

P0401308

KÖZZÉTÉVE

U.S.P.A.

FOLYÉKONY POLIMER KOMPOZÍCIÓ SZÁJÜREGI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉ-
SÉRE ÉS KEZELÉSÉRE

A₂

ITALMED S. n. c. di Galli G. e Pacini G., Via Benedetto Croce 26, I-00142 Róma,
Olaszország

A bejelentés napja: 2002. 05. 24.

Elsőbbsége: 2001. 05. 24. (EP; 01112751.1)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/05728

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/098484 A3

A találmány tárgya Kivonat gyógyászati készítményre vonatkozik, amely (1) általános képletű hatóanyagot tartalmaz. A találmány tárgya gyógyhatású anyagot és biokompatibilis polimert tartalmazó kompozíció szájüregi betegségek megelőzésére és kezelésére. A találmány szerinti kompozíció vízben és alkoholban egyaránt oldódó gyógyhatású anyagot tartalmaz, és biokompatibilis polimerként folyékony metakrilát kopolimert, és pedig Eudragit RL-t, Eudragit RS-t vagy ezek keverékét tartalmazza. Ez a kompozíció helyileg szétterítve filmet képez, amiből a polimer anyagon keresztül történő vízát-hatolás révén fokozatosan szabadul fel a hatóanyag.

9 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és
jelentése oxigén- vagy kéntom vagy -NH csoport.

KÖZZÉTÉVE



A₂

P0401308

Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczi Mária ügyvéd

383/3

FOLYÉKONY POLIMER KOMPOZÍCIÓ SZÁJÜREGI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉ- SÉRE ÉS KEZELÉSÉRE

ITALMED S. n. c. di Galli G. e Pacini G., Via Benedetto Croce 26, I-00142 Róma,
Olaszország

Feltalálók:

GALLI Giovanna, Via Andrea Del Castagno 12, I-50132 Firenze, Olaszország

PACINI Gigliola, Via Nomentana 256, I-00100 Róma, Olaszország

A bejelentés napja: 2002. 05. 24.

Elsőbbsége: 2001. 05. 24. (EP; 01112751.1)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/05728

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/098484 A3



A találmány szájüregi, elsősorban fogkörnyéki betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítményre vonatkozik.

A fogkörnyéki betegségek egyi típusát az ínyszerákban megtelepedett kórokozó mikroorganizmusok okozzák, amelyek mélyebbre hatolva foghústasakat hoznak létre. A foghústasokban mélyen megtelepedett mikroorganizmus-populáció jelentősen eltér a szájüreg felületi környezetében lévőktől, ugyanis nagyobb mértékben anaerob, nagyobb számban tartalmaz Gram-negatív mikroorganizmusokat, és nagyobb hányadban tartalmaz mozgóképes egyedeket.

A felületi fogkörnyéki szövetekre felvitt gyógyhatású anyagok diffúzióját több tényező gátolja. Anatómiailag az ínyszerak szorosan illeszkedik a fognyakhoz, ami mechanikailag korlátozza a diffúzió útját. További diffúziós akadályt jelent a plazmával közel azonos összetételű foghústasaki folyadék, amit folyamatosan, körülbelül 10-100 $\mu\text{l}/\text{óra}$ sebességgel termelnek a megbetegedett fogkörnyéki szövetek. A foghústasak belső burkolatából a szájüregbe kilépő foghústasaki folyadék tiszta kiáramlást hoz létre, ami tovább gátolja a gyógyszer foghústasakba jutását a felületre felvitt gyógyszerleadó egységekből.

Az itt tárgyalt kölcsönhatások elegendőek ahhoz, hogy a foghústasak környezetét elszigeteljék a nyál behatolásától. Ez az oka annak, hogy a helyileg felvitt gyógyhatású anyagok nagymértékben hatástalanoknak bizonyultak a már kialakult periodontitisz kezelésére. Noha a szájöblítő szerek hatásosan visszaszoríthatják az elégtelen fogápolás okozta felületi ínyszerakgyulladást, ezen anyagok hatósugara nem terjed ki a foghústasakra.

Antibakteriális anyagok oldatainak a foghústasakba való injekciója szintén hatástalan, mert igen gyorsan kiürülnek, így csak igen rövid ideig maradnak érintkezésben a károsodott területtel. A periodontitisz szokásos kezelése során - amit elsőként Pierre Fauchard írt le 1746-ban "The Surgeon Dentist, a Treatise on Teeth"



című könyvében - a foghústasakból időről időre eltávolítják a bakteriális lepedékeket és káros felhalmozódásokat. A kezelendő terület feltárásához és a sérült szövetek helyreállításához szájsebészeti műveletekre is szükség lehet. Ezek a műveletek a kezelőorvostól nagy szakmai gyakorlatot igényelnek, költségesek, és gyakran járnak fájdalommal, erős vérzéssel és általános helyi diszkomfort-érzéssel. Minthogy ezek az eljárások a legjobb esetben is csak ideiglenesen csökkentik a baktérium-populációt, megfelelő hatás elérésére a műveletet rendszeres időközönként meg kell ismételni. Lindhe és munkatársai szerint [“Healing Following Surgical/Non-Surgical Treatment of Periodontal Disease; a Clinical Study”; Journal of Clinical Periodontology 9, 115-128 (1982)] optimális eredmények elérésére a kezelést gyakran - esetenként akár kéthetente - meg kell ismételni.

Mindeddíg elsősorban felületre felvihető gyógyászati készítményeket használtak fogkörnyéki betegségek kezelésére. Ilyenek például a következők:

- szájbán tartandó, hosszú ideig ható kapszulák vagy tabletták (3 911 099 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- bukkális implantumok, amelyekből a hatóanyag a nyálba szabadul fel (4 020 558 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- helyileg alkalmazható gélek (3 679 360 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- helyileg alkalmazható, gyógyhatású anyagot tartalmazó kötszerek (3 339 546 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- gyógyhatású anyagot tartalmazó kikeményíthető műanyag masszák (3 964 164 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- gyógyhatású anyagot tartalmazó fogkörnyéki bevonószerek (3 219 527 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);



- finom eloszlású hordozóanyagot és szuszpendált gyógyhatású anyagot tartalmazó helyi bevonószerek (3 698 392 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- kötszerek nedves nyálkás felületek befedésére (3 339 546 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);
- mikrokapszulázott folyadékcsepp-készítmények kutyák és más állatok ínyének helyi kezelésére (4 329 333 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); és
- gyógyhatású anyagot tartalmazó habosított filmek (3 844 286 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Ezen kívül különféle rostos készítményeket is kidolgoztak gyógyhatású anyagokkal való helyi kezelés céljára. Ilyenek például az impregnált vagy gyógyhatású anyagot leadó fogselymek (3 417 179, 2 667 443, 2 748 781 és 3 942 539 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), az anyagukba beépítve gyógyszereket tartalmazó abszorbeálható szilárd poliglikolsav-rostok (3 991 776 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), és az üreges celulóz-acetát rostok (4 175 326 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A fogkörnyéki fertőzések kezelésére szisztémás antibiotikum-terápiákat is alkalmaznak. Ebben az esetben a kezelés célja egyes specifikus kórokozó-fajták kiirtása vagy növekedésük visszaszorítása. Az antibiotikum szisztémás adagolását a megfelelő antibakteriális spektrummal rendelkező antibiotikum kiválasztása előzi meg. Gram-pozitív anaerob kórokozók ellen például penicillin, Gram-negatív anaerob kórokozók ellen például metranidazol, actinobacillus-fertőzések ellen pedig például tetraciklin használható. Ez a megoldás ténylegesen csak a terápiával elérhető viszonylag kis (kb. 2-10 µg/ml) antibiotikum-koncentrációra érzékeny specifikus mikroorganizmusok szelektív kiirtására alkalmas.

Miként Genco részletesen tárgyalja [“Antibiotics in the Treatment of Human Periodontal Diseases”, *G. Periodontology* 52, 545-558 (1981)], a szisztémás adago-



lással elérhető viszonylag kis antibiotikum-koncentráció és a fogkörnyéki kórokozók viszonylag nagymértékű rezisztenciája miatt ez a kezelés klinikailag kevésbé eredményes. Megállapítható tehát, hogy a fent ismertetett megoldások egyike sem alkalmas arra, hogy optimálisan hatásos mennyiségű antibakteriális hatóanyagot juttasson a fogkörnyéki betegség aktív helyére.

A 404 558 sz. európai szabadalmi leírás foghústasakba helyezendő, és így a betegséggel érintett területtel szorosán érintkező, gyógyhatású anyagot leadó készítményt ismertet. Ebből a készítményből a betegség helyén szabadul fel a hatóanyag, így a felületi vagy szisztémás kezeléssel járó hosszú és veszteséges diffúzió kiküszöbölhető. A készítmény folyékony metakrilsav-típusú polimert, gyógyhatású anyagot és a hatóanyag felszabadulását szabályozó anyagot tartalmaz. A gyógyhatású anyag a polimerbe van beágyazva, a hatóanyag felszabadulását szabályozó anyag pedig fokozatosan feloldja a polimert úgy, hogy ennek révén lassan felszabadul a hatóanyag. A hatóanyag felszabadulását szabályozó anyag jelenléte azonban elsősorban csontsérülések esetén - csökkentheti a készítmény biokompatibilitását, és allergiás problémákat is okozhat. A szerzők ezen kívül tapadásfokozó szer bekeverését is javasolják, mert esetenént a polimer film nem tapad meg a kezelendő felületen. Lágyítókként előnyösen poli-etilén-glikolokat vagy dibutil-ftalátot használnak; ezek ugyanis fokozzák a film lebomlásának sebességét, és javítják a film tapadását. További korlátozást jelent, hogy a hatóanyag felszabadulása csak néhány órán keresztül tart. Ez a közlemény nem tárgyalja, hogy hogyan lehet bármilyen gyógyhatású anyagot optimális koncentrációban juttatni a betegséggel érintett területekhez a foghústasakon belül. A közleményben a következő folyékony metakrilsav-típusú polimerek használatát javasolják: Eudragit RL alkoholos oldatai Eudisperttel mint felszabadulást szabályozó szerrel együtt; Eudragit RS és RL 1:1 arányban, Eudisperttel mint felszabadulást szabályozó szerrel együtt. A közlemény a következő

felszabadulást szabályozó szereket is megemlíti: térhálósító szerek (így glutáraldehid, citromsav, lizin, aszparaginsav, glutársav), poliszaharidok (így dextrans), lipidek (így nátrium-dokuzát), polihidroxi-vegyületek (így PEG, glicerin, propilén-glikol), fehérjék (így Byco E és Byco C).

Hasonló megoldást ismertet a 4 125 048 sz. német szabadalmi leírás, ahol vízben oldható polimer filmet képező Eudragit E-t használnak. Ebben az esetben a hatóanyag felszabadulását a film nyálban való feloldódása szabályozza. A megoldás hátránya, hogy a hatóanyag rövid idő - például néhány óra - alatt felszabadul a készítményből.

Hasonló megoldásokat ismertetnek a következő közlemények:

- 140 766 sz. európai szabadalmi leírás, ahol a gyógyhatású anyagra nézve félig átteresztő polimer mátrixot, például etilén/vinil-acetát kopolimert vagy más kopolimereket vagy rostanyagokat használnak. A kopolimert a foghústasakba helyezik, majd egy idő elteltével - ami alatt a hatóanyag felszabadul - eltávolítják. A megoldás hátránya, hogy a polimer mátrix nem teljesen, hanem csak félig átteresztő. Ezért a polimer nem tapad meg filmként a foghústasak felületén, és csak biológiailag kompatibilis fizikai hordozóanyagként szolgál a hatóanyag számára. További hátrány, hogy idő múltán a polimer mátrixot ki kell emelni, ami újabb sebészeti beavatkozást igényel.
- A 3 925 895 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás gyökércsatorna-tömésnéként használható metakrilát típusú polimert ismertet, amibe adott esetben hatóanyag is beágyazható.
- A 3 956 480 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás eljárást ismertet fogak kezelésére, amelynek során a fog felületére egy kationos germicid anyag és egy anionos polimer kombinációját szorbeáltatják.

- A 3 846 542 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás akrilsav típusú fogtömő kompozíciót ismertet, ami bórsavat leadó vegyületet tartalmaz.
- A 264 660 sz. európai szabadalmi leírás kariesz és periodontózis ellen használható fogászati anyagot ismertet.

A találmány fogkörnyéki betegségek kezelésére alkalmas új kompozícióra vonatkozik. A találmány célja a foghústasakba helyezhető, gyógyhatású anyagot leadó olyan készítmény kialakítása, amiből a hatóanyag a betegség lefolyásának közvetlen szomszédságában szabadul fel, és ami sem a hatóanyag felszabadulását szabályozó szert, sem tapadásfokozó szert nem tartalmaz, így használatakor biokompatibilitási vagy allergiás problémák nem merülhetnek fel.

A találmány további célja fogkörnyéki betegségek kezelésére alkalmas, hatóanyagot leadó olyan új készítmény kialakítása, amiből a hatóanyag a szakirodalomban ismertetett hasonló készítményeknél lassabban, legföljebb 7-10 nap alatt szabadul fel.

A találmány célja továbbá a baktériumnövekedés megakadályozása száj- és szájüregi sebek (például sebészeti beavatkozás után maradt sérülések, így foghúzás után maradt üregek, implantumok behelyezése és csúcs-reszekció után maradt sérülések, továbbá ciszták, ínytályogok, granulómák és hasonló) környezetében olyan megoldással, ami egyszerre képez mechanikai védelmet a sérülésen és gátat a baktériumok számára.

A felsorolt célokat a találmány szerinti új kompozíciókkal érhetjük el.

A találmány tárgya tehát gyógyhatású anyagot biokompatibilis polimerben tartalmazó kompozíció szájüregi betegségek megelőzésére és kezelésére. A találmány szerinti kompozíció gyógyhatású anyagként vízben és alkoholban egyaránt oldódó anyagot, biokompatibilis polimerként pedig folyékony metakrilát kopolimert, és pedig Eudragit RL-t, Eudragit RS-t vagy ezek keverékét tartalmazza.



A folyékony metakrilát kopolimer előnyösen Eudragit RS 100 és Eudragit RL 100 keveréke lehet.

A polimer(eke)t előnyösen folyékony formában, alkoholos oldatban, célszerűen körülbelül 96°-os alkoholban oldva használjuk. Amikor a polimert (például egy kis kefével) szétterítjük a felületen, az alkohol elpárolog, és a polimer filmet képez a felületen.

Más megoldás szerint a polimer(eke)t vizes alkoholos oldat formájában is felhasználhatjuk. Ebben az esetben a vizes etanol 1-20 tömeg % vizet tartalmazhat. A megadott kis mennyiségű víz előnyösen növelheti az alkoholban viszonylag korlátozottan, vízben azonban jól oldódó gyógyhatású anyag oldékonyságát. Ebben az esetben a polimer oldata és a gyógyhatású anyag (azaz por) gyorsabban összekeverhető egymással, azaz a készítmény gyorsabban állítható elő. A legföljebb 20 % vizet tartalmazó polimer oldat és a végső folyékony készítmény változatlanul átlátszó oldat marad, azaz az egy vagy több polimer nem válik ki.

Más megoldás szerint a folyékony polimert közvetlenül a foghústasakba injektálhatjuk, ahol az filmet képez, amiből a hatóanyag szabályozott módon szabadul fel a kívánt időtartamon belül.

Kémiai jellegét tekintve mind az Eudragit RS, mind az Eudragit RL akrilsav- és metakrilsav-észterek kopolimerje, ami kis mennyiségben kvaterner ammónium-csoportokat is tartalmaz. Az ammóniumcsoportok só formájában vannak jelen, ami a polimereket permeábilissá teszi. Ezeket a polimereket az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve (USP/NF) "ammónium-metakrilát kopolimer, A típus" (Eudragit RL) és "ammónium-metakrilát kopolimer, B típus" (Eudragit RS) néven ismerteti.

A találmány szerinti készítmény egyik meglepő és előnyös tulajdonsága, hogy az Eudragit RL-t és/vagy Eudragit RS-t tartalmazó biokompatibilis polimerből és az abban foglalt, vízben és alkoholban egyaránt oldható gyógyhatású anyagból képző-

dött polimer film megtapad a felületeken, így tapadásfokozó adalékanyagra nincs szükség. Ez jelentősen növeli a találmány szerinti kompozíció biokompatibilitását a technika állásához, közelebbről a 404 558 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett megoldáshoz képest, ahol szükség van tapadásfokozó adalékanyagra. Erre a tapadóképességre figyelemmel nincs szükség arra, hogy a foghústasakokat vagy más üregeket nagy mennyiségű polimerrel töltsük fel, így a készítmény utólagos eltávolítására sincs szükség. A filmmel bevont üreg tehát spontán összeeshet, és ekkor a film természetes úton fel tud oldódni a szájból uralkodó környezetben.

A találmány egyik legfontosabb előnye, hogy - a 404 558 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett megoldással ellentétben - nincs szükség felszabadulást szabályozó anyagra, ami tovább javítja a készítmény biokompatibilitását. A felszabadulást szabályozó anyag szerepét a biokompatibilis polimer - ami Eudragit RL-t és/vagy Eudragit RS-t tartalmaz - és a vízben és alkoholban egyaránt oldódó gyógyhatású anyag szinergetikus kombinációja tölti be.

Pontosabban, a biokompatibilis polimer anyagból kialakult film nem oldódik vízben, ezért a szájüregben uralkodó körülmények közötti természetes elfogyásig - ami az anyag mennyiségétől függően több nap, sőt akár több hét is lehet - tartós marad. Ha a filmben lévő gyógyhatású anyag alkoholban oldható, de vízben nem, a gyógyhatású anyag nem oldódik ki akkor, ha a szájüreg szöveteiben lévő víz áthatol a filmen. Más részből viszont az alkoholban nem oldódó gyógyhatású anyagot a polimer alkoholos oldata nem képes felvenni.

Ha a biokompatibilis polimer filmben lévő gyógyhatású anyag alkoholban és vízben egyaránt oldható - ami a találmány szerinti eset -, a szájüreg szöveteiben lévő víz filmen való áthatolásakor a gyógyhatású anyag felszabadul. A felszabadulás sebességét a polimer anyag vízáthatósága szabja meg. Így tehát olyan keverékek



alakíthatók ki, amelyekből a gyógyhatású anyag szabályozott sebességgel szabadul fel egy előre meghatározott időtartam alatt.

Közelebbről, a két polimer - azaz az Eudragit RS és RL - megfelelő megválasztásával pontosan szabályozhatjuk a hatóanyag felszabadulásának sebességét. Az RS és RL típus egymáshoz viszonyított arányának megváltoztatásával párhuzamosan változik a polimer hidrofilitása. Az RL komponens mennyiségének növelésével nő a hatóanyag felszabadulásának sebessége. Az RS/RL arány előnyösen 1,5:1 és 3:1 közötti érték lehet; ilyen készítményekből a gyógyhatású anyag akár 7-10 nap alatt szabadulhat fel. Az RS/RL arány célszerűen 2:1 lehet.

A vízben és alkoholban egyaránt oldható hatóanyagok például a következők lehetnek:

antibakteriális hatóanyagok: klorexidin-acetát, timerozál, cetil-piridínium-klorid, benzalkónium-klorid, ceftrimid, benzetónium-klorid;

antibiotikumok: piperacillin-nátrium, karbencillin-nátrium, karindacillin-nátrium, kloramfenikol-nátrium-szukcinát, klindamaicin-palmitát-hidroklorid, kloxacillin-nátrium- eritromicin-gluceptát és -laktobionát, flukloxacillin-nátrium, linkomicin-hidroklorid, nafcillin-nátrium, tetraciklin-hidroklorid, minociklin<

fogászati érzékenységcsökkentő anyagok: stroncium-klorid, cink-klorid, kalcium-klorid, magnézium-klorid, ón(II)-klorid, kálium-szorbát;

vírusellenes hatóanyagok: aciklovir, idoxouridin, amantadin;

továbbá a felsoroltak keverékei.

A sebészeti beavatkozások alkalmas kiegészítő lépése lehet az, hogy az üregbe folyékony polimerrel képezett kollagén-, alginát- vagy hialuronát-szivacsot helyeznek a fent felsorolt betegségek kórokozóival való megfertőződés megelőzése vagy kezelése céljából.



A találmány nem korlátozódik a fent felsorolt hatóanyagok használatára. A találmány szerinti készítményekben a fogkörnyéki terápiában hasznosnak tekintett hatóanyagok széles választéka alkalmazható. Egyes terápiás célokra előnyös lehet több hatóanyagot kombinálni egyetlen készítményben optimális eredmény elérése céljából. Ilyen több hatóanyagot tartalmazó kombinációs készítmények lehetnek például az antibakteriális és gyulladásgátló hatóanyagot egyaránt tartalmazó kompozíciók.

A találmány szerinti új kompozíció alkalmazásából még a következő előny is származik: Minthogy az elosztatás térfogata a foghústasokban termelődött foghústasak-folyadék ösztérfogatára korlátozódik, a foghústasokban viszonylag nagy hatóanyag-koncentráció alakul ki. Ilyen körülmények között tehát a kezeléshez csak csekély mennyiségű (jellemzően néhány milligramm) összhatóanyagra van szükség. Ha a hatóanyagot ilyen csekély mennyiségben használjuk, tetemesen csökken annak a veszélye, hogy a hatóanyag a test távolabbi részeiben is aktivitást fejtsen ki, ezáltal jelentősen visszaszorul a szisztémás mellékhatások veszélye. Azáltal, hogy egy adott antibakteriális hatóanyagból olyan helyi koncentrációt lehet kialakítani, ami a foghústasokban lévő összes baktérium növekedésének megakadályozásához elegendő, minimumra szoríthatjuk a hatóanyagra rezisztens törzsek kialakulásának veszélyét. A hatóanyagra rezisztens törzsek kialakulásának veszélye azáltal is visszaszorul, hogy a kívánt eredmény viszonylag rövid idő - jellemzően körülbelül 3-10 nap - alatt elérhető. A találmány szerinti kompozíciót a fentiek szerint használva tehát néhány milligramm hatóanyaggal is jobb hatást érhetünk el annál, mint ami a más módon adagolt azonos hatóanyag lényegesen nagyobb dózisaival elérhető. Ez a jelenség tehát a felhasznált viszonylag csekély mennyiségű hatóanyag szokatlanul nagy hatékonyságát eredményezi. Fogkörnyéki vagy más mechanikai helybentartó



és/vagy diffúziógátló eszköz használatával tovább fokozható a terápiás hatékonyság.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

Oldat:	Eudragit RL 100	4,5 tömeg %
	Eudragit RS 100	7,5 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g
Por:	Piperacillin-nátrium	10 tömeg %

2. példa

Oldat:	Eudragit RL 100	4,5 tömeg %
	Eudragit RS 100	7,5 tömeg %
	Tisztított víz	18 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g
Por:	Piperacillin-nátrium	10 tömeg %

3. példa

Oldat:	Eudragit RL 100	4,5 tömeg %
	Eudragit RS 100	7,5 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g
Por:	Kloramfenikol-nátrium-szukcinát	10 tömeg %

4. példa

Oldat:	Eudragit RL 100	4,5 tömeg %
	Eudragit RS 100	7,5 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g
Por:	Klindamicin-palmitát	10 tömeg %



5. példa

Oldat:	Eudragit RL 100	4,5 tömeg %
	Eudragit RS 100	7,5 tömeg %
	Cetrimid	0,5 tömeg %
	Klorexidín-acetát	0,2 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g

6. példa

“A” oldat:	Kálium-fluorid	5 tömeg %
	Dibázikus kálium-foszfát	10 tömeg %
	Tisztított víz	q.s. ad 100 g
“B” oldat:	Kalcium-klorid	5 tömeg %
	Cink-klorid	7,5 tömeg %
	Eudragit RS 100	6 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g

A 6. példa fogállomány-túlérzékenység kezelésére alkalmas, két külön oldatból (folyadék vagy gél) álló készítményt ismertet, amiket helyileg keverünk össze a feltárt fogállományon. Az “A” oldat két oldható káliumsót tartalmaz, míg a “B” oldat egy kalciumsót és egy oldható cinksót tartalmaz. Az “A” és “B” oldatot a fogállomány felületén összekeverve oldható kálium-klorid képződik, ami érzéstelenítő hatású; ugyanakkor oldhatatlan cink- és kalciumsók képződnek. Az oldhatatlan sók eltömik a fogállomány tubulusait, a kálium-kloridot is magukba zárva. A találmány szerinti alkoholos “B” oldat előnyei a következők: a “B” oldat az alkohol gyors elpárolgása következtében gyorsan felvihető; a “B” oldat jobban hatol be a tubulusokba; meglepő módon az Eudragit RS 100 tapadóképes, ami a vízoldható gyógyhatású anyag jelenlétének tulajdonítható; a reakció a filmben zajlik le, ami a képződött sók stabilizálását eredményezi. A film további mechanikai mechanikai zárást képez a tubulusokon, és



a filmből a kálium-klorid - a találmánnyal kapcsolatban már tárgyalt elveknek megfelelően - lassan szabadul fel. A cink kicsapja a tubulusokon belüli fehérjét, így korlátozza a hiperérzékenységet okozó folyadékok behatolását a tubulusokba.

7. példa

"A" oldat:	Kálium-fluorid	15 tömeg %
	Tisztított víz	q.s. ad 100 ml
"B" oldat:	Cink-klorid	3 tömeg %
	Stroncium-klorid	8 tömeg %
	Eudragit RS 100	4 tömeg %
	Tisztított víz	17 tömeg %
	96 %-os etanol	q.s. ad 100 g

Ez a fogászati készítmény a 6. példában leírthoz hasonló, azzal az eltéréssel, hogy oldhatatlan kalciumsó helyett oldhatatlan stronciumsó képződik. A stroncium érzéstelenítő hatása jól ismert.

8. példa

Aciklovir	3 tömeg %
Eudragit RL 100	4,5 tömeg %
Eudragit RS 100	7,5 tömeg %
Transzkutol	10 tömeg %
96 %-os etanol	q.s. ad 100 g

Ez a készítmény Herpes labialis-fertőzések kezelésére alkalmas.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a korábbiakban általánosságban ismertetett és példákkal is szemléltetett készítmények külön kutatást nem igénylő rutin módszerekkel széles körben módosíthatók és/vagy adaptálhatók anélkül, hogy kívül esnének a találmány körén. Ezek a módosítások és/vagy adaptálások az itt ismertetett kiviteli példákkal ekvivalens megoldásoknak minősülnek. Az itt ismertetett külön-



böző funkciók megvalósítására használt anyagok és eszközök másokkal is helyettesíthetők; ezek az eltérések is a találmány oltalmi körébe tartoznak.



Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyhatású anyagot és biokompatibilis polimert tartalmazó kompozíció szájüregi betegségek megelőzésére és kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy vízben és alkoholban egyaránt oldódó gyógyhatású anyagot tartalmaz, és biokompatibilis polimerként folyékony metakrilát kopolimert, éspedig Eudragit RL-t, Eudragit RS-t vagy ezek keverékét tartalmazza, és a kompozíció helyileg szétterítve filmet képez, amiből a polimer anyagon keresztüli vízáthatolás révén fokozatosan szabadul fel a hatóanyag.

2. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy folyékony metakrilát kopolimerként Eudragit RS 100 és Eudragit RL 100 keverékét tartalmazza.

3. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy az Eudragit RS-t és az Eudragit RL-t 1,5:1 és 3:1 közötti arányban tartalmazza.

4. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy a folyékony metakrilát kopolimer oldószereként 1-20 % vizet is tartalmazó alkoholos oldószert tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként előnyösen a következőket tartalmazza:

antibakteriális hatóanyagok: klorexidin-acetát, timerozál, cetil-piridínium-klorid, benzalkónium-klorid, ceftrimid, benzetónium-klorid;

antibiotikumok: piperacillin-nátrium, karbenicillin-nátrium, karindacillin-nátrium, kloramfenikol-nátrium-szukcinát, klindamaicin-palmitát-hidroklorid, kloxacillin-nátrium-eritromicin-gluceptát és -laktobionát, flukloxacillin-nátrium, linkomicin-hidroklorid, nafcillin-nátrium, tetraciklin-hidroklorid, minociklin;

fogászati érzékenységcsökkentő anyagok: stroncium-klorid, cink-klorid, kalcium-klorid, magnézium-klorid, ón(II)-klorid, kálium-szorbát;

vírusellenes hatóanyagok: aciklovir, idoxouridin, amantadin;



továbbá a felsoroltak keverékei.

6. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy a biokompatibilis polimert és a gyógyhatású anyagot a következő tömegarányokban tartalmazza:

Eudragit RL 100	0,3-5 tömeg %,
Eudragit RS 100	0,5-10 tömeg %,
gyógyhatású anyag	1-20 tömeg %,
96 %-os etanol	q.s. ad 100 g.

7. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy a biokompatibilis polimert és a gyógyhatású anyagot a következő tömegarányokban tartalmazza:

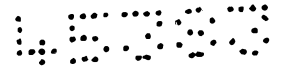
Eudragit RL 100	0,3-5 tömeg %,
Eudragit RS 100	0,5-10 tömeg %,
gyógyhatású anyag	1-20 tömeg %,
tisztított víz	1-20 tömeg %,
96 %-os etanol	q.s. ad 100 g.

8. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként piperacillin-nátriumot, kloramfenikol-nátrium-szukcinátot vagy klindamicin-palmitátot tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy a biokompatibilis polimert és a gyógyhatású anyagot a következő tömegarányokban tartalmazza:

Eudragit RL 100	0,3-5 tömeg %,
Eudragit RS 100	0,5-10 tömeg %,
cetrimid	0,1-1 tömeg %,
klorexidín-acetát	0,05-0,5 tömeg %,
96 %-os etanol	q.s. ad 100 g.

10. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy a biokompatibilis polimert és a gyógyhatású anyagot a következő tömegarányokban tartalmazza:



kalcium-klorid	1-15 tömeg %,
cink-klorid	1-15 tömeg %,
Eudragit RS 100	0,5-12 tömeg %,
96 %-os etanol	q.s. ad 100 g;

és a kompozíció a feltárt fogállomány érzéstelenítése céljából helyileg a következő összetételű második oldattal van összekeverve:

kálium-fluorid	1-15 tömeg %,
dibázikus kálium-foszfát	1-20 tömeg %,
tisztított víz	q.s. ad 100 g.

11. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, azzal *jellemezve*, hogy a biokompatibilis polimert és a gyógyhatású anyagot a következő tömegarányokban tartalmazza:

stroncium-klorid	1-10 tömeg %,
cink-klorid	1-10 tömeg %,
Eudragit RS 100	0,5-12 tömeg %,
tisztított víz	1-20 tömeg %,
96 %-os etanol	q.s. ad 100 g;

és a kompozíció a feltárt fogállomány érzéstelenítése céljából helyileg a következő összetételű második oldattal van összekeverve:

kálium-fluorid	1-20 tömeg %,
tisztított víz	q.s. ad 100 g.

12. Az 1. igénypont szerinti kompozíció Herpes labialis-fertőzések kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a biokompatibilis polimert és a gyógyhatású anyagot a következő tömegarányokban tartalmazza:

aciklovir	1-5 tömeg %,
Eudragit RL 100	0,3-5 tömeg %,
Eudragit RS 100	0,5-10 tömeg %,



transcutol 1-15 tömeg %,
96 %-os etanol q.s. ad 100 g.

13. Gyógyhatású anyagot biokompatibilis polimerben tartalmazó kompozíció feltárt fogállomány érzékenységének visszaszorítására, azzal *jellemezve*, hogy vízben és alkoholban egyaránt oldódó gyógyhatású anyagot, éspedig egy cinksót és egy kalciumsó és/vagy stronciumsót tartalmaz alkoholos oldat vagy alkoholos gél formájában, és biokompatibilis polimerként folyékony metakrilát polimert tartalmaz, és a biokompatibilis polimerben lévő gyógyhatású anyag helyileg egy kálium-fluoridot és célszerűen dibázikus kálium-foszfátot is tartalmazó vizes oldattal vagy vizes géllal van egyesítve.

A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közraktár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

haji nélkül
UT