



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43399 (13) C2

(51) 7 A61K7/16, A61K31/765,
A61K47/12, A61P1/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ГІГІЄНИ, ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

(21) 97094790

(22) 28 02 1995

(24) 17 12 2001

(86) PCT/BG95/00001, 28 02 1995

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Ніколаєв Ніколай Ніколаєв, BG

(73) Ю С МЕДС-БОЛГАРИЯ АД, BG

(56) US, 5104844, 14 04 1992 р

US, 5174990, 29 12 1992 р

US, 5310546, 10 05 1994 р

(57) 1 Композиція для гігієни, профілактики та лікування порожнини рота, яка містить перексид водню, хлорид цинку, етанол, деіонізовану воду та інгредієнти для надання запаху, смаку та для стабілізації, яка **відрізняється** тим, що додатково містить тилоксапол та винну кислоту у такому співвідношенні компонентів, у % мас

перексид водню 0,50 - 2,00,

хлорид цинку 0,02 - 0,65,
тилоксапол 0,03 - 0,07,
винна кислота 0,01 - 0,03,
етанол 2,5 - 5,0
деіонізована вода
інгредієнти для надання
запаху, смаку та для
стабілізації до 100

2 Композиція по п 1, яка **відрізняється** тим, що бажана масова частка (в %) перексиду водню складає 0,5 - 0,7, а хлориду цинку - 0,02 - 0,04

3 Композиція по п 1, яка **відрізняється** тим, що бажана масова частка (в %) перексиду водню складає 1,4 - 1,6, а хлориду цинку - 0,55 - 0,65

4 Композиція по будь-якому з пп 1 - 3, яка **відрізняється** тим, що містить також лимонну кислоту у кількості, від 1 до 7 раз більший від кількості винної кислоти

Винахід відноситься до складу препарату для гігієни порожнини рота, профілактики захворювань, пов'язаних з емаллю зубів та виникненням карієсу, дезінфекції та лікуванню запальних процесів, відновлення тканин порожнини рота та попередження утворення бляшок та винного каменю

Відомо багато препаратів для гігієни та профілактики порожнини рота. Їх активні складові здійснюють ефективний контроль над етіологічними факторами, що призводять до захворювань порожнини рота. Вони також регулюють мікрофлору порожнини рота, запальні процеси, зубний камінь та інші локальні фактори, що допомагає особі покращити свій стан при захворюваннях рота та зубів.

Добре відомий вплив перексиду водню як активного інгредієнта для гігієни, профілактики та лікування захворювань порожнини рота. Під впливом ферментів оксидази та каталази перексид водню розкладається і вивільняє "активний" кисень, який пригнічує розвиток анаеробних бактерій та допомагає розвитку "здорової" мікрофлори у порожнині рота. Таким чином, він дезінфікує та відновлює тканини порожнини рота до їх нормального стану (Wennstrom J. and Lindhe J. "Effects of Hydrogen peroxide on Developing Plaque and Gingivitis

in Man" - Journal of Clinical Periodontology, 1979, № 6, p 115-130)

Добре відома і дія хлориду цинку, як анти-бактеріального засобу. Він приєднується до мембран бактеріальних клітин, пригнічує метаболізм бактерій та їх розвиток. Також він зменшує адгезію бактерій до зубів, захищає зубну емаль від їжі та кислоти, що є продуктом метаболізму бактерій (Gedalia I. and corn "Effect of Zinc Chloride Mouthwash on Plaque and Zinc Levels of Surface Enamel" - Clinical Preventive Dentistry Vol. 10, № 4, 1988, p 3-5)

Відомо, що комбінація цих активних компонентів у композиції, яку у визначеній концентрації використовують для полоскання та гігієнічної обробки порожнини рота, придатна при лікуванні пародонтоза та стоматита (US-A-5104844, 14 04 1992)

Композиція містить такі активні інгредієнти (у % по масі)

перексид водню 0,5 - 3,0,
хлорид цинка - вище 0,02, бажано 0,02 - 0,8,
цитрат натрія - вище 0,03, бажано 0,03 - 0,2,
паурилсульфат натрія - вище 0,04, бажано 0,04 - 0,025,
етанол - 2,0 - 3,5

Решта - деіонізована вода та інгредієнти, що додають їй смак та аромат

Величина рН препарату 3,5 - 4,0, в деяких випадках - до 5,5

Комбінація активних інгредієнтів має антибактеріальну дію, зменшує бляшки, регулює клітинний метаболізм, інгібує запальні агенти та допомагає відновленню тканин, зупиняє кровотечу, а також запобігає пародонтозу, стоматиту, пінгвіту та запаленню

Відповідно до мети застосування рекомендовано три типи концентрацій активних інгредієнтів найменші концентрації - для полоскання та профілактичної обробки порожнини рота, середні концентрації - для зменшення бляшок, найвищі концентрації - для лікування пародонтозу

Проблема, яку треба вирішити відносно препаратів для профілактики та лікування порожнини рота, полягає у гарантуванні їх нешкідливості та підтримки фізіологічного бактеріального балансу у порожнині рота. Комбінація активних інгредієнтів може призвести не тільки до знищення бактерій, що викликають захворювання, але також бактерій, що є частиною нормальної флори порожнини рота. Також вони призводять до зміни смакової чутливості порожнини рота. Іншою проблемою є псування зубів та вторинне розвинення деяких мікроорганізмів типу *Candida albicans*

Ця проблема згідно винаходу розв'язана за допомогою препарату для гієни, профілактики та лікування захворювань порожнини рота. Препарат складено з основних активних інгредієнтів: пероксид водню, хлорид цинка та додані до них тилоксапол та винна кислота у таких пропорціях (у % по масі)

пероксид водня	0,50-2,00,
хлорид цинка	0,02-0,4,
тилоксапол	0,03-0,07,
винна кислота	0,01-0,03,
етанол	2,5-5,0

До 100% композицію доводять деіонізованою водою та деякими добавками для надання смаку, запаху та для стабілізації

Згідно з винаходом знайдено, що тилоксапол, який є полімером оксietiлованого трет-октилфенола з формальдегідом, тобто полімер [4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенола з формальдегідом та оксираном] - Merk Index 10 9632, і який добре відомий як аерозольний детергент для лікування захворювань легень навіть новонароджених (Miller J.B. "Detergent Aerosol Therapy" Clinical Medicine, Oct. 1967, № 4, p. 37-40), сполучений з пероксидом водню, хлоридом цинка та винною кислотою, можна використовувати для профілактики та лікування захворювань порожнини рота. У першу чергу розкрито його вибіркочу дію на патогенні бактерії, включаючи *Candida albicans*, з підтриманням у результаті фізіологічного балансу мікроорганізмів у порожнині рота. Поєднання з винною кислотою посилює цю дію.

Перевагою винаходу є присутність тилоксапола, що є неіонізованим нешкідливим детергентом. У комбінації з хлоридом цинка він зменшує поверхневий натяг та запобігає утворенню колоній бактеріальних клітин, що призводять до стоматиту, пінгвіту та пародонтозу. Крім того, він інгібує

бактеріальні ферменти та підвищує проникність бактеріальних мембран. Комбінація має виражену синергічну пригнічуючу дію на розвиток патогенних бактерій.

Винна кислота у препараті діє як синергетик, пригнічуючи запальні процеси у порожнині рота. Вона також збільшує мембранну проникність та має антибактеріальну дію. У цьому випадку можливо додавати лимонну кислоту у кількості від 1 до 7 раз перевищуючу вміст винної.

Препарат у цілому, в залежності від його концентрації має оздоровчу дію, в основному, завдяки пригніченню запалювальних процесів. Він також зменшує кровоточивість ясен, допомагає підтримувати бактеріальний баланс у порожнині рота, особливо у пацієнтів, які мали травми після лікування зубів, полегшує чистку зубів та їх протезів, а також захищає від запалення після вставлення протезів, зменшує зубний наліт та оживляє порожнину рота. Ці властивості обумовлені головним чином тилоксаполом.

Надані далі приклади надають детальну інформацію про винахід, не обмежуючи його.

Приклад 1

Нижченаведені складові змішані у кількості, що надана у масових частках у процентах, їх зміна можлива у межах, показаних у другій колонці

етиловий спирт	3,00 ± 1,000
гліцерин	3,00 ± 0,500
полоксамер 407	0,30 ± 0,100
сахарин	0,03 ± 0,050
тилоксапол	0,05 ± 0,020
лимонна кислота	0,05 ± 0,020
винна кислота	0,02 ± 0,010
хлорид цинку	0,03 ± 0,010
ароматизатор (ментол)	0,03 ± 0,005
Na-EDTA	0,04 ± 0,010
пероксид водню	0,60 ± 0,100

До 100 доводили деіонізованою водою та по краплям додавали гідроксид натрію для доведення величини рН до 3,5-4,0

Розчин згідно з прикладом 1 можна розфасувати, зберігати при кімнатній температурі (від 5 до 35°C) та застосовувати для профілактичної обробки порожнини рота. Після чистки зубів рот тричі на день прополоскують 15 мл еліксиру, який відміряють дозовочною чашкою.

Приклад 2

Розчин в основному можна приготувати такий, як у прикладі 1, але кількість хлориду цинка та пероксиду водню може бути збільшеною до

хлорид цинка	0,6 мас % ± 0,05
пероксид водня	1,5 мас % ± 0,1

Препарат придатний для профілактики та лікування пародонтозу, кровотечі ясен та травм порожнини рота. Розчин з прикладу 2 використовують так же, як з прикладу 1, але не довше 20 днів. Після закінчення активної обробки треба переходити до розчину з прикладу 1, який використовують для профілактичної обробки.

Приклад 3

Препарат виробляють послідовним змішуванням складових. Для виробництва 1000 кг ці складові треба змішувати при безперервному перемішуванні у чистому реакторі у такій послідовності

етиловий спирт	15,00 кг
гліцерин	30,00 кг
хлорид цинку	0,18 кг
Na-EDTA	0,44 кг
винна кислота	0,24 кг
лимонна кислота	1,60 кг
сахарин	0,18 кг
полосамер 407	4,00 кг
етиловий спирт	15,00 кг
тилоксапол	0,75 кг
ароматизатор (ментол)	0,36 кг
деіонізована вода	832,25 кг
пероксид водню 6%	100,00 кг

Приклад 4

У цьому прикладі вивчена подразнююча дія препарату на слизову оболонку золотистих хом'яків. Дослідження проводили на тридцяти тваринах, п'ятнадцять тварин обробляли водою з крану і п'ятнадцять - препаратом (фабрична назва "Sure Choice")

На початку дослідження кожну тварину інтраперитонеально анестезували 0,2 см³ Ketamin HCl. Слизову оболонку лівої щоти вискоблили металевою щіткою. Ватні тампони змочували у препараті та воді з крану і на 10 хвилин прикладали до лівої щоти (експериментальної) та правої (контрольної). Обробку проводили впродовж 13-14 годин протягом 30 послідовних діб. Шматочки слизової оболонки лівої та правої щоти фіксували у 10% нейтральному формаліні та вводили до парафінового блоку. Фарбування гістологічних препаратів проводили на зрізах товщиною 5 мікрон. Вони були випробувані на роз'їдання, запалювальні зміни, епітеліальну пперплазію та фіброз.

Фотографії лівої щоти тварин були зроблені камерою "Мінолта" на плівці "Кодак золота". Знімки були оброблені за допомогою комп'ютерної програми, що базується на способі варіаційного аналізу з рівнем ймовірності $p < 0,5$. Результати показують

При оцінці гістологічних змін на механічно пошкодженій слизовій оболонці хом'яків тестуємий препарат показав гарну антизапальну дію.

У порівнянні з контрольною групою препарат показав фіброзну дію на підслизовий шар.

Під впливом препарату слизова оболонка через 30 діб після механічного пошкодження повністю регенерувалася без будь-якої гіперпластичної активності клітинних шарів та кератину.

Приклад 5

У цьому експерименті випробували вплив препарату на шкіру. Дослідження проводили на білих морських свинках відповідно до вимог FAO відносно визначення чутливості шкіри (Report BSR 7/L02). Була випробувана така група тварин: попередня перевірка - 5 тварин, негативний контроль - 4 тварини, позитивний контроль - обробка 0,1% розчином 2,4-динітрохлорбензола у 80% водному етанолі - 6 тварин, оброблені препаратом - 10 тварин.

Попередню перевірку проводили 5 разів на тиждень по 8 годин на добу. Наприкінці обробки та наприкінці 24-ої години спостерігали еритему та набряк шкіри.

Також було проведено дослідне випробування на реакцію організму, препарат у першу добу застосовували впродовж 24 годин, а далі по 8 годин впродовж 3 тижнів по три доби на кожний з них. Спостерігали еритему та набряк шкіри.

Подібний же експеримент було проведено при позитивному контролі. Препарат застосовували впродовж двох тижнів. Негативна контрольна група одержувала дозволenu дозу препарату без попередньої реакції організму. Тривалість обробки складала 24 години. Тварин обстежували тиждень після нанесення дозволених доз. Результати спостерігали у 24-у та 48-у годину від нанесення відповідних дозволених доз.

Випробування чутливості шкіри до концентрованого препарату для профілактичної обробки порожнини рота показало, що після подвійного застосування дозволених доз позитивну реакцію шкіри не спостерігали.

Препарат не показав будь-якої контактної активності при тестуванні відповідно до процедури FAO на білих морських свинках.

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03