



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50766 (13) C2

(51) B A61K7/22, 7/16, A61P1/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПОЛОСКАННЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ, ЯКА ВМІЩУЄ ХЛОРИСТИЙ ЦЕТИЛПІРИДИН ТА АМФОТЕРНИЙ СУРФАКТАНТ

1

2

(21) 98115887  
 (22) 20 05 1997  
 (24) 15 11 2002  
 (86) PCT/EP97/02714, 20 05 1997  
 (31) 9611364 2  
 (32) 31 05 1996  
 (33) GB  
 (46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р.  
 (72) Макконвілл Питер Скотт, ІЕ, Волш Пола, GB,  
 Вікс Марк Ендрю, GB  
 (73) СМІТКЛАЙН БІЧЕМ П Л Ц, GB  
 (56) WO A 9015592 27 12 1990  
 WO A 9531175 23 11 1995  
 EP A 408174 16 01 1991  
 DE A 2442712 25 03 1976  
 (57) 1 Композиція для полоскання ротової порожнини, яка містить бактеріостатично ефективну кількість гідрохлориду цетилпіридину, орально прийнятний носій або наповнювач та амідобетайн формули  

$$RC(O)NH(CH_2)_a N^+(R^1)(R^2)(CH_2)_b CO_2,$$
  
 де R – C<sub>10-20</sub>-алкіл,  
 R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> – незалежно C<sub>1-4</sub>-алкіл,  
 a – ціле число від 1 до 4, та  
 b – ціле число від 1 до 4

2 Композиція за п 1, яка відрізняється тим, що амідобетайн обраний з кокоамідоетилбетайну, кокоамідопропілбетайну та лауриламідобетайну або їх суміші  
 3 Композиція за п 2, яка відрізняється тим, що амідобетайн – кокоамідопропілбетайн  
 4 Композиція за будь-яким з пп 1-3, яка відрізняється тим, що гідрохлорид цетилпіридину присутній в межах 0,005-10% від маси композиції для полоскання ротової порожнини  
 5 Композиція за будь-яким з пп 1-4, яка відрізняється тим, що амідобетайн присутній разом з іншою ПАР, обраною з неіонних, іншої амфотерної або катіонної ПАР, або їх суміші  
 6 Композиція за п 5, яка відрізняється тим, що від 50 до 100% присутньої ПАР є амідобетайном  
 7 Композиція за п 5, яка відрізняється тим, що від 65 до 95% присутньої ПАР є амідобетайном  
 8 Композиція за будь-яким з пп 1-4, яка відрізняється тим, що амідобетайн присутній як єдина ПАР  
 9 Композиція за будь-яким з пп 1-8, яка відрізняється тим, що ПАР присутня у загальній кількості в межах 0,01-20% від маси композиції для полоскання ротової порожнини

Представлений винахід відноситься до рідини для полоскання ротової порожнини, що містить гідрохлорид цетилпіридину (CPC) та амфотерну поверхнево-активну речовину (ПАР)

Широко відомо використання катіонних антибактеріальних агентів, таких як CPC, в композиціях для оральної гігієни, як метод зменшення популяції бактерій зубного нальоту, що може бути корисним для профілактики та/або лікування запаху із рота, періодонтальних хвороб, зубного нальоту, камнів та /або карієсу

Доступні рідини для полоскання ротової порожнини, що містять CPC, мають недоліки, такі як зменшення ефективності, зумовлене деактивацією CPC аніонними наповнювачами в таких рідинах для полоскання ротової порожнини

Хоча неіонні ПАР раніше використовувались з

катіонними антибактеріальними агентами, було знайдено, що більшість таких ПАР може зменшувати ефективність рідин для полоскання ротової порожнини, що містять CPC

Несподівано було знайдено, що окремі амфотерні амінобетайнові ПАР більш сумісні з CPC ніж неіонні ПАР, такі як поліетоксильовані ефіри сорбінолу, поліконденсований етиленоксид (полаксамери) та поліетоксильована гідрогенізована касторова олія

Даний винахід представляє композиція для полоскання ротової порожнини, що містить бактеріостатично ефективну кількість CPC, орально прийнятний носій або наповнювач та амідобетайн формули

$$RC(O)NH(CH_2)_a N^+(R^1)(R^2)(CH_2)_b CO_2$$
  
 де R – C<sub>10-20</sub>-алкіл, переважно C<sub>12-16</sub>-алкіл,

(13) C2

(11) 50766

(19) UA

$R^1$  та  $R^2$  - незалежно  $C_{1-4}$ -алкіл, переважно метил,

a - ціле число від 1 до 4, переважно 3, та

b - ціле число від 1 до 4, переважно 1

Приклади підходящих амінобетанів включають кокоамідоетилбетан, кокоамідопропілбетан або лауриламідобетан або їх суміш. Переважний амідобетан - кокоамідопропілбетан, для якого було знайдено, що він найбільш сумісний з CPC в рідинах для полоскання ротової порожнини.

Підходящі підходящі CPC присутні в межах від 0.005 до 10%, переважно від 0.01 до 5%, більш переважно від 0.02 до 2.5% від маси рідини для полоскання ротової порожнини.

Підходящий амідобетан присутній разом з іншим ПАР вибраним із неіонних, інших амфотерних або катіонних ПАР або їх суміш.

Підходящі неіонні ПАР включають, наприклад, поліетоксильований ефір сорбінолу, особливо поліетоксильований моноефір сорбінолу, наприклад, PEG(40) сорбінолу ді-ізостеарат, та продукт, що виробляється BASF-Wyandotte, під торговим ім'ям "Pluronic", конденсований поліетилентіколь, поліетоксильовану гідровану косторову олію, наприклад, кремофор, жирні ефіри сорбітолу.

Підходящі альтернативні амфотерні ПАР включають, наприклад, довголанцюгові похідні імідазолу, такі як продукти, що виробляються Migapoi, під торговим ім'ям "Migapoi C2M" та довголанцюгові алкілбетани, такі як продукти, що виробляються Albright-Wilson під торговим ім'ям "Empigen BB" або їх суміш.

Підходящі катіонні ПАР включають сіль етил-Нкокл-L-аргілату та D,L-2-піролідон-5-карбонової кислоти, що виробляється Ajinomoto Co Inc під торговим ім'ям CAE, та кокоамідопропіл PG дімоніум хлорид фосфат та лауриламідпропіл PG дімоніум хлорид фосфат, доступні від Mona Corporation під торговими назвами Monaquart PTC та Monaquart PTL, відповідно.

Підходящий амідобетан присутній в межах 50 - 100% від ПАР.

Переважно, від 65 до 90% ПАР присутні, як амідобетан.

Більш переважно, коли амідобетан присутній як єдиний ПАР.

Підходяще, загалом ПАР присутні в межах 0.01 - 20%, переважно 0.05 - 10%, більш переважно 0.1 - 5% від маси рідини для полоскання ротової порожнини.

Підходящі формули рідин для полоскання ротової порожнини мають водну основу, що містить воду або водний етанол та, необов'язково, слідуючі рідини, такі як гліцерин або пропіленгліколь. Композиції рідин для полоскання ротової порожнини можуть запасатись в формі "готовий до використання", як концентровані розчини, для розведення користувачем безпосередньо перед використанням, або в розчинній формі, такий як таблетки або в пакетах, для розчинення користувачем безпосередньо перед використанням. Таблетки, підходящі, можуть бути приготовані з використанням кислоти та/або сорбіту, як основного компоненту. Пакети та таблетки можуть бути виготовлені для отримання, при розчиненні, звичайної рідини для полоскання ротової порожнини або,

при включенні підходящих шипучих пар, наприклад карбонат/бікарбонат натрію та лимонна кислота, шипучої рідини для полоскання ротової порожнини.

Такі композиції містять підходящі додаткові агенти, такі як зволожувачі, загущувачі, смакові добавки, підсолоджувачі, барвники та консерванти вибрані із відомих, які звичайно використовуються в оральній гігієні, композицій і які сумісні з CPC та ПАР описаними вище.

Підходящі загущувачі включають, наприклад, ефіри ( $C_{1-6}$ )алкілцелюлози, наприклад метилцелюлозу, ефіри гідрокси( $C_{1-6}$ )алкілцелюлози, наприклад гідроксиетилцелюлоза та гідроксипропілцелюлоза, ( $C_{2-6}$ )алкеноксид модифіковані ефіри ( $C_{1-6}$ )алкілцелюлози, наприклад гідроксипропілметилцелюлоза, або їх суміш. Можуть використовуватись також інші загущувальні агенти, такі як натуральні та синтетичні гуми або гумоподібні матеріали, такі як Irish Moss, трагакант, натрію карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, крохмаль та кремнієві загущувачі.

Благосприятливо, загущувальні агенти присутні в межах 0.01 - 30%, переважно 0.1 - 15%, більш переважно 1 - 5%, від маси композиції.

Підходящі зволожувачі, що використовуються в композиціях винаходу, включають, наприклад, гліцерин, сорбіт, поліетилентіколь або поліпропіленгліколь, або їх суміш, які можуть бути присутні в межах від 5 до 70%, переважно 5 - 30%, більш переважно 10 - 30% від маси композиції.

Крім того, для композицій представленого винаходу може бути корисним включення антикарієсних агентів, наприклад джерел іонів фтору, таких як фториди лужних металів або амінів, наприклад фторид натрію, фторид олова (II). Альтернативним джерелом іонів фтору можуть бути монофторфосфати лужних металів, наприклад, монофторфосфат натрію, необов'язково використовуючи в комбинації з такими агентами, як гліцерофосфат кальцію, який, як відомо, підвищує активність монофторфосфату (GB 1 384 375, Beecham Group). Підходяще, композиції містять від 50 до 2500мг, переважно 100 - 1500мг іонів фтору, більш переважно 100 - 250мг.

Композиції представленого винаходу можуть також містити інші активні агенти, які звичайно використовуються в композиціях для оральної гігієни, наприклад альтернативні антимікробні агенти, такі як хлоргексидин або триклозан, як додаток до CPC, протикамневі агенти, такі як тетра- або дигідрофосфати лужних металів, або їх суміш, триполіфосфати лужних металів або дифосфонат азациклопентану, або антиподразнюючі агенти, такі як ацетат стронцію, хлорид стронцію, або солі натрію, такі як нтрат натрію, хлорид натрію або цитрат натрію. Такі агенти включаються в кількостях потрібних для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, та сумісних з CPC.

Рідини для полоскання ротової порожнини, відповідно з представленим винаходом, мають орально прийнятний рівень pH, типові значення від pH4 до 10, наприклад 5.5 - 8.

Рідини для полоскання ротової порожнини, відповідно з представленим винаходом, можуть бути приготовані змішуванням інгредієнтів у визна-

чених відношеннях, будь яким зручним способом і потім, якщо необхідно доводять рН до кінцевого бажаного значення

Винахід також представляє метод для боротьби з оральними бактеріями та профілактики або лікування запаху із рота, періодонтальних хвороб, зубного нальоту, камнів та /або карієсу, який включає використання композиції, відповідно з винаходом, в ротовій порожнині

Наступні приклади ілюструють винахід

Приклад 1 (Використовують неіонні ПАР)

Рідина для полоскання ротової порожнини виготовлена, як представлено далі

	мас %
Cremophor ® RH 60*	0 2
CPC	0 05
смакові добавки	0 12
етанол	15 00
NaF	0 05
сахарин	0 052
Patent Blue-V-0 5%	0 075
хлорофілів	0 01
деіонізована вода	84 443

\* Cremophor ® RH 60- це поліетоксильована гідрогенізована касторова олія, що містить в середньому 60 етоксигруп в поліетоксильованому ланцюгу

Приклад 2 (Використовують неіонні ПАР)

Рідина для полоскання ротової порожнини виготовлена, як представлено далі

	мас %
Cremophor ® RH 60*	0 2
CPC	0 05
смакові добавки	0 12
етанол	8 00
NaF	0 023
сахарин	0 04
NHDC (Neohesperidine DC)	3 00
Patent Blue-V-0 5%	0 075
хлорофілів	0 01
деіонізована вода	88 482

Приклад 3 (Використовують кокоамідопропіл-бетаїн)

Рідина для полоскання ротової порожнини виготовлена, як представлено далі

	мас %
кокоамідобетаїн	0 2
CPC	0 05
смакові добавки	0 12
етанол	15 00
NaF	0 05
сахарин	0 052
Patent Blue-V-0 5%	0 075
хлорофілів	0 01
деіонізована вода	88 443

Приклад 4 (Використовують кокоамідобетаїн)

Рідина для полоскання ротової порожнини виготовлена, як представлено далі

	мас %
кокоамідобетаїн	0 2
CPC	0 05
смакові добавки	0 12
етанол	8 00
NaF	0 023
сахарин	0 04
NHDC (Neohesperidine DC)	3 00

Patent Blue-V-0 5%	0 075
хлорофілін	0 01
деіонізована вода	88 482
Приклад 5 (Використовують кокоамідобетаїн)	
Рідина для полоскання ротової порожнини виготовлена, як представлено далі	

	мас %
кокоамідобетаїн	0 65
CPC	0 05
смакові добавки	0 13

нізованою водою, видаляють Reprosil та бавовну та занурюють на 3 хвилини в 5мл розчину (50% ацетонтрилу, 30% тетрагідрофурану, 19,9% деіонізованої води, 0,1% пенпансульфонової кислоти) для видалення CPC зв'язаного з зубом/диском. Розчин вміщують в підходящий для HPLC посуд та аналізують на вміст CPC. Це передбачає деталі зв'язування. Для отримання деталей втримання використовують далі ту ж процедуру, але перед зануренням в суміш ацетонтрил/ТГФ/пентансульфонова кислота, зуби занурюють в 5мл фільтрованої людської слини на 2 години при 37°C, далі процедура триває як для експерименту зв'язування.

При перевірці зв'язаного CPC з гідроксиапатитовим диском з рідиною для полоскання ротової порожнини порівнюють простий розчин, було знайдено що приблизно 66% здатності до зв'язування CPC втрачається в рідині для полоскання ротової порожнини.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 - 1 68µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з диском,

0 05% CPC звичайний водний розчин - 5,36µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з диском (n = 5)

Це доводить, що наповнювачі в рідині для полоскання ротової порожнини можуть знижувати зв'язування CPC. Таким чином, ми вивчили рідини для полоскання ротової порожнини по прикладу 1, віднімаючи один наповнювач за цикл для визначення який може мати найбільш несприятливий вплив на зв'язування CPC.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 - 1 62µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з диском.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 без Cremophor® RH 60 - 2 611µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з диском (n = 5)

Також ми розглянули звичайний CPC розчин (0 05%), що містив тільки один з наповнювачів в циклі, знову визначали який кожен може мати негативний вплив.

0 05% CPC звичайний водний розчин - 5 52µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з диском

0 05% CPC звичайний водний розчин з Cremophor® RH 60 2 36µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з диском (n = 5)

Солубілізатор, Cremophor® RH 60, було знайдено, має головний вклад в зниження приєднання CPC.

Різні солубілізатори були перевірені відносно зв'язування/втримання CPC на бичій емалі. Перевірено солубілізатори Tween 20, Tween 80, Pluronic F127, Pluronic F108, Cremophor RH40 та Cremophor RH60 при різних концентраціях в рідині для полоскання ротової порожнини по прикладу 1, але ні один з них не кращий ніж Cremophor RH40 при 0 2%(n = 10)

Наступний, з інших солубілізаторів, тегобетан (кокоамідопропілбетан), був протестований при різних концентраціях (0 2%, 0 4% та 1%) порівняно з Cremophor RH60 (0 2%) в рідині для полоскання ротової порожнини формули по прикладу 1.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 3 - 1 44µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Рідина для полоскання ротової порожнини по

прикладу 1 - 0 60µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Хороші результати були також отримані при використанні 0 2% кокоамідопропілбетаїнових ПАР, який, зрозуміло, підвищує втримання CPC на бичій емалі.

Подальше вивчення модифікованих формул дало наступні результати.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 2 - 0 58µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 4 - 0 93µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 2 - 1 23µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з бичою емаллю.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 4 - 2 54µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з бичою емаллю.

Ці результати показують, що кокоамідопропілбетан значно більш сумісний з CPC ніж неіонні ПАР та взагалом підвищують зв'язування та втримання CPC на бичій емалі.

Інше вивчення показує, що високі концентрації кокоамідопропілбетану звичайне сприятливі.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 5 - 0 95µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 - 0 68µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Два подальші вивчення були проведені для суміші системи солубілізаторів та було отримано наступні результати.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 6 - 2 56µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з бичою емаллю.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 - 1 62µg/cm<sup>2</sup> CPC зв'язано з бичою емаллю.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 6 - 1 15µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 - 0 68µg/cm<sup>2</sup> CPC втримано на бичій емалі.

Отримані результати показують, що амфотерні амідобетаїнові ПАР, кожна окремо або їх суміш з іншими ПАР підвищує зв'язування та втримання CPC на бичій емалі, якщо порівняти з рідинами для полоскання ротової порожнини, які містять виключно неіонні ПАР, такі як Cremophor RH60.

Приклад 9 (вивчення in vitro на клітинах слизової оболонки)

Клітини епітелію людської щоти були зібрані, використовуючи поліпропіленові піпетки, та видавлюються в 20мл буферу залишкових солей слини (RSS) (50mM хлориду натрію, 11mM хлориду кальцію, 0 6mM дигідроортофосфат калію), який потім зберігається на льоду. Клітини потім три рази промивались центрифугуванням в 20мл RSS буфері та суспендували в RSS буфері до кінцевої концентрації в 1 мл на зразок. Будь яка видалена клітина групи руйнується ультра звуковими коли-

ваннями клітини потім підраховуються, використовуючи гемоцитометр

Рідини для полоскання ротової порожнини по прикладах 1 та 6 та клітини суспендувались при нагріванні до 37°C в інкубаторі. Суспензію клітин додають (в 0.5 мл аликвоти) в скляну пробірку. Після цього центрифугують та центрифугат відкидають. 0.5 мл рідини для полоскання ротової порожнини додали до згустків клітин та легко розмішують, для суспендування клітин в рідині для полоскання ротової порожнини. Потім витримують та обережно струшують при 37°C

Через п'ять хвилин клітини збрали центрифугуванням. Клітини збираються в згустки, які потім промиваються три рази 2 мл RSS буферу. Додають 1.5 мл рухливої фази CPC (50% ацетонітрилу, 30% тетрагідрофурану, 20% води з 0.1% пентансульфокислоти) до кожного згустку та інтенсивно перемішують вортексом та залишають на п'ять хвилин. Після цього центрифугують та центрифугат аналізують HPLC на вміст CPC. Було отримано наступні результати:

рідина для полоскання ротової порожнини за прикладом 1 - 6.07 µg CPC зв'язано/100000 клітин,

рідина для полоскання ротової порожнини за прикладом 6 - 9.57 µg CPC зв'язано/100000 клітин

Ці результати показують, що амідобетайнова PAR в комбінації з іншим PAR дозволяє значно підвищити зв'язування CPC з клітинами слизової оболонки в порівнянні із звичайними продуктами без амідобетану

Приклад 10 (Результати мікробіологічного утримання)

Гідроксипатитові диски були покривають плівкою слини. Ці диски були покриті тестовим розчином дві хвилини, після чого два рази промивались деіонізованою водою. Тестовий розчин був протестований на розбавлений та при розведенні 1:5. Диски після цього поміщають на поверхню агарової пластини з посівом *Propionobacter acnes*. Використовували Brain Heart Infusion agar та пластину витримували при 37°C два дні в анаеробних умовах

Зони інгібуювання вимірювались, визначались мікробіологічна активність втриманого на диску CPC

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 1 дає зону інгібуювання в 18.65 при розбавленні 1:5 та 21.08 не розбавлений

Рідина для полоскання ротової порожнини по прикладу 6 дає зону інгібуювання в 20.11 при розведенні 1:5 та 23.58 не розбавлений

Рідина-плацебо для полоскання ротової порожнини, що не містить CPC, але з кокоамідопропіл-бетаном не показує активності не розбавлений або при розведенні 1:5, а 0.05% розчин CPC дає зону інгібуювання в 20.98 при розведенні 1:5 та 24.83 не розбавлений

Отримані результати показують, що амідобе-

тайнова PAR в комбінації з іншою PAR дає підвищення втримання CPC на гідроксипатитовому диску та показують мікробіологічну активність зв'язаного CPC. Ці результати доповнюють вивчення в прикладі 8, зв'язування та втримання на емалі та ГА дисках

Приклад 11 (Мікробіологічна активність)

Механізми, що є чутливими до змін мембранного потенціалу, дають значення для оцінки життєздатності клітини. В бактеріях, клітинний апарат для енергетичного метаболізму локалізований в цитоплазмі всередині мембрани. Цей потенціал зменшується та настає смерть, коли мембрана порушується фізичними або хімічними агентами. Флуоресцентні зонди використовувались як індикатори життєздатності, використовуючи флов цитометрію. Біс-(1,3-дібутилбарбітурова кислота)триметиліоксонол (DiBAC4(3)) найбільш чутлива та сильна. Що також прийнятний для високі пропускної здатності флов цитометричного аналізу. Негативно заряджений забарвлений оксонол зазнає дії розподільючого потенціалу між цитоплазмою та зовнішньоклітинною мембраною та втрачається в деполаризуванні (і є мертвих) клітини, коли зв'язується з ліпідозбагаченими компонентами. Флюоресценція збільшується при акумулюванні

CPC - це кватернізована катіонна амонієва сполука та взаємодіє з мембраною клітини і в результаті втрачаються функції. Так втрата може бути виражена як зниження збудження оксонолу (DiBAC4(3)) та в результаті зменшення флюоресцентної індикації смерті клітин. Як основний активний агент в рідинах для полоскання ротової порожнини, CPC була визначена відносна активність проти мутованих стрептококів, використовуючи оксонол (DiBAC4(3)) та Biorad Bryte Flow Cytometer. Отримали наступні результати:

100 µl кожної з рідин для полоскання ротової порожнини по прикладах 7, 1 та контрольного розчину CPC з амідобетаном, було додано в 2 мл об'єм PBS з приблизно 107 мутованих стрептококів NTCT 10904 на мл. До кожного з цих розчинів було додано 10 µl розчину оксонолу 1 мг/мл. Зміна флуоресценції відмічалась 20хв використовуючи Biorad Bryte Flow Cytometer. Для кожного з трьох тестованих розчинів, побудована залежність середньої флуоресценції (збудження 470 - 495 нм/емісія 520 - 550 нм) від часу

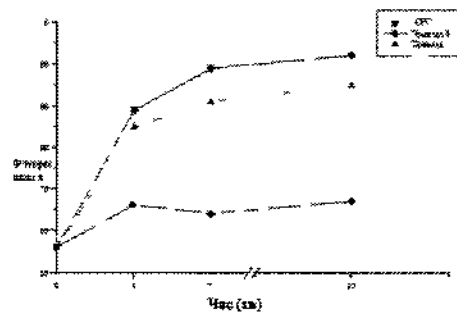
Графік, представлений на малюнку 1, ясно показує вищу флюоресценцію мутованих стрептококів в присутності рідини для полоскання ротової порожнини по прикладу 7 в порівнянні з рідиною для полоскання ротової порожнини по прикладу 1. Це показує, що значно більших пошкоджень клітинам (до  $p < 0.05$ ) мутованих стрептококів наносить формули, що містять амідобетану ніж формули без них

Ці результати знову підтверджує переваги амідобетану з CPC

## Флуоресценція 100 нл розчину

ЧАС	СРІ	Приклад 1	Приклад 7
0	56	56	56
1	89	66	85
2	99	64	91
20	102	67	95

## Вплив активності S мутантів на мембранний потенціал



Фиг 1