компонентов а):б):в):г) составляет (0,1):(0,05):(0,02):(0,02) соответственно.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой актинидин, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS39279-27-1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой субтилизин, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 9014-01-1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой бромелаин, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 9001-00-7.

Предпочтительно в биологически активном комплексе представляет собой папаин, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 9001-73-4.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь двух или более из актинидина, субтилизина, бромелаина, папаина.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь двух или более из актинидина, субтилизина, бромелаина, папаина, взятых в одинаковом массовом соотношении.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь актинидина и субтилизина в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь бромелаина и папаина в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь актинидина и бромелаина в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь актинидина и папаина в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь бромелаина и субтилизина в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе протеаза представляет собой смесь папаина и субтилизина в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе флавоноид представляет собой мирицетин, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 529-44-2, либо мирицетин-3-галактозид, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 15648-86-9.

Предпочтительно в биологически активном комплексе флавоноид представляет собой кверцетин, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 117-39-5, либо кверцетин-3-галактозид, предпочтительно субстанцию с регистрационным номером CAS 482-36-0.

Предпочтительно в биологически активном комплексе флавоноид представляет собой смесь мирицетина и кверцетина.

Предпочтительно в биологически активном комплексе флавоноид представляет собой смесь мирицетина и кверцетина, взятых в массовом соотношении 1:1.

Предпочтительно в биологически активном комплексе хлорогеновая кислота предпочтительно представляет собой субстанцию с регистрационным номером CAS 327-97-9.

Заявлена зубная паста, содержащая от 0,1 до 2 мас.% в расчете на массу указанной пасты биологически активного комплекса по изобретению.

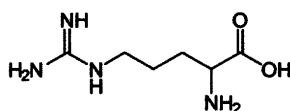
Также заявлен ополаскиватель для ухода за зубами и полостью рта, содержащий от 0,1 до 2 мас.% в расчете на массу указанного ополаскивателя биологически активного комплекса по изобретению.

Заявленное изобретение может быть использовано при изготовлении средств для ухода за зубами и/или полостью рта, таких как зубные пасты и ополаскиватели, и относится к биологически активному комплексу, содержащему высокоэффективные компоненты:

- а) L-аргинин;
 - б) протеазу, выбранную из актинидина, субтилизина, бромелаина, папаина или их смеси;
 - в) флавоноид, выбранный из мирицетина и кверцетина или их смеси;
 - г) хлорогеновую кислоту,
- для профилактики или лечения гингивита.

Заявленный биологически активный комплекс содержит комбинацию активных ингредиентов, демонстрирующую неожиданно усиленное синергетическое действие в отношении профилактики и/или лечения заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта с уменьшением выраженности воспаления десен и пародонта в целом. Фермент протеаза, выбранный из актинидина, субтилизина, бромелаина и папаина, разрушает белковый налет биопленок, образуемый кариесогенными бактериями, что позволяет значительно повысить эффективность действия следующих компонентов благодаря лучшему их проникновению в зону воспаления и жизнедеятельности бактерий. L-аргинин является природной аминокислотой и естественным фактором защиты, поскольку нарушает рост кариесогенных бактерий *S. mutans* и *S. sobrinus* на эмали зубов, снижает синтез полисахаридной биопленки из декстрана на зубной эмали и разрушает уже сформированную стабильную пленку из декстрана на эмали зубов. Основным эффектом заключается в создании слабощелочной среды в ротовой полости благодаря аргинин дезаминазе бактерий, превращающей аргинин в ионы аммония NH_4^+ со слабощелочным pH. Флавоноиды, представленные мирицетином или кверцетином, в комбинации с хлорогеновой кислотой быстро растворяются в слюне и глубоко проникают в воспаленные участки десен, оказывая антиоксидантный эффект за счет стабилизации активных форм кислорода (АФК): супероксидного анион-радикала O_2^- и гидроксидного радикала OH^\cdot . Уменьшение количества АФК приводит к прекращению перекисного окисления липидов, снижению избыточной активации иммунных клеток и разрушения сосудов местного кровотока, снижая кровоточивость, отечность десен и поступление провоспалительных цитокинов в общий кровоток. Таким образом, совместное применение компонентов заявляемой композиции в одном средстве приводит к мощному усилению противовоспалительного и антиоксидантного действия за счет подавления оксидативного стресса при заболеваниях пародонта (таких как гингивит, пародонтит, стоматит), а также антибактериальный эффект компонентов в отношении патогенной микрофлоры позволяет обеспечить гомеостаз иммунной системы в полости рта. Отличительной особенностью является то, что компоненты действуют при воспалении и выше, и ниже края десны, поэтому эффективность лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта возрастает. Также в составе композиции отсутствуют синтетические антибактериальные вещества, такие как триклозан, поэтому отсутствует риск развития резистентности бактерий ротовой полости к компонентам композиции, что позволяет сохранить эффективность композиции при долговременном применении в составе продуктов гигиены полости рта.

Входящий в состав комплекса L-Аргинин (2-амино-5-(диаминотетраметиленамино) пентановая кислота) является алифатической аминокислотой, несущей два основных центра: аминогруппу в α -положении и гуанидиновую в ω -положении. L-аргинин является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 74-79-3 (здесь и по всему тексту: CAS Registry Number - уникальный численный идентификатор химических соединений, полимеров, биологических последовательностей нуклеотидов или аминокислот, смесей и сплавов, внесенных в реестр Chemical Abstracts Service). Имеет следующую структуру:



L-аргинин

Протеазы представляют собой протеолитические ферменты из класса гидролаз, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках. Протеазы по изобретению могут быть выбраны из актинидина, субтилизина, бромелаина, папаина или их смеси.

Актинидин (Actinidin, Actinidain) представляет собой протеолитический фермент (ЕС 3.4.22.14) растительного происхождения из класса сериновых протеаз, представленный в кустарниковой лиане актинидия, плодах киви, ананаса, манго и папайе. Актинидин является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 39279-27-1.

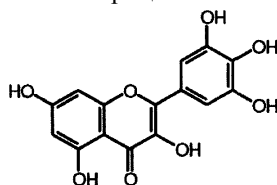
Субтилизин (Subtilisin) представляет собой протеолитический фермент из класса сериновых протеиназ, который продуцируется бактериями, преимущественно рода *Bacillus*. Впервые был выделен из *Bacillus subtilis*. Субтилизин является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 9014-01-1.

Бромелаин (Bromelain) подразумевает стебелевой бромелайн (ЕС 3.4.22.32) и плодовой бромелайн (ЕС 3.4.22.33) (прим. ЕС number - Enzyme Commission number). Бромелаин является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 37189-34-7 для стебелевого бромелаина и с регистрационным номером CAS 9001-00-7 для фруктового бромелаина.

Папаин (Papain) представляет собой протеолитический фермент, в значительных количествах содержащийся в плодах *Carica papaya*. Папаин является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 9001-73-4.

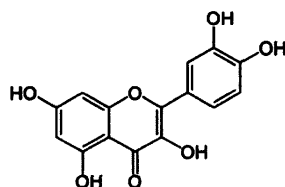
Флавоноиды представляют крупнейший класс растительных полифенолов. С химической точки зрения, флавоноиды представляют собой гидроксипроизводные флавона (собственно флавоноиды), 2,3-дигидрофлавона (флаваноны), изофлавона (изофлавоноиды), 4-фенилкумарина (неофлавоноиды), флавоны с восстановленной карбонильной группой (флаванолы). Авторами настоящего изобретения неожиданно обнаружена активность в лечении и/или профилактике воспалительных заболеваний тканей пародонта (гингивита, пародонтоза, пародонтита), а также воспалительных заболеваний полости рта (стоматит) определенных флавоноидов - мирицетина и кверцетина или их смеси - в сочетании с остальными компонентами инновационной комбинации.

Мирицетин (3,5,7-тригидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)хромен-4-он) является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 529-44-2. Мирицетин может представлять собой мирицетин-3-галактозид - коммерчески доступный продукт в виде субстанции с регистрационным номером CAS 15648-86-9. Мирицетин имеет следующую структуру:



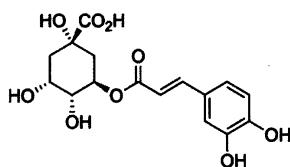
мирицетин

Кверцетин (3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)хромен-4-он) является коммерчески доступным продуктом, например, в виде субстанции с регистрационным номером CAS 117-39-5. Кверцетин может представлять собой мирицетин-3-галактозид - коммерчески доступный продукт в виде субстанции с регистрационным номером CAS 482-36-0. Кверцетин имеет следующую структуру:



кверцетин

Хлорогеновая кислота ((1S,3R,4R,5R)-3-((2E)-3-(3,4-дигидроксифенил)проп-2-еноил[окси]-1,4,5-тригидроксициклогексанкарбоновая кислота) представляет собой сложный эфир кофейной и хинной кислот. В биологически активном комплексе по изобретению может быть использован коммерчески доступный продукт в виде субстанции с регистрационным номером CAS 327-97-9. Хлорогеновая кислота в биологически активном комплексе по изобретению имеет следующую структуру:



хлорогеновая кислота

Установлено, что биологически активные вещества (БАВ), содержащиеся в компонентах заявленной композиции, неожиданно проявляют выраженное синергетическое действие при ингибировании фаз острого и хронического воспаления для стимуляции клеточного метаболизма и обновления после оксидативного стресса десен и слизистой оболочки полости рта в целом, что подтверждается включенными в настоящее описание экспериментальными данными.

Вначале БАВ необходимо проникнуть в зубодесневое соединение и остановить рост патогенных микроорганизмов. Высокоэффективный фермент из группы сериновых протеаз разрушает белковый налет пленок, образуемый бактериями, что позволяет значительно повысить эффективность действия следующих компонентов благодаря лучшему их проникновению в зону воспаления и жизнедеятельности бактерий. Разрушение биопленок бактерий способствует снижению роста микроорганизмов и дальнейшему образованию биопленок в зубодесневом кармане, что дополнительно ограничивает зону воспаления. Активированный фермент иммунной защиты лизоцим дополнительно к протеазам разрушает бактериальные колонии, обеспечивая доступ для следующих компонентов и их эффективного действия.

Далее необходимо создать нейтральный pH в зоне размножения бактерий для прекращения разрушения эмали и прогрессирования воспаления слизистой оболочки рта. L-аргинин является природной аминокислотой и естественным фактором защиты, поскольку нарушает рост кариесогенных бактерий *S. mutans* и *S. sobrinus*, снижает синтез защитной биопленки из декстрана и белковых соединений на зубной эмали и слизистой оболочке и разрушает уже сформированную стабильную пленку. Основным эффектом L-аргинина заключается в создании слабощелочной среды в ротовой полости благодаря аргинин дезаминазе бактерий, превращающей аргинин в ионы аммония со слабощелочным pH, что нейтрализует деструктивное действие кислот из бактерий.

Для прекращения разрушения десны и уменьшения зоны воспаления необходимо остановить оксидативный стресс. Флавоноиды, представленные мирицетином или кверцетином, в комбинации с хлорогеновой кислотой быстро растворяются в слюне и глубоко проникают в воспаленные участки десен, оказывая антиоксидантный эффект за счет стабилизации активных форм кислорода (АФК): супероксидного анион-радикала O_2^- и гидроксидного радикала OH. Уменьшение количества АФК приводит к прекращению перекисного окисления липидов, активации клеток иммунитета и разрушения сосудов местного кровотока, снижая кровоточивость, отечность десен и поступление цитокинов в общий кровоток. Совместно действуют длительно действующие флавоноиды (мирицетин, кверцетин) посредством торможения гиалуронидазы, поэтому повышается концентрация гиалуроновой кислоты во внеклеточном матриксе подслизистой оболочки ротовой полости. Молекулы гиалуроновой кислоты снижают динамическую нагрузку на волокна коллагена и эластина, поэтому они быстрее восстанавливаются, увеличивая эластичность капилляров сосудов и снижая их проницаемость. Прекращение деградации молекул гиалуроновой кислоты и внеклеточного матрикса позволяет клеткам слизистой оболочки быстрее восстанавливаться после воспалительных заболеваний тканей пародонта (гингивита, пародонтоза, пародонтита), а также воспалительных заболеваний полости рта (стоматит).

Примеры осуществления

Пример 1.

Основу зубной пасты и зубные пасты для проведения испытаний получали путем объединения ингредиентов по традиционным в данной области методикам. Основу зубной пасты (ОСН) составляют ингредиенты, указанные в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиент основы зубной пасты	Количество, мас. %
Вода очищенная	30,5
Сорбитол 70%	25
Глицерин 99.5%	7,5
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	1,4
Ксантановая смола	0,1
Двуокись кремния	10
Дикальций фосфат дигидрат	18
Ароматизатор натуральный	1
Бензиловый спирт	0,4
Коко-сульфат натрия	1,8

Получали композицию зубной пасты для сравнения, содержащую ингредиенты основы и 0,3 мас.% экстракта шишек хмеля и 0,3 мас.% экстракта коры магнолии (СРАВН). Получали композиции зубных паст по изобретению следующего состава (табл. 2).

Таблица 2

Композиция по изобретению	Ингредиент	Количество, мас. %
К1	L-аргинин	0,05
	Актинидин	0,009
	Мирицетин	0,0015
	хлорогеновая кислота	0,00015
К2	L-аргинин	0,1
	Субтилизин	0,05
	Мирицетин	0,02
	хлорогеновая кислота	0,02
К3	L-аргинин	0,1
	Бромелаин	0,5
	Кверцетин	0,02
	хлорогеновая кислота	0,003
К4	L-аргинин	0,15
	Папаин	0,21
	Кверцетин	0,034
	хлорогеновая кислота	0,015

Полученные композиции зубных паст использовали в последующих экспериментах. Пациенты были разделены на 6 групп по 8 человек в каждой. В табл. 3 раскрыто, какой именно состав зубной пасты использовала каждая группа.

Таблица 3

Группа	Композиция
1	ОСН
2	СРАВН
3	К1
4	К2
5	К3
6	К4

Пример 2.

Для определения очищающего эффекта проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 48 субъектах. Пациенты при первом визите к стоматологу под надзором использовали зубную пасту в течение 2 мин. Далее пациенты самостоятельно использовали одну и ту же зубную пасту 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 мин на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Параметром для общей оценки эффективности удаления зубного налета композицией выступал индекс гигиены (индекс Грина-Вермиллиона), определяемый врачом-стоматологом при визите пациентов визуально с использованием окрашивающих растворов (Шиллера-Писарева, фуксина, эритрозина). Индекс позволяет оценить количество зубного налета и зубного камня у пациентов.

Для определения индекса обследуют 6 зубов: 16, 11, 26, 31 - вестибулярные поверхности; 36, 46 - язычные поверхности. Существуют коды и критерии оценки зубного налета (от 0 до 3 кода), а определение над- и поддесневого зубного камня проводят с помощью стоматологического зонда. Расчет индекса складывается из значений, полученных для каждого компонента индекса с делением на количество обследованных поверхностей суммированием обоих значений.

Индекса Грина-Вермиллиона рассчитывают по формуле

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{Сумма значений налета/количество поверхностей} + \text{сумма значений камня/количество поверхностей}}{2}$$

По данным индекса гигиены Грина-Вермиллиона определяли очищающий эффект по формуле

$$\text{Эффект (\%)} = [100\% \times ((\text{ИГ}_0 - \text{ИГ}_n) / \text{ИГ}_0)],$$

где ИГ_0 - средний цифровой показатель индекса в начале исследования перед гигиенической процедурой;

ИГ_n - средний цифровой показатель индекса через n-число недель исследования на последнем осмотре.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования определяли значения индекса гигиены полости рта (индекса Грина-Вермиллиона). Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Композиция	Индекс Грина-Вермиллиона	
	До применения	Спустя 4 недели применения
ОСН	3,65±0,13	1,90±0,12
СРАВН	3,64±0,11	1,68±0,09
К1	3,62±0,11	1,32±0,08
К2	3,61±0,15	1,33±0,07
К3	3,60±0,11	1,33±0,08
К4	3,61±0,12	1,32±0,09

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве К1-К4 как над ОСН, так и над СРАВН.

Пример 3.

Для определения эффекта в снижении воспаления проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 48 субъектах. Пациенты при первом визите к стоматологу под надзором использовали зубную пасту в течение 2 мин. Далее пациенты самостоятельно использовали одну и ту же зубную пасту 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 мин на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Эффективность композиций оценивалась с помощью индекса РМА. Поскольку гингивит и эрозивные процессы являются воспалительными заболеваниями десен, зубодесневого соединения и слизистой оболочки ротовой полости, то уменьшение воспаления будет способствовать снижению выраженности болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента в целом.

Параметром для оценки противовоспалительного действия композиции выступал индекс РМА, определяемый врачом-стоматологом при контрольных стоматологических осмотрах пациентов. На основании полученных результатов индексов РМА определяли противовоспалительную эффективность, которая свидетельствовала о характере изменения воспалительного процесса в пародонте и слизистой оболочке вокруг.

Для определения индекса РМА использовался раствор Шиллера-Писарева, наносимый с помощью ватного шарика на поверхность десен и слизистой оболочки рта. Определение наличия воспаления зависит от окраски различной интенсивности. Оценка индекса РМА проводится по кодам и критериям (от 0 до 3 степени).

Индекс РМА рассчитывают по формуле

$$\text{РМА} = \text{сумма баллов} / 3 \times \text{число чубов} \times 100\%$$

В норме индекс РМА равен 0. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность воспалительного процесса.

Противовоспалительную эффективность определяли по формуле

$$\text{Противовоспалительная эффективность (\%)} = [100\% \times (\text{РМА}_0 - \text{РМА}_n)] / \text{РМА}_0,$$

где РМА_0 - средний цифровой показатель индекса перед началом исследования;

РМА_n - средний цифровой показатель индекса через n-число недель исследования на последнем осмотре.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования определяли значения индекса РМА. Данные представлены в табл. 5.

Таблица 5

Композиция	Индекс РМА	
	До применения	Спустя 4 недели применения
ОСН	30,05±0,35	25,15±0,28
СРАВН	30,01±0,30	10,55±0,22
К1	30,40±0,22	7,50±0,13
К2	30,21±0,28	7,60±0,22
К3	29,91±0,21	7,61±0,18
К4	29,77±0,26	7,62±0,15

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве К1-К4 как над ОСН, так и над СРАВН.

Пример 4.

Для определения эффективности в снижении кровоточивости проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 48 субъектах. Пациенты при первом визите к стоматологу под надзором использовали зубную пасту в течение 2 мин. Далее пациенты самостоятельно использовали одну и ту же зубную пасту 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 мин на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Эффективность композиций оценивалась с помощью индекса кровоточивости SBI по Muhlemann и Son. Поскольку воспалительные заболевания тканей пародонта (такие как гингивит, пародонтит, стоматит) и эрозивные проявления слизистой оболочки ротовой полости являются воспалительными заболеваниями с видимой кровоточивостью, то снижение кровоточивости будет способствовать прекращению

воспаления и улучшению качества жизни пациента в целом.

Параметром для оценки кровоостанавливающего и в целом противовоспалительного действия композиции выступал индекс кровоточивости десен SBI по Muhlemann и Son, определяемый врачом-стоматологом при визите пациентов. На основании полученных результатов индекса кровоточивости определяли кровоостанавливающую эффективность, которая прямо свидетельствовала о характере изменения воспалительного процесса в слизистой оболочке и пародонте.

Кровоостанавливающую эффективность определяли по формуле

$$\text{Кровоостанавливающая эффективность (\%)} = [100\% \times (\text{ИК}_0 - \text{ИК}_n)] / \text{ИК}_0,$$

где ИК_0 - средний цифровой показатель индекса перед началом исследования;

ИК_n - средний цифровой показатель индекса через n-число недель исследования на последнем осмотре.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования определяли значения индекса РМА. Данные представлены в табл. 6.

Таблица 6

Композиция	Индекс SBI	
	До применения	Спустя 4 недели применения
ОСН	11,55±0,12	5,55±0,11
СРАВН	11,54±0,11	3,36±0,12
К1	10,95±0,15	2,11±0,11
К2	10,87±0,13	2,12±0,14
К3	10,77±0,11	2,13±0,11
К4	10,60±0,12	2,11±0,10

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве К1-К4 как над ОСН, так и над СРАВН.

Пример 5.

Для определения эффективности в снижении чувствительности на различные раздражители проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 48 субъектах. Пациенты при первом визите к стоматологу под надзором использовали зубную пасту в течение 2 мин. Далее пациенты самостоятельно использовали одну и ту же зубную пасту 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 мин на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Эффективность композиций оценивалась с помощью индекса интенсивности гиперестезии зубов (по Шториной). Поскольку гингивит и воспалительные заболевания слизистой способствуют повышению болевой чувствительности на различные раздражители (температурные, химические, тактильные), то снижение чувствительности десен и слизистой будет способствовать улучшению течения воспалительных заболеваний полости рта и качества жизни пациента в целом.

Параметром для десенситивного действия композиции выступал индекс интенсивности гиперестезии зубов, определяемый врачом-стоматологом при визите пациентов. Оценка чувствительности зубов была проведена по индексу Шториной (ИИГЗ).

Индекс интенсивности гиперестезии зубов (ИИГЗ) рассчитывают по формуле

$$\text{ИИГЗ} = \text{Сумма значений индекса каждого зуба} / \text{число зубов с повышенной чувствительностью}$$

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования определяли значения индекса РМА. Данные представлены в табл. 7.

Таблица 7

Композиция	Индекс ИИГЗ	
	До применения	Спустя 4 недели применения
ОСН	1,82±0,25	1,75±0,14
СРАВН	1,80±0,21	0,65±0,13
К1	1,70±0,20	0,35±0,07
К2	1,80±0,21	0,31±0,09
К3	1,79±0,21	0,33±0,10
К4	1,81±0,22	0,33±0,08

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве К1-К4 как над ОСН, так и над СРАВН.

Пример 6.

Для определения дезодорирующего действия проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 48 субъектах. Пациенты при первом визите к стоматологу под надзором использовали зубную пасту в течение 2 мин. Далее пациенты самостоятельно использовали одну и ту же зубную пасту 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 мин на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Оценивалось дезодорирующее действие композиции с визуальной аналоговой шкале. Размножение патогенных микроорганизмов способствует секреции продуктов жизнедеятельности, имеющих специфический запах, поэтому предотвращение чрезмерного размножения бактерий будет способствовать снижению запаха в ротовой полости и улучшению качества жизни человека в социальном аспекте.

Параметром для дезодорирующего действия композиции выступал балл интенсивности запаха изо рта, определяемый врачом-стоматологом при визите пациентов. Оценка врачом-исследователем производилась на 1 визите до и после применения продукта, а также через 14 и 28 дней использования по неградуированной десятиметровой визуальной аналоговой шкале. Левый край соответствовал нулевому значению, правый - 10. Врач-стоматолог оценивал запах изо рта пациента на расстоянии 20 см и ставил отметку на шкале. Далее путем приложения линейки к шкале, оценки количества сантиметров от левого края и округления до целых значений оценивался балл интенсивности запаха изо рта.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования определяли значения индекса РМА. Данные представлены в табл. 8.

Таблица 8

Композиция	Балл интенсивности запаха изо рта	
	До применения	Спустя 4 недели применения
ОСН	1,91±0,44	1,11±0,13
СРАВН	1,97±0,43	0,69±0,14
К1	2,25±0,51	0,41±0,11
К2	2,15±0,52	0,42±0,10
К3	2,11±0,51	0,43±0,13
К4	2,15±0,48	0,41±0,13

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве К1-К4 как над ОСН, так и над СРАВН.

Таким образом, применение в средствах для ухода за зубами и/или полостью рта биологически активного комплекса по изобретению предоставляет ряд неожиданных преимуществ, позволит расширить арсенал средств для профилактики и/или лечения гингивита и эффективно предотвращает или борется с заболеванием.

Пример 7.

Для определения эффекта в снижении воспаления проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 48 субъектах. Пациенты при первом визите к стома-

тологу под надзором использовали зубную пасту в течение 2 мин. Далее пациенты самостоятельно использовали одну и ту же зубную пасту 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 мин на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Эффективность композиций оценивалась с помощью индекса РМА. Поскольку гингивит и эрозивные процессы являются воспалительными заболеваниями десен, зубодесневого соединения и слизистой оболочки ротовой полости, то уменьшение воспаления будет способствовать снижению выраженности болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента в целом.

Параметром для оценки противовоспалительного действия композиции выступал индекс РМА, определяемый врачом-стоматологом при контрольных стоматологических осмотрах пациентов. На основании полученных результатов индексов РМА определяли противовоспалительную эффективность, которая свидетельствовала о характере изменения воспалительного процесса в пародонте и слизистой оболочке вокруг.

Для определения индекса РМА использовался раствор Шиллера-Писарева, наносимый с помощью ватного шарика на поверхность десен и слизистой оболочки рта. Определение наличия воспаления зависит от окраски различной интенсивности. Оценка индекса РМА проводится по кодам и критериям (от 0 до 3 степени).

Индекс РМА рассчитывают по формуле

$$\text{РМА} = \text{сумма баллов} / 3 \times \text{число зубов} \times 100\%$$

В норме индекс РМА равен 0. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность воспалительного процесса.

Противовоспалительную эффективность определяли по формуле

$$\text{Противовоспалительная эффективность (\%)} = [100\% \times (\text{РМА}_0 - \text{РМА}_n)] / \text{РМА}_0,$$

где РМА_0 - средний цифровой показатель индекса перед началом исследования;

РМА_n - средний цифровой показатель индекса через n-число недель исследования на последнем осмотре.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования определяли значения индекса РМА. Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Композиция	Индекс РМА	
	До применения	Спустя 4 недели применения
ОСН	30,05±0,35	25,15±0,28
СРАВН	30,01±0,30	14,55±0,22
К1	30,40±0,22	7,50±0,13
К2	30,21±0,28	7,60±0,22
К3	29,91±0,21	7,61±0,18
К4	29,77±0,26	7,62±0,15

Пример 8.

В экспериментальных группах пациенты использовали заявленный комплекс из L-аргинина, протеазы, флавоноида и хлорогеновой кислоты в составе ополаскивателя, и оценивалась эффективность композиций с помощью индекса РМА. Поскольку гингивит и эрозивные процессы являются воспалительными заболеваниями десен, зубодесневого соединения и слизистой оболочки ротовой полости, то уменьшение воспаления будет способствовать снижению выраженности болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента в целом.

В качестве базы для включения компонентов применялся ополаскиватель для полости рта с составом, приведенным в табл. 10. В качестве контрольного образца использовалась база ополаскивателя без заявляемого комплекса.

Таблица 10

Состав базы ополаскивателя

№ п/п	Компоненты
1	Вода очищенная
2	Сорбитол 70%
3	Коко-сульфат натрия или лауроилсаркозинат натрия
4	Сухой экстракт Стевии
5	Лимонная кислота
6	Консервант Euxul
7	Бензиловый спирт
8	Ароматизатор натуральный

Для определения противовоспалительного эффекта ополаскивателя, содержащего заявляемый комплекс, проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 40 субъектах. Для оценки эффекта ополаскивателя одна группа пациентов использовала ополаскиватель-контроль без заявляемого комплекса, а другая группа - ополаскиватель с заявляемым комплексом. Пациенты первой и второй групп в течение 1 визита использовали ополаскиватель в течение 30 с, до измерения индекса РМА. Далее пациенты применяли продукт 2 раза в день в течение 2 мин, утром и вечером, на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Параметром для оценки противовоспалительного действия композиции выступал индекс РМА, определяемый врачом-стоматологом при контрольных стоматологических осмотрах пациентов. На основании полученных результатов индексов РМА определяли противовоспалительную эффективность, которая свидетельствовала о характере изменения воспалительного процесса в пародонте и слизистой оболочке вокруг. Общая положительная тенденция применения ополаскивателя с заявляемым комплексом - снижение воспаления слизистой оболочки ротовой полости и десен.

Для определения индекса РМА использовался раствор Шиллера-Писарева, наносимый с помощью ватного шарика на поверхность десен и слизистой оболочки рта. Определение наличия воспаления зависит от окраски различной интенсивности. Оценка индекса РМА проводится по кодам и критериям (от 0 до 3 степени).

Индекс РМА рассчитывают по формуле

$$\text{РМА} = \text{сумма баллов} / 3 \times \text{число зубов} \times 100\%$$

В норме индекс РМА равен 0. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность воспалительного процесса.

Противовоспалительную эффективность определяли по формуле

$$\text{Противовоспалительная эффективность (\%)} = [100\% \times (\text{РМА}_0 - \text{РМА}_n)] / \text{РМА}_0,$$

где РМА_0 - средний цифровой показатель индекса перед началом исследования;

РМА_n - средний цифровой показатель индекса через n-число недель исследования, на последнем осмотре.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования наблюдались выраженные изменения оцениваемого показателя. После использования ополаскивателя без заявляемого комплекса в течение первых 14 дней значение индекса РМА составило $5,20 \pm 0,32$, что меньше на 26,24% по сравнению с начальным показателем $7,05 \pm 0,35$. По окончании исследования значение индекса РМА составило $3,75 \pm 0,28$. Таким образом, после 4 недель использования ополаскивателя-контроля у 100% пациентов воспаление десен и слизистой оболочки рта улучшилось на 46,80%, что свидетельствует о наличии противовоспалительных свойств исследуемого ополаскивателя с заявленным комплексом.

В случае применения ополаскивателя в течение 2 визита значение индекса РМА составило $3,75 \pm 0,26$ и улучшилось на 60,11% по сравнению с начальным показателем $9,40 \pm 0,92$. По окончании исследования значение индекса составило $1,50 \pm 0,16$. Таким образом, после 4 недель использования у 100% пациентов воспаление слизистой оболочки и десен снизилось на 84,04%, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии исследуемого ополаскивателя с комплексом на основе из L-аргинина, протеазы, флавоноида и хлорогеновой кислоты (табл. 11). Ополаскиватель с комплексом

благодаря жидкой форме обладает способностью проникать в труднодоступные места воспаления, а вещества имеют более быстрое распределение из базы ополаскивателя для достижения эффекта.

Таблица 11

Значения индекса противовоспалительного действия (индекса РМА)

Продукт	Индекс РМА		
	Визит 1 до использования	Визит 2	Визит 3
Ополаскиватель без комплекса	7,05±0,35	5,20±0,32	3,75±0,28
Ополаскиватель с комплексом	9,40±0,92	3,75±0,26	1,50±0,12

Применение ополаскивателя с заявляемым комплексом привело к эффективному снижению выраженности воспаления, что свидетельствует о противовоспалительном действии при таких заболеваниях полости рта, как гингивит и пародонтит, эрозивные процессы слизистой оболочки ротовой полости. Снижение выраженности воспаления способствует уменьшению чувствительности слизистой оболочки, ее кровоточивости и улучшения качества жизни пациентов в целом.

Пример 9.

В экспериментальных группах пациенты использовали заявленный комплекс L-аргинина, протеазы, флавоноида и хлорогеновой кислоты в составе ополаскивателя, и оценивалась эффективность композиций с помощью индекса кровоточивости SBI по Muhlemann и Son. Поскольку гингивит и эрозивные проявления слизистой оболочки ротовой полости являются воспалительными заболеваниями с видимой кровоточивостью, то снижение кровоточивости будет способствовать прекращению воспаления и улучшению качества жизни пациента в целом.

В качестве базы для включения компонентов применялся ополаскиватель для полости рта с составом, приведенным в табл. 10. В качестве контрольного образца использовалась база ополаскивателя без заявляемого комплекса.

Для определения кровоостанавливающего эффекта ополаскивателя, содержащего заявляемый комплекс, проведено одноцентровое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование на 40 субъектах. Для оценки эффекта ополаскивателя одна группа пациентов использовала ополаскиватель-контроль без заявляемого комплекса, а другая группа - ополаскиватель с заявляемым комплексом. Пациенты первой и второй групп в течение 1 визита использовали ополаскиватель в течение 30 с, до измерения индекса кровоточивости SBI по Muhlemann и Son. Далее пациенты применяли продукт 2 раза в день в течение 2 мин, утром и вечером, на протяжении 4 недель с промежуточным визитом к стоматологу на 14 день исследования.

Параметром для оценки кровоостанавливающего и в целом противовоспалительного действия композиции выступал индекс кровоточивости десен SBI по Muhlemann и Son, определяемый врачом-стоматологом при контрольных стоматологических осмотрах пациентов. Общая положительная тенденция применения ополаскивателя с заявляемым комплексом - снижение кровоточивости десен и слизистой оболочки ротовой полости.

Индекс SBI измерялся до 2-минутной чистки спустя 2 и 4 недели применения исследуемого продукта. Степень кровоточивости десневой борозды и слизистой оболочки определяли через 30 с после осторожного зондирования пародонтальным зондом. В этом индексе отображены 6 степеней воспаления в зависимости от степени кровоточивости, отека слизистой и эрозии эпителия.

На основании полученных результатов индекса кровоточивости определяли кровоостанавливающую эффективность, которая прямо свидетельствовала о характере изменения воспалительного процесса в слизистой оболочке и пародонте.

Кровоостанавливающую эффективность определяли по формуле

$$\text{Кровоостанавливающая эффективность (\%)} = [100\% \times (\text{ИК}_0 - \text{ИК}_n)] / \text{ИК}_0,$$

где ИК_0 - средний цифровой показатель индекса перед началом исследования;

ИК_n - средний цифровой показатель индекса через n-число недель исследования на последнем осмотре.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные результаты обрабатывали с помощью ПО IBM SPSS Statistics 22.0 (StatSoft, Россия). Вероятность различий показателей средних в различные моменты времени определяли с использованием теста ANOVA для зависимых выборок. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты.

Через 4 недели после начала исследования наблюдались выраженные изменения оцениваемого показателя. После использования ополаскивателя без заявляемого комплекса в течение первых 14 дней значение индекса SBI составило $0,43 \pm 0,18$, что меньше на 28,34% по сравнению с начальным показателем

0,60±0,22. По окончании исследования значение индекса составило 0,30±0,12. После 4 недель использования ополаскивателя-контроля у 100% пациентов кровоточивость слизистой оболочки и десен снизилась на 50,00%, что свидетельствует об выраженных кровоостанавливающих свойствах исследуемого контрольного ополаскивателя.

В случае применения ополаскивателя с заявляемым комплексом в течение 2 визита значение индекса SBI составило 0,30±0,13 и улучшилось на 66,67% по сравнению с начальным показателем 0,90±0,35. По окончании исследования значение индекса составило 0,10±0,01. Таким образом, после 4 недель использования у 100% пациентов воспаление десен снизилось на 88,89%, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии исследуемого ополаскивателя с комплексом на основе из L-аргинина, протеазы, флавоноида и хлорогеновой кислоты (табл. 12). Ополаскиватель благодаря жидкой форме обладает способностью проникать в труднодоступные места воспаления, а вещества имеют более быстрое распределение из базы ополаскивателя для достижения эффекта.

Таблица 12

Продукт		Значения индекса кровоточивости (индекса SBI)		
		Индекс SBI		
		Визит 1	Визит 2	Визит 3
Ополаскиватель комплекса	без	0,60±0,22	0,43±0,18	0,30±0,12
Ополаскиватель с комплексом		0,90±0,35	0,30±0,13	0,10±0,01

Применение ополаскивателя с заявляемым комплексом привело к эффективному снижению кровоточивости, что свидетельствует о кровоостанавливающем действии при воспалительных заболеваниях полости рта, например, гингивите и пародонтите, эрозивных процессах слизистой оболочки рта. Поскольку композиция имеет в составе целый комплекс веществ с синергетическим противовоспалительным действием за счет стабилизации и нейтрализации АФК (супероксидного анион-радикала O₂ и гидроксидного радикала OH) при оксидативном стрессе и воспалении, то при длительном применении снижалась степень воспаления полости рта.

Таким образом, заявленный комплекс биологически активных веществ подавляет окислительный стресс и воспаление любой выраженности, предотвращает разрушение белков внеклеточного матрикса (коллагена и эластина), уменьшает количество клеток иммунной системы и выделение из них провоспалительных факторов, а также дополнительно стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов-интерлейкинов и в последующем естественное клеточное обновление. В ходе исследований было обнаружено и подтверждено, что компоненты обладают антиоксидантным, противовоспалительным и антибактериальными эффектами, усиливая действие друг друга для уменьшения воспаления слизистой оболочки десен и ротовой полости.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Биологически активный комплекс для ухода за зубами и/или полостью рта, состоящий из

- а) L-аргинина;
- б) бромелаина;
- в) флавоноида, выбранного из мирицетина и кверцетина или их смеси;
- г) хлорогеновой кислоты,

где массовое соотношение компонентов а):б):в):г) составляет (0,15):(0,01):(0,00015):(0,0015) соответственно.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2