



Оригинальная статья/Research article

Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберинном

А. Г. Пальвинский^{1*}, Е. О. Бахрушина¹, Ж. М. Козлова¹, А. А. Сеницына², И. И. Краснюк¹

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Институт фармации им. А. П. Нелюбина, кафедра фармацевтической технологии, 105043, Россия, г. Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21
2 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Институт фармации им. А. П. Нелюбина, кафедра фармации, 125018, Россия, г. Москва, ул. Складочная, д. 1, стр. 17

*Контактное лицо: Пальвинский Артемий Германович. E-mail: aizenlock@gmail.com

ORCID: А. Г. Пальвинский – <https://orcid.org/0000-0003-0864-7565>; Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; Ж. М. Козлова – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>; А. А. Сеницына – <https://orcid.org/0000-0001-7023-8549>; И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 09.10.2020. Статья принята в печать: 12.11.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. Одной из современных лекарственных форм с оптимальными биофармацевтическими свойствами для лечения и профилактики заболеваний полости рта является стоматологический гель. Перспективным действующим веществом с антибактериальным и противовоспалительным действием, способным образовывать устойчивые дисперсные системы с гелеобразующими компонентами, является изохинолиновый алкалоид берберин. Примечательно, что несмотря на выраженную противомикробную активность алкалоида берберина, в настоящее время на фармацевтическом рынке в обращении нет ни одной стоматологической лекарственной формы с данным компонентом, в связи с чем исследования в данном направлении представляют большой интерес.

Цель. Выбор оптимальной технологии получения стоматологического геля с берберинном для лечения заболеваний полости рта.

Материалы и методы. Берберина бисульфат (ЗАО «Вифитех», Оболенск, Московская область, РФ), полоксамеры P407 и P338 (EP, USP/N; BASF, Германия), пропиленгликоль (USP; BASF, Германия), натрия хлорид (Sigma-Aldrich, Германия, кат. № S9888), муцин типа II из желудка свиньи (Sigma-Aldrich, Германия, кат. № M2378). При разработке состава и технологии получения гелей использовали магнитную мешалку с функцией регулирования температурного режима (C-MAG HS 7 фирмы IKA, Германия). Гели готовили «горячим методом» и «холодным методом».

Результаты и обсуждение. Изготовление геля «горячим методом» обеспечило получение однородной лекарственной формы. Полученная величина pH укладывается в диапазон оптимальных значений. Измерение удельной силы отрыва модельного образца геля показало выраженные мукоадгезивные свойства, что указывает на отсутствие необходимости корректировки данного параметра путём введения дополнительных компонентов в рецептуру. Метод спектроскопии применим для анализа геля с берберинном. Установлено, что для разработки процедуры определения подлинности требуется значительное разведение стандартного образца субстанции.

Заключение. Изготовление образца лекарственной формы «горячим методом» является оптимальным, что, вероятно, связано с эффектом солюбилизации и лучшим распределением действующего вещества в основе.

Ключевые слова: берберин, полоксамеры, термореверсивные гели.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы А. Г. Пальвинский, Е. О. Бахрушина и И. И. Краснюк придумали, разработали и провели эксперимент. Авторы А. Г. Пальвинский и Е. О. Бахрушина участвовали в обработке данных. Авторы А. Г. Пальвинский, Ж. М. Козлова и А. А. Сеницына участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Благодарность. Авторы статьи благодарят за содействие в проведении эксперимента сотрудников фармацевтического предприятия ЗАО «Вифитех» (Оболенск, Московская область, РФ), а также выражают признательность компании BASF (Германия) за предоставленные образцы продукции для научного исследования.

Для цитирования: Пальвинский А. Г., Бахрушина Е. О., Козлова Ж. М., Сеницына А. А., Краснюк И. И. Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберинном. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-88-92>

Development of Thermoreversible Dental Gel with Berberine

Artemiy G. Palvinskiy^{1*}, Elena O. Bakhrushina¹, Zhanna M. Kozlova¹, Anastasiia A. Sinitsyna², Ivan I. Krasnyuk¹

1 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Institute of Pharmacy named after A. P. Neliubin, Department of Pharmaceutical Technology, 21, 5-ya Parkovaya str., Moscow, 105043, Russia
2 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Institute of Pharmacy named after A. P. Neliubin, Department of Pharmacy, 1/17, Skladochnaya str., Moscow, 125018, Russia

*Corresponding author: Artemiy G. Palvinskiy. E-mail: aizenlock@gmail.com

ORCID: Artemiy G. Palvinskiy – <https://orcid.org/0000-0003-0864-7565>; Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; Zhanna M. Kozlova – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>; Anastasiia A. Sinitsyna – <https://orcid.org/0000-0001-7023-8549>; Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 09.10.2020. Revised: 12.11.2020. Published: 24.11.2020

Abstract

Introduction. Dental gel is one of the modern dosage forms with optimal biopharmaceutical properties for the treatment and prevention of oral diseases. An isoquinoline alkaloid berberine is the promising active substance with antibacterial and anti-inflammatory effect, capable of forming stable dispersed systems with gel-forming components. It is noteworthy that, despite the pronounced antimicrobial activity of the alkaloid berberine, there is currently no dental dosage form with this component on the pharmaceutical market, and therefore research in this direction is of great interest.

© Пальвинский А. Г., Бахрушина Е. О., Козлова Ж. М., Сеницына А. А., Краснюк И. И., 2020

© Palvinskiy A. G., Bakhrushina E. O., Kozlova Zh. M., Sinitsyna A. A., Krasnyuk I. I., 2020

Aim. Selection of the optimal technology for obtaining dental gel with berberine for the treatment of oral diseases.

Materials and methods. Berberine bisulfate (manufactured by CJSC «Vifitech», Obolensk, Moscow region, RF), poloxamers P407 and P338 (EP, USP/N; BASF, Germany), propylene glycol (USP; BASF, Germany), sodium chloride (Sigma-Aldrich, Germany, Cat. No. S9888), mucin type II from a pig stomach (Sigma-Aldrich, Germany, Cat. No. M2378). In the development of the composition and technology for the preparation of gels, a magnetic stirrer with a temperature control function (C-MAG HS 7 from IKA, Germany) was used. Gels were prepared by the «hot method» and «cold method».

Results and discussion. The production of the gel by the «hot method» provided a uniform dosage form. The obtained pH value is within the range of optimal diapason. Measurement of the specific peel force of the model gel sample showed pronounced mucoadhesive properties, which indicates that there is no need to adjust this parameter by introducing additional components into the formulation. The spectroscopic method is applicable for the analysis of berberine gel. It has been found that a significant dilution of the reference substance sample is required to develop an identification procedure.

Conclusion. The production of a sample of the dosage form by the «hot method» is optimal, which is probably due to the effect of solubilization and better distribution of the active substance in the base.

Keywords: berberine, poloxamers, thermoreversible gels.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Authors Artemiy G. Palvinskiy, Elena O. Bakhrushina and Ivan I. Krasnyuk invented, designed, and ran an experiment. Authors Artemiy G. Palvinskiy and Elena O. Bakhrushina participated in data processing. Authors Artemiy G. Palvinskiy, Zhanna M. Kozlova and Anastasiia A. Sinitsyna contributed to the writing of the article. All authors participated in the discussion of the results.

Acknowledgment. The authors of the article would like to thank the employees of the pharmaceutical enterprise CJSC «Vifitech» (Obolensk, Moscow region, RF) for their assistance in conducting the experiment, and also express their gratitude to the BASF company (Germany) for providing product samples for scientific research.

For citation: Palvinskiy A. G., Bakhrushina E. O., Kozlova Zh. M., Sinitsyna A. A., Krasnyuk I. I. Development of thermoreversible dental gel with berberine. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-88-92>

ВВЕДЕНИЕ

Дистрофические и воспалительные процессы тканей пародонта являются часто встречающимися патологическими процессами в стоматологической практике, возникающие зачастую в результате жизнедеятельности бактериальной и грибковой микрофлоры [1]. Заболевания пародонта представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний, включая гингивит и периодонтит. К причинам развития заболеваний пародонта относят плохую гигиену полости рта, курение табака, прием лекарств, возраст, наследственность, реже диабет, гипертония, астма, заболевания печени [2]. Пародонтит является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний у взрослых. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, пародонтит считается всемирно распространенным заболеванием, вызывающим инвалидность, нарушения речи и снижение качества жизни [3].

Решение проблемы лечения заболеваний пародонта следует искать в подборе оптимальной схемы лечения [4], включающей в себя как необходимые хирургические манипуляции, так и вспомогательную фармакотерапию. Среди современных лекарственных форм с оптимальными биофармацевтическими свойствами одной из перспективных является стоматологический гель, в связи с чем представляет интерес для его дальнейшего изучения [5].

Одним из перспективных действующих веществ с антибактериальным и противовоспалительным эффектом, способным образовывать устойчивые дисперсные системы с гелеобразующими компонента-

ми является изохинолиновый алкалоид берберин [6]. Примечательно, что несмотря на выраженную противомикробную активность алкалоида берберина, в настоящее время на фармацевтическом рынке в обращении нет ни одной стоматологической лекарственной формы с данным компонентом, в связи с чем исследования в данном направлении представляют большой интерес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве субстанции использовали берберина бисульфат (ЗАО «Вифитех», Оболенск, Московская область, РФ).

В ходе исследования были использованы современные вспомогательные вещества: полуксаммеры P407 и P338 (EP, USP/N; BASF, Германия), пропиленгликоль (USP; BASF, Германия), натрия хлорид (Sigma-Aldrich, Германия, кат. № S9888), муцин типа II из желудка свиньи (Sigma-Aldrich, Германия, кат. № M2378).

При разработке состава и технологии получения гелей использовали магнитную мешалку с функцией регулирования температурного режима (C-MAG HS 7 фирмы IKA, Германия).

Гели готовили следующими способами:

1. Изготовление геля «горячим методом».

Навеску субстанции берберина бисульфата массой 0,03 г смешивали в стеклянном химическом стакане с 5 мл (5,2 г) пропиленгликоля, отмеренного с помощью мерного цилиндра. Во второй химический стакан отмеряли 25 мл воды очищенной, помещали на магнитную мешалку и нагревали воду до 70 °С, поддерживая постоянную температуру. В воду постепен-

но при перемешивании добавляли навеску хлорида натрия массой 0,2 г до полного растворения. К полученному раствору постепенно, избегая комкования, добавляли сухую смесь навесок полоксамеров Р407 и Р338 в количестве 4,4 г и 4,0 г соответственно до образования однородной густой гелеобразной массы. К полученной массе постепенно добавляли смесь берберина и пропиленгликоля из первого химического стакана. Полученный гель перемешивали в течение 30 минут при температуре 70 °С, затем постепенно охлаждали до комнатной температуры.

2. Изготовление геля «холодным методом».

Мерным цилиндром отмеряли 25 мл воды очищенной, растворяли навеску натрия хлорида массой 0,2 г и переливали раствор в химический стакан. Полученный раствор охлаждали до 5 °С в холодильнике. В отдельном сухом химическом стакане смешивали между собой навески полоксамеров Р407 и Р338 массой 4,4 г и 4,0 г соответственно, и постепенно добавляли их к охлаждённому раствору натрия хлорида при перемешивании. Полученную смесь помещали в холодное (5 °С) защищённое от света место на 8 часов. За указанный период времени наблюдалось полное растворение компонентов смеси. Через 8 часов после охлаждения полученный вязкий текучий раствор доводили до комнатной температуры (15–25 °С) до получения однородной структуры геля. Навеску берберина бисульфата массой 0,03 г растворяли в 5 мл (5,2 г) пропиленгликоля и вводили в гель при перемешивании.

Оценка качества геля проводилась по следующим методикам:

1. **Измерение pH (ГФ РФ XIV, ОФС 1.2.1.0004.15; иономер Eutech pH 700, Thermo Scientific, Нидерланды).** Измерение pH проводилось для водных разведений гелей (2,0 г образца растворяли в 50 мл воды очищенной) в двух повторностях.
2. **Микроскопия (ГФ РФ XIV, ОФС 1.2.1.0003.15).** Образцы гелей были поочерёдно изучены под световым микроскопом при четырёхкратном увеличении.
3. **Оценка мукоадгезивных свойств.** Испытание проводилось путём измерения величины удельной силы отрыва (F') с применением рычажного механизма, представленного модифицированными плечевыми весами. С одной стороны весов на алюминиевой проволоке фиксировалась алюминиевая пластина размером 75 × 25 мм ($S = 18,75 \text{ см}^2$), накрытая слоем спанбонда с равномерно распределённым образцом геля. Толщина слоя геля составляла приблизительно 0,2 см. Пластины опускали на стеклянный предметный столик, также накрытый слоем спанбонда с равномерно распределённым 20 % водным раствором муцина (масс/об), и соединяли пластины друг с другом. На противоположную сторону весов помещали полную стеклянную ёмкость и постепенно наполняли её песком до тех пор, пока пластина с образцом геля не отрывалась от предметного столика. В момент отрыва фиксировалась масса стеклянной ёмкости с песком.

Удельную силу отрыва рассчитывали по формуле:

$$F' = (m \times g)/S,$$

где m – масса стеклянной ёмкости с песком, кг; g – ускорение свободного падения, 9,8 Н/кг (м/с²); S – площадь алюминиевой пластины, 18,75 см².

4. **Сопоставление максимумов поглощения аналитических образцов.** Анализ проводили спектрофотометрическим методом (УФ-спектрофотометр серии UV-1800, Shimadzu, Япония).

Навески вспомогательных веществ, модельного образца геля и субстанции берберина бисульфата переносили во флаконы из стекла объёмом 50 мл каждый, добавляли воду очищенную, укупоривали резиновыми пробками, помещали на орбитальный шейкер и перемешивали в течение 40 минут при скорости 70 об/мин до растворения содержимого. Полученные растворы отбирали мерной пипеткой и поочерёдно наполняли кювету для образцов до метки. В качестве холостого раствора использовалась вода очищенная. Спектрофотометрический анализ проводился в спектральном диапазоне 190–800 нм в двух повторностях для каждого аналитического образца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке составов стоматологических гелей надлежащего качества одним из требований, предъявляемых к лекарственной форме, является выраженное свойство мукоадгезии [7]. Безусловно, соответствие геля перечисленным физико-химическим свойствам определяется составом используемой основы коллоидной системы. В качестве одних из перспективных гелеобразующих веществ были выбраны полоксамеры. Уникальным свойством гелей на основе полоксамеров является их термореверсивность (обратимое гелеобразование), проявляющееся в определённых диапазонах температур, и связанное с деагрегацией мицелл [8]. Явление обратимого гелеобразования представляет возможность получения гелей так называемыми «горячим» и «холодным» методами, что, в свою очередь, открывает новые возможности для изучения совместимости основ гелей с активными фармацевтическими субстанциями.

На основании вышеизложенного, образцы геля готовили «горячим» и «холодным» методами. Состав геля на упаковку: берберина бисульфат – 0,03 г; пропиленгликоль – 5,0 мл; натрия хлорид – 0,2 г; полоксамер Р407 – 4,4 г; полоксамер Р338 – 4,0 г; вода очищенная – 25,0 мл. Подбор компонентов геля и их количеств проводился эмпирически, основываясь на свойствах индивидуальных веществ.

Органолептически было определено, что гель, полученный «горячим» методом, умеренно липкий, не растекается и однороден, предположительно, за счёт введения в состав комбинации двух полоксамеров с разной молекулярной массой и добавления пропиленгликоля в качестве соразтворителя. Полоксамеры – поверхностно-активные вещества, в

связи с чем целесообразно включение в изучаемую рецептуру натрия хлорида, уменьшающего поверхностное натяжение растворов и предотвращающего обильное пенообразование в ходе технологического процесса.

При микроскопическом исследовании образцов в структуре геля, приготовленного «горячим методом», не наблюдались включения кристаллов берберина бисульфата по сравнению с гелем, полученным «холодным методом», что послужило критерием выбора образца для изучения мукоадгезивных свойств и дальнейшего исследования (рисунок 1).

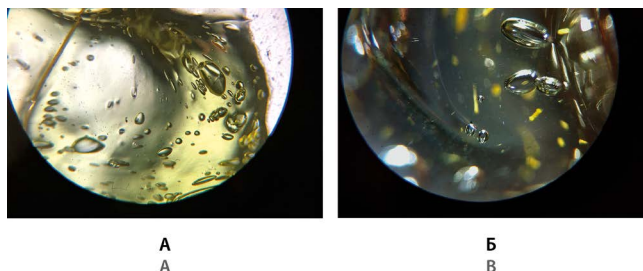


Рисунок 1. Микроскопия модельных образцов геля на основе полуксамеров

А – полученного «горячим методом»; **Б** – полученного «холодным методом»

Figure 1. Microscopy of model gel samples based on poloxamers
A – obtained by «hot method»; **B** – obtained by the «cold method»

Одним из важных критериев выбора лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях полости рта, следует рассматривать водородный показатель. По данным клинических исследований, оптимальное значение pH в полости рта у здорового человека находится в диапазоне 6,5–6,8 [9].

Значение pH водного извлечения геля, приготовленного «горячим методом», составило $6,67 \pm 0,10$.

В ходе эксперимента по оценке мукоадгезии было установлено, что масса наполненной стеклянной ёмкости с песком составила 1490 граммов. Таким образом, $F' = (1,49 \times 9,8)/18,75 = 0,78 \text{ Н/см}^2$.

В настоящее время мукоадгезия стоматологических гелей не нормируется ни одной фармакопеей в мире. Однако полученные значения массы груза и величины силы отрыва пластины от поверхности позволяют субъективно оценить мукоадгезивные свойства модельного образца как выраженные.

При изучении совместимости берберина бисульфата с полуксамирами и оценке возможности применения спектральных методов для установления подлинности и количественного анализа субстанции в лекарственной форме были подготовлены аналитические образцы: водные растворы берберина бисульфата, полуксамеров, натрия хлорида, готового геля, а также пропиленгликоль без разведения водой очищенный (таблица 1).

В результате исследования установлено, что для аналитических образцов 1, 2, 5 и 6 не обнаруживаются характерные полосы поглощения. Для образцов 3 и 4 были получены схожие спектры, причём для образца 4 потребовалось дополнительное разведение в 250 раз для получения спектра с корректным распределением полос поглощения. В указанных областях спектра наблюдалось совпадение положений максимумов для образцов, содержащих берберин (рисунок 2). Таким образом, вспомогательные вещества в составе геля не вносят вклад в спектры поглощения представленного изохинолинового алкалоида. Использование метода спектроскопии в УФ и видимой областях возможно для определения подлинности и количественного анализа действующего вещества в лекарственной форме. Значения максимумов поглощений представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённых исследований было установлено, что при изготовлении гелей на основе полуксамеров Р407 и Р338 совместно с действующим веществом берберина бисульфатом предпочтительным является «горячий метод» получения по сравнению с «холодным методом», поскольку в коллоидной системе наблюдается более равномерное распределение действующего вещества, что, вероятно, связа-

Таблица 1. Состав и параметры аналитических образцов, подготовленных для спектрофотометрического анализа

Table 1. Composition and parameters of analytical samples, prepared for spectrophotometric analysis

№	Название растворённого компонента Name of dissolved component	Масса навески компонента для получения аналитического образца, граммы Weighted amount of component for obtaining an analytical sample, grams	Объём воды очищенной для получения аналитического образца, мл Volume of purified water to obtain an analytical sample, ml	Массо-объёмная доля растворённого компонента, % Weight/volume percent of dissolved component, %
1	Полуксамер Р338	0,1202	35	~0,34
2	Полуксамер Р407	0,1204	35	~0,34
3	Гель, полученный «горячим методом»	0,1515	35	~0,43
4	Берберина бисульфат (без разведения)	0,1200	40	0,3
5	Пропиленгликоль (без разведения)	5,2114	Не применимо	Не применимо
6	Натрия хлорид	0,3511	35	~1,0

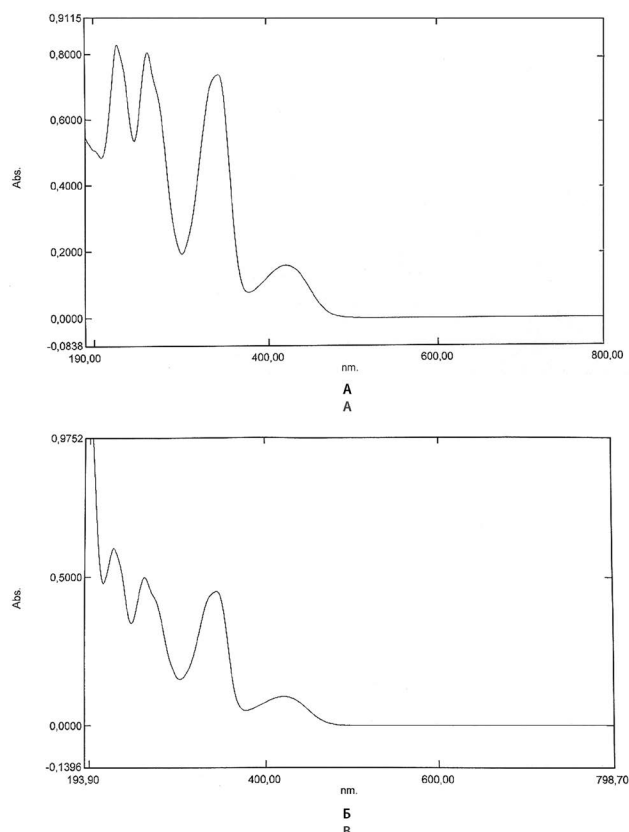


Рисунок 2. Спектры поглощения аналитических образцов
А – содержащего навеску берберина бисульфата; Б – содержащего навеску геля, полученного «горячим методом»

Figure 2. Absorption spectra of analytical samples

А – containing a sample of berberine bisulfate; В – containing a sample of the gel obtained by the «hot method»

но с проявлением эффекта солюбилизации. Изучение аналитических образцов методом спектроскопии позволило определить и соотнести характерные полосы поглощения и длины волн для активной фармацевтической субстанции в чистом виде и в составе геля, что указывает на пригодность метода для его дальнейшего применения в нормировании лекарственной формы по показателям «подлинность» и «количественное определение».

Таблица 2. Значения характерных максимумов поглощения для аналитических образцов, содержащих берберина бисульфат

Table 2. Values of characteristic absorption maxima for analytical samples containing berberine bisulfate

Значение длины волны, нм Wavelength, nm	Область спектра Region of spectrum
420 ± 1	Видимая Visible
345 ± 1	УФ UV
263 ± 1	УФ UV
227 ± 1	УФ UV

ЛИТЕРАТУРА

1. Ролик С. Н., Печенежская Л. А., Баглык Т. В., Соколова И. И., Герман С. И. Разработка и исследование стоматологического геля. *Украинский стоматологический альманах*. 2011;3:58–60.
2. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72–80.
3. Копецкий И. С., Побожьева Л. В., Шевелюк Ю. В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. *Лечебное дело*. 2019;2:7–12. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12106.
4. Качесова Е. С., Шевченко Е. А., Успенская О. А. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(4):209–216. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.26.
5. Сампиев А. М., Беспалова А. В., Никифорова Е. Б. Биофармацевтические исследования по выявлению оптимального состава стоматологического геля с тримекаином. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(9):107–111.
6. Chu M., Xiao R.-X., Yin Y.-N., Wang X., Chu Z.-Y., Zhang M.-B., Ding R., Wang Y.-D. Berberine: A Medicinal Compound for the Treatment of Bacterial Infections. *Clinical Microbiology: Open Access*. 2014;3(3): 132–158. DOI: 10.4172/2327-5073.1000150.
7. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Барнолицкий Г. Г., Кречетов С. П. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. *Стоматологические гели. Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2(19):124–128.
8. Бахрушина Е. О., Никифорова Д. А., Демина Н. Б. Основные аспекты разработки терморевверсивных поликомплексов поллоксамеров. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(5):103–106.
9. Ediriweera D. S., Dilina N., Saparamadu V., Fernando I., Kurukulasuriya B., Fernando D., Kurera J. Aspirin is associated with low oral pH levels and antacid helps to increase oral pH. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):137. DOI: 10.1186/s13104-018-3247-3.

REFERENCES

1. Rolik S. N., Pechenezhskaia L. A., Baglyk T. V., Sokolova I. I., German S. I. Development and research of dental gel. *Ukrains'kij stomatologichnij al'manah*. 2011;3:58–60. (In Ukraine).
2. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72–80.
3. Kopetskiy I. S., Pobozhieva L. V., Sheveluk Yu. V. Correlation between Periodontitis and Systemic Diseases. *Lechebnoye delo*. 2019;2:7–12. (In Russ.). DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12106.
4. Kachesova E. S., Shevchenko E. A., Uspenskaya O. A. A New Regimen of Complex Therapy for Aggressive Periodontitis. *Sovremennye tekhnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(4):209–216. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2017.9.4.26.
5. Sampiev A. M., Bepalova A. V., Nikiforova E. B. Biopharmaceutical Study To Identify The Optimal Composition Dental Gel With Trimekain. *Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = The journal of scientific articles Health & Education in millennium*. 2016;18(9):107–111. (In Russ.).
6. Chu M., Xiao R.-X., Yin Y.-N., Wang X., Chu Z.-Y., Zhang M.-B., Ding R., Wang Y.-D. Berberine: A Medicinal Compound for the Treatment of Bacterial Infections. *Clinical Microbiology: Open Access*. 2014;3(3): 132–158. DOI: 10.4172/2327-5073.1000150.
7. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Barnolitskiy G. G., Krechetov S. P. Justification of the rheological optimum in the development of semisolid forms. Dental gels. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;2(19):124–128. (In Russ.).
8. Bakhrushina E. O., Nikiforova D. A., Demina N. B. The main aspects of the thermoreversible polycomplexes of poloxamers developing. *Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = The journal of scientific articles Health & Education in millennium*. 2018;20(5):103–106. (In Russ.).
9. Ediriweera D. S., Dilina N., Saparamadu V., Fernando I., Kurukulasuriya B., Fernando D., Kurera J. Aspirin is associated with low oral pH levels and antacid helps to increase oral pH. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):137. DOI: 10.1186/s13104-018-3247-3.