



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60136

(13) A

(51) 7 A61K7/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ

1

2

(21) 2003020973

(22) 04 02 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Помойницький Віктор Григорович, Котелевський Роман Анатолійович

(73) Помойницький Віктор Григорович, Котелевський Роман Анатолійович

(57) Спосіб профілактики карієсу зубів, що включає полоскання ротової порожнини, який відрізняється тим, що полоскання ротової порожнини здійснюють відразу ж після прийому солодкої їжі водним 0,25-0,40 % розчином акарбози, як інгібітора глюकोзидаз, у кількості 5-10 мл на одну процедуру, протягом 30-60 секунд

Винахід відноситься до медицини, переважно до ліків і медикаментів для терапевтичних або п'єнічних цілей, наприклад до засобів для догляду за зубами та порожниною рота шляхом полоскання, та може бути використаним в стоматології

Відомий спосіб профілактики карієсу зубів, що містить полоскання ротової порожнини, наприклад екстрактом з лікарських рослин *Foeniculi Vulgans* та *Gentiane radix* [1]

Фармакологічний механізм дії екстракту з лікарських рослин *Foeniculi Vulgans* та *Gentiane radix* спрямований на зниження ферментативної активності мікробних ензимів, що відповідають за розщеплення цукрів їжі та синтез глюканів з фруктанами, як вуглеводних полімерів, та блокування дії глюкозилтрансферази

Але ефективність наданого способу при використанні виявляється недостатньою. На думку авторів-заявників це зумовлене замалою тривалістю активної фази екстракту, бо його лікарська форма не дозволяє затриматися діючим речовинам екстрактів в порожнині рота і швидко змивається слиною

Більш ефективним, є спосіб профілактики карієсу зубів, що містить вживання, наприклад коро-в'ячого молока, що імунізоване антитілами, специфічними до цілих клітин *S Mutans*, або мікробної глюкозилтрансферази [2]

За рахунок антитіл, блокуючих глюкозилтрансферазу у зубних осередках і специфічних як до цілих клітин *S Mutans*, так і мікробної глюкозилтрансферази, цей спосіб сприяє деякому підвищенню ефективності пригнічення зубного нальоту, зменшенню щільності зубної біляшки та пулу *S Mutans*

До причин, що стримують досягнення очікува-

ного технічного результату, належать негативні наслідки від вживання імунізованого молока, які часто виявляються у вигляді перехресних імунних реакцій антитіл до *S Mutans* з тканинами серця, скелетних м'язів, нирок людини і погрожують розвитком соматичних патологій [3]

В основу винаходу поставлена задача розробити такий спосіб профілактики карієсу, який шляхом конкурентного блокування активності ензимів групи глюкозидаз та ензиматичного розщеплення цукрів їжі до моносахаридів і кислот підвищує ефективність фармакологічного впливу та зменшує вірогідність побічних наслідків при використанні

Вищезазначений технічний результат при здійсненні винаходу досягається тим, що у відомому способі профілактики карієсу зубів, що містить полоскання ротової порожнини, у відповідності з винаходом, полоскання ротової порожнини здійснюють одразу ж після прийому солодкої їжі, водним 0,25-0,40% розчином акарбози, як олігосахаридом, у кількості 5-10мл на одну процедуру, протягом 30-60 секунд

Використання акарбози у наданому вигляді, за профілактичним призначенням проти карієсу, пропонується вперше. Дослідження кінетики та механізму дії препарату дозволили встановити конкурентну інгібіцію α -глюкозидаз, яка дозволяє блокувати активність ензимів групи глюкозидаз та ензиматичне розщепляти цукри їжі у моносахаридах і кислотах. Відтак, виявлені властивості дозволяють використати акарбозу в профілактиці стоматологічних захворювань, переважно карієсу. Взаємодія акарбози з бактеріями зубного нальоту,

(13) A

(11) 60136

(19) UA

зубної бляшки та їх ензимними комплексами сприяє інгібуванню саме тих ензимів мікробного походження, котрі здатні синтезувати полісахариди глюкани та прикріплюватись до емалі зубів. Акарбоза також обумовлює блокування розщеплення та засвоєння моно- та дисахаридів мікробними клітинами, які б переробили їх до молочної кислоти, яка є головним карієогенним агентом. Тож, застосування акарбози зменшує кислотоутворення, поряд з інгібуванням адгезії мікроорганізмів до поверхонь зубів.

Додатково, властивості акарбози дозволяють їй затримуватись на слизовій оболонці ротової порожнини на достатньо довгий строк, поступово вивільнятись та продовжувати виконувати профілактичний ефект, що розширює протикарієзну дію. Використання акарбози в профілактиці каріозної хвороби розширює область її використання.

Концентрація акарбози, її дозування на одну процедуру, разом із тривалістю останньої, у відповідності з винаходом, вважаються оптимальними. Зменшення кількісних значень цих параметрів за межі мінімальних може погіршити ступінь блокування активності ензимів і розщеплення цукрів їжі, а збільшення максимальних значень не приносить навіть замалого зростання протикарієзного ефекту. Тож, саме 0,25-0,40% акарбози у водному розчині, використання по 5-10 мл розчину препарату на одну процедуру, протягом 30-60 секунд зумовлюють як посилення профілактичного ефекту, так і зменшення себівартості способу.

Використання акарбози не супроводжується проявами побічних дій, а її вживання дозволено МОЗ України [4].

Отже, сукупність ознак винаходу є суттєвою, бо має причинно-слідчий зв'язок з очікуваним технічним результатом. Крім того, наведені твердження інформують про те, що заявлений спосіб у наданому вигляді відповідає умові винаходу «новизна», бо явним чином не впливає з рівня техніки, який був встановлений авторами-заявниками, а відсутність в ньому еквівалентних засобів впливу на досягнення технічного результату з боку окремих ознак, що визнані суттєвими, дозволяє дійти до висновку про відповідність заявленого рішення задачі критерію «винахідницький рівень».

Відомості, які підтверджують можливість здійснення винаходу та отримання технічного результату, що заявляється, полягають у наступному.

Для відтворення способу профілактики карієсу зубів застосовують акарбозу ($C_{25}H_{43}O_{18}$), як препарат з групи олігосахаридів, що утворюється при вирощуванні *Actinoplanes* SE 50/110. Технологія її отримання відома [5].

Спосіб профілактики карієсу здійснюють шляхом полоскання ротової порожнини, яку здійснюють одразу ж після прийому солодкої їжі, водним 0,25-0,40% розчином акарбози, у кількості 5-10 мл на одну процедуру, протягом 30-60 секунд.

Для підтвердження відсутності побічних проявів з боку використання акарбози та посилення профілактичного протикарієзного ефекту були

проведені експериментальні дослідження.

До 10 склянок з 8 мл поживної цукровмісної рідини були внесені рівні порції суспензії м'якого зубного нальоту, 10 видалених стерильних зубів. Далі склянки були розділені на дослідну та контрольну групи. В дослідну групу було додано по 1 мл розчину акарбози з таким розрахунком, щоб сумарна концентрація дослідної речовини сягала 0,125%, 0,375%, 0,25%, 0,50% та 0,75%, відповідно. До контрольної групи було додано по 1 мл фізрозчину, як плацебо.

Після виконання наступного етапу досліджуваного матеріалу обох груп був розміщений у термостаті з $T = 37^{\circ}C$. По закінченню другої доби зуби були видалені зі склянок і промиті під струменем теплої фізрозчину. Кількість нальоту, що з'явився на поверхні емалі, оцінювалась за методом Green-Vermillion, а результат фіксувався фотографічно. Кислотність залишкової культуральної поживної рідини вимірювалась рН-метром. Отримані результати інформували про відсутність зубного нальоту на поверхні зубів і достовірне підвищення рН (тобто зниження кислотоутворення) в культуральній поживній рідині дослідної серії.

Найменша концентрація акарбози в носії, що дозволяла підвищити протикарієзну дію, відповідала 250 мг на 100 мл розчину. Виявилось, що зростання концентрації акарбози в розчині більше 400 мг, не викликає підвищення ефективності дії препарату. Саме тому, його найоптимальніша доза при використанні становить 0,25-0,40%.

Крім того, перевіряли час затримки акарбози в ротовій порожнині після полоскання. Отримані дані підтвердили, що після 30-60 секундного ополіскування порожнини рота 10 мл 0,25% розчину акарбози, препарат депонується, переважно на слизовій оболонці язика, і поступово вивільняється в ротову рідину, підтримуючи власну концентрацію, необхідну для ефективного блокування розщеплення цукрів, щонайменше протягом 30-40 хвилин. Додатково, адсорбуючись на слизовій оболонці, акарбоза перешкоджає адсорбції цукру, сприяючи тим самим більш швидкій його евакуації з ротової порожнини до шлунково-кишкового тракту.

Після проведення експерименту *in vitro*, який підтвердив спроможність акарбози пригнічувати вирулентні властивості карієогенних бактерій, перевірялась ефективність профілактики в клінічних умовах. Для цього були відібрані дві групи (контрольна та дослідна) підлітків віком 12-13 років, по 30 осіб в кожній. З даних опиту встановлювали характер харчування школярів та відбирали пацієнтів з подібною дієтою. Перед початком дослідження виконували повноцінну санацію ротової порожнини в обох групах. Кожного дня, після шкільного сніданку, школярам пропонували полоскати ротову порожнину профілактичними розчинами або плацебо. Школярі дослідної підгрупи полоскали порожнину рота після прийому солодкої їжі 0,35% водним розчином акарбози, а в контрольній - фізрозчином (0,9% водним NaCl). Вивчення впливу ротових полоскань з акарбозою на перебіг каріозної хвороби тривав один рік. Протягом перевірки результатів профілактики карієсу спостерігався стійкий ефект від використання

акарбози, внаслідок пригнічення основних патогенетичних ланок розвитку каріозної хвороби. Її призначення як профілактичного препарату проти карієсної дії не викликало розвитку побічних ускладнень станів здоров'я, особливо, соматичних патологій, імунних реакцій з тканинами серця, нирок, шлунково-кишкового тракту тощо.

Загальні результати досліджень способу профілактики надані у табл.

Приклад. Пацієнту Б., 30 років, що був схильним до карієсної хвороби, після проведення санації зубів було призначено профілактичне лікування у вигляді полоскання ротової порожнини. Він дотримувався умов лікаря, а саме, виконував полоскання ротової порожнини після прийому солодкої їжі водним 0,30% розчином акарбози, у кількості 10мл на одну процедуру протягом хвилини. Під час профілактичного лікування зубів відбувалось конкурентне блокування активності ензимів групи глікозидаз та ензиматичного розщеплення цукрів їжі до моносахаридів, що при контрольному дослідженні карієсогенної ситуації через 12 і 18 місяців опісля дозволило встановити відсутність ознак карієсу та скарг на погіршення загального стану здоров'я.

Наведені дані доводять встановлення проти-карієсних властивостей акарбози та розширення області її застосування в медичній практиці, ефек-

тивність пригнічення синтезу полісахаридів з адгезією мікроорганізмів до емалі, можливість застосування для розщеплення і засвоєння моно- та дисахаридів мікробними клітинами, кислотоутворення тощо. Заявлене рішення задачі запобігає проявам побічних ускладнень загального стану здоров'я, кислотній демінералізації емалі та формуванню каріозної порожнини протягом використання.

Тож, надані твердження інформують про можливість здійснення винаходу за допомогою відомих до дати пріоритету засобів, з отриманням важливого технічного результату, а наявність ощадливих і протикарієзних властивостей акарбози, що пригнічує синтез полісахаридів, про її нові утилітарні властивості, що відповідає критерію винаходу «промислова придатність».

Джерела інформації

1. Т.І. Терешина // Вісник стоматології - 1996 - №3 - С 247-250
2. Abiko Y // Crit Rev Oral Biol Med -2000 - №11 - P 135-140
3. Zou J, Luo Z, Zhou X // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi -1997 -№15 -P 338-340
4. Розпорядження МОЗ України № П-0719 від 30.11.95 щодо використання акарбози
5. Г.А. Михайлец, В.Н. Поляк // Химико-фармацевтический журнал - 1989, №1, с. 123-125

Таблиця 1

Результати застосування способу профілактики карієсу

Група дослідження	Інтенсивність карієсу (індекс КТВ)		Приріст карієсу		Інтенсивність зубного нальоту (індекс Green-Vermillion)		Засіяність зубного нальоту мутантним стрептококком (бакт/г)	
	Перед експериментом	Після експерименту	Перед експериментом	Після експерименту	Перед експериментом	Після експерименту	Перед експериментом	Після експерименту
Дослідна	4,5±0,5	4,8±0,5	2,1±0,5	0,3±0,1	1,8±0,3	0,9±0,3	(8,0±2,5)×10 ⁶	(3,0±1,0)×10 ⁶
Контрольна	4,2±0,5	6,5±0,7	2,0±0,5	1,9±0,2	1,9±0,3	1,8±0,3	(7,8±2,5)×10 ⁶	(7,5±2,5)×10 ⁶