

Разработка состава комбинированных карандашей лекарственных для лечения стоматологических заболеваний

И. В. Алексеева¹✉, Т. Е. Рюмина¹, В. В. Новикова¹, А. Л. Голованенко¹,
Ю. М. Коцур², Л. В. Шигарова²

¹ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Алексеева Ирина Владимировна. E-mail: irina2473@mail.ru

ORCID: И. В. Алексеева – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Т. Е. Рюмина – <https://orcid.org/0000-0002-7084-5602>; В. В. Новикова – <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>; А. Л. Голованенко – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Л. В. Шигарова – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>.

Статья поступила: 07.06.2022

Статья принята в печать: 17.08.2022

Статья опубликована: 25.08.2022

Резюме

Введение. Профилактика и лечение заболеваний пародонта остается одной из актуальных проблем современной медицины. По данным ВОЗ распространенность стоматологических заболеваний среди взрослого населения составляет 90–95 %, среди подростков – 80–83 %. От состояния полости рта во многом зависит здоровье организма в целом. Важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает и удобство применения, и целенаправленное использование действия содержащегося в ней фармакологически активного препарата. Карандаши лекарственные как лекарственная форма на фармацевтическом рынке представлена очень ограниченно, поэтому их разработка является актуальной. В качестве местноанестезирующего компонента в состав карандашей включен анилокаин в концентрации 5 %, антимикробное действие обеспечивается введением в состав метронидазола в концентрации 1 % с целью профилактики возникновения инфекции.

Цель. Обоснование состава и технологии карандаша лекарственного для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

Материалы и методы. Для исследования использовали карандаши лекарственные с активной фармацевтической субстанцией – анилокаином (ФС 42-2846-97, ООО «Пермская химическая компания», г. Пермь, срок хранения 5 лет), метронидазол (ФС 42-0257-07, АО «Медисорб», г. Пермь, срок хранения 3 года); основообразующие компоненты – ПЭО-400 (ФС 42-1242-96, ООО «Нефтегазхимкомплект», г. Москва, срок хранения 3 года), ПЭО-1500 (ФС 42-1885-96, ООО «Нефтегазхимкомплект», г. Москва, срок хранения 3 года), ПЭО-4000 (ФС 42-3337-96, ООО «Нефтегазхимкомплект», г. Москва, срок хранения 3 года); вспомогательные вещества – вода очищенная (ФС.2.2.0020.18), полученная на установке обратного осмоса УВОИ-«МФ» 1812С6 (АО «НПК Медиана-Фильтр», Россия). В ходе исследований использовались технологические, структурно-механические и биофармацевтические методы.

Результаты и обсуждение. На основании технологических, структурно-механических и биофармацевтических исследований впервые предложен и обоснован состав карандашей лекарственных, обладающих анестезирующим, противовоспалительным и антимикробным действием для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта. Биофармацевтическая доступность карандашей лекарственных определена кондуктометрическим методом.

Заключение. Проведенный комплекс исследований позволит расширить ассортимент отечественных лекарственных средств для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

Ключевые слова: пародонт, воспалительные заболевания полости рта, анилокаин, метронидазол, карандаш лекарственный

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в исследовательской работе, обобщении научной литературы, обсуждении и написании текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Алексеева И. В., Рюмина Т. Е., Новикова В. В., Голованенко А. Л., Коцур Ю. М., Шигарова Л. В. Разработка состава комбинированных карандашей лекарственных для лечения стоматологических заболеваний. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):130–135. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-130-135>

Development of the Composition of Combined Medicinal Pencils for the Treatment of Dental Diseases

Irina V. Alekseeva¹✉, Tatyana E. Ryumina¹, Valentina V. Novikova¹, Anna L. Golovanenko¹,
Yulia M. Kotsur², Larisa V. Shigarova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

✉ Corresponding author: Irina V. Alekseeva. E-mail: irina2473@mail.ru

© Алексеева И. В., Рюмина Т. Е., Новикова В. В., Голованенко А. Л., Коцур Ю. М., Шигарова Л. В., 2022

© Alekseeva I. V., Ryumina T. E., Novikova V. V., Golovanenko A. L., Kotsur Yu. M., Shigarova L. V., 2022

ORCID: Irina V. Alekseeva – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Tatyana E. Ryumina – <https://orcid.org/0000-0002-7084-5602>;
Valentina V. Novikova – <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>; Anna L. Golovanenko – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>;
Yulia M. Kotsur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Larisa V. Shigarova – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>.

Received: 07.06.2022 **Revised:** 17.08.2022 **Published:** 25.08.2022

Abstract

Introduction. Prevention and treatment of periodontal diseases remains one of the urgent problems of modern medicine. According to WHO, the prevalence of dental diseases among adults is 90–95 %, among adolescents – 80–83 %. The health of the body as a whole largely depends on the state of the oral cavity. It is important for the effective treatment of diseases to have a properly selected dosage form, which provides both convenience of use and purposeful use of the action of the pharmacologically active drug contained in it. Medicinal pencils as a dosage form are very limited on the pharmaceutical market, so their development is relevant. As a local anesthetic component, anilocaine is included in the composition of pencils at a concentration of 5 %, antimicrobial action is provided by the introduction of metronidazole in a concentration of 1 % in order to prevent the occurrence of infection.

Aim. Substantiation of the composition and technology of the medicinal pencil for the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity.

Materials and methods. For the study, we used medicinal pencils with an active pharmaceutical substance – anilocaine (FS 42-2846-97, LLC "Perm Chemical Company", Perm, shelf life of 5 years), metronidazole (FS 42-0257-07, JSC "Medisorb", Perm, shelf life of 3 years); basic components – PEO-400 (FS 42-1242-96, LLC "Neftegazkhimkomplekt", Moscow, shelf life of 3 years), PEO-1500 (FS 42-1885-96, LLC "Neftegazkhimkomplekt", Moscow, shelf life of 3 years), PEO-4000 (FS 42-3337-96, LLC "Neftegazkhimkomplekt", Moscow, shelf life of 3 years), second ingredient – purified water (FS.2.2.0020.18), the UVOI-"MF" 1812S6 obtained at the reverse osmosis plant (JSC "NPK Median-Filter", Russia). In the course of the research, technological, structural-mechanical and biopharmaceutical methods were used.

Results and discussion. Based on technological, structural-mechanical and biopharmaceutical studies, the composition of medicinal pencils with anesthetic, anti-inflammatory and antimicrobial effects for the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity is proposed and justified for the first time. Biopharmaceutical availability of medicinal pencils is determined by the conductometric method.

Conclusion. The conducted complex of studies will expand the range of domestic medicines for the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity.

Keywords: periodontitis, inflammatory diseases of the oral cavity, anylocaine, metronidazole, medicinal pencil

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors equally participated in research work, generalization of scientific literature, discussion and writing of the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Alekseeva I. V., Ryumina T. E., Novikova V. V., Golovanenko A. L., Kotsur Yu. M., Shigarova L. V. Development of the composition of combined medicinal pencils for the treatment of dental diseases. *Drug development & registration*. 2022;11(3):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-130-135>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач фармацевтической промышленности в настоящее время является все-стороннее и полное удовлетворение потребностей населения в лекарственных средствах (ЛС) отечественного производства, что определяет необходимость расширения исследований по изысканию новых препаратов, обладающих широким спектром фармакологического действия и минимальной токсичностью.

В последние десятилетия во всем мире прослеживается тенденция роста заболеваний пародонта, поэтому вопросы профилактики составляют основной раздел стоматологии¹ [1–5, 15–23].

Важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарствен-

ная форма (ЛФ), которая обеспечивает и удобство применения, и целенаправленное использование действия содержащегося в ней фармакологически активного препарата. В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает широкий ассортимент лекарственных форм для терапии заболеваний слизистой оболочки полости рта, но отсутствует комбинированное средство, в котором противовоспалительное действие сочетается с высокой местноанестезирующей активностью [6].

Карандаши лекарственные как ЛФ на фармацевтическом рынке представлена очень ограниченно, поэтому их разработка является довольно актуальной [7–8].

В качестве местноанестезирующего компонента в состав карандаша лекарственного включен анилокаин – высокоэффективный отечественный местный анестетик, синтез которого осуществлен в Пермской государственной фармацевтической академии [19]. По сравнению с имеющимися анестетиками анило-

¹ Introduction to hypersensitivity and inflammatory skin disorders. *MSD MANUAL Consumer Version*. Available at: <https://www.msdmanuals.com>. Accessed 12.09.2021.

каиин имеет ряд значительных преимуществ: выраженное анестезирующее действие, а также противовоспалительную и умеренную антимикробную активность. Препарат относительно малотоксичен и имеет достаточную широту терапевтического действия. Такое сочетание комплекса проявляемых фармакологических свойств наиболее ценно для разработки на его основе лекарственных форм, применение которых позволяет снизить уровень аллергических реакций, пролонгировать лечебный эффект и увеличить скорость всасывания лекарственного средства.

Цель исследования: обоснование состава и технологии карандаша лекарственного для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Активная фармацевтическая субстанция (АФС) – анилокаиин (ФС 42-2846-97, ООО «Пермская химическая компания», г. Пермь, срок хранения 5 лет), метронидазол (ФС 42-0257-07, АО «Медисорб», г. Пермь, срок хранения 3 года); основообразующие компоненты – ПЭО-400 (ФС 42-1242-96, ООО «Нефтегазхимкомплект», г. Москва, срок хранения 3 года), ПЭО-1500 (ФС 42-1885-96, ООО «Нефтегазхимкомплект», г. Москва, срок хранения 3 года), ПЭО-4000 (ФС 42-3337-96, ООО «Нефтегазхимкомплект», г. Москва, срок хранения 3 года); вспомогательные вещества – вода очищенная (ФС.2.2.0020.18).

Оборудование: аналитические весы HR-150AG (AND, Корея); кондуктометр марки АНИОН 4100 (ООО НПП «Инфраспек-Аналит», Россия), преобразователь ионометрический И-500 № 2549 (НПКФ «Акви-лон», Россия), термометр лабораторный стеклянный ТЛС-5, 0–100 °С, № 00364.

Методы

Органолептический контроль заключается в проверке внешнего вида, цвета, запаха и однородности. Однородность оценивали визуально по продольному срезу карандаша.

Кроющую способность определяли визуально, для чего наносили карандашом полосу площадью 2 см² на лист фильтровальной бумаги трижды на одно и то же место. Покрытие (нанесенный слой) просматривали на однородность, отсутствие крошек и неровностей, взвешивали на аналитических весах. Стирание имитировали путем накладывания на подложку фильтровальной бумаги и прокатывания по ней груза массой 500 г.

Процент нанесения (стойкость) рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{m - m_2}{m - m_1} \cdot 100 \%,$$

где m – начальная масса подложки с нанесенным слоем, г; m_1 , m_2 – соответственно масса подложки без покрытия и с нанесенным покрытием после стирания, г [8].

Для определения *намазываемости* образцы карандашей по 1,0 г помещали на стеклянные пластинки 10 × 10, накрывали вторыми стеклянными пластинками, предварительно измерив диаметр карандашей. После этого на все стеклянные пластинки с карандашами помещали груз – гири 1 кг. Карандаши под действием тяжести груза расходились, образуя пятна определенного диаметра. Через 10 минут измеряли диаметр каждого карандаша. Согласно методике, чем диаметр карандаша больше, тем более мягкую консистенцию имеет карандаш и, следовательно, легче намазывается [7].

Для кинетического исследования процесса высвобождения действующих веществ применяли физико-химический метод анализа – кондуктометрический, основанный на изучении электрической проводимости проводников ионного типа: на дно цилиндра (объемом 150 см³) помещали карандаш, предварительно взвесив, добавляли 100 мл воды очищенной, опускали платиновые электроды, подключенные к кондуктометру. Уровень жидкости должен превышать верхние края электродов. В ходе эксперимента система термостатировалась. Интервал температур составлял от 293 до 333 К, что обеспечивалось использованием контактного термометра. Через определенные промежутки времени измеряли удельную электрическую проводимость (κ , См × м⁻¹). Замеры проводили с перемешиванием акцепторной фазы и без. По результатам эксперимента рассчитывали зависимость электрической проводимости от времени.

Водородный показатель определяли потенциометрическим методом согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»¹.

Противогрибковую активность определяли согласно ОФС.1.2.4.0010.15 методом диффузии в агар, модифицированным с учетом специфики ЛФ, используя в качестве тест-культуры *Candida albicans* (штамм ATCC 885-653).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной этап исследования связан с выбором оптимального состава основы карандашей лекарственных [9–12]. С целью выбора основы изучено 18 композиций. Для определения оптимальной концентрации предварительно проведена визуальная оценка композиций, в результате которой отбракована часть образцов, ввиду отсутствия возможности формирования, невозможности извлечения форм без

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 28.10.2021.

деформации, возникновения трещин и воздушных полостей.

Окончательный выбор основы проводили на основании изучения структурно-механических свойств (кроющей способности и намазываемости), которые тесно связаны с интенсивностью высвобождения и всасывания ЛС [7]. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты определения намазываемости и кроющей способности

Table 1. Results of determining the spreadability and covering ability

№ состава № composition	Намазываемость, диаметр карандаша, мм Spreadability, pencil diameter, mm		Кроющая способность, % нанесения Covering ability, % of application
	начальный primary	после воздействия груза after exposure to the cargo	
1	9	38	21,64
2	9	21	20,52
3	10	19	14,34
4	10	40	12,5
5	8	22	17,23
6	8	33	18,11
7	9	19	17,2

На основании полученных результатов определения внешнего вида, намазываемости и кроющей способности выбраны лидеры – образцы на основе комбинаций полиэтиленоксидов (ПЭО), так они имели большее значение кроющей способности и более мягкую, эластичную консистенцию [20, 23].

При разработке состава и технологии карандашей с анилокаином учитывали общие требования, которые предъявляют клиницисты к анестезирующим ЛС: быстрота наступления, глубина и продолжительность анестезии, полное отсутствие или малая токсичность, безболезненность при нанесении, стабильность при хранении. Выбирая концентрацию анестетика мы ориентировались на ранее проведенные исследования [13], которые показали, что для обеспечения анестезирующего эффекта в стоматологии достаточной является концентрация 5 %.

Также в состав карандаша лекарственного целесообразно введение компонента, обладающего противогрибковым действием – метронидазола [21]. Согласно, литературным данным, возможно его применение в концентрациях 0,75 % и 1 % Эти концентрации выбраны для исследования в отношении тест-культуры *Candida albicans* [22]. Результаты исследований показали, что наибольшую противогрибковую активность метронидазол проявляет в концентрации 1 % [6, 14].

Следующий этап работы посвящен биофармацевтическим исследованиям. Кинетические исследования высвобождения действующих веществ, проводимые кондуктометрическим методом, показали, что

при равных условиях проведения эксперимента значение удельной электропроводимости возрастает, то есть увеличивается количество высвобождаемых ионов в воду. По данным кинетических исследований определены порядок реакции и константы скорости растворения. В нашем случае наблюдалась линейная зависимость в координатах $\ln(\kappa_{\max} - \kappa_t) = f(t)$, что соответствует реакции первого порядка (рисунок 1).

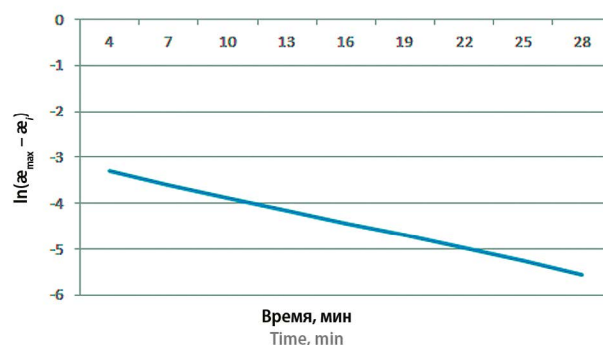


Рисунок 1. Зависимость $\ln(\kappa_{\max} - \kappa_t)$ от времени

Figure 1. The dependence of $\ln(\kappa_{\max} - \kappa_t)$ on time

Таким образом, по результатам изучения органолептических свойств, структурно-механических, биофармацевтических, микробиологических исследований при разработке оптимального состава карандашей лекарственных для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта предложен следующий состав (состав указан на 1 карандаш массой 2,5, г):

- Анилокаина 0,125.
- Метронидазола 0,005.
- ПЭО-400 0,99.
- ПЭО-1500 0,69.
- ПЭО-4000 0,69.

По внешнему виду карандаш лекарственный имеет цилиндрическую форму белого цвета.

Одним из основных факторов, обеспечивающим качество ЛФ, ее терапевтическую активность и стабильность, является рациональная технология. Карандаши лекарственные получали методом выливания в соответствии с правилами изготовления и санитарно-эпидемиологическими требованиями, исходя из свойств входящих в состав ингредиентов.

Особое внимание в разработке карандашей лекарственных представляет показатель значения pH, который относится к объективным показателям качества, но при этом дает результат субъективной характеристики в виде определённых ощущений при нанесении на слизистую оболочку полости рта. Данный показатель позволяет прогнозировать раздражающее действие ЛФ. Определение pH проводили потенциометрическим методом. В ходе эксперимента фиксировали значение pH водных растворов, которые готовили с учетом физико-химических свойств исследуемых образцов. Определяли среднее значение

ние pH из 5 результатов параллельных измерений. Результаты эксперимента представленные в таблице 2, показали, что среднее значения pH составило в пределах 5,69, что соответствует pH ротовой полости.

Таким образом, на основании технологических, структурно-механических, биофармацевтических и физико-химических исследований разработан состав и технология карандаша лекарственного для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

Таблица 2. Результаты определения pH карандашей лекарственных

Table 2. Results of determining the pH of medicinal pencils

Номер серии Serial number	Метрологические характеристики Metrological characteristics		
	$\bar{x}$	$\bar{\epsilon}_a$	$\epsilon, \%$
1	5,69	0,11	1,9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный комплекс исследований позволит расширить ассортимент отечественных лекарственных средств для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

- Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention: A Review. *International journal of health science*. 2017;11(2):72–80.
- Bruni N., Della P. C., Oliaro-Bosso S., Pessione E., Gastaldi D., Dosio F. Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*. 2018;23(10):2478. DOI: 10.3390/molecules23102478.
- Usui M., Onizuka S., Sato T., Kokabu S., Ariyoshi W., Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation: A Review. *Japanese Dental Science Review*. 2021;57:201–208. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.09.005.
- Морозова С. В., Павлюшина Е. М. Топическая терапия сочетанных воспалительных заболеваний глотки и ротовой полости. *Медицинский совет*. 2019;(8):18–27. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-8-18-27.
- Minic I., Pejic A., Popovic S. Link between periodontal inflammatory diseases and Parkinson's disease: Case report. *GSC Advanced Research and Reviews*. 2020;5(2):84–88. DOI: 10.30574/gscarr.2020.5.2.0096.
- Dighriri I., Mobarki A., Althomali N., Alqurashi K., Daghriri O., Howimel B. B., Alhamad I., Alsaadi R., Alsufyani M., Balobade M., Altermani R., Alatawi B., Sharoufna W., Almuntashiri T., Almushawwah S. Detect drug interactions with metronidazole. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(47):597–604. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i47A33049.
- Алешникова К. Ю., Джавахян М. А. Технологические аспекты разработки карандашей лекарственных с эвкалиптом. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(3):37–41. DOI: 10.29296/25877313-2019-03-06.
- Алешникова К. Ю., Дул В. Н., Джавахян М. А., Семкина О. А. Разработка и стандартизация карандашей лекарственных с эвкалиптом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):99–106. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106.
- Загорюлько Е. Ю., Теслев А. А. Гели для приема внутрь. Часть 1. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):42–48.

- Kothale D., Verma U., Dewangan N., Jana P., Jain A., Jain D. Alginate as promising natural polymer for pharmaceutical, food, and biomedical applications. *Current Drug Delivery*. 2020;17(9):755–775. DOI: 10.2174/1567201817666200810110226.
- Rastogi P., Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication*. 2019;11(4):042001. DOI: 10.1088/1758-5090/ab331e.
- Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):627–34. DOI: 10.1007/s11094-015-1342-5.
- Алексеева И. В. Комплексные исследования с целью создания лекарственных форм для лечения раневых и воспалительных процессов на основе местноанестезирующего средства: Дисс. ... д-р фарм. наук. Пермь; 2009. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/kompleksnye-issledovaniya-s-tselyu-sozdaniya-lekarstvennykh-form-dlya-lecheniya-ranevykh-i-v-sсылка активна на 12.09.2021>.
- Казеко Л. А. Противомикробная терапия при заболеваниях пародонта. *Современная стоматология*. 2016;2:14–18.
- Popova N. V., Arsenina O. I., Gavrilova M. V., Glukhova N. V. Objective and subjective assessment of the quality and effectiveness of orthodontic treatment. *Stomatologiya*. 2021;100(5):82–87. DOI: 10.17116/stomat202110005182.
- Eroshenko R. E., Stafeyev A. A. Analysis of the prevalence of dental diseases requiring prosthodontic treatment among the rural population of the Omsk region. *Stomatologiya*. 2018;97(1):9–15. DOI: 10.17116/stomat20189719-15.
- Vislobokova E. V., Kiselnikova L. P., Lezhnev D. A., Murtazaev S. S. Periodontal status evaluation in adolescents with hereditary rickets-like diseases. *Stomatologiya*. 2021;100(6):63–69. DOI: 10.17116/stomat202110006163.
- Balmasova I. P., Tsarev V. N., Yushchuk E. N., Dorovskikh A. S., Malova E. S., Karakov K. G., Elbekyan K. S., Arutyunov S. D. Periodontal diseases and atherosclerosis: Microecological, metabolic and immunological mechanisms of interconnection. *Immunologiya*. 2021;41(4):370–380. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-4-370-380.
- Alekseeva I. V., Ruymina T. E. Biopharmaceutical aspects of creating dental gel anylocaine. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2019;11(5):46–52.
- Binguyan L., Xuhong Y. Rutin-loaded cellulose acetate/poly(ethylene oxide) fiber membrane fabricated by electrospinning: A bioactive material. *Materials Science and Engineering C*. 2020;109:110601. DOI:10.1016/j.msec.2019.110601.
- Wallner J., Rieder M., Schwaiger M., Pau M., Zrnc T., Zemmann W., Metzler P. Metronidazole – spectrum of activity, use and side effects. *Swiss dental journal*. 2022;132(6):433–435.
- Razina I. N., Chesnokova M. G., Nedosenko V. B. The relevance of Candida spp. in chronic periodontal disease. *Stomatologiya*. 2017;96(4):4–6. DOI: 10.17116/stomat20179644-6.
- Paradowska-Stolarz A., Wieckiewicz M., Owczarek A., Wezgowiec J. Natural polymers for the maintenance of oral health: Review of recent advances and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10337. DOI: 10.3390/ijms221910337.

REFERENCES

- Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention: A Review. *International journal of health science*. 2017;11(2):72–80.
- Bruni N., Della P. C., Oliaro-Bosso S., Pessione E., Gastaldi D., Dosio F. Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*. 2018;23(10):2478. DOI: 10.3390/molecules23102478.
- Usui M., Onizuka S., Sato T., Kokabu S., Ariyoshi W., Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation: A Review. *Japanese Dental Science Review*. 2021;57:201–208. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.09.005.
- Morozova S. V., Pavlyshina E. M. Topical therapy of combined inflammatory diseases of the pharynx and oral cavity. *Medical Council*. 2019;(8):18–27. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-8-18-27.

5. Minic I., Pejic A., Popovic S. Link between periodontal inflammatory diseases and Parkinson's disease: Case report. *GSC Advanced Research and Reviews*. 2020;5(2):84-88. DOI: 10.30574/gscarr.2020.5.2.0096.
6. Dighriri I., Mobarki A., Althomali N., Alqurashi K., Daghriri O., Howimel B. B., Alhamad I., Alsaadi R., Alsufyani M., Balobade M., Altermani R., Alatawi B., Sharoufna W., Almontashiri T., Almushawwah S. Detect drug interactions with metronidazole. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(47):597-604. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i47A33049.
7. Aleshnikova K. Yu., Javakhyan M. A. Technological aspects of the development of medicinal pencils with eucalymin. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019;22(3):37-41. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2019-03-06.
8. Aleshnikova K. Yu., Dul V. N., Dzhevakhyan M. A., Semkina O. A. Development and standardization of crayons with eucalymin. *Drug development & registration*. 2020;9(4):99-106. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106.
9. Zagorulko E. Yu., Teslev A. A. Gels For Oral Administration. Part 1. Medical products and dietary supplements (review). *Drug development & registration*. 2017;(3):42-48. (In Russ.)
10. Kothale D., Verma U., Dewangan N., Jana P., Jain A., Jain D. Alginate as promising natural polymer for pharmaceutical, food, and biomedical applications. *Current Drug Delivery*. 2020;17(9):755-775. DOI: 10.2174/1567201817666200810110226.
11. Rastogi P., Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication*. 2019;11(4):042001. DOI: 10.1088/1758-5090/ab331e.
12. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):627-34. DOI: 10.1007/s11094-015-1342-5.
13. Alekseeva I. V. Comprehensive studies to create dosage forms for the treatment of wound and inflammatory processes based on a local anesthetic [dissertation]. Perm; 2009. Available at: <https://www.dissercat.com/content/kompleksnye-issledovaniya-s-tselyu-sozdaniya-lekarstvennykh-form-dlya-lecheniya-ranevykh-i-v>. Accessed: 12.09.2021. (In Russ.)
14. Kazeko L. A. Antimicrobial therapy for periodontal diseases. *Sovremennaya stomatologiya*. 2016;2:14-18. (In Russ.)
15. Popova N. V., Arsenina O. I., Gavrilova M. V., Glukhova N. V. Objective and subjective assessment of the quality and effectiveness of orthodontic treatment. *Stomatologiya*. 2021;100(5):82-87. DOI: 10.17116/stomat202110005182.
16. Eroshenko R. E., Stafeev A. A. Analysis of the prevalence of dental diseases requiring prosthodontic treatment among the rural population of the Omsk region. *Stomatologiya*. 2018;97(1):9-15. DOI: 10.17116/stomat20189719-15.
17. Vislobokova E. V., Kiselnikova L. P., Lezhnev D. A., Murtazaev S. S. Periodontal status evaluation in adolescents with hereditary rickets-like diseases. *Stomatologiya*. 2021;100(6):63-69. DOI: 10.17116/stomat202110006163.
18. Balmasova I. P., Tsarev V. N., Yushchuk E. N., Dorovskikh A. S., Malova E. S., Karakov K. G., Elbekyan K. S., Arutyunov S. D. Periodontal diseases and atherosclerosis: Microecological, metabolic and immunological mechanisms of interconnection. *Immunologiya*. 2021;41(4):370-380. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-4-370-380.
19. Alekseeva I. V., Ruymina T. E. Biopharmaceutical aspects of creating dental gel anylocaine. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2019;11(5):46-52.
20. Binguyan L., Xuhong Y. Rutin-loaded cellulose acetate/poly(ethylene oxide) fiber membrane fabricated by electrospinning: A bioactive material. *Materials Science and Engineering C*. 2020;109:110601. DOI:10.1016/j.msec.2019.110601.
21. Wallner J., Rieder M., Schwaiger M., Pau M., Zrnc T., Zemmann W., Metzler P. Metronidazole – spectrum of activity, use and side effects. *Swiss dental journal*. 2022;132(6):433-435.
22. Razina I. N., Chesnokova M. G., Nedosenko V. B. The relevance of *Candida* spp. in chronic periodontal disease. *Stomatologiya*. 2017;96(4):4-6. DOI: 10.17116/stomat20179644-6.
23. Paradowska-Stolarz A., Wieckiewicz M., Owczarek A., Wezgowiec J. Natural polymers for the maintenance of oral health: Review of recent advances and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10337. DOI: 10.3390/ijms221910337.