(11) Číslo dokumentu :

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

PATENTOVÝ SPIS

277 001

(21) Číslo přihlášky : 674-88

(22) Přihlášeno : 03.02.88

(30) Prioritní data : 03.02.87 - HU - 87/360

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.[5] :
A 61 K 6/02
A 61 K 31/35

(40) Zveřejněno : 17.06.92

(47) Uděleno : 30.09.92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18.11.92

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

(73) Majitel patentu : REANAL FINOMVEGYSZERGYÁR, Budapešť, HU

(72) Původce vynálezu : Csányi Endre dr., Budapešť, HU;
Csányi Gábor dr., Budapešť, HU;
Balogh Tibor dr., Budapešt, HU;
Nagy László, Budapešť, HU

(54) Název vynálezu : Dentální směs a způsob její přípravy

(57) Anotace :

Dentální směs obsahuje kromě 0,5 až 15 % hmot. protizánětově působících účinných látek a známých dentálních pomocných prostředků také 0,1 až 30 % hmot. ipriflavonu. Připravuje se tak, že se 0,1 až 30 % hmot. ipriflavonu, 0,5 až 15 % hmot. triamcinolonu, popřípadě 0,1 až 10 % hmot. doxicyklinu nebo jeho soli a popřípadě 1 až 20 % hmot. lidokainu smíchá s 35 až 99,4 % hmot. jednoho nebo několika známých pomocných prostředků.

Dentální směs a způsob její přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká nové dentální směsi a způsobu její přípravy.

Dosavadní stav techniky

Jak známo, je zubní kaz nejrozšířenějším endemickým onemocněním. Odborníkům je zcela zřejmé, že by velké množství zubů mohlo být zachráněno včas provedeným konzervačním ošetřením. V praxi se však pacienti obracejí na zubního lékaře pouze tehdy, když je zuby nesnesitelně bolí, tj. když se již také objevila nejméně jedna z komplikací zubního kazu.

Bolest je nejdříve způsobena hyperémií dřeně, tj. reverzibilním zánětem cév a intravaskulárních nervů zubního kořene. Objem úzkého dřeňového kanálku, obklopeného tvrdými stěnami, se nemůže zvětšit, takže arterie působí velkým tlakem na žíly, což vede brzy k žilnímu městnání. Ve stádiu hyperémie dřeně však zubní kaz nezasahuje dřeň, protože je od ní oddělen tenkou vrstvou zdravého dentinu.

Při pokračujícím zubním kazu vzniká infekční zánět dřeně (pulpitis). Z různých forem zánětu dřeně budou dále popsány pouze hlavní typy. Když vznikne akutní zánět a dřeň je poškozena jen částečně, snaží se stomatologové zachránit živý zub. Když se však zánět dostane do chronického stádia a je zasažena celá dřeň, je snahou při léčení zubu, aby další ošetřování probíhalo bezbolestně, aby se vyloučily dostatečné komplikace a aby rekonvalescence proběhla bez obtíží.

Ve svém konečném stádiu vede zánět dřeně ke gangréně. Nekróza zubu však nekončí ve dřeni. Obranný mechanismus organismu může čelit infekcím pouze v oblastech s dobrým krevním zásobením. Periodont, který obklopuje zub, vyhovuje této podmínce, takže dalším stádiem je vznik periodontitidy. Když vznikne tato komplikace, způsobující bolesti při pouhém doteku, není již dřeň sama o sobě citlivá, subjektivní posity jsou však velmi nepříjemné. Úkolem stomatologů při tomto akutním zánětu je zajistit rychlé zmírnění těchto obtíží. V chronických stádiích je však třeba brát v úvahu další komplikace. Zánět se může rozšířit přes kostní substanci periodontu, kde může vést k patalogickým osteoporézám (granulóm, cysty).

Byla provedena řada pokusů s cílem zabránit exacerbaci shora uvedených onemocnění. Podle Adlera a Záraye (Konzervaló fogászát / Konzervační stomatologie /,str. 172 / Medicina, Budapešť, 1972/ / v maďarštině/ se musí dřeňový kanálek dokonale sterilizovat. Je velmi důležité, aby okolní tkáně byly bez zánětlivých změn. Proto byl dřeňový kanálek ošetřen různými sterilizačními prostředky, antibiotiky a antiflogistiky, použitými nejčastěji ve formě kapalného prostředku. Nevýhodou této metody je skutečnost, že neumožňuje zajistit dlouhodobý účinek.

Bylo zkoušeno použít při těchto ošetřeních také prášků nebo odstranitelných past / Fogorvosi szemle (Stomatologický přehled)

64, 404 (1971) (v maďarštině)/, ale dlouhodobého účinku se nepodařilo dosáhnout.

V maďarském patentu č. 167 308 je navrženo použití čípků, obsahujících sterilizační (tj. oxidační) nebo protizánětový prostředek nebo/a antibiotikum ve směsi s interním plastickým vehikulem. Jako antibiotikum je uveden penicilin, chloramfenikol a oxytetracyklin a jako protizánětový prostředek je jmenován hydrokortison. Hlavní nevýhodou této metody je, že může být použita pouze pro ošetření vyvrtaného dřeňového kanálku. Dále nemůže působit proti osteoporóze spojené s jinými komplikacemi.

Podstata vynálezu

Vynález si klade za úkol poskytnout novou dentální směs použitelnouu pro ošetření zubního kazu a pro vyléčení akutních, subakutních nebo chronických zánětlivých poškození dřeně, zubního kořene nebo zubní substance, které je obklopují.

Naše rozsáhlá experimentální práce vedla k neočekávanému poznatku, že kombinace ipriflavonu (7-isopropoxyisoflavonu) a protizánětového prostředku může být použita pro komplexní ošetření zubů. Tato kombinace může být s úspěchem použita v každém stádiu pulpitidy a periodontitidy.

Předmětem vynálezu, který je založen na shora uvedeném poznatku, je nová dentální směs, obsahující 0,5 až 15 % hmot. protizánětové působící účinné látky, dále známé dentální pomocné prostředky. Podle vynálezu obsahuje tato směs kromě uvedených látek též 0,1 až 30 % hmot.ipriflavonu.

Dentální směs podle vynálezu obsahuje s výhodou jako protizánětové působící účinnou látku 0,4 až 0,6 % hmot. triamcinolonu a 1,6 až 2,4 % hmot. doxicyklinsilfosalicylátu, jako známé dentální pomocné prostředky 8 až 12 % hmot. hydroxidu vápenatého, 45 až 55 % hmot. oxidu zinečnatého, 30 ž 36 % hmot. eugenolu a 3 až 5 % hmot. ethoxybenzoové kyseliny a kromě těchto látek ještě 1,6 až 2,4 % hmot. ipriflavonu.

Předmětem vynálezu je dále způsob přípravy shora uvedené dentální směsi. Podle vynálezu se smíchá 0,1 až 30 % hmot. ipriflavonu, 0,5 až 15 % hmot. triamcinolonu, popřípadě 0,1 až 10 % hmot. doxicyklinu nebo jeho soli a popřípadě 1 až 20 % hmot.lidokainu s 35 až 99,4 % hmot. jednoho nebo několika známých pomocných prostředků.

Jako syntetických chemoterapeutických prostředků lze použít například sulfonamidů nebo trimethoprimu /2,4-diamino-5--(3 ,4 ,5 -trimethoxybenzyl) pyrimidinu/, zatímco jako přírodního chemoterapeutického prostředku lze použít například doxicyklinové báze (antibiotikum) nebo její soli. Jako lokální anestetikum, potřebné například pro přípravu povlaku pro ochranu zubního pahýlu, může být použit lidokain. Ze sulfonamidů je zvláště vhodný silfamethoxazol. Známými pomocnými prostředky pro stomatologické účely jsou například oxid zinečnatý, oxid vápenatý, oxid vizmutitý, oxid titaničitý, eugenol, epoxidové pryskyřice a dentální laky.

Použití více než jednoho aktivního prostředku do dentální výplňové hmoty vedlo ke zvláště výhodným a neočekávaným výsledkům.

K zneškodnění patogenních mikroorganismů vyvolávajících zánět, je použito antimikrobiálního prostředku se širokým spektrem účinku. Antimikrobiální prostředek sám nepůsobí na ostatní složky zánětlivého procesu.

Triamcinolon, použitý jako antiflogistikum, má silný účinek na zánětlivý proces. Potlačuje edém a zastavuje ostatní zánětlivé složky, cež vede k rychlé úlevě od bolesti a ke skončení zánětu. Je však známo, že tato látka může také zvýšit aktivitu osteoklastů, způsobujících osteoporózu v kostní substanci, například když je do dřeňového kanálku po odstranění dřeně vznesena výplňová hmota obsahující triamcinolon.

Ipriflavon, jedna ze součástí dentální směsi podle vynálezu, doplňuje účinky předcházejících dvou složek zvláště výhodným způsobem. Je schopen i sám potlačit osteoporózu, dále působí proti účinku steroidních prostředků na zvýšení aktivity osteoklastů.

Kombinací těchto tří typů aktivních prostředků lze získat řadu terapeuticky působících dentálních výplňových hmot vhodných pro konzervačních ošetření zubů v libovolném stádiu puliptidy a periodontitidy.

Největší výhodou kombinace podle vynálezu je, že může být použita u různých typů zubního onemocnění. Nová kombinace může být použita k následujícím účelům.

1) Při léčení hyperémie dřeně a akutního částečného zánětu dřeně se vloží dentální cement, obsahující 0,1 až 10 % hmot., s výhodou 0,7 až 2 % hmot. směsi podle vynálezu, na dřeňovou stranu dutiny vytvořené zubařem, odkud se aktivní prostředky dostanou do dřeně a dostaví se rychle útlum bolesti a potlačení zánětu. Doxicyklin, uvedený jako příklad chemoterapeutického prostředku, se ukládá v zubu, čímž se dosahuje protrahovaného účinku. Vlivem ipriflavonu lze očekávat také vytvoření sekundárního dentinu.

2) Při chronickém celkovém zánětu zubní dřeně se léčba provádí ve dvou stupních.Nejprve se provede ošetření popsané shora v bodu 1), aby se dosáhlo bezbolestného stádia, potom se dřeňový kanálek vyvrtá k zamezení šíření zánětu. Ve druhém stupni léčby se realizuje postup popsaný níže v bodu 3).

3) Při léčení periodontitidy se terapeutická pasta, smíchaná s vhodnými pomocnými prostředky, vnese do předem vyčištěného a vysušeného dřeňového kanálku. Antiflogistické a antimikrobiální účinky se dostaví rychle, takže lze očekávat velmi rychlou úlevu od bolesti.

4) Když se má zabránit vzniku komplikací periodontitidy nebo když se mají potlačit již vzniklé komplikace, lze po dlouhodobé aplikaci antiosteoporotické terapeutické pasty očekávat ústup osteoporóz již vzniklých (ostitis diffusa, granulom, cysty). Konečná výplň kořene se připraví po úplném odstranění kostních

defektů za použití směsi bez antibiotik, obsahující antiosteoporotické prostředky, rentgenové kontrastní materiály a nosiče.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava terapeutického cementu

Směs 2 g hyklátu doxicyklinu, 0,8 g triamcinolonu,2 g ipriflavonu, 80 g oxidu zinečnatého a 15,2 g oxidu vápenatého (komponenta "A") se smíchá s eugonolem (komponenta "B") v takovém poměru, aby se získala kompozice o konzistenci potřebné ve stomatologii.

Příklad 2

Příprava terapeutického cementu

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1 s tím rozdílem, že se hyklát doxicyklinuu nahradí 2,2 g trimethoprimu.

Příklad 3

Příprava terapeutické pasty pro sterilizaci dřeňového kanálku

0,2 g ipriflavonu se smíchá s 0,2 g doxicyklinové báze, 0,08 triamcinolinu a 10 g oxidu zinečnatého a ke směsi se přidá eugenol v množství potřebném k získání pasty.

Příklad 4

Příprava terapeutické pasty pro sterilizaci dřeňového kanálku

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 3 s tím rozdílem, že se doxicyklinová báze nahradí sulfamethoxazolem.

Příklad 5

Příprava kořenové výplně

0,5 g ipriflavonu se smíchá s 0,1 g triamcinolonu, 4 g oxidu vizmutitého, 2 g oxidu titaničitého a 3,4 g oxidu zinečnatého a ke směsi se přidá epoxidová pryskyřice v množství potřebném k získání pasty.

Příklad 6

Příprava povlakové kompozice pro ochranu zubního pahýlu

Směs 0,3 g ipriflavonu, 0,1 triamcinolonu a 0,2 g lidokaidové báze se rozpustí v 5 ml acetonu. Tento roztok se může použít pro provedení jediného povlaku nebo vícenásobných povlaků.

Příklad 7

Složení dentální směsi

4,5 g hydroxidu vápenatého, 23,4 g oxidu zinečnatého, 0,9 g sulfosalicylátu doxicyklinu, 0,96 g ipriflavonu, 0,24 g triamcinolonu, 16 ml eugenolu, 2 ml ethoxybenzoové kyseliny.

Dále jsou souhrnně uvedeny chemické názvy použitých zobecnělých obchodních názvů léčiv.

Triamcinolon: 9-alfa-fluor-11-beta,16-alfa,17,21-tetrahydroxy-pregna-14-dien-4,20-dion

Doxicyklin: alfa-6-desoxy-5-hydroxytetracyklin

Sulfomethoxazol: 3-sulfanylamido-5-methylisoxazol

Lidokain: 2-(diethylamino)aceto-2,6-xylidylchlorid

Ipriflavon: 7-isopropoxyisoflavon.

K prokázání vyššího účinku dentální směsi podle vynálezu oproti dosud známým prostředkům byly provedeny srovnávací pokusy podle následujícího plánu:

označení prostředku — složení

C^{X} — poly(2-hydroxyethylmethakrylát) + kolagen (Hydrone)

D^{XX} — hydroxid vápenatý

E — pasta podle příkladu 3:
0,2 g ipriflavonu
0,2 g doxicyklinu
10 g oxidu zinečnatého
15 ml eugenolu

F — směs podle příkladu 7:
4,5 h hydroxidu vápenatého
23,4 g oxidu zinečnatého
0,9 g sulfosalicylátu doxicyklinu
0,96 g ipriflavonu
0,24 g triamcinolonu
16 ml eugenolu
2 ml ethoxybenzoové kyseliny

G — složení E s tím rozdílem, že neobsahuje ipriflavon

H — pasta Ladermix^{R} (výrobce: Lederle Lab., Švýcarsko):
1 g triamcinolonacetonidu
3 g draselné soli deneklocyklinu
3 g chloridu vápenatého
16,7 g oxidu zinečnatého

7,2 g oxidu křemičitého
0,3 g hydrogensiřičitanu sodného
10 ml eugenolu

---

x viz Praktické zubní lékařství 31, 6, 161 (1983)

xx viz Praktické zubní lékařství 30, 8, 231 (1982) a Praktické zubní lékařství 33, 7, 200 (1985).

Ošetření pacientů bylo provedeno s jejich souhlasem za standardních podmínek ve velmi frekventované poliklinice. Při ošetřování pacientů bylo dbáno na to, aby byly izolovány symptomy téhož stupně (pulpahyperemie → akutní parciální pulpitida → chronická totální pulpitida → periodontitida → periodontitida s komplikacemi) a aby bylo provedeno skutečné srovnání se šesti různými složeními.

Díky pečlivému uspořádání pokusů a řízení pacientů bylo možno ošetřit všemi šesti prostředky vždy 10 pacientů a tato ošetření vyhodnotit.

Shrnutí výsledků

Tabulka 1

Označení prostředku	Dosažení bezbolestnosti			Dosažení protizánětlivého účinku	Vznik pozdních komplikací
	během 6 hodin	mezi 6 a 24 hodinami	po více než 24 hodinách		
C	40 %	20 %	40 %	20 %	20 %
D	30 %	10 %	60 %	10 %	10 %
E	70 %	20 %	10 %	90 %	10 %
F	60 %	30 %	10 %	90 %	0 %
G	60 %	30 %	10 %	80 %	30 %
H	60 %	30 %	10 %	70 %	30 %

Z výsledků shrnutých ve shora uvedené tabulce 1, z karet ošetřených pacientů a z kontrolních vyšetření provedených po 2 a 4 měsících bylo možno učinit následující závěry:

Důležitým cílem stomatologického ošetření bylo mimo zachování a regeneraci zubu také odstranění bolesti a zamezení a vyléčení zánětlivého procesu. Širokospektrá antibiotika, účinná proti mikrobům, sice působí při lokálním použití, hromadí se však poněkud v kostech a v zubu a brzdí dokonce mírně tvorbu kostí (viz Knoll József: Pharmakologie, nakladatelství Medicina, Budapešť, 1983).

Vysoce účinné protizánětové působící prostředky, zejména kortikosteroidy jako triamcinolon, zmírňují rychle bolest a zmenšují edém. Při jejich použití ve stomatologii se však může dosta-

vit jejich příznačný vedlejší účinek, totiž řídnutí kostí, osteoporóza, což podporuje tvorbu granulómů, cyst v oblasti špiček kořenů zubů (viz tabulka 1 u G a H, sloupec "Vznik pozdních komplikací").

Z literatury je známo, že pro tvorbu kostí jsou mimo jiné zodpovědné osteoblasty, zatímco při řídnutí hrají významnou úlohu osteoklasty.

Ipriflavon, použitý v prostředku podle vynálezu, brzdí překvapivě zvyšování aktivity osteoklastů, která se právě dostavuje působením antibiotika a kortikosteroidu. To umožňuje při použití prostředku podle vynálezu dosažení výhodného zmírnění bolesti a zamezení vzniku zánětu a současně potlačením osteoporotického účinku v něm obsažených účinných složek potlačení stimulace osteoblastů.

Prostředkem podle vynálezu se dosahuje velmi rychle odstranění bolesti a zmenšení chronického zánětu. Doplňující farmakologické a mikrobiologické pokusy potvrdily tento účinek. Pokusy byly provedeny testem na edém podle Carageenina na krysách, respektive testem na bacillus subtilis.

Z tabulky 1 vyplývá dále, že hydroxid vápenatý (viz D), popřípadě methakrylátový derivát (viz C), sice způsobuje oproti prostředkům G a H méně pozdních komplikací, je však oproti prostředkům podle vynálezu (E, F) méně účinný pokud se týká zmírňování bolesti a zamezování zánětům. Také pokud se týká vzniku pozdních komplikací jsou tyto prostředky méně výhodné než prostředky podle vynálezu.

Po příznivém výsledku srovnávacích pokusů bylo přistoupeno k rozsáhlému klinickému vyzkoušení léčebného cementu podle příkladu 1 a léčebné pasty podle příkladu 7. Výsledky těchto zkoušek jsou shrnuty v tabulce 2 a v tabulce 3.

Tabulka 2

Výsledky použití léčebného cementu podle vynálezu (počet případů celkem 123)

Změna	Počet případů	Okamžitá bezbolestnost	Bezbolestnost během 24 hodin	Později znovu se vyskytlé bolesti	Odúmrť zubu po 1 měsíci	Periostitida
Caries profunda	78	78	0	0	0	0
Poškození nástroji nebo úrazem	11	11	0	1[x]	0	0
Hyperemie	6	6	0	0	0	0

Tabulka 2 (pokračování)

Změna	Počet případů	Okamžitá bezbolestnost	Bezbolestnost během 24 hodin	Později znovu se vyskytlé bolesti	Odúmrť zubu po 1 měsíci	Periostitida
Začínající pulpitida	19	16	3	0	0	0
Vícedenní pulpitida	8	2	5	2	4	1

x Po opětném použití léčebného cementu zmizela bolest definitivně.

Z údajů v tabulce 2 vyplývá, že již bolestivé případy hlubokého zubního kazu reagují na ošetření s velmi dobrým a konečným odstraněním symptomů. K recidivě došlo pouze v jediném případě. Bolest, která se znovu dostavila, byla však druhým ošetřením definitivně odstraněna.

V 50 % případů se dokonce podařilo potlačit již několik dnů trvající, jinak se ztrátou zubu končící pulpitidu tak, že se zachoval životaschopný zub.

Další významný výsledek použití léčebného cementu spočíval v tom, že při 123 ošetřeních se pouze jednou vyskytla periostitida.

Léčebná pasta F podle příkladu 7 byla použita při hnisavé gangrenózní pulpitidě po otevření a vyčištění dřeně celkem v 75 případech. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3

Výsledky použití léčebné pasty (počet případů celkem 75)

Změna	Počet případů	Okamžitá bezbolestnost nebo žádné bolesti	Pozdní komplikace		
			Periostitida	Řídnutí kosti nebo jeho zesílení	Zmenšení řídnutí kosti po 1 měsíci
Pulpitida	32	32	0	0	-
Gangréna	17	16	0	0	-
Periodontitida	13	12	0	0	-
Periostitida	2	0	bezvýznamné		-
Chr.ost.diff.	7	7	0	0	2
Granulom	4	4	0	0	1

Velmi silné bolesti zubů zmizely u 71 ze 75 ošetřených případů dokonce při gangréně nebo ostitis diffusa, ošetřené zuby nemusely být vytaženy.

Během jednoměsíční doby pozorování se nevyskytl žádný případ řídnutí kostí, popřípadě jeho zesílení. V několika případech bylo dokonce během krátké doby pozorováno zmenšení řídnutí kostí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Dentální směs, obsahující 0,5 až 15 % hmot., protizánětově působící účinné látky, dále známé dentální pomocné prostředky, vyznačující se tím, že kromě uvedených látek obsahuje též 0,1 až 30 % hmot.ipriflavonu.

2. Dentální směs podle bodu 1, obsahující jako protizánětové působící účinnou látku 0,4 až 0,6 % hmot.triamcinolonu a 1,6 až 2,4 % hmot.doxicyklin-sulfosalicylátu, jako známé dentální pomocné prostředky 8 až 12 % hmot.hydroxidu vápenatého, 45 až 55 % hmot.oxidu zinečnatého, 30 až 36 % hmot.eugenoluu a 3 až 5 % hmot.ethoxybenzoové kyseliny, vyznačující se tím, že kromě těchto látek obsahuje ještě 1,6 až 2,4 % hmot.ipriflavonu.

3. Způsob přípravy dentální směsi podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se 0,1 až 30 % hmot.ipriflavonu, 0,5 až 15 % hmot.triamcinolonu, popřípadě 0,1 až 10 % hmot.doxicyklinu nebo jeho soli a popřípadě 1 až 20 % hmot.lidokainu smíchá s 35 až 99,4% hmot. jednoho nebo několika známých pomocných prostředků.

Konec dokumentu