



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101459** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A61K 9/00

A61K 38/20 (2006.01)

A61Q 11/00

A61P 1/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 05107	(72) Винахідник(и): Петропавлов Ігор Артурович (CH), Помиткін Ігор Анатолієвіч (RU)
(22) Дата подання заявки: 29.09.2009	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013	(73) Власник(и): ЮНАЙТЕД ТЕХНОЛОДЖІС УТ АГ, Burglistrasse 8, CH-8002 Zurich, Switzerland (CH)
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.06.2012, Бюл.№ 11	(74) Представник: Соловйова Світлана Олександрівна, реєстр. №98
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/057136 A1, 15.05.2008 US 5202118 A, 13.04.1993 WO 2005/089722 A1, 29.09.2005
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2009/062639, 29.09.2009	

(54) СКЛАД ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОРОЖНИНОЮ РОТА, ЩО МІСТИТЬ ЛЮДСЬКИЙ РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРЛЕЙКІН-1

(57) Реферат:

Винахід стосується складів для догляду за порожниною рота, до складу яких входить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 і його методи вживання для підтримки порожнини рота у хорошому стані, зменшення неприємного запаху з порожнини рота і профілактики або лікування захворювань пародонта.

UA 101459 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

[0001] Винахід відноситься до складів по догляду за порожниною рота, що складається з людського рекомбінантного інтерлейкіна-1 і його методів для вмісту порожнини рота у хорошому стані, зменшення неприємного запаху з рота і профілактики або лікування пародонтита.

Рівень техніки

[0002] Сімейство цитокінів інтерлейкін-1 представлене декількома членами. Серед них інтерлейкін-1 альфа і інтерлейкін-1 бета є двома основними ізоформами з амінокислотою послідовністю, добре відомою з області техніки. Серед них лише інтерлейкін-1 альфа є поліпептидом, що синтезується і виділяється епітеліальними клітками слизової оболонки порожнини рота на конститутивній основі. Ли Дж., Фартинг П.М., Айрланд Г.В., Торнхилл М.Х. IL-1 alpha and IL-6 production by oral and skin keratinocytes: similarities and differences in response to cytokine treatment in vitro. (Виробництво ІЛ-1 альфа і ІЛ-6 кератиноцитом шкіри і порожнини рота: схожість і відмінності у відповідь на обробку цитокінів в лабораторних умовах). Журнал патології порожнини рота і стоматології. 1996, 25 (4): 157-62. Як прийнято вважати, інтерлейкін-1 альфа грає ключову роль в ініціації відновних процесів в результаті пошкодження слизової оболонки порожнини рота або бактерійної інфекції.

[0003] Поряд з позитивною роллю у відновних процесах слизової оболонки рота, інтерлейкін-1 вважається сильним патогенним чинником в розвитку пародонтита. Причиною даного захворювання є бактерійна інфекція і характеризується воно запальним руйнуванням тканин, які підтримують зуби, включаючи сполучну тканину і кістки. Періодонтальні патогенні бактерії викликають підвищений рівень інтерлейкіна-1. Рівні ясенної рідини ІЛ-1 підвищені при пародонтиті, але знижуються після лікування Масада М.П., Перссон Р., Энни Дж.С, Ли С.В., Пейдж Р.К., Эллісон А.К. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. (Вимірювання інтерлейкіна-1 альфа і інтерлейкіна-1 бета в ясенній рідині: наслідки для патогенезу пародонтита.) Журнал об исследованиях периодонта 1990, 25: 156-163. Рівні тканини ІЛ-1 бета підвищені в місцях прогресуючого пародонтита. Сташенко П., Фуджийоши П., Обернессер М.С., Простак Л., Хаффаджи А.Д., Сокранский С.С. (1991). Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. (Рівні інтерлейкіна-1 бета в тканинах з місць активного пародонтита.) Журнал клинической пародонтологии 18:548-554. Фигуриедо К.М., Рибеиро М.С., Фишер Р.Г., Густафссон А. Increased interleukin-1 beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. (Підвищена концентрація інтерлейкіна-1 бета в ясенній рідині як характеристика пародонтита.) Журнал пародонтологии 1999:70: 1457-1463. Чжун Й., Слейд Г.Д., Бек Дж.Д., Оффенбахер С. Gingival crevicular fluid interleukin-1 beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. (Ясенна рідина інтерлейкіна-1 бета, простагландин Е2 та періодонтальний статус в населенні співтовариства). Журнал клинической пародонтологии 2007;34:285-293. Підвищені рівні ІЛ-1 альфа в ротовому мікросередовищі трансгенних мишей, які сверхекспресують ІЛ-1 альфа в базальному шарі епітелію слизової оболонки рота, можуть стати посередником всіх клінічних ознак пародонтита. Даян С., Сташенко П., Нидерман Р., Анпер Т.С. Oral epithelial overexpression of IL-1 alpha causes periodontal disease. (Сверхэкспрессия ротового эпителия ИЛ-1 альфа вызывает пародонтит). Журнал стоматологических исследований. 2004, 83(10):786-90. Таким чином, інтерлейкін-1 вважається сильним патогенним чинником захворювання пародонту. В області техніки, пов'язаної із складом для догляду за порожниною рота, які включають інтерлейкін-1 для лікування або профілактики захворювань пародонту, не було представлено жодних публікацій або відкриттів.

[0004] Неприємний запах з порожнини рота, також відомий як халитоз або озостомія, є важливою соціальною і психологічною проблемою. Неприємний запах з порожнини рота найчастіше пояснюється популяціями мікробів, які викликають гінгівіт і пародонтит. МакНамара Т.Ф., Александр Дж.Ф. и Ли М., The role of microorganisms in the production of oral malodour. (Роль мікроорганізмів у виділенні неприємного запаху з порожнини рота.) Челюстно-лицевая хирургия, медицина ротовой полости, патологии ротовой полости. 34(1):41-8. 1972. Костелк Дж.Г., Прети Г. и др. Oral odors in early experimental gingivitis. (Запахи з порожнини рота на початку експериментального гінгівіта.) Журнал исследований пародонта 19(3):303-12, 1984. Яэгаки К. и Санада К., Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients. (Биохимичні та клінічні фактори, що впливають на неприємний запах з порожнини рота у пацієнтів з пародонтитом.) Журнал пародонтологии 63(9):783-9, 1992. Амінокислоти, пептиди і білки в порожнині рота метаболізуються бактеріями в порожнині рота з утворенням смердючих летких з'єднань. Приклади таких з'єднань включають сірководень, метил-меркаптан, і

диметилсульфид (формується з сірковмісних амінокислот), індол і скатол (утворюється з триптофану); кадаверин і путресцин (утворюються з лізину і орнітину), а також бутират і валерат (утворюються з інших амінокислот). Лікування неприємного запаху з порожнини рота, таким чином, може бути направлено на зменшення внутрішньоротового бактерійного навантаження. Квиринен М, Чжао Х., Ван Стинбергхе Д. Review of the treatment strategies for oral malodour. (Обзор стратегии лечения неприятного запаха из полости рта.) Клинические исследования ротовой полости. 2002, 6: 1-10. В області техніки, пов'язаної зі складом для догляду за порожниною рота, які включають у себе інтерлейкин-1 для лікування або профілактики неприємного запаху з порожнини рота, не було представлено жодних публікацій або відкриттів.

[0005] Використання інтерлейкіна-1 в медичних цілях відоме з області техніки. Наприклад, Патент США № 4 816 436 описує спосіб лікування артриту або запалення з використанням внутрішньосуставних, внутрішньом'язових, внутрішньовенних або внутрішньоочеревинних ін'єкцій інтерлейкіна-1 альфа; Патент США № 5 120 534 описує спосіб лікування тромбоцитопенії введенням інтерлейкіна-1 альфа або Asp36, Ser141 похідної інтерлейкіна-1 альфа; Патент США № 5 534 251 описує стабілізований лікарський склад, включаючий Asp36, Ser141 похідні інтерлейкіна-1 альфа; EP0391444 розкриває фармацевтичний склад, що містить інтерлейкин-1 альфа, і відповідну для формування парентерально використовуваного водомісткого складу; W09116916, JP4018033, EP0482213 і ES2121782T описують протипухлинні склади, що містять комбінації інтерлейкіна-1 і гамма-інтерферону. Проте, в області техніки, пов'язаної з продукцією по догляду за порожниною рота, що включають у себе інтерлейкін-1 альфа, у тому числі людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа і бета, не було представлено жодних публікацій або відкриттів.

[0006] Людський інтерлейкин-1 може бути отриманий в промисловому масштабі і відповідної чистоти як рекомбінантних поліпептидів ідентичних рідним людським поліпептидам. Гублер У. и др. Recombinant human interleukin 1 alpha: purification and biological characterization. (Рекомбінантний человеческий интерлейкин-1 альфа: очистка и биологическая характеристика.) Журнал иммунологии. 1986, 136:2492-2497. Патент США № 6 268 180 описує метод приготування людського рекомбінантного інтерлейкіна-1 альфа.

[0007] До здивування, ми виявили, що склади людського рекомбінантного інтерлейкіна-1 використовуються для підтримки у хорошому стані порожнини рота, зменшення неприємного запаху, а також для запобігання і лікування захворювань пародонту.

[0008] Він є об'єктом справжнього винаходу для надання складів по догляду за порожниною рота, що включають людський рекомбінантний інтерлейкин-1 і його методи для підтримки порожнини рота у доброму стані, зменшення неприємного запаху з порожнини рота і профілактики або лікування захворювань пародонту.

Детальний опис винаходу

[0009] Даний винахід відноситься до складу по догляду за порожниною рота, який містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1 і носій, що приймається перорально.

[00010] Використовуваний тут термін «людський рекомбінантний інтерлейкин-1» відноситься до поліпептиду, який експресується за допомогою відповідних систем експресії рекомбінантного білка, які використовують, наприклад, кишкову паличку *E. coli* або дріжджові грибки як носій. Підготовка людського рекомбінантного інтерлейкіна-1 описана, наприклад, в Журнале иммунологии 1986, 136 (7): 2429 и в патенті США № 6 268 180.

[0011] У переважних варіантах здійснення даного винаходу, людський рекомбінантний інтерлейкин-1 є людським рекомбінантним інтерлейкин-1 альфа або людський рекомбінантний інтерлейкин-1 бета.

[0012] Використаний в даному документі термін «людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа» відноситься до поліпептиду, який експресується за допомогою систем експресії відповідного рекомбінантного білка, який використовує, наприклад, кишкову паличку *E. coli* або дріжджові грибки як носій, і який має послідовність амінокислот з людського інтерлейкіна-1 альфа, або його біологічно активних аналогів, або його похідних.

[0013] Використовуваний в цьому документі термін «людський інтерлейкин-1 альфа» відноситься до поліпептиду, відомого з області техніки, опублікованого, наприклад, в базі даних білків UniProt № P01583 (<http://www.uniprot.org/uniprot/P01583>), який має наступну послідовність амінокислот:

SAPFSFLSNVKYNFMRIIKYEFILNDALNQSIRANDQYLTAALHNLDE
 AVKFDMGAYKSSKDDAKITVILRISK TQLYVTAQDEDQPVLKEMPEIP
 KTITGSETNLLFFWETHGTKNYFTSVAHPNLFIATKQDYWVCLAGGPSSI
 TDFQI LENQA

[0014] Використовуваний в цьому документі термін «аналог людського інтерлейкіна-1 альфа» відноситься до інтерлейкіну-1 альфа, який містить один або декілька амінокислотних заміників, видалень, додавань або перебудов в порівнянні з людським інтерлейкіном-1 альфа на таких місцях, де такий аналог інтерлейкіна-1 альфа все ще зберігає в лабораторних умовах і/або в організмі біологічну активність людського інтерлейкіна-1 альфа. Приклади таких аналогів описані в патенті США №6 268 180 і патенті США № 5 120 534.

[0015] Використовуваний тут термін «похідна людського інтерлейкіна-1 альфа» відноситься до людського інтерлейкіна-1 альфа і аналогів людського інтерлейкіна-1 альфа, які є хімічно або ферментативно похідними на одній або більш складових амінокислот, у тому числі модифікації бічного ланцюжка, модифікації каркаса, а також N-и 3-кінцеві модифікації, наприклад, шляхом ацетилювання, ацилювання, гідроксилювання, метилювання, амідуювання, фосфорилювання, пегілювання або гликозилювання, і які зберігають в організмі біологічну активність інтерлейкіна-1 альфа. Приклад похідної людського інтерлейкіна-1 альфа - це N6-миристоіл-Лизил 1 - інтерлейкін-1 альфа і Гистидіновий таг-інтерлейкін-1 альфа.

[0016] Використовуваний в даному документі термін «людський рекомбінантний інтерлейкін-1 бета» означає поліпептид, який експресується за допомогою відповідних систем експресії рекомбінантного білка, які використовують, наприклад, кишкові палички *E. coli* або дріжджові грибки як носій, і має амінокислотну послідовність людського інтерлейкіна-1 бета, або його біологічно активних аналогів, або його похідних.

[0017] Використовуваний тут термін «людський інтерлейкін-1 бета» означає поліпептид відомий з області техніки, опублікований, наприклад, в базі даних білків UniProt №P01584 <http://www.uniprot.org/uniprot/P01584>), та маючий наступну амінокислотну послідовність:

APVRSNLNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFMSMSFV
 QGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKM
 EKRFFVFNKIEINNKLFEFESAQFPNWIYSTSAENMPVFLGGTKGGQDITD
 FTMQFVSS

[0018] Використовуваний в даному документі термін «аналог людського інтерлейкіна-1 бета» відноситься до інтерлейкіну-1 бета, який містить один або декілька амінокислотних заміників, видалень, додавань або перебудов в порівнянні з людським інтерлейкіном-1 бета на таких місцях, де аналог інтерлейкіна-1 бета все ще зберігає в природних умовах біологічну активність інтерлейкіна-1 бета. Приклади аналогів інтерлейкіна-1 бета включають OCT-43 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Японія) і інші описані в патенті США № 6 107 465 і патенті США № 5 847 098.

[0019] Використовуваний в даному документі термін «похідна людського інтерлейкіна-1 бета» означає людський інтерлейкін-1 бета і аналоги людського інтерлейкіна-1 бета, які є хімічно або ферментативно похідними на одному або більш складових амінокислот, у тому числі модифікації бічного ланцюжка, модифікації каркаса, а також N-и 3-кінцеві модифікації, наприклад, шляхом ацетилювання, ацилювання, гідроксилювання, метилювання, амідуювання, фосфорилювання, пегілювання або гликозилювання, і які зберігають природну біологічну активність інтерлейкіна-1 бета. Прикладом похідного інтерлейкіна-1 бета є миристоіл-Лізіб-інтерлейкіна-1 бета і Гистидіновий таг-інтерлейкін-1 бета.

[0020] У переважних варіантах здійснення даного винаходу, вміст людського рекомбінантного інтерлейкіна-1 у складах даного винаходу складає від 10^{-7} до 10^{-4} %.

[0021] У переважних варіантах здійснення даного винаходу складає даного винаходу також включають буферну суміш в концентрації ефективної для підтримки рН складу на рівні зразковий від 4,0 до 10,0. Приклади буферних сумішей, що приймаються перорально, включають, але не обмежуються, фосфатний буфер, ацетат, цитратний буфер, сукцинатний буфер, і глициновий буфер.

[0022] Використовуваний тут термін «склад по догляду за порожниною рота» відноситься до будь-якого складу, придатного для введення в порожнину рота людини або тваринного для зміцнення здоров'я, гігієни або зовнішнього вигляду суб'єкта, який бажано надає такі переваги, як: профілактика або лікування стану або порушення зубів, ясен, слизової оболонки або інших

твердих або м'яких тканин порожнини рота, профілактики або лікування загального стану або порушень, а також їх комбінацій. У різних варіантах здійснення даного винаходу, склади по догляду за порожниною рота ненавмисно ковтаються з метою загального прийому компонентів складу, але досить зберігати склад в порожнині рота протягом часу, необхідного для того, щоб

5 склад зміг вступити в контакт зі всіма тканинами порожнини рота з метою активності в ротовій порожнині. Склад справжнього винаходу може бути у вигляді зубної пасти, зубного гелю, підясенного гелю, засобів для чищення зубів, зубного порошку, засобу для полоскання рота, продуктів протезування, спрею для порожнини рота, пігулок для перорального прийому або жувальної гумки. Склад для догляду за порожниною рота також може бути включений в смужки

10 або плівки для вживання або прикріплення до поверхні порожнини рота.

[0023] Використовуваний тут термін «носіє для вживання» відноситься до одному або декількох безпечних твердих або рідких розчинників або капсульованих речовин сумісним з людським рекомбінантним інтерлейкином-1 і придатному для локального вживання. Термін «сумісний», використовуваний тут, означає речовина, яку можна змішувати з людським

15 рекомбінантним інтерлейкином-1 без взаємодії таким чином, що дозволить істотно понизити стабільність і ефективність інтерлейкіна-1. Приклади таких носіїв, що не виключають, для вживання включають воду, що дистильована або деіонізовану, карбонат кальцію, цитрат кальцію, бентонит, і монтмориллонит.

[0024] Склади даного винаходу можуть містити додаткові інгредієнти. Такі додаткові інгредієнти, як правило, використовуються окремо в кількості зразковий від 0,0005% до 10,0%, переважно від 0,005% до 1,0% по вазі складу.

20

[0025] Приклади відповідних додаткових інгредієнтів включають, без обмеження, іонні джерела фторидів, джерела бікарбонатів лужних металів, зволожувачі, речовини проти зубного каменя, абразивні поліруючі матеріали, загусники, поверхнево-активні речовини, діоксид титану, ароматизатори і підсолоджувачі, ксилитол, фарбники, речовини для вибілювання зубів,

25 бентонит, монтмориллонит і інші активні інгредієнти і їх суміші.

[0026] Приклади відповідних іонних джерел фториду включають, але не обмежуються, фторидом натрію, фторидом калію, монофторфосфатом натрію.

[0027] Приклади відповідних джерел бікарбонатів лужних металів включають, але не

30 обмежуються, бікарбонатом натрію і бікарбонатом калію.

[0028] Приклади відповідних зволожувачів включають, але не обмежуються, розчинними у воді рідкими поліолами з групи, що містить гліцерин, пропиленгліколь, сорбіт, ксилитол, Бутилен гліколь, поліетилен гліколь і їх суміші.

[0029] Приклади відповідних речовин проти зубного каменя включають, але не

35 обмежуються, синтетичними аніонними полімерами, у тому числі поліакрилати і сополімери малеїнового ангідриду або кислоти і метилвініловий ефір (наприклад, Gantrez).

[0030] Приклади відповідних абразивних поліруючих матеріалів включають, але не обмежуються, кремнезем, гідроксид алюмінію, карбонат кальцію, цитрат кальцію, дигідрат дикальція ортофосфат, пирофосфат кальцію, трикальційфосфат, полиметафосфат кальцію і смолисті абразивні матеріали.

40

[0031] Приклади відповідних загусників включають, але не обмежуються, карбоксиметилцелюлозі полімери, карагенами, гідроксипропілцелюлозою, водорозчинні солі ефірів целюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію і натрій карбоксиметилцелюлоза гідроксипропіл, природна камедь, така як камедь карайи, ксантанова камедь, сенегальська камедь і трагакант і їх суміші.

45

[0032] Приклади відповідних поверхнево-активних речовин включають, але не обмежуються, солі натрію і калію з наступних елементів: лауроїл саркозинат, миристоїл саркозинат, пальмітоїл саркозинат, стеароїл саркозинат і олеоїл саркозинат.

[0033] Приклади відповідних препаратів для вибілювання зубів включають, але не обмежуються, тальк, слюда, карбонат магнію, карбонат кальцію, силікат магнію, алюмінію силікат магнію, діоксид кремнію, діоксид титану, оксид цинку, оксид заліза червоний, оксид заліза коричневий, оксид заліза жовтий, оксид заліза чорний, залоза амонія фероціанід, марганець фіолетовий, ультрамарин, нейлон-порошок, поліетиленовий порошок, порошок метакрилат, порошок полістиролу, шовковий порошок, кристалічна целюлоза, крохмаль, слюда, просочена солями титану, слюда, просочена солями титану оксиду заліза, оксихлорид вісмуту і

50 їх суміші. Пігменти, які за загальним визнанням є безпечними, і перераховані в Руководстве по косметическим ингредиентам CTFA, 3-е изд., Cosmetic and Fragrance Assn., Inc., Вашингтон (1982).

55

[0034] Приклади відповідних ароматизаторів включають, але не обмежуються, масло грушанки, масло м'яти перцевою, масло м'яти, масло з кольорів гвоздичного дерева, ментол, анетол, метилсаліцилат, евкалиптол, касія, 1-ментилацетат, шавлія, еugenol, масло петрушки,

60

оксанон, альфа-иризон, майоран, лимон, апельсин, пропніл гуетол, кориця, ванілін, тимол, ліналоол, гліцерин ацеталь коричневого альдегіду, відомий як CGA, і їх суміші.

[0035] Приклади відповідних підсолоджувачів включають, але не обмежуються, сахарозу, глюкозу, сахарин, декстрозу, левулезу, лактозу, Маніт, сорбіт, фруктозу, мальтозу, ксилитол, сахарину сіль, тауматин, аспартам, D-триптофан, дигидрохалконы, ацесульфама і цикламату сіль, особливо цикламат натрію і сахарин натрію, і їх суміші.

[0036] Приклади відповідних інших активних інгредієнтів включають, але не обмежуються, антимікробні речовини, ферменти і антиоксиданти.

[0037] Приклади відповідних антимікробних речовин включають, але не обмежуються, фенол і його гомологи, моно- і поли-алкільні і ароматичні галофеноли, резорцин і його похідні, бисфенольні з'єднання і галогенировані салициланилиди, бензойні ефіри, і феноли, що галогенізуються, речовини четвертинного амонія, бисглицинат мідь, глицинат мідь, цитрат цинку, лактат цинку, хлоргексидин, триклозан, монофосфат триклозану, а також ароматизовані масла, такі як тимол.

[0038] Приклади відповідних ферментів включають, але не обмежуються, протеази, включаючи папаїн, пепсин, трипсин, фіцин, бромелін; ферменти клітинної оболонки, що лізирують, у тому числі лізоцим; інгібітор матриці нальоту, у тому числі декстраназ, мутаназ, а також оксидази, у тому числі глюкозооксидази, лактат оксидаза, галактозооксидаза, оксидази сечової кислоти, пероксидази, у тому числі пероксидази хрину, мієлопероксидази, лактопероксидази і хлорпероксидази.

[0039] Склади винаходу готуються стандартними методами, які добре відомі фахівцям в даній області. Такі процедури включають, але не обмежуються, змішування людського рекомбінантного інтерлейкіна-1 з іншими інгредієнтами складу звичайним способом.

[0040] Крім того, даний винахід передбачає використання рекомбінантного людського інтерлейкіна-1 для виготовлення складу для догляду за порожниною рота.

[0041] У переважних варіантах здійснення даного винаходу, людським рекомбінантним інтерлейкином-1 є людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа.

[0042] У переважних варіантах здійснення даного винаходу, людським рекомбінантним інтерлейкином-1 є людський рекомбінантний інтерлейкин-1 бета.

[0043] У переважних варіантах здійснення даного винаходу склади корисні для підтримки тканин порожнини рота і поверхні зубів у хорошому стані, для профілактики або лікування неприємного запаху з порожнини рота і профілактики або лікування захворювань пародонту. Такі захворювання пародонту, включають, але не обмежуються, захворювання ясен, хронічний періодонтит, агресивний пародонтит, періодонтит як прояв системних захворювань, некротичний пародонтоз, періодонтальний абсцес, періодонтит з ендодонтичними поразками, і розвинені і придбані деформації і умови, класифіковані в поточній класифікації захворювань пародонту, наприклад, відповідно до Міжнародного семінару з класифікації захворювань пародонту і умови в Оук-Брук в 1999 році (штат Ілінойс, США), з 30.10.1999 до 2.11.1999. Ann Periodontol 1999,4: 1-6.

[0044] Крім того, даний винахід надає спосіб зниження неприємного запаху з порожнини рота, що включає етап по нанесенню на поверхню порожнини рота суб'єкта складів, що має потребу, по догляду за порожниною рота, що включають людський рекомбінантний інтерлейкин-1 і що приймається перорально носій.

[0045] Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування або профілактики захворювань пародонту, етап, що включає, по нанесенню на поверхню порожнини рота суб'єкта складу, що має потребу, по догляду за порожниною рота, який включає людський рекомбінантний інтерлейкин-1 і носій, що приймається перорально.

[0046] У переважних варіантах здійснення даного винаходу, захворюванням пародонту є пародонтит і хвороби ясен.

[0047] У практиці методів даного винаходу безпечна і ефективна кількість складів даного винаходу може бути застосоване локально на слизисту тканину порожнини рота, на ясенну тканину порожнини рота і на поверхню зубів, для лікування або профілактики вищезазначених захворювань або станів порожнини рота, в течію від 0,1 до 10 хвилин, і переважніше від 0,5 до 1 хвилини декількома традиційними способами. Наприклад, ясенну або слизисту оболонку можна промити розчином (наприклад, обполіскувачом для порожнини рота, спреєм для порожнини рота), що містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1; або, якщо людський рекомбінантний інтерлейкин-1 входить до складу засобів для чищення зубів (наприклад, зубної пасти, гелю для зубів або зубний порошок), ясенна/слизова оболонка тканини зубів обполіскується рідиною і піною, викликаною при чищенні зубів. Інші необмежуючі приклади включають вживання неабразивного гелю або пасти, яка містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1,

безпосередньо на ясенну/слизисту оболонку або на зуби, з або без вживання засобів по догляду за порожниною рота, описаних нижче; використання жувальної гумки, яка містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1; жування або смоктання пігулки для легкого дихання або пігулок для розсмоктування, які містять людський рекомбінантний інтерлейкин-1. Цей метод може бути знов застосований від 1 до приблизно 5 разів, але переважно від 1 до 2 раз на день. Як правило, ефективною кількістю складу є від приблизно 0,5 до приблизно 10 г, переважно приблизно 1 грам.

[0048] Наступні приклади представлені для демонстрації винаходу. Приклади мають виключно ілюстративний характер і не призначені для обмеження об'єму винаходу яким-небудь чином.

Приклад 1

[0049] Зубна паста, що містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа як активний інгредієнт

Інгредієнт	Вміст, %
Людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа	0,00001
Цитрат кальцію	3
Вторинний кислий фосфат кальцію	37
Гліцерин	10
Сорбіт	10
Карбоксиметилцелюлоза	1
Натрію лаурилсульфат	2
Ароматизатор	1
Фосфатний буфер	Кількість до pH 5,5

Дистильована вода до 100

Вказані інгредієнти були змішані і перемішані звичайним способом для того, щоб підготувати зубну пасту, що містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа.

Приклад 2

[0050] Зубна паста, що містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1 бета як активний інгредієнт

Інгредієнт	Вміст, %
Людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа	0,00001
Цитрат кальцію	
Вторинний кислий фосфат кальцію	37
Гліцерин	10
Сорбіт	10
Карбоксиметилцелюлоза	1
Натрію лаурилсульфат	2
Ароматизатор	1
Фосфатний буфер	Кількість до pH 5,5

Дистильована вода до 100

Вказані інгредієнти були змішані і перемішані звичайним способом для того, щоб підготувати зубну пасту, що містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1 бета.

Приклад 3

[0051] Гель для ротової порожнини для місцевого вживання, що містить людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа як активний інгредієнт

Інгредієнт	Вміст, %
Людський рекомбінантний інтерлейкин-1 альфа	0,00001
Карбопол 956	2
Ментол	0,2
Гліцерин	10

Сорбіт	10
Ароматизатор	1
Фосфатний буфер	Кількість до pH
	5,5
Дистильована вода	до 100

Вищезгадані інгредієнти були змішані звичайним способом для того, щоб підготувати склад гелю, що містить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа.

Приклад 4

- 5 [0052] Засіб для полоскання ротової порожнини, що містить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа як активний інгредієнт

Інгредієнт	Вміст, %
Людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа	0,00001
Карбопол 956	0,2
Гліцерин	10
Сорбіт	10
Ментол	0,2
Фосфатний буфер	Кількість до pH
	5,5
Дистильована вода	до 100

Вищезгадані інгредієнти були змішані звичайним способом для того, щоб підготувати засіб для полоскання порожнини рота, що містить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа.

Приклад 5

- 10 [0053] Цей приклад демонструє ефективність зубної пасти, до складу якої входить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа, для зниження неприємного запаху з ротової порожнини і кровотечі ясен.

- Вісім пацієнтів чоловіків з гінгівітом застосовували один грам зубної пасти з Прикладу 1 (дослідна група, кількість - 4) або основу (контрольна група, кількість - 4) на поверхню порожнини рота двічі в день протягом 1 тижня. На 14-й день, середня інтенсивність запаху з ротової порожнини в дослідній групі була рівна 0,50 балів (не уловимий або ледве уловимий запах) проти 2,75 (від злегка уловимого до ясно уловимого запаху) в контрольній групі. Інтенсивність запаху була визначена за шкалою органолептичної оцінки Розенберга. (Розенберг М., і др. Журнал стоматологических исследований 1991, 70. 1436-40). Кровотеча ясен, ознаки гінгівіту, були понижені в дослідній групі, тоді як в контрольній групі жодних змін не було виявлено. Цей приклад показує, що склад по догляду за порожниною рота, до складу якого входить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа, корисний для зниження неприємного запаху з порожнини рота і кровотечі ясен у пацієнтів з гінгівітом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Склад для догляду за порожниною рота, до складу якого входить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 і носій для перорального прийому.
2. Склад по пункту 1, в якому людський рекомбінантний інтерлейкін-1 є людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 альфа.
- 30 3. Склад по пункту 1, в якому людський рекомбінантний інтерлейкін-1 є людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 бета.
4. Склад по пункту 1, в якому вміст людського рекомбінантного інтерлейкіну-1 у вказаному складі складає від 10^{-7} до 10^{-4} %.
- 35 5. Використання людського рекомбінантного інтерлейкіну-1 для виготовлення складу по догляду за порожниною рота.
6. Використання по пункту 5, в якому людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 є людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа.
7. Використання по пункту 5, в якому людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 є людський рекомбінантний інтерлейкін-1 бета.
- 40 8. Спосіб зниження неприємного запаху з порожнини рота, що включає етап нанесення на поверхню порожнини рота суб'єкта, що має потребу, складу для догляду за порожниною рота, до складу якого входить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 і носій для перорального прийому.

9. Спосіб по пункту 8, в якому людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 є людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа.
10. Спосіб по пункту 8, в якому людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 є людський рекомбінантний інтерлейкін-1 бета.
- 5 11. Спосіб по пункту 8, в якому вміст людського рекомбінантного інтерлейкіну-1 у вказаному складі складає від 10^{-7} до 10^{-4} %.
12. Спосіб лікування або профілактики захворювань пародонта включає етап нанесення на поверхню порожнини рота суб'єкта, що має потребу, складу для догляду за порожниною рота, до складу якого входить людський рекомбінантний інтерлейкін-1 і носій для перорального прийому.
- 10 13. Спосіб по пункту 12, де людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 є людський рекомбінантний інтерлейкін-1 альфа.
14. Спосіб по пункту 12, де людським рекомбінантним інтерлейкіном-1 є людський рекомбінантний інтерлейкін-1 бета.
- 15 15. Спосіб по пункту 12, в якому вміст людського рекомбінантного інтерлейкіну-1 у вказаному складі складає від 10^{-7} до 10^{-4} %.
16. Спосіб по пункту 12, де захворюванням пародонта є захворювання ясен.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601