

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761946 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761946

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 02.07.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.07.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 05.01.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

04.07.1975 CH 8775/75

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Gaba AG, Grabetsnattweg Therwil, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mühlemann, Hans Rudolf, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Schmid, Hans, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Suun- ja hampaidenhoitoaineet

Mun- och tandvårdsmedel

Gaba AG, Grabetmattweg, CH-4106 Therwil, Sveitsi.

Suun- ja hampaidenhoitoaineet - Mun- och tandvårdsmiddel

Käsiteltävänä olevan keksinnön kohteena on suun- ja hampaanhoitoaineita (so. suuvalmisteita), jotka käytettäessä paikallisesti suuontelossa estävät ientulehdusta ja hampaan vierustulehdusta.

On yleisesti tunnettua, että suun- ja hampaanhoitoaineiden tehtävänä on puhdistusvaikutuksellaan vaikuttaa suuontelon hygieniaan ja siten hampaiden ja ikenien terveinä pysymiseen. On myös osoittautunut tarkoituksenmukaiseksi lisätä suun- ja hampaanhoitoaineisiin tämän puhdistusvaikutuksen lisäksi määrättyjä ominaisuuksia suuontelosairauksien ehkäisemiseksi ja estämiseksi. Tällaiset valmisteet estävät hammasmätää ja iensairauksia ja nykyään ne myös estävät bakteeripitoisten hammaskatteiden synnyn. Hammaskatteet ovat merkittävä tekijä yllä mainituissa suusairauksissa.

Hammaskatteilla on keskeinen merkitys hammasmäädän ja vierustulehduksen synnyssä. Ne muodostuvat polysakkarideista, lähinnä dekstraaneista, jotka ovat plakkibakteerien (pääasiassa streptokokkien ja laktobakteerien) aineenvaihduntatuotteita ja samalla ne muo-

dostavat näiden bakteerien ravinnealustan ja tukirungon. Sokerien ohella, jotka ovat plakkibakteerien tavallinen ravinnelähde, hammaskatteiden polysakkaridit muodostavat ravinnereservin, joka pilkkoutuu lyhytketjuisiksi orgaanisiksi hapoiksi, esim. maitohapoksi ja palorypälehapoksi. Nämä puolestaan vahingoittavat hammaskiillettä jo pH-arvossa 5,5 tai 5. Lisäksi plakkibakteerien erittämät endotoksiinit aiheuttavat tulehduksia, esim. ientulehdusta ja vierustulehdusta. Vierustulehduksen muita syitä on ikenien mekaaninen ärsytys, jota esim. hammaskivi aiheuttaa. Hammaskiveä muodostuu mm. hammaskaulaan plakin kalkkeutuessa ja se on sulkeuksiin joutuneiden kuolleiden bakteerien kiteinen konglomeraatti. Myös ravintoaineiden aiheuttama ärsytys ja määrätty henkilökohtainen herkkyys vaikuttavat vierustulehduksen kehittymiseen.

Hammaskiven ulottuessa ikeneen ja tunkeutuessa ientaskuihin ien tulehtuu ja vetäytyy taaksepäin. Muodostuneet ientaskut ovat tulehduspesäkkeitä, joista käsin luukin vahingoittuu ja vetäytyy samoin taaksepäin, jolloin hammaskaulat vapautuvat ja hampaat irtoavat.

Mühlemann et al.:n esitelmistä (selostettu SMfZ/RMSO 84, 1192/162 ja 1193/163 (1964) on tunnettua, että ientulehdukseen voidaan vaikuttaa edullisesti käyttämällä paikallisesti prednisolonasetaattia ja asetyylisalisyylihappoa. Mutta steroidi- tai aspiriinityypisten tulehduksenvastaisten ja/tai reumalääkkeiden käyttö tähän tarkoitukseen ei ole toivottavaa, koska edelliset ovat liian myrkyllisiä ja jälkimmäiset ärsyttävät ikeniä liian voimakkaasti. Havaittiin myös, että tulehduksenvastaisen aineen Irgapyrin^R (sisältää fenyylibutatsonia ja aminofenatsonia) systemaattinen anto suun kautta ei estä ientulehdusta (Mühlemann et al., SMfZ/RMSO 84, 1193/163 (1974)).

Nyt havaittiin yllättäen, että ei steroidi- ja aspiriinityypiset tulehduksenvastaiset ja/tai reumalääkkeet käytettäessä paikallisesti suuontelossa esim. hammastahnoina, läpinäkyvinä tahnoina, hyytelöinä, suuvesinä, suihkeina, imeskelytabletteina tai purukumina, pystyvät estämään ientulehdusta ja vierustulehdusta ilman ei-toivottuja sivuvaikutuksia. Tulehduksenvastaisten ja reumalääkkeiden kemiallinen rakenne ja vaikutusmekanismi voivat olla varsin erilaisia. Vaikutusmekanismiesimerkkejä ovat:

- 1) histamiinivaikutteisten aineiden esto
- 2) plakkiärsytyksen aiheuttamien neste- tai soluimmuunireaktioiden esto
- 3) komplementtiaktivoitumisen ja kemiallisen liikevaikutuksen esto
- 4) verisuoniläpäisevyyden ja siten tulehdukseen liittyvän nesteerityksen esto
- 5) prostaglandiinisynteesin esto.

Akuuttien ja kroonisten ientulehdusten estoa ei nykyään enää pidetä pelkkänä vaikuttamisena ientulehduksen oireisiin. On voitu ehdottomasti todistaa, että esim.

- 1) lysosomaaliset granulosyyttientsyymit
- 2) soluimmuunireaktiot
- 3) prostaglandiini
- 4) komplementtiaktivoituminen

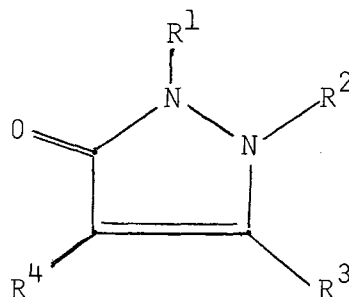
voivat synnyttää voimistavia tekijöitä, jotka esim.

- 1) aktivoivat kollagenaasia
- 2) synnyttävät luunsyöjäsoluja
- 3) estävät sidekudosta muodostavia soluja

ja siten vuosien mittaan johtavat hampaan luu- ja sidekudosvieruskudoksen tuhoutumiseen.

Keksinnön mukaiset suun- ja hampaanhoitoaineet tunnetaan siitä, että ne sisältävät vähintään yhtä ei steroidi- ja aspiriini-tyyppistä tulehduksenvastaista ja/tai reumalääkettä mahdollisesti yhdistettynä plakinvastaisiin tehoaineisiin, esim. bakteerinvastaisiin aineisiin ja/tai fluorideihin tai fluoridia vapauttaviin aineisiin. Yhdistelmävalmisteilla voidaan toisaalta estää hammasmätää ja ientulehdusta tai reunavierustulehdusta aiheuttavan hammasplakin muodostuminen ja muuttaa plakkibakteerien aineenvaihduntaa ja toisaalta voidaan vastustaa hammaspinnan mineraaliaineiden poistumista.

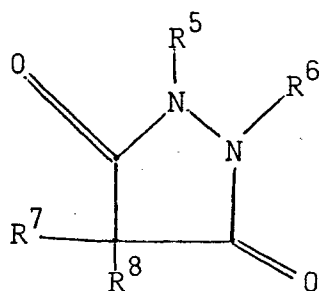
Jo kauan tunnettuja tulehduksenvastaisia ja reumalääkkeitä ovat kaavaa



I

olevat pyratsolonit, jossa kaavassa symboleilla R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 voi olla eri merkityksiä. Esimerkkejä tämän kaavan yhdisteistä, joissa R^1 on fenyyli ja R^2 ja R^3 ovat metyyli, ovat kantayhdiste fenatsoni (R^4 = vety) ja sen johdannaiset sulfamidopyriinatrium, noramidopyriniummetaanisulfonaattinatrium, isopropyyliaminofenatsoni, asetoksisetyyliaminofenatsoni, nifenatsoni, butopyrammoniumjodidi, salisyylimidofenatsoni, aminobentsamidofenatsoni, metyylinifenatsiini, β -dietyyliaminoetoksikarbonyylifenatsoni, nikotiiniamidoasetamidofenatsoni, promepiatsoni, N-isopropyyli-N-(nikotiiniamidometyyli)-aminofenatsoni, moratsoni sekä aminofenatsonin askorbaatti, gentisaatti, 4-metyyliieskuletiinidisulfaatti, 8-hydroksikinoliini-7-sulfonaatti, monohydroksi-isoftalaatti, fenyylikinoliinikarbonaatti ja salisylaatti. Muunrakeisia pyratsoloneja ovat esim. bentspiperyloni ja fenyylibutatsonitrimetyyligallaatti.

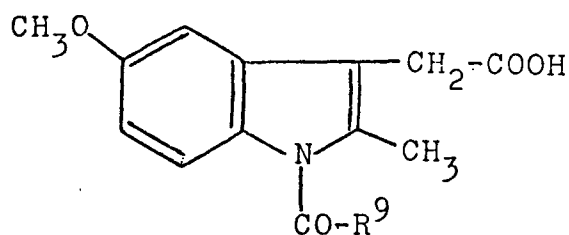
Toinen ryhmä jo kauan tunnettuja tulehduksenvastaisia ja reumalääkkeitä ovat kaavaa



II

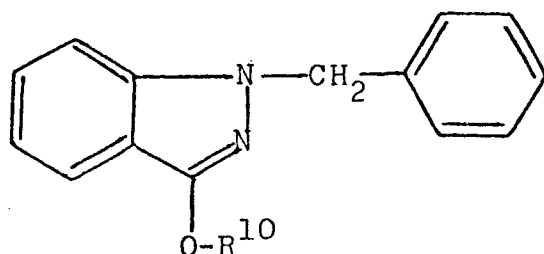
olevat pyratsolidiinidionit, jossa kaavassa symboleilla R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 voi samoin olla eri merkityksiä. Esimerkkejä tämän kaavan yhdisteistä, joissa R^5 ja R^6 ovat fenyyli ja R^7 on vety, ovat fenyylibutatsoni (R^8 = n-butyylili), kebutsoni, 1,2-difenyyli-4-(3-oksobutyylipyrratsolidin-3,5-dionisyaaniasethydratsoni, trimetasoni, tiofenyylipyrratsolidiini ja bentsopyrratsoni. Muunrakenteisia pyratsolidiinidioneja ovat esim. oksifenbutatsoni, mofebutatsoni, 1,4-difenyylipyrratsolidin-3,5-dioni, atsapropatsoni, sinnopentatsoni, tripyrratsolidinyyli ja suksibutatsoni, lisäksi klofetsoni (ekvimolaarinen määrä psyykettä virkistävää ainetta klofeksamidia ja fenyylibutatsonia), Reumilene^R (kipulääkkeen aminopropylonin fenyylibutatsonijohdannainen) ja pyratsinobutatsoni (fenyylibutatsonin piperatsiini-suola).

Myöhemmin kehitettyihin tulehduksenvastaisiin ja reumalääkkeisiin kuuluvat kaavaa



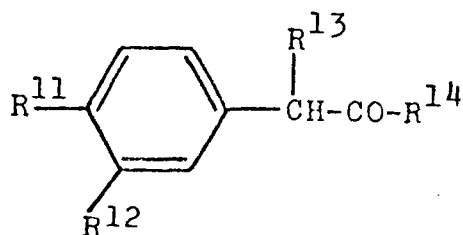
III

olevat 3-indolylietikkahapot, esim. indometasiini (R^9 = p-kloori-fenyyli), sinmetasiini (R^9 = styryyli) ja yhdiste, jossa R^9 = 3,4-metyleenidioksifenyyli sekä vastaavat yhdisteet, joita on kuvattu yhdysvaltalaisessa patenttijulkaisussa n:o 3,161,654 ja belgialaisessa patenttijulkaisussa n:o 679,678, kaavaa



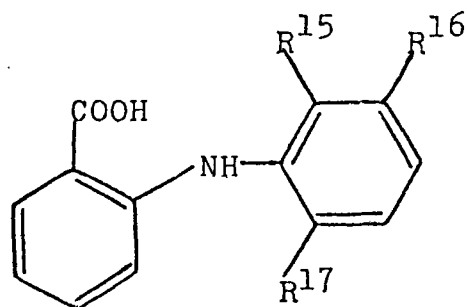
IV

olevat indatsolijohdannaiset, esim. bentsydamiinihydrokloridi (R^{10} = 3-dimetyyliaminopropyli) ja bendatsakkinatrium (R^{10} = karboksimeetyli, natriumsuola) sekä samantyyppinen tetrahydroyhdiste tetridamiini, kaavaa



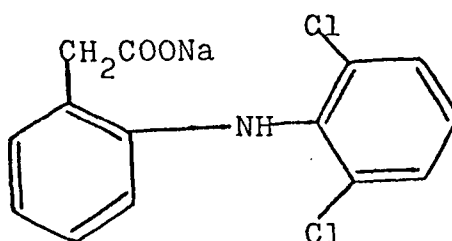
V

olevat fenyylietikkahappojohdannaiset, esim. ibufenakki (R^{11} = isobutylyli, R^{12} = R^{13} = vety, R^{14} = OH), ibuprofeeni (R^{11} = isobutylyli, R^{12} = vety, R^{13} = metylyli, R^{14} = OH), alkofenakki (R^{11} = allyylioksi, R^{12} = kloori, R^{13} = vety, R^{14} = OH) ja bufeksamakki (R^{11} = n-butoksi, R^{12} = R^{14} = -6p-NHOH) sekä vastaavat yhdisteet, joita on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa n:o 971,700 ja belgialaisessa patenttijulkaisuissa n:o 661,226 ja 704,368, kaavaa



VI

olevat antraniilihappojohdannaiset, esim. flufenamiinihappo ($R^{15} = R^{17} = \text{vety}$, $R^{16} = \text{trifluorimetyyli}$), mefenamiinihappo ($R^{15} = R^{16} = \text{metyyli}$, $R^{17} = \text{vety}$) ja meklofenamiinihappo ($R^{15} = R^{17} = \text{kloori}$, $R^{16} = \text{kloori}$) ja kaavaa



oleva diklofenakkinatrium sekä vastaavat yhdisteet, joita on kuvattu yhdysvaltalaisissa patenttijulkaisuissa n:o 3,313,848, 3,804,877 ja 3,778,470, belgialaisessa patenttijulkaisussa n:o 605,302 ja sveitsiläisessä patenttijulkaisussa n:o 460,805 ja erityyppiset yhdisteet, esim. metiatsiinihappo (10-metyylifenotiatsin-2-yyli-etikkahappo), indoksoli (2,3-bis-(p-metoksifenyyli)-indoli), niflumiinihappo (2-(3-trifluorimetyyllianilino)-nikotiinihappo), fenklotsiinihappo (2-(4-kloorifenyyli)-tiatsol-4-yylietikkahappo) ja vastaavat yhdisteet, joita on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa n:o 1,099,389, bumaditsoni (butyyylimalonihappo-(1,2-difenyylihydratsidi)), naprokseeni (D-2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappo) ja vastaavat yhdisteet, joita on kuvattu eteläafrikkalaisessa patenttihakemuksessa n:o 67,07597, tolmetiini (1-metyyli-5-(p-toluoyyli)-pyrrol-2-yylietikkahappo), diftaloni (ftalatsin-2,3-bis-ftalatsin-5,12(7H,14H)-dioni, vrt. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 148, 455-458 (1972)), flatsaloni (p-fluorimetyyli-4-(p-fluorifenyyli)-4-hydroksi-1-metyyli-3-piperidyyliketoni), vrt. Arzneimittel-forschung (Drug Research), 22, Nr. 10 (1972) ja bukloksiinihappo (4-(3-kloori-4-sykloheksyyli-fenyyli)-4-oksovoihappo) sekä vastaavat yhdisteet, joita on kuvattu Arzneimittel-Forschung (Drug Research), 24, 13600 seur. (1974).

Useimmat yllä mainituista tulehduksenvastaisista ja reumalääkkeistä on mainittu teoksessa Martin Negwer, "Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma", 4. Auflage, Akademie-Verlag, Berlin 1971. Suositeltavia ovat uudemmat, voimakkaasti vaikuttavat tulehduksenvastaiset ja reumalääkkeet, joiden vaikutusta voidaan verrata indometasiinin vaikutukseen ja ennen kaikkea itse indometasiiniin.

Keksinnönmukaiset käytettävät yhdisteet voidaan työstää esim. tahnoihin, hyytelöihin, suuvesiin, suihkeisiin, imeskelytabletteihin, purkumiin tai purutabletteihin.

Yksittäisyhdisteiden liukoisuudesta ja annostelusta riippuen voivat nämä keksinnönmukaisissa suun- ja hampaanhoitoaineissa olla liuenneina, osittain liuenneina tai suspensiona. Annostus riippuu ko. yhdisteen tulehduksenvastaisesta aktiivisuudesta. Lisäksi niiden on oltava konsentraatioalueella, jolla ei enää ole odotettavissa suun herkkien limakalvojen ärsytystä. Sopiva alue on 0,001-10 %, mieluiten 0,05-2,5 %.

Hammastahnan perusmassa, johon voidaan lisätä tulehduksenvastaiset ja reumalääkkeet, muodostuu yleensä systeemistä puhdistusainesideaine-pehmitin ja kostutusaine-tensidi-maku- ja aromiainesäilöntäaine.

Puhdistusaineina käytetään mieluiten maa-alkalifosfaatteja, esim. dikalsiumfosfaattidihydraattia ja vedetöntä dikalsiumfosfaattia, liukenemattomia alkalimetafosfaatteja, hienojakoisia piidioksideja, kolloidaalisia piihappoja, alumiinisilikaatteja, alumiinioksidihydraatteja ja kalsiumkarbonaattia. Näiden puhdistusaineiden määrä voi olla 20-60 %, mieluiten 30-45 %.

Sopivia sideaineita ovat kasvi- ja mineraaliperäiset tai synteettiset turpoavat aineet. Sopivia sideaineita ovat esim. vesiliukoiset alkyyliselluloosat, karboksialkyyliselluloosat, hydroksialkyyliselluloosat, alginaatit, karragenaatit, puhdistetut hedelmäydin jauheet, polyakryylihappojen turpoavat suolat, suurikolloidaaliset piihapot ja bentoniitti.

Sopivia pehmittimiä ja kostutusaineita ovat moniarvoiset alkoholit kuten glyseriini, sorbiitti, manniitti, ksyliitti, glukosi-siirappi, propyleeniglykoli ja polyetyleeniglykolit.

Tensidien käyttö on aiheellista puhdistus- ja emulgoimiskyvyn parantamiseksi ja tarvittaessa tulehduksenvastaisten ja/tai reuma-

lääkkeiden liukenemisen edistämiseksi. Ne sopivat myös muodostamaan miellyttävä vaahdon hampaiden puhdistuksen yhteydessä. Käyttökel-
poisia ovat anioniset, ei-ioniset ja/tai kationiset puhdistusaineet. Makusyistä ensimmäinen ryhmä on suositeltava. Yleensä sillä myös on suurin vaahtoamiskyky. Niinpä voidaan esim. käyttää seuraavia yhdistetyyppejä: rasva-alkoholisulfaatit, natriumlauryylieetterisulfaatit ja N-lauroyyli- tai N-palmitoyylisarkosiinin natrium-, kalium- ja etanoliamiinisulfaatit. Muita sopivia tensidejä ovat valkuais-rasvahappokondensaatit, imidatsoliinijohdannaiset, polyoksietyleeniestarit, betainirakenteiset rasva-amiinit (esim. Tegobetaine^R, Firma Goldschmidt), sakkaroosiesterit, amiinioksidit, polyetyleeniglykolien eetterit ja suorat alkoholit.

Sopivia makuaineita ovat sakkariini, sykলামատիտ, kvaternääriset ammoniumsakkarinaatit, kumariini vanilliini ja aromiaineita tavallisesti käytettyjen eteeristen öljyjen seokset. Pääkomponentteja ovat yleensä piparminttuöljy, viherminttuöljy, anisöljy, anetoli tai mentoli mahdollisesti lisäten kaneliöljyä, metyyliisali-sylaattia, neilikkaöljyä, eugenolia jne.

Keksinnön mukaisiin suun- ja hampaanhoitoaineisiin on tarkoituksenmukaista lisätä bakteerinvastaisia aineita. Tällaisten aineosien käyttö suun- ja hampaanhoitoaineissa on jo tunnettua ja käytössä ne ovat olleet jo pidemmän aikaa. Erityisen edullisiksi osoittautuivat aineet, joilla on plakin (so. katteen) estovaikutus. Yleensä bakteeripitoisilla hammaskatteilla on, kuten yllä mainittiin, syy-yhteys hammasmäädän ja iensairauksien syntyyn. Esimerkkeinä bakteerinvastaisista aineista mainittakoon biguanidityypiset yhdisteet. Tyypillisiä edustajia ovat 1,6-bis-(5'-(p-kloorifenyyli)-diguanido)-heksaani (klooriheksidiini) ja 1,6-bis-(5'-(2"-etyyliheksyyli)-diguanido)-heksaani (aleksidiini).

Nestevalmisteet muodostuvat keksinnön mukaisesti käytettyjen yhdisteiden vesi-, vesi-alkoholi- tai alkoholiliukoksista käyttäen yllä mainittuja, tavanomaisia maku- ja aromiaineita, emulgaattoreita, kostutusaineita, moniarvoisia alkoholeja, rohdosuuhteita ja bakteerinvastaisia aineita.

Hyytelömäiset valmisteet sisältävät kantajamassana luonnollisten tai synteettisten hydrokolloidien turpoutumia. Sopivia ovat esim. metyyliiselluloosa, hydroksialkyyliselluloosat, karboksimeetyyliselluloosa, polyakryylihapponen vesiliukoiset ja turpoavat suolat,

alginaatit, karragenaatit, guar-kumi ja akasia-kumit. Tulehduksen-
vastaisten ja/tai reumalääkkeiden ohella kantajamassassa voi sisältää
myös maku- ja aromiaineita, kostutusaineita, bakteerinvastaisia
aineita sekä pieniä määriä pigmenttejä.

Hammasjauheet ovat tehokaineiden ja kantajien huolellisia
seoksia, jollaisia osaksi käytetään hammastahnoissakin. Tällöin käyte-
tään maa-alkalifosfaatteja, alumiinioksideja, alumiini- tai alumiini-
magnesiumsilikaatteja, maa-alkalikarbonaatteja, hienojakoista tai
kolloidaalista piidioksidia tai liukenemattomia alkalimetallifos-
faatteja. Tällöinkin lisätään yleensä aromi- ja makuaineita sekä
emulgaattoreita ja puhdistusaineita.

Tablettimuotoiset valmisteet sisältävät tehoaineita sopivissa
kantajamassoissa. Imeskelytabletteihin sopivat vesiliukoiset kanta-
jat, esim. sakkaroosi yhdistettynä arabikumiin, gelatiiniin, metyyli-
selluloosaan tai karboksimeetyyliselluloosaan. Suositeltavia ovat
hammasmätää aiheuttamattomat polyalkoholit, erityisesti ksyliitti,
sorbiitti ja manniitti. Tällaisiin valmisteisiin lisätään tavalli-
sesti myös suurimolekyyllisiä polyetyleeniglykoleja (esim. Carbowax^R
6000).

Purutabletit eivät tavallisesti sisällä hajotusaineita, koska
niiden pitää hajota tai liueta hitaasti. Pääaineosia ovat sakka-
roosi, glukoosi, maatosokeri tai mieluiten hammasmätää aiheuttamatto-
mat sokerit, esim. ksyliitti, manniitti ja sorbiitti. Ne sisältävät
suhteellisen suuria määriä sideaineita.

Suusuihkeet ovat miellyttävästi aromatisoituja, tavallisesti
vesi-alkoholiliuoksia, joilla tavanomaisessa suhteessa sopivien
ponnekaasujen kera täytetään painesäiliöitä.

Eläinmerkit selventävät käsiteltävänä olevaa keksintöä.

Esimerkki 1Hammastahna

	<u>%</u>
1-(p-klooribentsoyyli)-5-metoksi-2-metyyli-indol-3-yylietikkahappoa (indometasiini)	0,150
hydroksietyyliiselluloosaa	1,800
glyseriiniä	15,000
dikalsiumfosfaattidihydraattia	30,000
natriumlauryylisulfaattia	1,500
sakkariinia	1,500
säilöntäainetta (hydroksibentsoehappometyyliesteriä)	0,150
aromiaineita	1,500
vettä	ad 100,000

Esimerkki 2Hammastahna

	<u>%</u>
o-(2,6-dikloorifenyyli)-aminofenyylietikka-hapon natriumsuolaa (dikloorfeakkinatrium)	0,100
karragenaattia	1,600
sorbiittia	12,000
dikalsiumfosfaattidihydraattia	40,000
natriumlauroyylisarkosinaattia	2,000
sakkariinia	0,080
aromiaineita	1,400
säilöntäainetta	0,200
titaanidioksidia	1,000
vettä	ad 100,000

Nämä hammastahnat voidaan valmistaa seuraavasti: hydroksietyyliiselluloosa tai karragenaatti ja säilöntäaine liuotetaan osaan vettä limaksi. Lisätään veden loppuosaan liuotettu tai suspendoitu tehoaine ja lopuksi työstetään mukaan glyseriini tai sorbiitti, puhdistusaineet, aromiaineet ja kostutus- ja vaahdotusaineet. Massaa sekoitetaan perusteellisesti sopivassa sekoittimessa, osittain vakuumissa ja tarvittaessa homogenoidaan kolloidimyllyssä.

Valmistettaessa läpinäkyviä hammastahnoja yhdistetään glyseriini ja kolloidaalinen piihappo, työstetään mukaan piidoksidi ja muodostuneeseen tahnaan sekoitetaan puhdistusaine, aromiaineet ja loput vedestä.

Esimerkki 3
Hyytelömäinen valmiste

	<u>%</u>
1-(p-klooribentsoyyli)-5-metoksi-2-metyyli-indol-3-yylietikkahappoa (indometasiini)	0,100
hydroksietyyliselluloosaa	3,000
polyoksietyleenisorbitaanimonolauraattia	2,000
sakkariinia	1,000
aromiaineita	0,100
väriainetta	0,100
vettä	ad 100,000

Valmistus tapahtuu siten, että hydroksietyyliselluloosasta ja osasta vettä valmistetaan voimakkaasti sekoittaen perushyytelö. Jäljelle jääneeseen veteen liuotetaan polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatti ja tehoaine. Nämä esikomponentit sekoitetaan homogeeniksi vakuumisekoittimessa ja lisätään pieneen vesimäärään liuotettu väriaine, sakkariini ja aromiaineseos. Tämä kokonaisuus sekoitetaan homogeeniksi, ilmattomaksi hyytelöksi.

Esimerkki 4
Suunhuuhteluliuos (tiiviste)

	<u>%</u>
esimerkin 2 tehoainetta	3,000
aromiaineita	5,000
sakkariinia	2,000
polyoksietyleenisorbitaanimono-oleaattia (emulgaattori)	5,000
vettä	15,000
etanolia	ad 100,000

Yllä mainittuja määriä tehoainetta, aromiaineita, sakkariinia ja emulgaattoria liuotetaan etanoliin, vesi sekoitetaan huolellisesti mukaan ja kokonaisuus sekoitetaan homogeeniksi. Tästä tiivisteestä valmistetaan laimennettu huuhteluliuos.

Esimerkki 5
Hammasjauhe

	<u>%</u>
esimerkin 2 tehoainetta	0,500
liukenematonta natriummetafosfaattia	82,350
alumiinioksidia	10,000
dinatriumvetyfosfaattia	4,000
rasva-alkoholisulfaatin natriumsuolaa	2,000
sakkariinia	0,150
aromiaineita	1,000

Kuivasekoittimessa sekoitetaan perusteellisesti peräkkäin tehoaine, sakkariini, rasva-alkoholisulfaatin natriumsuola, dinatriumvetyfosfaatti ja liukenematon natriummetafosfaatti pieninä annoksina. Lopuksi lisätään alumiinioksidi ja hitaasti ja voimakkaasti sekoittaen aromiaineet.

Tulehduksenvastaisen vaikutuksen toteamiseksi suuontelossa suoritettiin esimerkin 3 valmisteella (tehoaine indometasiini) kliininen tutkimus. Se tapahtui seuraavien kriteerien mukaan:

1. Koehenkilöt ja koeolosuhteet

Tutkimukseen valittiin seitsemän luotettavaa koehenkilöä (neljä naispuolista ja kolme miespuolista), ikä 23-58 vuotta. Heillä oli vähintään kuusi kliinisesti tulehtunutta, punoittavaa nystyä ylä- ja alaleuan etupuolella ensimmäisen välihampaan keskiviivaan asti. Tulehdusaste vastasi vakovuotoindeksin vähintään asetta 2 (Mühlemann ja Son, Gingival Sulcus Bleeding - a Leading Symptom in Initial Gingivitis, Helv. Odont. Acta, 15, 107 (1971)).

Viidellä koehenkilöllä määriteltiin yläleussa ja kahdella koehenkilöllä alaleussa toinen etupuolisko koepuoleksi ja toinen kontrollipuoleksi. Koepuolella määriteltiin keski- ja ulomman etuhampaan, ulomman etuhampaan ja kulmahampaan ja kulmahampaan ja ensimmäisen välihampaan väliset nystyt koenystyiksi ja kontrollipuolen vastaavat nystyt kontrollinystyiksi.

2. Antomenetelmät

Koehenkilöiden suunhoitotottumuksia ei muutettu. Koeleukojen kipsimallien avulla valmistettiin (Mühlemann ja Fistarol, 1966) muovisia lääkkeenkantajia (Drufolon, valmistaja Dreve-Dentamid, D-4750 Unna-Westfalen, Rembrandtstr. 2, Postfach 81), jotka rajoittuivat vain koehampaisiin ja peittivät koenystyt. Koehenkilöitä opastettiin käyttämään hyytelöllä täytettyä kiskoa 10 minuuttia päivittäin. Ensimmäisenä viikkona käytettiin koehyytelöä (1. koevaihe), toisena viikkona tehotonta hyytelöä (1. tehoton vaihe), kolmantena viikkona jälleen koehyytelöä (2. koevaihe) ja neljäntenä viikkona jälleen tehotonta hyytelöä (2. tehoton vaihe). Koehenkilöt eivät tienneet, oliko kyse tehottomasta tai koehyytelöstä.

Tehoton hyytelö ei sisältänyt indometasiinia, mutta oli muuten samanlainen kuin koehyytelö.

3. Tulehdusasteen määrittäminen

Ientulehduksen kliiniseksi mitaksi valittiin nystyjen alle erittynyt nestemäärä (sulcus-neste). Määritys suoritettiin menetelmän avulla, jota ovat kuvanneet Löe ja Holm-Pedersen ja muunnelleet Rüdin, Overdiek ja Rateischak (Löe ja Holm-Pedersen, Absence and Presence of Fluid from Normal and Inflamed Gingiva, Periodontics, 3, 171 (1967); Rüdin, Overdiek ja Rateitschak, Correlation between Sulcus Fluid Rate and Clinical and Histological Inflammation of the Marginal Gingiva, Helv. Odont. Acta, 14, 21 (1970)).

Määritykset tapahtuivat koe- ja kontrollinystyjen poskipuoleisesta, keskiviivasta poispäin ja keskiviivaa kohti olevasta osasta. Määritettävä ienosa kuivattiin huolellisesti ilmapuhaltimella. Liuskat asetettiin mahdollisimman tarkoin hammaskruunuakselin ja nystyn pystyakselin muodostaman kulman puoliväliin ja annettiin olla kolme minuuttia.

Ilmakuivatut liuskat upotettiin hetkeksi 0,2 %:een ninhydriinialkoholiliuokseen ja asetettiin tunniksi inkubointikaappiin. Liuskan värjäytyneen osan pituus mitattiin 0,1 mm:n jaotuksella varustetulla suurennuslasilla.

Jokaisesta koehenkilöstä määritettiin iennestemäärä yhdeksän kertaa vuoroin kolmen tai neljän päivän välein. Määritys suoritettiin koe- ja kontrollinystyillä seuraavasti:

kokeen alkaessa

1. koevaiheen aikana ja sen jälkeen
1. tehottoman vaiheen aikana ja sen jälkeen
2. koevaiheen aikana ja sen jälkeen
2. tehottoman vaiheen aikana ja sen jälkeen

4. Tulokset

Alla ilmenevät keskimääräiset iennestemäärät, jotka kerättiin määrityskohteista eri käsittelyvaiheiden lopussa. Koko kokeen aikana voitiin yleisesti todeta, että kaikilla koehenkilöillä iennestemäärä oli vähentynyt koe- ja kontrollipuolella.

Keskimääräinen iennestemäärä (mm^{-1}) koe- ja kontrollipuolella kokeen alkaessa ja eri käsittelyvaiheiden aikana.

	Koepuoli	Kontollipuoli
Kokeen alkaessa	12,29	16,13
1. koevaihe	8,09 ⁺	12,23
1. tehoton vaihe	10,99	13,70
2. koevaihe	7,66 ⁺⁺	10,86 ⁺
2. tehoton vaihe	8,28	10,89

⁺ merkittävä ⁺⁺ erittäin merkittävä

Seitsemällä koehenkilöllä suoritettujen 14 määrittelyn keskiarvot standardipoikkeama $s_x = 0,578$ koepuolella ja $s_x = 0,989$ kontrollipuolella. ($x = P < 0,05$, $xx = P < 0,01$).

1. Tehottomassa vaiheessa havaittiin koepuolella iennesteen erittäin merkittävä ($P < 0,01$) lisääntyminen ja kontrollipuolella iennesteen vakuumäärä. 2. Koevaiheessa iennesteen erittymisnopeus koepuolella väheni erittäin merkittävästi ($P < 0,01$) ja kontrollipuolella merkittävästi ($P < 0,05$). 2. Tehottoman vaiheen jälkeen molempien puolien iennestemuodostus ei lisääntynyt.

Verrattaessa koe- ja kontrollipuolen nestemääriä kokeen alkaessa määrittelyyn 1. koevaiheen jälkeen, saadaan koepuolella merkittävä ($P < 0,05$) väheneminen, kontrollipuolella ei.

	Koepuoli	Kontrollipuoli
ennen käsittelyn alkua	12,29	16,13
1. koevaiheen jälkeen	8,27 ⁺	13,46

Seitsemällä koehenkilöllä suoritettujen 14 määrittelyn keskiarvot, standardipoikkeama $s_x = 1,186$ koepuolella ja $s_x = 1,894$ kontrollipuolella. ($a = P < 0,05$).

Yhteenvedona voidaan todeta, että indometasiinihyttelön paikallinen käyttö aiheuttaa merkittävästi suuremman iennesteen vähentymisen kuin tehoton hyttelö. On myös ilmeistä, että tehoainehyttelön vaikuttaessa kontrollipuoleenkin erot koepuoleen pienenevät ja siten tulokset jonkun verran huononivat.

Patenttivaatimukset.

1. Suun- ja hampaanhoitoaineita, jotka käytettäessä paikallisesti suuontelossa estävät ientulehdusta ja hampaan vierustulehdusta, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät vähintään yhtä ei steroidi- ja aspiriinityyppistä tulehduksenvastaista ja/tai reumalääkettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia suun- ja hampaanhoitoaineita, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät indometasiinia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisia suun ja hampaanhoitoaineita, t u n n e t t u siitä, että ne ovat hammastahnoina, läpinäkyvinä tahnoina, hyytelöinä, suuvesinä, suihkeina, imeskelytabletteina, purukumina jne.

Patentkrav:

1. Mun- och tandvårdmedel, som vid lokal användning i munhålan hämmar gingivitis och parodontitis, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller minst ett inflammations- och/eller reumatismhämmande medel av icke steroid- och aspirintyp.

2. Mun- och tandvårdsmedel enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller indometacin.

3. Mun- och tandvårdsmedel enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de föreligger som tandpastor, transparenta pastor, geléer, munvatten, sprays, tuggummi etc.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland F 1 617 653 (A 61 k)Sveitsi - Schweiz DE K 2 103 833 (A 61 k 27/00)

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.