



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113298** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/63 (2006.01)

A61Q 11/00

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 08158</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.12.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2017</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.10.2014, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2017, Бюл.№ 1</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2011/066482, 21.12.2011</p>	<p>(72) Винахідник(и): Васкес Джо (US), Чень Даньдань (US), Триведі Харш М. (US), Мехретеаб Аммануель (US), Да-Тум Лоренс (US), Шевчік Грегорі (US), Хао Джиган (US)</p> <p>(73) Власник(и): БРІХЕМ ЯНГ ЮНІВЕРСІТІ, Technology Transfer Office 3760, Harold B. Lee Library, Provo, Utah 84602, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 5310545 A, 10.05.1994 DE 1037074 B, 21.08.1958 "Martindale: the complete drug reference, Cetrimide; Cetylpyridinium chloride ED - PARFITT K" / MARTINDALE: THE COMPLETE DRUG REFERENCE, PHARMACEUTICAL PRESS. - 1 January 2000. - LONDON, GB. - P. 1105 - 1106 PITTEN F-A ET AL. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic / ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE. - vol. 51, no. 7. - 1 January 2001. - P. 588-595 PAUL B. SAVAGE, CHUNHONG LI, UALE TAOTAFU, BANGWEI DING, QUNYING GUAN. Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics / FEMS MICROBIOLOGY LETTERS. - vol. 217. - 2002. - P. 1-7 US 6767904 B2, 27.07.2004</p>
---	--

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОРОЖНИНОЮ РОТА

(57) Реферат:

Винахід стосується водної композиції для догляду за порожниною рота, яка містить катіонну стероїдну сполуку і четвертинну амонієву сполуку; способу їх одержання і застосування при

UA 113298 C2

лікуванні запального стану порожнини рота суб'єкта або для зниження летких сполук сірки в порожнині рота суб'єкта.

КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОРОЖНИНОЮ РОТА

Опис

Рівень техніки

Церагеніни являють собою катіонні стероїдні антимікробні засоби, які синтетично одержані з основи стеролу.

Четвертинні амонієві сполуки, як відомо, мають антимікробну активність і їх застосування в догляді за порожниною рота також відоме. Однак продукти для догляду за порожниною рота, що містять комбінацію четвертинної амонієвої сполуки разом з катіонною стероїдною сполукою, до цього часу були невідомі.

Суть винаходу

У деяких варіантах здійснення даного винаходу пропонується водна композиція для догляду за порожниною рота, яка містить: катіонну стероїдну сполуку і четвертинну амонієву сполуку.

В інших варіантах здійснення пропонується способи лікування захворювання або стану порожнини рота, що включають введення композиції згідно з попередніми пунктами в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього.

Додаткові галузі застосування даного винаходу стануть очевидними з докладного викладу, запропонованого в даному описі далі. Потрібно розуміти, що докладний опис і конкретні приклади, хоча і вказують на переважний варіант здійснення винаходу, призначені тільки для ілюстративних цілей і не призначені для обмеження об'єму винаходу.

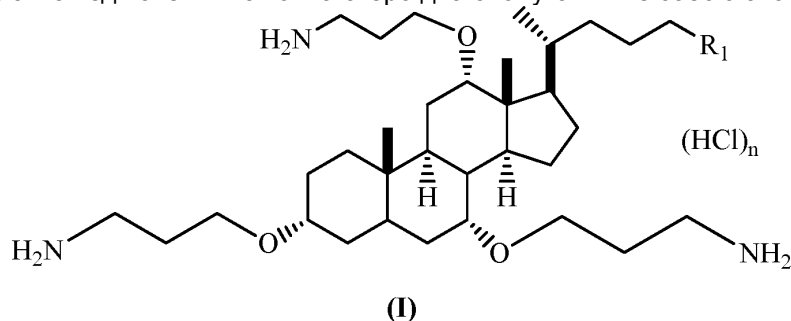
Докладний опис

У деяких варіантах здійснення даного винаходу пропонується водна композиція для догляду за порожниною рота, яка містить: катіонну стероїдну сполуку і четвертинну амонієву сполуку.

Як використовується в даному описі, термін "водний" стосується вмісту вільної води щонайменше приблизно 40 % мас.

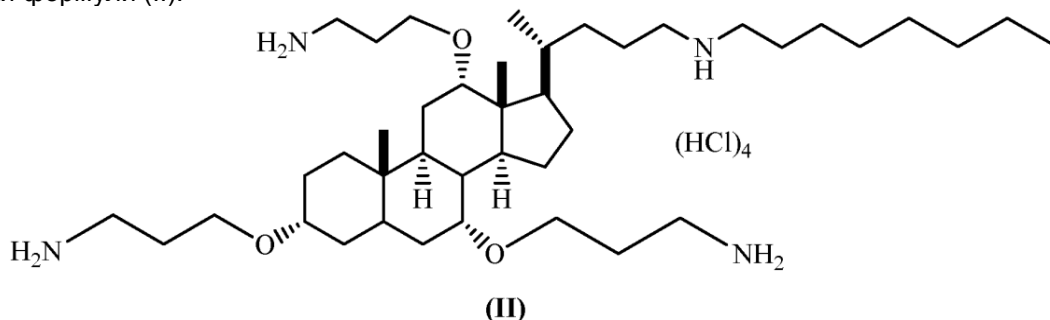
У деяких варіантах здійснення композиції містять приблизно від 40 до приблизно 97 % мас. вільної води. У деяких варіантах здійснення композиції містять більше, ніж приблизно 50 % мас. вільної води. У деяких варіантах здійснення композиції містять приблизно від 50 до приблизно 90 % мас. вільної води. У деяких варіантах здійснення композиції містять приблизно від 60 до приблизно 85 % мас. вільної води. У деяких варіантах здійснення композиції містять приблизно від 73 % до приблизно 83 % мас. вільної води. Деякі варіанти здійснення містять приблизно 74 %, приблизно 75 %, приблизно 76 %, приблизно 77 %, приблизно 78 %, приблизно 79 %, приблизно 80 %, приблизно 81 % або приблизно 82 % мас. вільної води.

У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука являє собою сполуку формули (I):

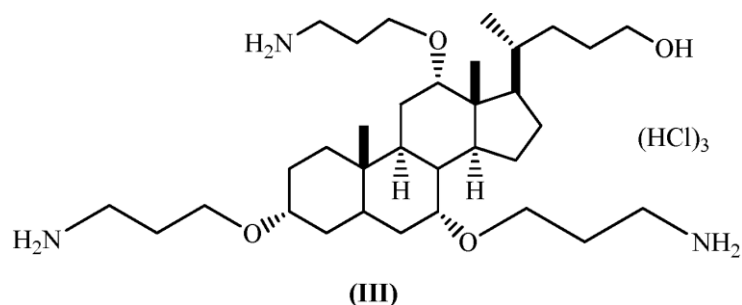


де R_1 вибраний з -OH і NH- R_2 , де R_2 означає C_2 - C_{14} алкіл, C_2 - C_{14} алкеніл або C_2 - C_{14} алкініл, і n дорівнює 3 або 4.

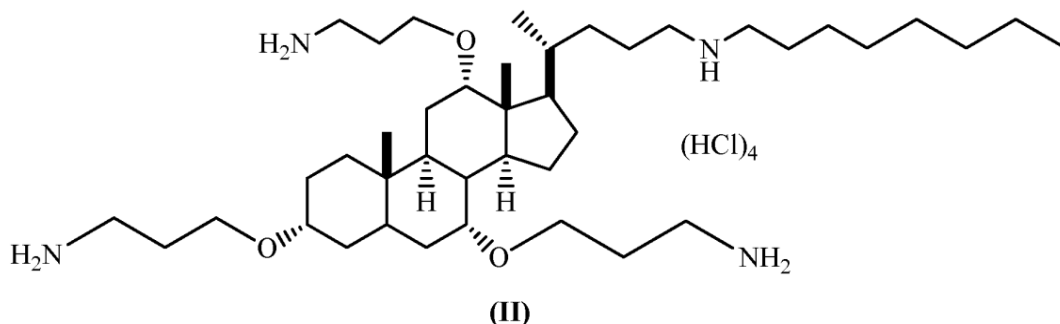
У деяких варіантах здійснення пропонується композиція, де сполука формули (I) вибрана зі сполуки формули (II):



сполуки формули (III):



У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука являє собою сполуку формули (II):



У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука має молекулярну масу приблизно від 500 до приблизно 1000. У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука має молекулярну масу приблизно від 650 до приблизно 850.

У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука присутня в концентрації приблизно від 0,01 % до приблизно 0,1 % мас. композиції. У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука присутня в концентрації приблизно 0,05 % мас. композиції.

У деяких варіантах здійснення четвертинна амонієва сполука вибрана з: бензалконійхлориду, бензетонійхлориду, метилбензетонійхлориду, цеталконійхлориду, цетилпіридинійхлориду, цетримонію, цетриміду, дофанійхлориду, тетраетиламонійброміду, дидецилдиметиламонійхлориду і доміфенброміду. У деяких варіантах здійснення четвертинна амонієва сполука включає цетилпіридинійхлорид.

Четвертинні амонієві сполуки являють собою групу солей амонію, в яких органічні радикали є замісниками для всіх чотирьох атомів водню вихідного катіону амонію. Вони мають центральний атом азоту, який зв'язаний з чотирма органічними радикалами, і один кислотний радикал. Приклади четвертинних амонієвих сполук, придатних для застосування в даному винаході, додатково можуть включати інші галогеніди бензалконію або бензетонію, включаючи, але, не обмежуючись ними, бензалконій або бензетонійбромід або фторид, цетил-п-алкіламідопропалконійхлорид, бегеналконійхлорид, метосульфат бегентримонію, етосульфат бегенамідопропілетилдимонію, стеаралконійхлорид, олеалконійхлорид, цетримонійхлорид, деквіалінійхлорид, метилсульфат N-міристил-N-метилморфолінію, дихлорид полі[N-[3-(диметиламонію)][пропіл]-N'-[3-(етиленоксіетилендиметиламонію)пропіл]сечовини], альфа-4-[1-трис(2-гідроксіетил)амонійхлорид-2-бутеніл]-омега-трис(2-гідроксіетил)амонійхлорид, полі[оксіетилен(диметиліміно)етилен(диметиліміно)етилендихлорид].

У деяких варіантах здійснення четвертинна амонієва сполука присутня в концентрації приблизно від 0,01 % до приблизно 0,1 % мас. композиції. У деяких варіантах здійснення четвертинна амонієва сполука присутня в концентрації приблизно 0,05 % мас. композиції.

У деяких варіантах здійснення катіонна стероїдна сполука і четвертинна амонієва сполука присутня в співвідношенні 1:1 на основі їх відповідних концентрацій за масою в композиції.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу додатково містять джерело фторидного іону, де джерело фторидного іону вибране з фториду олова(II), фториду натрію, фториду калію, монофторфосфату натрію, фторсилікату натрію, фторсилікату амонію, фториду аміну, фториду амонію і комбінації двох або більше даних компонентів. У деяких варіантах здійснення джерело фторидного іону включає фторид натрію.

В інших варіантах здійснення пропонується спосіб лікування захворювання або стану порожнини рота, що включає введення композиції згідно з будь-яким з попередніх пунктів в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього. У деяких варіантах здійснення захворювання або стан порожнини рота являє собою запальне захворювання або стан. У деяких варіантах здійснення захворювання або стан вибране з гінгівіту, періодонтиту і карієсу.

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується способів лікування запального стану порожнини рота, що включають введення композиції, яка містить катіонну стероїдну сполуку, в порожнину рота суб'єкта, що потребує цього.

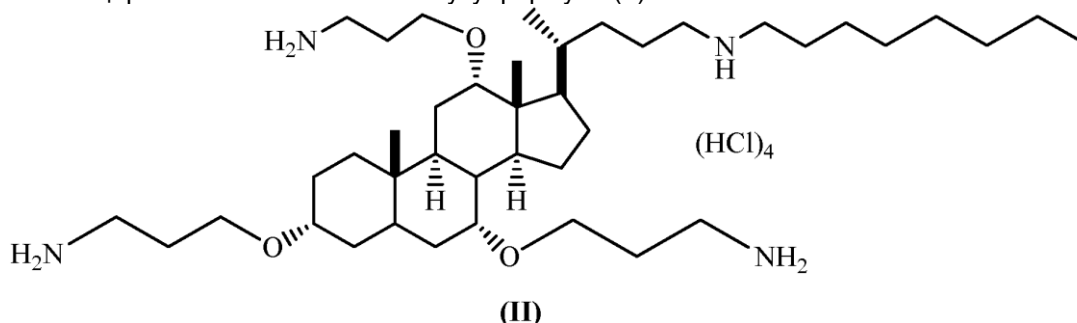
У деяких варіантах здійснення пропонується спосіб лікування неприємного запаху з рота, що включає введення ефективної кількості композиції даного винаходу в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього. У деяких варіантах здійснення композиції даного винаходу знижують леткі сполуки сірки (VSC), утворені слинними бактеріями, які виробляють запах.

Дані автори виявили, що комбінація катіонної стероїдної сполуки (наприклад, церагеніну) і четвертинної амонієвої сполуки (наприклад, цетилпіридинійхлориду) забезпечує несподівано підвищену антимікробну активність.

Як використовується в даному описі, термін "церагенін" включає комбінації церагенінів, і "четвертинна амонієва сполука" включає комбінації амонієвих сполук.

Церагеніни являють собою катіонні стероїдні антибіотики (CSA). Вони можуть бути одержані синтетичним шляхом і являють собою хімічні сполуки з малих молекул, що складаються зі стерольної основи з амінокислотами й іншими хімічними групами, приєднаними до них. Дані сполуки мають позитивний заряд сітки, який електростатично зв'язаний з негативно зарядженими клітинними мембранами деяких вірусів, грибів і бактерій. CSA мають високу афінність скріплення для таких мембран і здатні швидко руйнувати цільові мембрани, що приводить до швидкої загибелі клітин.

Катіонні властивості церагенінів імітують катіонний заряд пептидів. Церагеніни, розглянуті для використання в даному винаході, розкриті в патенті США 6767904. В одному варіанті здійснення церагенін являє собою сполуку формули (II):



Біологічна активність церагеніну і четвертинних амонієвих сполук може бути визначена стандартними способами, відомими фахівцям в даній галузі, такими, як аналіз "мінімальної інгібуючої концентрації (MIC)", за допомогою якого найменша концентрація, при якій відсутня зміна в оптичній густині (OD), що спостерігається протягом даного періоду часу, фіксується як MIC. Коли тестують тільки одну сполуку порівняно з контролем, який не містить сполуку, визначають антимікробний ефект сполуки в чистому вигляді.

Альтернативно, також застосовна "фракційна інгібуюча концентрація (FIC)" для визначення синергії між сполуками. Застосування термінів "синергічний" або "синергія" використовується в даному винаході для позначення антибактеріального ефекту, зробленого від застосування двох або більше сполук для одержання антибактеріального ефекту, який більший, ніж сума двох антибактеріальних ефектів, одержаних від застосування індивідуальних сполук. FIC процедура дозволяє визначати синергічні ефекти комбінації сполук. FIC може бути здійснена контрольним "шахоподібним" титруванням однієї сполуки на одному розмірі мікротитрувального планшета, й іншої сполуки, наприклад, на іншому розмірі. FIC обчислюють розглядом впливу однієї сполуки на MIC іншої і навпаки. FIC, що дорівнює одиниці, вказує на те, що вплив сполук є адитивним, і FIC менша, ніж одиниця вказує на синергізм. У деяких варіантах здійснення FIC менша, ніж одиниця вказує на синергію між сполуками, які оцінюються.

Як використовується в даному описі, FIC може бути визначена таким чином:

$$FIC=A+B,$$

$$\text{де } A=(MIC \text{ комбінації } X+Y/(MIC \text{ одного } X))$$

$$B=(MIC \text{ комбінації } X+Y/(MIC \text{ одного } Y))$$

Комбінація антимікробних сполук даного винаходу є ефективною проти широкого різноманіття мікроорганізмів, таких, як бактерії. Приклади таких бактерій включають, але, не обмежуючись ними, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus mutants*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, і тому подібне.

У деяких варіантах здійснення композиції даного винаходу здатні забезпечувати антимікробний ефект через приблизно 30 секунд. Дана здатність особливо корисна для

варіантів здійснення даного винаходу, які являють собою форму рідини для полоскання рота, оскільки 30 секунд відповідають звичайній тривалості застосування рідини для полоскання рота.

У деяких варіантах здійснення композиції містять буферний засіб, наприклад, натрієвий фосфатний буфер (наприклад, одноосновний фосфат натрію і динатрійфосфат).

5 У деяких варіантах здійснення композиції містять зволожувач. Зволожувач, який використовуються в даному винаході, включає багатоатомний спирт, такий, як гліцерин, сорбіт, ксиліт або PEG з низькою молекулярною масою, алкіленгліколи, такі, як поліетиленгліколь або пропіленгліколь. У багатьох варіантах здійснення зволожувачі діють для запобігання

10 здійснення пастових або гелевих композицій під впливом повітря. У багатьох варіантах здійснення зволожувачі також функціонують як підсолоджувачі.

У деяких варіантах здійснення зволожувач присутній в кількості приблизно від 1 до приблизно 40 % мас. У деяких варіантах здійснення зволожувач являє собою сорбіт. У деяких варіантах здійснення сорбіт присутній в концентрації приблизно від 5 до приблизно 25 % мас. У деяких варіантах здійснення сорбіт присутній в концентрації приблизно від 5 до приблизно 15 % мас. У деяких варіантах здійснення сорбіт присутній в концентрації приблизно 10 % мас. Посилання на сорбіт в даному описі стосується речовини, звичайно комерційно доступної у вигляді 70 % водних розчинів. У деяких варіантах здійснення концентрація зволожувача становить приблизно від 1 до приблизно 60 % мас. У деяких варіантах здійснення зволожувач являє собою гліцерин. У деяких варіантах здійснення гліцерин присутній в концентрації

20 приблизно від 5 до приблизно 15 % мас. У деяких варіантах здійснення присутність гліцерину становить концентрацію приблизно з 7,5 % мас. У деяких варіантах здійснення зволожувач являє собою пропіленгліколь. У деяких варіантах здійснення пропіленгліколь присутній в концентрації приблизно від 5 до приблизно 15 % мас. У деяких варіантах здійснення пропіленгліколь присутній в концентрації приблизно 7 % мас.

25 У деяких варіантах здійснення композиції містять полімери целюлози, а саме: гідроксіалкілметилцелюлози (такі, як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксибутилметилцелюлоза, гідроксіетилметилцелюлоза, гідроксиметилметилцелюлоза і гідроксіетилпропілметилцелюлоза); карбоксіалкілметилцелюлози (такі, як карбоксипропілметилцелюлоза, карбоксибутилметилцелюлоза, карбоксіетилметилцелюлоза, карбоксиметилметилцелюлоза і карбоксіетилпропілметилцелюлоза); гідроксіалкілцелюлози (такі, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза і гідроксіетилпропілцелюлоза); алкілцелюлози (такі, як пропілцелюлоза, бутилцелюлоза, етилцелюлоза, метилцелюлоза); карбоксіалкілцелюлози (такі, як карбоксипропілцелюлоза, карбоксибутилцелюлоза, карбоксіетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза і карбоксіетилпропілцелюлоза) і їх комбінації. У деяких варіантах здійснення полімер целюлози містить карбоксиметилцелюлозу.

30 У деяких варіантах здійснення композиції містять смолистий полімер, такий, як карагенан, ксантанова смола і їх комбінації. У деяких варіантах здійснення смолистий полімер містить ксантанову смолу.

40 Деякі варіанти здійснення містять поліакрилатний полімер або співполімер, такий, як карбомер. У деяких варіантах здійснення поліакрилатний полімер або співполімер вибраний з гомо- і співполімерів акрилової кислоти, поперечно зшитих з поліалкенілполіефіром. Синтетичні з високою молекулярною масою полімери акрилової кислоти, відомі як карбомери, можуть бути гомополімерами акрилової кислоти, поперечно зшитими з простим аліловим ефіром пентаеритриту, простим аліловим ефіром сахарози або простим аліловим ефіром пропілену. Карбомер має USP-класифікацію як "карбомер гомополімер тип А". Карбомери мають здатність адсорбувати, залишати воду і набухати у багато разів від їх початкового об'єму. Коді карбомерів (910, 934, 940, 941, 971, 974 і 934P) являють собою вказівку на молекулярну масу і певні компоненти полімеру. Карбомери комерційно доступні під торговою назвою Carborol® від

50 фірми Lubrizol і від інших компаній.

У деяких варіантах здійснення пропонується композиція, одержана або здатна до одержання шляхом об'єднання інгредієнтів, як викладено в будь-якому з варіантів здійснення, наданих в даному описі.

55 У деяких варіантах здійснення композиція знаходиться в формі, вибраній з форм рідини для полоскання рота, зубного ополіскувача, мусу, пінного складу, засобу для ароматизації порожнини рота в аерозольній упаковці, пастилки, таблетки, зубного матеріалу і продукту для гігієни домашньої тварини. У деяких варіантах здійснення композиція являє собою рідину для полоскання рота або зубний ополіскувач.

60 У деяких варіантах здійснення даного винаходу пропонується композиції, що містять наступні інгредієнти за масою:

Інгредієнт	Інтервал концентрацій, % мас./мас.
Вода	50-90
Зволожувачі	1-25
Поверхово-активна речовина	0,01-10
Консервант	0,01-1
Ароматизатор	0,01-1
Полімер целюлози	0,01-0,5
Смолистий полімер	0,01-0,5
Поліакрилатний полімер або співполімер	0,01-0,05
Фторид натрію	-, 0,05
Етиловий спирт	0-8
Підсолоджувач	0,01-0,5
Цетилпіридиніхлорид	0,01-1
Сполуки формули (II)	0,01-1

Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб обробки для позбавлення від неприємного запаху з рота, що включає введення будь-якого варіанта здійснення даного винаходу в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього.

У деяких варіантах здійснення містяться забарвлюючі засоби. Забарвлюючі засоби, такі, як барвники, можуть бути колірними добавками для харчових продуктів, в цей час сертифікованими за актом Food Drug & Cosmetic Act для застосування в харчових продуктах і лікарських засобах, що проковтуються, при цьому вони включають барвники, такі, як FD&C Red No.3 (натрієва сіль тетраїодфлуоресцеїну), Food Red 17, динатрієва сіль 6-гідрокси-5-((2-метокси-5-метил-4-сульфофеніл)азо)-2-нафталінсульфонова кислота, Food Yellow 13, натрієва сіль суміші моно- і дисульфонової кислот квінофталону або 2-(2-хіноліл)індандіону, FD&C Yellow No.5 (натрієва сіль 4-п-сульфофенілазо-1-п-сульфофеніл-5-гідроксипіразол-3-карбонової кислоти), FD&C Yellow No.6 (натрієва сіль п-сульфофенілазо-В-нафтол-6-моносульфонат), FD&C Green No.3 (динатрієва сіль 4-[[4-(N-етил-п-сульфобензиламіно)][феніл]]-(4-гідрокси-2-сульфонійфеніл)(метилден)-[1-(N-етил-N-п-сульфобензил)-DELTA-3,5-циклогексидіенімін], FD&C Blue No.1 (динатрієва сіль ангідриду дибензилдіетиламінодіамінотрифенілкарбінолтрисульфонової кислоти,), FD&C Blue No.2 (натрієва сіль дисульфонової кислоти індіготину) і їх суміші в різних пропорціях. Звичайно, забарвлюючі засоби, якщо вони включені, присутні в дуже невеликих кількостях.

У деякі варіанти здійснення даного винаходу також можуть бути включені ароматизуючі агенти. Дані ароматизуючі добавки можуть бути вибрані з синтетичних олій із запахом і пахучої ароматики, і/або з олій, масляних смол і екстрактів, одержаних з рослин, листя, квітів, плодів і так далі, і їх комбінацій. Репрезентативні ароматизуючі олії включають олії кучерявої м'яти, коричню олію, олію перцевої м'яти, олію гвоздики, лаврову олію, чебрецеву олію, олію листя кедра, мускатну олію, шавлієву олію, олію гіркого мигдалю. Дані ароматизатори можуть бути використані індивідуально або в суміші. Звичайно ароматизатори, що використовуються, включають види м'ят, такі, як перцева м'ята, африканська ваніль, похідні кориці і різні фруктові ароматизатори, що застосовуються або індивідуально, або в суміші. Як правило, може бути використана будь-яка ароматизуюча або харчова добавка, як описано в джерелі Chemicals Used in Food Processing, publication 1274 by the National Academy of Sciences, Pages 63-258. Звичайно, ароматизатори, якщо вони включені, присутні в кількості 0,01-1 % мас. У деяких варіантах здійснення ароматизатор може бути присутнім в кількості приблизно 0,2 % мас.

Підсолоджувачі включають як природні, так і штучні підсолоджувачі. Придатні підсолоджувачі включають водорозчинні підсолоджувачі, такі, як моносахариди, дисахариди і полісахариди, такі, як ксиліоза, рибоза, глюкоза (декстроза, маноза, галактоза, фруктоза (левулоза), сахароза (цукор), мальтоза, водорозчинні штучні підсолоджувачі, такі, як розчинні солі сахарину, тобто, натрієва і кальцієва солі сахарину, підсолоджувачі на основі дипептидних цикламатних солей, такі, як підсолоджувачі, одержані з L-аспарагінової кислоти, а саме — складний метиловий ефір L-аспартил-L-фенілаланіну (аспартам). Звичайна ефективна кількість підсолоджувача, яку використовують для забезпечення рівня підсолоджування, необхідного для конкретної композиції, буде змінюватися залежно від вибраного підсолоджувача. Дана кількість звичайно буде становити приблизно від 0,001 % до приблизно 5 % мас. композиції. В деяких варіантах здійснення підсолоджувач являє собою натрій сахарин і присутній приблизно в 0,01 % мас. композиції.

Можуть бути надані необов'язкові засоби для свіжості дихання. Може бути використаний будь-який прийнятний для рота засіб для свіжості дихання, що включає, але без обмеження, солі цинку, такі, як глюконат цинку, цитрат цинку і хлорит цинку, альфа-іонон і їх суміші. Один або декілька засобів для свіжості дихання необов'язково присутні в загальній кількості, ефективній для свіжості дихання.

Необов'язково, композиція може містити засіб для контролю (запобігання) зубного каменя. Засоби для контролю зубного каменя серед засобів, що використовуються в даному винаході, включають фосфати і поліфосфати (наприклад, пірофосфати), поліамінопропансульфонову кислоту (AMPS), поліолефісульфонати, поліолефінофосфати, дифосфонати, такі, як азациклоалкан-2,2-дифосфонати (наприклад, азациклогептан-2,2-дифосфонова кислота), N-метилазациклопентан-2,3-дифосфонова кислота, етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота (EHDP) і етан-1-аміно-1,1-дифосфонат, фосфоноалканкарбонові кислоти і солі будь-яких даних засобів, наприклад, їх солі лужних металів і солі амонію. Придатні неорганічні фосфатні і поліфосфатні солі включають одноосновні, двоосновні і триосновні фосфати натрію, триполіфосфат натрію, тетраполіфосфат, моно-, ди-, три- і тетранатрій пірофосфати, триметафосфат натрію, гексаметафосфат натрію і їх суміші, де натрій необов'язково замінений калієм або амонієм. Інші придатні засоби проти зубного каменя включають полікарбоксилатні полімери і співполімери простий полівінілметиловий ефір/малеїновий ангідрид (PVME/MA), такі, як засоби, доступні під маркою GantrezTM від ISP, Wayne, N.J.

У деяких варіантах здійснення засіб для контролю зубного каменя присутній в концентрації приблизно від 0,01 до 10 % мас. У деяких варіантах здійснення засіб для контролю зубного каменя присутній в концентрації приблизно 1 % мас. У деяких варіантах здійснення засіб для контролю зубного каменя також діє як буфер. Наприклад, в системі фосфатного буфера одноосновний фосфат натрію присутній в концентрації приблизно від 0,01 до 5 % мас., і динатрій фосфат присутній в концентрації приблизно від 0,01 до приблизно 5 % мас., при цьому точне співвідношення залежить від інших ексципієнтів в препараті і необхідного рН.

Антиоксиданти являють собою інший клас необов'язкових добавок. Може бути використаний будь-який прийнятний для ротової порожнини антиоксидант, що включає бутильований гідроксіанізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT), вітамін А, каротиноїди, вітамін Е, флавоноїди, поліфеноли, аскорбінову кислоту, трав'яні антиоксиданти, хлорофіл, мелатонін і їх суміші.

Також може бути включений необов'язковий засіб для стимулювання слини, що застосовується, наприклад, для зниження сухості в ротовій порожнині. Може бути використаний будь-який прийнятний для ротової порожнини засіб, який стимулює слину, який, але без обмеження, включає харчові кислоти, такі, як лимонна, молочна, яблучна, бурштинова, аскорбінова, адипінова, фумарова і винна кислоти, і їх суміші. Один або декілька засобів, які стимулюють слину, необов'язково присутні в загальній кількості, ефективній для стимулювання слини.

Необов'язково також може бути включений засіб проти бляшок (наприклад, який руйнує бляшки). Може бути використаний будь-який прийнятний для ротової порожнини засіб проти бляшок, який, але без обмеження, включає солі олова(II), міді, магнію і стронцію, співполіоли диметикону, такі, як співполіол цетилдиметикону, папаїн, глюкоамілазу, глюкозооксидазу, сечовину, лактат кальцію, гліцерофосфат кальцію, поліакрилати стронцію і їх суміші.

Необов'язкові десенсибілізуючі засоби включають цитрат калію, хлорид калію, тартрат калію, бікарбонат калію, оксалат калію, нітрат калію, солі стронцію і їх сумішей.

У деяких варіантах здійснення способи включають стадію промивання ротової порожнини композицією, представленою в даному описі. У деяких варіантах здійснення 5 мл або більше композиції використовують для полоскання ротової порожнини. У деяких варіантах здійснення використовують 10 мл або більше. У деяких варіантах здійснення використовують 10-50 мл. У деяких варіантах здійснення використовують 15-25 мл або більше. У деяких варіантах здійснення використовують 15 мл або більше. У деяких варіантах здійснення індивідуум полоще рот композицією багато разів на добу. У деяких варіантах здійснення індивідуум полоще рот композицією багато діб. У деяких варіантах здійснення індивідуум полоще рот композицією кожні 4-6 годин аж до 6 разів на добу.

Як використовуються всюди в даному описі, інтервали використовуються як коротке позначення для опису кожної і якої-небудь величини, яка знаходиться всередині інтервалу. Будь-яка величина в межах інтервалу може бути вибрана як межа інтервалу. Крім того, всі посилання, цитовані в даному описі, цим включені як посилання у всій їх повноті. У випадку суперечності у визначенні в даному винаході і в цитованому посиланні, даний винахід здійснює контроль.

Якщо не вказане інше, всі проценти і кількості, представлені тут і де-небудь в іншому місці опису повинні сприйматися як такі, що стосуються масових процентів. Дані кількості основані на активній масі матеріалу.

Приклади

5 Приклад 1

У таблиці 1 (наведена нижче) описаний препарат для двох ілюстративних композицій даного винаходу (композиція I і композиція II).

Таблиця 1

	Композиція I	Композиція II
Інгредієнт	% мас.	
Сукралоза	0,02	0,02
Фторид натрію	0,05	0,05
Бензоат натрію	0,11	0,11
Гліцерин	7,5	7,5
Сорбіт	5,5	5,5
Пропіленгліколь	5	5
Pluronic F127	0,15	0,15
Етиловий спирт	-	6
Вода	81,57	75,57
Цетилпіридинійхлорид	0,05	0,05
Сполука формули (II)	0,05	0,05
Загальне	100	100

10 Приклад 2: Ілюстративний спосіб одержання

Деякі варіанти здійснення за даним винаходом можуть бути одержані згідно з наступною методикою. Одержують попередню суміш додаванням в контейнер пропіленгліколю і додаванням в нього ментолу. Комбінацію перемішують доти, поки не диспергують ментол. Додають ароматизатор і перемішують протягом приблизно 3 хвилин. Потім додають воду в основний змішувач і включають змішувач. Потім додають плуронік, поки він достатньо не диспергує. Сахарин, сорбат калію і сполуку формули (II) потім додають в основний змішувач і перемішують протягом приблизно 3 хвилин. В основний змішувач додають лимонну кислоту і перемішують протягом приблизно 5 хвилин. В основний змішувач додають гліцерин. В основний змішувач додають сорбіт і перемішують протягом приблизно 5 хвилин. Попередню суміш потім додають в основний змішувач і перемішують протягом приблизно 5 хвилин.

Приклад 3

Для оцінки мінімальних інгібуючих концентрацій (MIC), концентрацію двадцяти чотиригодинної культури в log-фазі встановлюють розбавленням в триптичному соєвому бульйоні (TSB) з одержанням оптичної густини 0,2 при 610 нм. Бактеріальна культура потім готова до того, щоб її використовувати для тестування.

Готують три розчини: (1) 1 % розчин CPC в етанолі; (2) 1 % розчин сполуки формули (II) у воді; і (3) 0,5 % сполуки формули (II)+0,5 % CPC. Розчини розбавляють 1:9 в TSB. Їх додають в 96-ямкові планшети і проводять серійне розведення (2-кратне) по планшету. У кожен ямок додають бактеріальний інокулят при 0,2 OD, 100 мкл. Планшет інкубують ніч і зчитують на планшет-рідері на наступну добу.

Таблиця 2

Активний компонент	MIC (ч./млн)
Негативний контроль	>250
Сполука формули (II)	0,49
CPC	0,98
Сполука формули (II)+CPC	<0,12
0,5 % CSA-13+0,5 % CPC становить	< 0,4=синергічна комбінація

Приклад 4

Воду використовують як негативний контроль. 0,04 мл кожного зразка додають в основну просторову посудину ГХ з кожним зразком, який випробовують у двократному повторі. Інокулят

слини одержують, використовуючи 65 % всієї слини, зібраної після другого сніданку, 30 % деіонізованої води і 5 % FTG-середовища. Три мілілітри суміші з слини додають в посудини, що містять зразки. Посудини, що містять суміш з слини, і зразки закривають.

Закриті посудини інкубують ніч при 37 °C на водяній бані при струшуванні. Газову хроматографію використовують для визначення кількості зменшення летких сполук сірки (VSC) порівняно з негативним контролем.

Дані, представлені в таблиці 3 (нижче), показують, що композиції даного винаходу ефективні в зниженні летких сполук сірки, і, отже, повинні бути ефективні в лікуванні від неприємного запаху з порожнини рота.

Таблиця 3

Препарат	Зменшення в VSC
Негативний контроль	13,1
0,05 % сполуки формули (II)	97

Приклад 5

У даному аналізі використовують дві флуоресцентні фарби для одержання швидкого вимірювання життєздатності бактерій.

Зразок із змішаних видів бактеріальної хемостатної культури, OD~0,6, переносять в стерильні 1,5 мл мікроцентрифугальні пробірки і центрифугують протягом 10 хв. при 1200×g з утворенням пелетованих бактерій. Бактерії потім повторно суспендують в 100 мл стерильного забуференого фосфатом фізіологічного розчину (PBS). Зразки обробляють 100 мкл (висока доза) або 20 мкл (низька доза) рідини для полоскання рота або контрольного розчину. Знищення зупиняють через 30 секунд, що відмічають додаванням 1,35 мл D/E Neutralization Buffer (інвітроген). Зразки центрифугують протягом 10 хв. при 1200×g з утворенням пелетованих бактерій, і пелети повторно суспендують в 500 мл стерильного PBS для промивання, потім центрифугують знову. Кінцеві зразки суспендують в 150 мл стерильного PBS і 50 мкл аліквоти переносять в кожну з трьох ямок стерильного 96-ямкового планшета, яка призначена для фарбування бактерій з використанням комплексу Invitrogen BacLight Live/Dead для оцінки життєздатності бактерій. 50 мкл 2× розчинів, що містять дві фарби (SYTO9 фарба [зелена] і йодид пропідію [червона]), додають до зразків в 96-ямковому планшеті. Планшет інкубують протягом 15 хв. при кімнатній температурі, захищають від світла і забезпечують зчитування флуоресценції при збудженій довжині хвилі 485 нм і емісійній довжині хвилі 535 і 635 нм. Результати представлені у вигляді процента клітин, які є життєздатними порівняно з контрольним зразком, обробленим PBS.

У таблиці 4 (наведена нижче) надані дані, які показують, що композиції даного винаходу дають синергічний антимікробний ефект через 30 секунд після застосування.

Таблиця 4

Препарат	Log зниження за 30 секунд
0,05 % CPC	3,93
0,05 % сполуки формули (II)	0,38
0,05 % сполуки формули (II)+0,05 % CHC	7,72

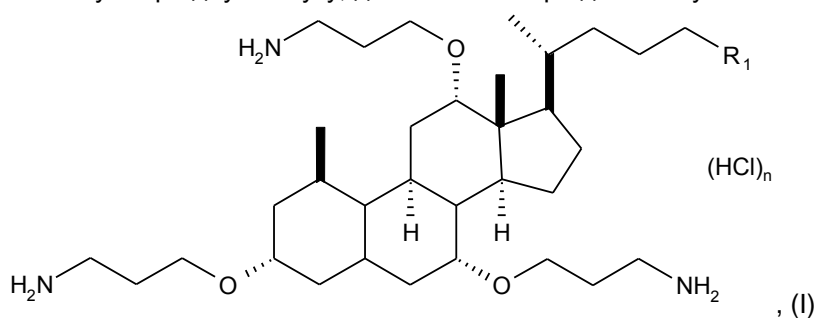
Приклад 6

Протизапальну активність сполуки формули (II) вивчають проти шести цитокінів, пов'язаних із запаленням у людини, а саме: PGE2, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α і GM-CSF в окремих наборах дослідів; спочатку проти PGE2, потім проти п'яти інших цитокінів. Моноцитні U937 клітини людини диференціюють до макрофагів і потім генерацію цитокінів вводять шляхом стимулювання клітин, з використанням *P. gingivalis* (HKPG, 1×10⁸ клітини), що гинуть при нагріванні. Різні типи запальних цитокінів генерують за допомогою U937-клітин і вивільняють у супернатант.

Сполука формули (II) виявляє вищу протизапальну активність відносно трьох цитокінів, IL-1 β , IL-6 і TNF- α . Особливо, в концентрації 0,1 ч./млн сполука формули (II) знижує на 21 % IL-1 β , 60 % IL-6 і на 80 % TNF- α .

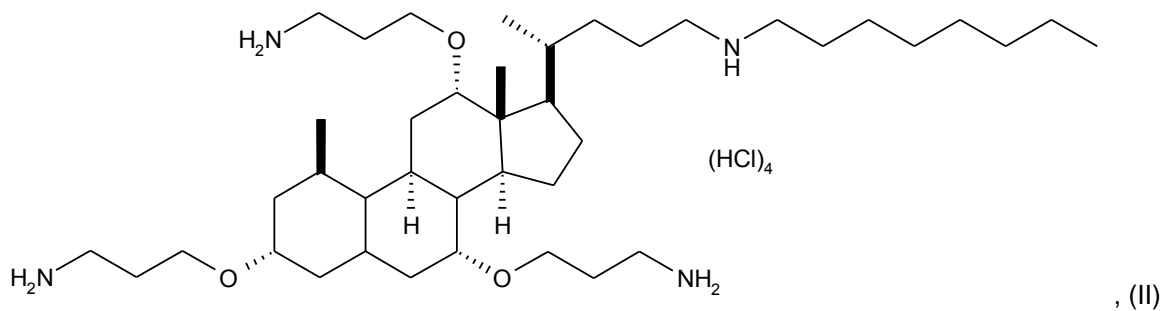
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Водна композиція для догляду за порожниною рота, яка містить:
5 катіонну стероїдну сполуку, де катіонна стероїдна сполука являє собою сполуку формули (I):

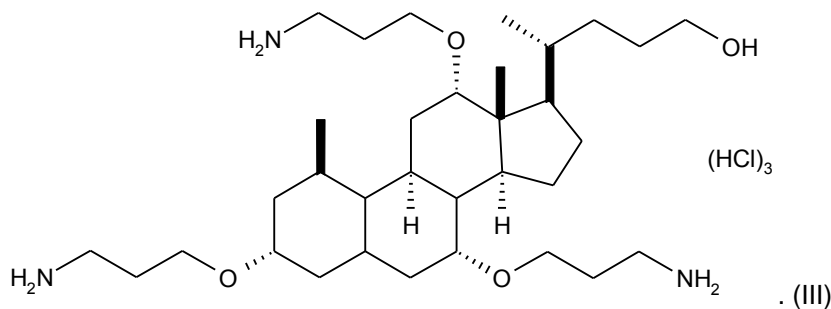


де R₁ вибраний з -OH і NH-R₂, де R₂ являє собою C₂-C₁₄алкіл, C₂-C₁₄алкеніл або C₂-C₁₄алкініл, і n дорівнює 3 або 4, і четвертинну амонієву сполуку.

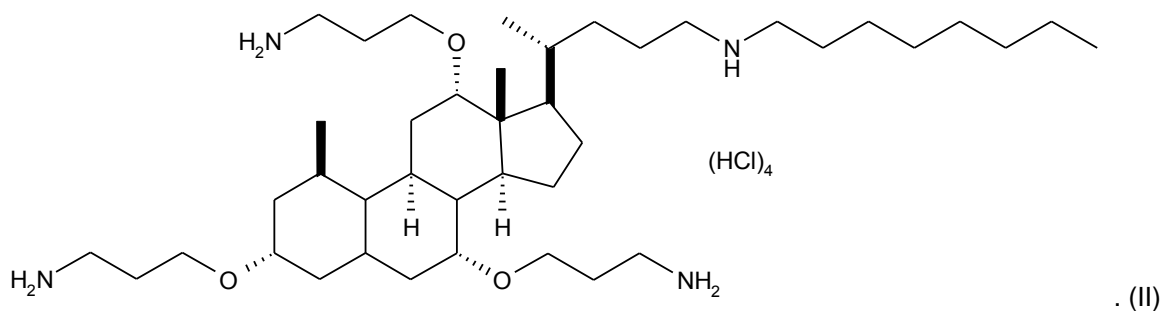
2. Композиція за п. 1, де композиція являє собою рідину для полоскання рота.
3. Композиція за п. 1, де сполука формули (I) вибрана із сполуки формули (II):



- 15 або сполуки формули (III):



4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де катіонна стероїдна сполука являє собою сполуку формули (II):



5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де четвертинна амонієва сполука вибрана з: бензалконійхлориду, бензетонійхлориду, метилбензетонійхлориду, цеталконійхлориду,

цетилпіридинійхлориду, цетримонію, цетриміду, дофанійхлориду, тетраетиламонійброміду, дидецилдиметиламонійхлориду і доміфенброміду.

6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де четвертинна амонієва сполука включає цетилпіридинійхлорид.
- 5 7. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де катіонна стероїдна сполука присутня в концентрації приблизно від 0,01 мас. % до приблизно 0,1 мас. % композиції.
8. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де четвертинна амонієва сполука присутня в концентрації приблизно від 0,01 мас. % до приблизно 0,1 мас. % композиції.
9. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де катіонна стероїдна сполука і четвертинна амонієва сполука присутні в співвідношенні 1:1 на основі їх відповідних концентрацій по масі композиції.
- 10 10. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де катіонна стероїдна сполука присутня в концентрації приблизно 0,05 мас. % композиції.
11. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де четвертинна амонієва сполука присутня в концентрації приблизно 0,05 мас. % композиції.
- 15 12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить джерело фторидного іону, де джерело фторидного іону вибране з фториду олова (II), фториду натрію, фториду калію, монофторфосфату натрію, фторсилікату натрію, фторсилікату амонію, фториду аміну, фториду амонію і комбінації двох або більше даних компонентів.
- 20 13. Композиція за п. 12, де джерело фторидного іону складається з фториду натрію.
14. Спосіб лікування захворювання або стану порожнини рота, що включає введення композиції за будь-яким з попередніх пунктів в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього.
15. Спосіб лікування запального стану порожнини рота, що включає введення композиції, яка містить катіонну стероїдну сполуку, в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього, де катіонна стероїдна сполука має стерольну основу і аміногрупи, приєднані до стерольної основи.
- 25 16. Спосіб зниження летких сполук сірки, що включає введення композиції, яка містить катіонну стероїдну сполуку, в порожнину рота суб'єкта, який потребує цього, де катіонна стероїдна сполука має стерольну основу і аміногрупи, приєднані до стерольної основи.
17. Композиція за будь-яким з пп. 1-13 для застосування при лікуванні захворювання або стану порожнини рота.
- 30 18. Застосування композиції, яка містить катіонну стероїдну сполуку, що містить стерольну основу і аміногрупи, приєднані до стерольної основи, для лікування запального стану порожнини рота у суб'єкта.
19. Застосування композиції, яка містить катіонну стероїдну сполуку, що містить стерольну основу і аміногрупи, приєднані до стерольної основи, для зниження летких сполук сірки в порожнині рота суб'єкта.
- 35

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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

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