



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 106923 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.05.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 7/48, 7/16, 31/205

(21) Patentihakemus - Patentansökning

970038

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

03.01.1997

(24) Alkupäivä - Löpdag

03.01.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

04.07.1998

(73) Haltija - Innehavare

1 •Cultor Ltd. Finnsugar Bioproducts, Kyllikinportti 2, 00240 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Jutila, Kirsti, Rantapolku 2 B 10, 02170 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)
2 •Tenovuo, Jorma, Rauhankatu 1 b A, 20100 Turku, SUOMI - FINLAND, (FI)
3 •Söderling, Eva, Alastuvankuja 2 C 3, 24240 Salo, SUOMI - FINLAND, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Trimetyyliglysiinin käyttö kehon limakalvojen hygieniaan ja hoitoon tarkoitetuissa valmisteissa
Användning av trimetylglycin i preparat avsedda för hygien och vård av kroppens slemhinnor

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

JP A 08-081348, JP A 08-020520, JP A 07-309741, JP A 08-092060, WO A 91/18588 (A61K 7/48)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Esillä oleva keksintö koskee kehon limakalvojen kuivumisesta johtuvia oireita lievittäviä valmisteita. Valmisteet sisältävät vaikuttavana aineena trimetyyliglysiiniä. Keksintö koskee myös trimetyyliglysiinin käyttöä kuivista limakalvoista johtuvia oireita lievittävässä aineessa erilaisissa kehon hygieniaan ja hoitoon tarkoitetuissa valmisteissa sekä menetelmää kuivumisesta johtuvien limakalvo-oireiden lievittämiseksi kehon limakalvoilla.

Föreliggande uppfinning avser preparat som lindrar symptom förorsakade av torrande av slemhinnan. Som aktivt ämne innehåller preparaten trimetylglycin. Uppfinningen avser även användning av trimetylglycin som ett medel som lindrar symptom förorsakade av torra slemhinnor i olika preparat för kroppens hygien och vård samt ett förfarande för att lindra slemhinnsymptom förorsakade av torrande på kroppens slemhinnor.

Trimetyylylglysiinin käyttö kehon limakalvojen hygieniaan ja hoitoon tarkoitetuissa valmisteissa

5 **Keksinnön ala**

Esillä oleva keksintö koskee trimetyylylglysiinin käyttöä kuivista limakalvoista johtuvia oireita lievittävästä aineena erilaisissa kehon hygieniaan ja hoitoon tarkoitetuissa valmisteissa.

10 **Keksinnön tausta**

Limakalvojen kuivuminen on varsin yleinen vaiva aikuisväestössä, ja tavallinen "syy" limakalvojen kuivumiseen on ikääntyminen. Esimerkiksi kuivasuisuudesta katsotaan kärsivän noin joka neljännen tai viidennen aikuisen henkilön [Tenovuo, J. ja Söderling, E., Suomen Hammaslääkärilehti 17 (1994) 972 - 979]. Kuivan suun tuntemukset ovat yleisempiä naisilla kuin miehillä, mikä suurelta osin johtuu hormonaalisista muutoksista: estrogeenihormonipitoisuuksien väheneminen vaihdevuosien alettua aiheuttaa naisilla emättimen ja sukupuolielinten limakalvojen kuivumisen lisäksi myös suun ja silmien limakalvojen kuivumista.

25 Limakalvojen kuivuminen saattaa johtua myös ulkoisista tekijöistä ja tilanteista. Kuiva, tuulinen ilma, kuiva sisäilma varsinkin talvella tai liian korkea tai liian kylmä huoneenlämpötila, virheellinen työskentely näyttöpäätteellä tai liian ylhäälle sijoitetun television katselu kuivattavat nenän ja silmien limakalvoja. Hermostuneisuus esimerkiksi julkisesta esiintymisestä, pitempiaikainen puhuminen, esimerkiksi luennoiminen, tai jokin stressitila, jossa adrenaliinieritys nousee, aiheuttavat myös suun kuivumista.

30 Lisäksi moniin sairauksiin ja niiden hoitoon käytettäviin lääkkeisiin liittyy limakalvojen kuivumisesta johtuvia oireita. Suun kuivumista esiintyy erityisesti

35

psyyken lääkkeiden, sydänlääkkeiden, astmalääkkeiden ja verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä. Joissakin reumasairauksissa ja niskan ja kaulan alueelle annettujen sädehoitojen yhteydessä esiintyy sekä suun että silmien kuivumista. Nenän limakalvot kuivuvat esimerkiksi allergia- ja antihistamiinilääkityksen aikana, varsinkin jos nenäsuihkeita käytetään tiheään.

Limakalvojen kuivuminen ilmenee kiristävänä tunteena, kirvelynä, kutinana, kipuna, ärsytyksenä, epämukavuuden tunteena, puhumis-, nielemis- ja pureskeluvaikkeutena, tarpeena juoda vettä, räpytellä silmäluomia, kostuttaa silmiä tai peseytyä jne. Lisäksi kuivaan limakalvoon syntyy helposti haavoja, jotka vuotavat verta ja tulehtuvat herkästi. Erityisesti kuivassa suussa syljen vähäisyys tai puuttuminen kokonaan nopeuttaa hampaiden reikiintymistä, ja aiheutuupa kuivasuisuus mistä tahansa edellä mainituista syistä, suuhygienia on ensiarvoisen tärkeä, jos suun limakalvot ovat kuivat.

Limakalvojen kuivumisesta aiheutuvien oireiden helpottamiseen on saatavissa kaupallisesti erilaisia tuotteita kuivan suun oireita lievittävästä, syljen erityystä stimuloivista ksylitolipurukumeista ja -pastilleista, limakalvoja kostuttavista tekosylkivalmisteista, silmien ja nenän limakalvojen kuivumisoireita helpottavista silmäti-poista ja -geeleistä ja vastaavasti nenäsuihkeista ja sumuttimista emättimen kuivien limakalvojen oireisiin tarkoitettuihin hormonipitoisiin voiteisiin ja -puikkoihin, maitohappobakteereja sisältäviin valmisteisiin, kostutuspuikkoihin ja vastaaviin tuotteisiin. Silti alalla tarvitaan edelleen uusia tuotteita, jotka lievittävät ja poistavat, edullisesti pidempiaikaisesti, ja mahdollisesti ennaltaehkäisevästi kuivien limakalvojen oireita ja joilla vältetään nykyisin saatavissa olevien tuotteiden sivuvaikutukset.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on antaa käyttöön valmisteita, jotka lievittävät kehon limakalvojen kuivumisesta johtuvia oireita, erityisesti suun, silmien, nenän ja sukupuolielinten alueella.

5 **Keksinnön yhteenveto**

Yllättäen on havaittu, että trimetyylylglysiiniä sisältävän valmisteiden avulla voidaan helpottaa limakalvojen kuivumisesta johtuvia oireita. Niinpä trimetyylylglysiiniä voidaan sisällyttää erilaisiin valmisteisiin, jotka on tarkoitettu ehkäisemään ja lievittämään kuivien limakalvoja aiheuttamia oireita kehon limakalvoilla.

Esillä oleva keksintö koskee trimetyylylglysiinin käyttöä kuivista limakalvoista johtuvia oireita lievittävänä ja epämiellyttäviä tuntemuksia poistavana aineena kehon hygieniaan ja hoitoon tarkoitetuissa valmisteissa.

15 **Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus**

Esillä olevassa keksinnössä kehon limakalvoilla tarkoitetaan kehon luonnollisten aukkojen limakalvoja, kuten suun, silmien, nenän ja naisten sukupuolielimien limakalvoja. Kuivien limakalvojen aiheuttamilla oireilla tarkoitetaan kuivan limakalvon ärtymistä, kirvelyä, kutinaa, kiristävää tunnetta, epämukavuuden tunnetta, kipua ja vastaavanlaisia tuntemuksia. Kuivan suun yhteydessä esiintyy lisäksi mm. puhumis-, pureskelu- ja nielemisvaikeuksia, kielen ja sylkirauhasten kipeytymistä ja hampaiden reikiintymistä.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti trimetyylylglysiiniä sisältävä valmiste voi tässä yhteydessä olla erityyppinen suuhygieniavalmiste, kuten hammastahna, jauhe, geeli, suuvesi tai suusuihke, proteesin kiinnitysvalmiste, tekosylkivalmiste, purukumi, pastilli tai vastaava. Esillä olevan keksinnön mukaisesti trimetyylylglysiiniä sisältävä valmiste voi olla myös silmään annosteltava valmiste, kuten silmätippa, silmävesi, silmävoide tai silmägeeli, tai nenään annosteltava valmiste, kuten nenä-

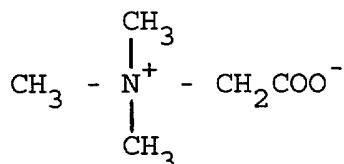
suihke, nenäsumute tai nenätippa. Lisäksi esillä olevan keksinnön mukaisesti trimetyylyglyysiiniä sisältävä valmiste voi olla sukupuolielinten limakalvolle annosteltava valmiste, kuten emätinpuikko, emätintabletti, emätinkapseli tai emätinvoide, tai intiimihygieniaan tarkoitettu voide tai kosteuspyyhe, tai vastaavantyyppinen valmiste.

Edullisia valmisteita, joissa käytetään keksinnön mukaisesti trimetyylyglyysiiniä kuivien limakalvojen aiheuttamien oireiden lievittämiseen, ovat normaaliin suuhygieniaan päivittäin käytettävät valmisteet, kuten hammastahnat, suuvedet, geelit ja suusuihkeet. Tällaiset valmisteet ovat erityisen edullisia siksi, että ne mahdollistavat eriasteisten kuivan suun oireiden lievittämisen tilanteen ja oireiden vakavuuden mukaan. Lievissä kuivan suun oireissa trimetyylyglyysiiniä sisältävän hammastahnan käyttö aamuin illoin saattaa tuottaa riittävän oireiden helpotuksen. Vaikeammissa oireissa, esimerkiksi jos syljeneritys on voimakkaasti vähentynyt tai loppunut kokonaan, tai jos tarvitaan tilapäistä kuivan suun oireiden lievitystä, trimetyylyglyysiiniä sisältävä suusuihke voi olla sopivin valmiste.

Edullisia valmisteita, joissa käytetään keksinnön mukaisesti trimetyylyglyysiiniä kuivien limakalvojen aiheuttamien oireiden lievittämiseen, ovat myös silmään annosteltavat valmisteet, kuten silmätipat ja silmägeelit, joihin trimetyylyglyysiini sopii erityisen hyvin, sillä se ei ärsytä silmää.

Edullisia valmisteita, joissa käytetään keksinnön mukaisesti trimetyylyglyysiiniä kuivien limakalvojen aiheuttamien oireiden lievittämiseen, ovat myös sukupuolielinten limakalvojen kostutukseen tarkoitettut valmisteet, jolloin kuivan limakalvon oireiden lievittäminen on mahdollista ilman hormoneja, joiden käyttöä ainakin osa naisista haluaa välttää.

Tässä keksinnössä trimetyyliglysiinillä tarkoitetaan yleisesti luonnossa esiintyvää, kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä muistuttavaa yhdistettä, jolla on kaava



ja josta käytetään yleisesti myös nimityksiä betaiini, trimetyyliammonioasetatti, 1-karboksi-N,N,N-trimetyylimetaaniaminium, sisäinen suola, ja glysiinibetaiini, anhydridinä tai monohydraattina. Se on puhtaana vaalea, kiteinen, helposti veteen, mutta myös alempiin alkoholeihin, kuten metanoliin ja etanoliin, liukeneva yhdiste. Trimetyyliglysiini on makeanmakuinen, eikä se ole myrkyllinen, joten se sopii hyvin esimerkiksi hammastahnaan tai suuvee-

teen. Trimetyyliglysiinillä ei ole ärsyttäviä eikä allergisoivia vaikutuksia, mikä on erityisen tärkeää silmään annosteltavissa valmisteissa. Trimetyyliglysiinin on päinvastoin todettu vähentävän muiden aineiden ärsyttäviä vaikutuksia (ks. EP-julkaisu 531 387).

Trimetyyliglysiinillä on bipolaarinen rakenne, ja se sisältää useita metabolisesti reaktiivisia metyyli-ryhmiä, joita se voi luovuttaa entsyymikatalysoituissa reaktioissa. Useimmat organismit pystyvät syntetisoimaan trimetyyliglysiiniä pieniä määriä mm. metyylin luovutusfunktiota varten, mutta eivät pysty tuottamaan eivätkä varastoimaan sitä suuria määriä.

Trimetyyliglysiinillä on solutasolla havaittu olevan kasveja erityisesti stressiolosuhteissa suojaava vaikutus. Kasveissa trimetyyliglysiini toimii osmolyyttinä ja siten suojaa soluja osmoottisen stressin vaikutuksista. Sitä on käytetty kasvien säilyvyyttä parantavana aineena ja kasvavien kasvien kuiva- ja kylmäkestävyyttä parantavana aineena, ja kasvien kasvun edistämiseksi trimetyyli-

glysiiniä on myös lisätty lannoitteisiin. Edelleen trimetyylyglysiiniä on käytetty eläinravinnon tai -rehun lisäaineena. Trimetyylyglysiinillä on todettu myös farmakologisia vaikutuksia, mm. kokkidioosin haitallisia vaikutuksia estävä vaikutus broilereissa.

Trimetyylyglysiiniä runsaasti tuottavista organismeista tunnetuimpia ovat *Chenopodiaceae*-sukuun kuuluvat kasvit, kuten sokerijuurikas, ja muutamat mikrobit ja meressä elävät selkärangattomat. Sitä voidaan saada esimerkiksi sokerijuurikkaista kromatografisten menetelmien avulla. Trimetyylyglysiiniä sekä anhydridimuodossa että monohydraattimuodossa on kaupallisesti saatavana Cultor Oy, Finnsugar Bioproductsilta.

Trimetyylyglysiinin synteettisiä, pitkäketjuisia alkyyliesteri-, sulfo- ja alumiinisuolajohdannaisia, joista varsinkin kosmetiikkateollisuudessa käytetään yleisesti - ja hieman harhaanjohtavasti - nimitystä "betaiinijohdannaiset" tai "betaiinit", on käytetty amfoteerisinä pinta-aktiivisina aineina, mm. hammastahnoissa. Katso esimerkiksi US-patentit nro 4 490 355, 4 654 161 ja EP-hakemusjulkaisu 692 246, jossa esitetään oraallinen koostumus, joka sisältää mm. "tehokkaan pintajännitystä vähentävän määrän betaiinia", joka määritellään alkyylibetaiiniksi. Julkaisun esimerkeissä käytetään kokoamidopropyylibetainia. Trimetyylyglysiini ei ole käyttökelpoinen edellä mainittuihin tarkoituksiin, koska sen pinta-aktiivisuusominaisuudet ovat erilaiset, eikä se vaahtoa.

US-patentissa 5 156 845 kuvataan trimetyylyglysiinihydrokloridia sisältävä imeskeltävä pastilli, joka on tarkoitettu stimuloimaan syljeneritystä ja siten helpottamaan kuivan suun oireita. Julkaisussa mainitaan, että trimetyylyglysiinihydrokloridia käytetään pastillissa happamaksi tekevänä aineena. Trimetyylyglysiinihydrokloridi eroaa vahvasti happamana ominaisuuksiltaan esillä olevassa keksinnössä käytetyistä, pH:ltaan neutraaleista trimetyylyglysiinianhydridistä ja trimetyylyglysiinimonohydraatis-

ta. Voimakkaasti happaman yhdisteen sisällyttäminen limakalvolle tarkoitettuun valmisteeseen edellyttäisi myös puskuroivien, neutraloivien aineiden lisäämistä ärsytysvaikutusten ehkäisemiseksi.

5 Trimetyyliyglysiinillä tiedetään olevan kosteuttavia vaikutuksia iholla. Esillä olevan keksinnön mukaista yllä-
lättävää trimetyyliyglysiinin ominaisuutta, kuivien limakalvojen aiheuttamia oireita lievittävää ominaisuutta, ei
ole aikaisemmin kuvattu. Iho ja limakalvo poikkeavat ana-
10 tomisesti toisistaan: limakalvo on ohuempi ja sisältää runsaasti verisuonia, ja limakalvolle tuodut aineet imeytyvät helpommin, kun taas ihon tarkoituksena on suojata elimistöä vierailta aineilta eli estää niiden pääsy verenkiertoon.

15 Esillä olevan keksinnön mukaisesti limakalvojen kuivumisesta johtuvia oireita lievittävä valmiste sisältää trimetyyliyglysiiniä, anhydridinä tai monohydraattina, 0,1 - 25 paino-%, edullisesti 1 - 10 paino-%, erityisesti 2 - 6 paino-%, valmisteesta, vedessä, fysiologisessa suolaliuoksessa, isotonisessa puskuriliuoksessa, vesi/etanoli-
20 liseoksessa, tahna- tai voidepohjassa tai jauhemaisessa kantajassa tai vastaavassa tarkoituksenmukaisessa valmistepohjassa. Valmistetyyppi valitaan kulloinkin tarkoitukseen sopivaksi. Valmiste sisältää lisäksi kyseisessä val-
25 misteessa tavanomaisesti käytettyjä aineosia ja apuaineita.

Kun valmiste, jossa käytetään trimetyyliyglysiiniä keksinnön mukaisesti, on suuhygieniavalmiste, esimerkiksi hammastahna tai suuvesi, se voi trimetyyliyglysiinin
30 lisäksi sisältää remineralisaatiota edistäviä yhdisteitä, kuten fluori-, kalsium- ja fosfaattiyhdisteitä, hankaavia aineita, kuten kalsiumkarbonaattia, piidioksidia, kalsiumvetyfosfaattia tai magnesiumvetyfosfaattia, makeutusaineita, kuten ksylitolia, sorbitolia tai
35 sakariinia, antimikrobisia aineita, kuten klooriheksidii-
nia, lysotsyymiä, laktoperoksidaasia, laktoferriiniä tai

vasta-aineita, pinta-aktiivisia aineita, kuten natrium-lauryylisulfaattia, natrium-N-lauroyylisarkosinaattia, natriumdodekyylibentseenisulfaattia, alkyylimidobetaiinia tai monoglyseridisulfaattia, hapettumisenestoaineita, kos-
5 teuttavia aineita, kuten glyseriiniä, sorbitolia tai pro-pyleeniglykolia, emulgointiaineita, kuten polyvinyylialko-holia, sideaineita/viskositeettia lisääviä aineita, kuten polyetyleeniglykolia, geeliytymisaineita, kuten karboksi-metyyliselluloosaa, hydroksietyyliselluloosaa tai luonnon-
10 kumeja, esim. tragakanttikumia, stabilointiaineita, säily-tysaineita, kuten tiomersaalia tai parabeenejä, aromiai-neita, kuten piparminttuöljyä, mentolia, anista tai euka-lyptusta, väriaineita, kuten titaanidioksidia, val-kaisuaineita, kuten peroksiedeja, ja vastaavia aineita ja
15 alkoholia ja/tai vettä.

Kun valmiste, jossa käytetään trimetyyliglyysiiniä keksinnön mukaisesti, on silmään tai nenään annosteltava valmiste, se voi trimetyyliglyysiinin lisäksi sisältää emulgoivia aineita, kuten Pluronic F 28:aa, kostuttavia
20 aineita, kuten glyserolia, viskositeettia lisääviä ai-neita, kuten polyetyleeniglykolia, natriumkloridia ja vas-taavia aineita sekä lääkeainetta, kuten antibioottia, tai eteerisiä öljyjä (nenävalmiste) ja vettä.

Kun valmiste, jossa käytetään trimetyyliglyysiiniä keksinnön mukaisesti, on emättimeen annosteltava valmiste,
25 esim. tabletti, se voi trimetyyliglyysiinin lisäksi sisältää mm. täyteaineita, kuten metyylihydroksipropyy-liselluloosaa ja laktoosia.

Valmisteet formuloidaan tavan-omaisia, alan ammat-timiesten hyvin tuntemia menetelmiä käyttäen. Trimetyyliglyysiini sopii hyvin yhteen muiden aineiden
30 kanssa, joten sen sisällyttäminen valmisteeseen ei aiheuta ongelmia valmistuksessa.

Keksinnön mukainen trimetyyliglyysiinin käyttö kehon
35 hygieniaan ja hoitoon tarkoitetuissa valmisteissa saa ai-kaan näihin tuotteisiin kuivan limakalvon oireita lievit-

tävän vaikutuksen. Kun trimetyylyglyysiini lisäksi vähentää valmisteen mahdollisesti sisältämien aineiden, esimerkiksi vaahdonmuodostusaineena hammastahnoissa käytettävän natriumlauryylisulfaatin, ärsyttäviä vaikutuksia, kuten EP-julkaisussa 531 387 on kuvattu, sitä sisältäviä valmisteita voidaan pitää erityisen limakalvoystävällisinä. Trimetyylyglyysiinillä itsellään ei havaittu antimikrobisia vaikutuksia limakalvoilla esiintyviin mikro-organismeihin eikä sillä ole vaikutusta terveisiin limakalvoihin. Trimetyylyglyysiini antaa myös luonnonaineena mieluisan vaihtoehdon monien valmisteiden synteettisille aineosille.

Keksinnön mukaisesti trimetyylyglyysiiniä sisältävällä valmisteella on havaittu olevan limakalvoja pidemmän aikaa kostuttava vaikutus. On mahdollista, että trimetyylyglyysiini bipolaarisena yhdisteenä tarttuu limakalvon pintaan ja pysyy siinä jonkin aikaa sitoen vettä ja ylläpitää näin kosteuden tunnetta.

Keksintöä kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavien esimerkkien avulla. Nämä esimerkit annetaan vain keksinnön valaisemiseksi, eikä niitä pidä katsoa sen suojapiiriä mitenkään rajoittavaksi.

Esimerkki 1

Trimetyylyglyysiinin vaikutukset kuivasuisuuteen

Valmistettiin trimetyylyglyysiinihammastahna (HT1) ja vertailuhammastahna (HT2), joiden koostumukset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Hammastahnojen koostumus

		HT1 (%)	HT2 (%)
30	Trimetyylyglyysiini	4,0	0
	Sorbitoli (70-%:inen)	50,0	51,05
	CMC 7MF	1,0	1,0
	NaF	0,24	0,24
	Natriumbentsoaatti	0,1	0,1
35	Titaanioksidi	0,5	0,5

	Sakkariini	0,3	0,3
	Trinatriumfosfaatti	1,1	1,1
	Carbobol 980 NF	0,2	0,2
	Väri 432	1,0	1,0
5	Piidioksidi Zeodent 113	20,00	20,00
	Natriumlauryylisulfaatti	2,0	2,0
	Vesi	19,56	22,51
	Yhteensä	100,00	100,00

10

Trimetyylylglysiinin vaikutusten arvioimiseksi kuivasuuteen tehtiin cross-over-kaksoissokkotutkimus kymmenellä koehenkilöllä, jotka kärsivät kuivan suun subjektiivista tuntemuksista ja joilla osalla oli diagnosoitu Sjögrenin syndrooma. Sylkianalyysin perusteella näillä kymmenellä koehenkilöllä oli erittäin matala syljeneritys ($\leq 0,6$ ml/min, ns. kserostomiotilaat).

15

Tutkimus käsitti kaksi kahden viikon tutkimusjaksoa. Jokainen koehenkilö tutkittiin ennen kokeen alkua ja kahden viikon koejakson jälkeen. Cross-over-kaksoissokko-kokeessa puolet potilaista käytti ensin vertailuhammastahnaa ja puolet trimetyylylglysiinihammastahnaa; toinen puoli koehenkilöistä teki päin vastoin. Näin kaikki koehenkilöt käyttivät molempaa tahnaa kahden viikon ajan, ja tarkastuksia tehtiin yhteensä neljä.

20

25

Ensimmäisellä tarkastuskäynnillä koehenkilöille annettiin tarkat ohjeet tutkimusta varten ja lääkkeiden käyttö rekisteröitiin. Tarkastuksessa potilaalta rekisteröitiin limakalvojen väri ja kunto sekä kielen ulkonäkö ja kunto.

30

Mikrobiologisen näytteen keräystä varten koehenkilöt purskuttelivat suuta yhden minuutin ajan 5 ml:lla fysiologista suolaliuosta, josta otettiin talteen 2 x 100 μ l TSB-kuljetusputkiin (Tryptic Soy Broth -kuljetusputket, Difco). Putkia säilytettiin -20 °C:ssa ennen viljelyä.

35

Näytteistä viljeltiin Streptococcus mutans -bakteerit Bacto Mitis Salivarius Agar -maljalla (Difco), joka sisälsi 1,8 mg/l basitrasiinia (Sigma), (3 d, 37 °C, 7-%:inen CO₂), laktobasillit Bacto Rogosa Agar -maljoilla (Difco; 3 d, 37 °C, anaerobisesti), hiivat Bacto Sabouraud Dextrose Agar -maljoilla (Difco; 2 d, 37 °C, aerobisesti) ja kokonaisanaerobit (kok. aa) Blood Agar Base -maljalla (Difco), jossa oli 5 % lampaanverta. Mikrobien pesäkelukumäärä laskettiin.

10 Koejakson jälkeen tehtiin lisäksi kysely kuivan suun subjektiivisista tuntemuksista taulukossa 2 esitetyn kyselykaavakkeen mukaisesti. Viimeisellä tarkastuskäynnillä koehenkilöitä pyydettiin vertaamaan käyttämäänsä kahta hammastahnaa toisiinsa.

15 Kun koehenkilöiden suun limakalvoja tarkasteltiin visuaalisesti, kummassakaan koeryhmässä ei todettu merkittäviä muutoksia, jotka olisivat kytkeytyneet tahnan käyttöön. Suun terveyttä kuvaavissa mikrobiologisissa muuttujissa ei myöskään todettu merkittäviä eroja, jotka olisivat 20 liittyneet hammastahnan käyttöön.

Sen sijaan koehenkilöiden subjektiivisissa tuntemuksissa trimetyyliyglysiinihammastahnan ja vertailuhammastahnan käytön jälkeen todettiin tilastollisesti merkittäviä muutoksia. Taulukossa 2 on esitetty kyselylomake sekä 25 koehenkilöiden subjektiivisten tuntemusten muutokset. HT1 on trimetyyliyglysiinihammastahnaa käyttänyt ryhmä, HT2 on vertailuhammastahnaa käyttänyt ryhmä ja n on koehenkilöiden lukumäärä.

Kyselykaavake: Miten tahnan HT1/HT2 käyttö
vaikuttanut tuntemiinne kuivan suun oireisiin?

Kserostomiatopotilaiden subjektiivisten tuntemusten muutokset
HT1 (n = 10) HT2 (n = 10)

Kysymys 1 Miten kuiva suunne tai kielelne on päivän aikana? erittäin kuiva (1) - jokseenkin kuiva (2) - ei kuiva (3)	ei vaik. 4/10	lis. lis.	vähän. 6/10	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 2 Miten kuiva suunne tai kielelne on yön aikana? erittäin kuiva (1) - jokseenkin kuiva (2) - ei kuiva (3)	ei vaik. 7/10	lis. lis.	vähän. 3/10	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 3 Tuntuuko suussanne tai kielessänne kipua tai voimakasta kirvelyä? aina (1) - joskus (2) - ei koskaan (3)	ei vaik. 9/10	lis. lis.	vähän. 1/10	ei vaik. 6/10	lis. 4/10	vähän. vähän.
Kysymys 4 Ovatko huulenne kuivat tai kirvelevät? aina (1) - joskus (2) - ei koskaan (3)	ei vaik. 9/10	lis. lis.	vähän. 1/10	ei vaik. 8/10	lis. 2/10	vähän. vähän.
Kysymys 5 Täytyykö teidän juoda usein päiväsaikaan? aina (1) - joskus (2) - ei koskaan (3)	ei vaik. 7/10	lis. lis.	vähän. 3/10	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 6 Täytyykö teidän juoda usein yöllä? aina (1) - joskus (2) - ei koskaan (3)	ei vaik. 8/10	lis. lis.	vähän. 2/10	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 7 Juotteko aterioitten aikana? aina (1) - joskus (2) - ei koskaan (3)	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 8 Heräättekö kuivan suun takia yöllä? aina (1) - joskus (2) - ei koskaan (3)	ei vaik. 8/10	lis. lis.	vähän. 2/10	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 9 Nieleminen on erittäin hankalaa (1) - hieman hankala (2) - helppoa (3)	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.
Kysymys 10 Pureskelu on erittäin hankalaa (1) - hieman hankala (2) - helppoa (3)	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.	ei vaik. 9/10	lis. lis.	vähän. 1/10
Kysymys 11 Puhuminen on erittäin hankalaa (1) - hieman hankala (2) - helppoa (3)	ei vaik. 9/10	lis. lis.	vähän. 1/10	ei vaik. 10/10	lis. lis.	vähän. vähän.

Kyselykaavake: Miten tahnan HT1/HT2 käyttö vaikutti tuntemiinne kuivan suun oireisiin? (jatkoa)

Kysymys 12

Kuinka monta kertaa harjasitte hampaanne päivittäin tutkimusviikkoina?

aika/kerta

Kysymys 13

Haluaisitteko jatkaa tahnan käyttöä? O kyllä O ei O miksi _____

Kysymys 14

Mikäli tahna helpotti kuivan suun oireita, mikä oli helpotuksen kesto? < 10 min noin 1/2 h > 1 h

Kysymys 15

Oliko tahna mielestänne sopivan makuinen? O kyllä O ei

Kysymys 16

Oliko tahnan rakenne sopiva? O kyllä O ei

Parannusehdotuksia tahnan ominaisuuksiin: _____

Kysymys 18

Muita kommentteja: _____

Kysymys 19

Poikkesivatko tahna 1 ja 2 toisistaan? _____

Kysymys 20

Kumpaa tahnaa (1 vai 2) oli miellyttävämpää käyttää? _____

Kun koehenkilöt käyttivät trimetyyliyglysiiniä sisältävää hammastahnaa, kahdeksan kysymyksen kohdalla todettiin oireiden vähenemistä: kysymys nro 1 60 %, kysymys nro 2 30 %, kysymys nro 3 10 %, kysymys nro 4 10 %, kysymys nro 5 30 %, kysymys nro 6 20 %, kysymys nro 8 20 % ja kysymys nro 11 10 %. Kysymyksen 1 (Miten tahna vaikutti kuivan suun tunteeseen päivällä?) kohdalla todettiin tilastollisesti merkitsevää oireiden vähenemistä ($p = 0,0034$). Kahden muun kysymyksen (kysymyksen nro 2 ja nro 5) kohdalla saatiin myös suuntaa antavia tuloksia ($p < 0,1$).

Vertailuryhmässä, kun koehenkilöt käyttivät vertailuhammastahnaa, todettiin kahden kysymyksen kohdalla oireiden lisääntymistä. Kysyttäessä "Tuntuuko suussanne tai kielelläsi kipua tai voimakasta kirvelyä?" (kysymys nro 3) 4/10 (40 %) koki oireiden lisääntyneen ja kysyttäessä "Ovatko huulenne kuivat tai kirvelevät?" (kysymys nro 4) 2/10 (20 %) koki oireiden lisääntyneen. Yhden kysymyksen (kysymys nro 10) kohdalla todettiin oireiden vähenemistä: 1/10 (10 %) katsoi pureskelun helpottuneen. Muutokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

Kun koehenkilöiltä kysyttiin, kumman tahnan he asettaisivat etusijalle, kahdeksan (80 %) piti trimetyyliyglysiiniä sisältävää tahnaa miellyttävämpänä. Syitä oli monia: vaahtoava vaikutus (50 %, $n = 5$), kosteuttava vaikutus (30 %, $n = 3$), kuiva kieli tuntui paremmalta (10 %, $n = 1$), ikenet tuntuivat raikkaimmilta ja kosteammilta (20 %, $n = 2$) ja tahna oli hyvänmakuinen (20 %, $n = 2$). Kaksi koehenkilöä piti vertailutahnaa miellyttävämpänä: toinenheistä (10 %, $n = 1$) piti vertailutahnaa miedompana trimetyyliyglysiinitahnaan verrattuna ja toisen mielestä (10 %, $n = 1$) vertailutahna oli vähemmän vaahtoava ja vähemmän kirvelevä.

Esimerkki 2**Trimetyylyglyysiinin vaikutukset terveisiin suun limakalvoihin**

Trimetyylyglyysiinin vaikutusten arvioimiseksi terveisiin suun limakalvoihin 17 vapaaehtoista hammaslääketieteen opiskelijaa jaettiin kahteen ryhmään: toinen ryhmä (n = 8) käytti esimerkin 1 mukaista, 4 % trimetyylyglyysiiniä sisältävää hammastahnaa (HT1) ja toinen ryhmä (n = 9) esimerkin 1 mukaista käytti vertailuhammastahnaa (HT2). Koe suoritettiin kaksoissokkotutkimuksena. Ennen kokeen suorittamista kaikki koehenkilöt käyttivät samaa kaupallista hammastahnaa (Pepsodent Super Fluor^R), jotta lähtötilanne koehenkilöiden välillä olisi mahdollisimman sama. Koehenkilöt saivat tarkat ohjeet hammastahnan käytöstä.

Koehenkilöiden suun limakalvot tutkittiin sekä ennen koehammastahnan käyttöä että kahden viikon koehammastahnan käytön jälkeen. Tarkastuksessa koehenkilöiltä kerättiin kaikki plakki puolesta hampaistosta (I- ja IV-sektorista). Plakki punnittiin (märkäpaino/mg) ja siirrettiin TSB-kuljetusputkeen, jota säilytettiin -20 °C:ssa. Plakista viljeltiin S. mutans ja kokonaisanaerobit (kok. aa) esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Pesäkelukumäärä laskettiin.

Plakin määrityksissä saadut tulokset on esitetty taulukossa 3. Plakin määrän mittarina käytettiin märkäpainoa (mg/puoli suuta) ja plakin kokonaisanaerobien määrää. Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina ($\pm$ standardipoikkeama) ennen (A) tuotteen kahden viikon käyttöjaksoa ja sen jälkeen (B). Taulukossa 3 HT1 viittaa koeryhmään, joka käytti trimetyylyglyysiinihammastahnaa, ja HT2 vertailuhammastahnaa käyttäneeseen ryhmään. MS tarkoittaa mutans-streptokokkeja, ja n on koehenkilöiden lukumäärä.

Taulukko 3

Hammasplakin määrä ja mutans-streptokokit

		Ryhmä HT1		Ryhmä HT2	
		A	B	A	B
5	Plakin märkäpaino	12,8	15,1	7,1	8,1
	(mg/puoli suuta)	(±14,4)	(±13,1)	(±2,9)	(±3,9)
	Plakin kok.aa	8,3	8,6	8,2	8,4
		(±0,6)	(±0,4)	(±0,4)	(±0,5)
	Plakin MS	4,2	4,7	4,9	4,9
10		(±2,4)	(±1,6)	(±2,3)	(±2,2)
	Koehenkilöiden lukumäärä	8		9	
	Tilastollinen merkitsevyys ¹	ns		ns	

15 ¹Tilastollinen testaus tehtiin parillisella t-testillä; $p \geq 0,05$ 0,05 = ns; $p < 0,05$ = *; $p < 0,01$ = **; $p < 0,001$ = ***.

20 Koehenkilöiltä kerättiin myös kokonaissylkeä. Syljeneritystä stimuloitiin parafiinilla puoli minuuttia, minkä jälkeen sylkeä kerättiin 2 ml. Syljeneritysnopeus (aika) kirjattiin muistiin. Viljelyä varten 100 µl sylkeä lisättiin TSB-putkeen, jota säilytettiin -20 °C:ssa. Syljesta viljeltiin mutans-streptokokit (MS) samoissa viljelyolosuhteissa kuin plakista, laktobasillit (LB) Rogosa Agar -maljoilla ja hiivat Sabouraud Agar -maljoilla, kuten esimerkiksi 1 on kuvattu. Mikrobin pesäkelukumäärä laskettiin.

30 Syljen mikrobitutkimusten tulokset on esitetty taulukossa 4. Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina (± standardipoikkeama) ennen (A) tuotteen kahden viikon käyttöjaksoa ja sen jälkeen (B). Taulukossa 4 HT1 viittaa koeryhmään, joka käytti trimetyylylglysiinihammastahnaa, ja HT2 vertailuhammastahnaa käyttäneeseen ryhmään. n on koehenkilöi-

35

den lukumäärä. LB tarkoittaa laktobasiljeja ja MS mutans-streptokokkeja.

Taulukko 4

Syljen mikrobiarvot

5		Ryhmä HT1		Ryhmä HT2	
		A	B	A	B
	Syljen LB	3,0 (±2,6)	2,8 (±2,4)	2,6 (±2,0)	2,4 (±1,9)
	Syljen MS	4,3 (±2,0)	4,7 (±0,9)	4,7 (±1,9)	4,7 (±1,9)
10	Syljen hiivat	1,7 (±1,8)	0,8 (±1,5)	2,6 (±1,5)	2,4 (±1,8)
	Koehenkilöiden lukumäärä	8		9	
15	Tilastollinen merkitsevyys ¹	ns		ns	

¹Tilastollinen testaus tehtiin parillisella t-testillä; $p \geq 0,05 = \text{ns}$; $p < 0,05 = *$; $p < 0,01 = **$; $p < 0,001 = ***$.

20

Hammastahnaryhmät eivät poikenneet tilastollisesti merkittävästi toisistaan syljen LB-, MS- tai hiivapitoisuuksien suhteen, kun ryhmiä verrattiin lähtötilanteessa (Studentin t-testi). Myöskään plakin määrä (mg/puoli suuta), kok. aa tai MS-tasot eivät lähtötilanteessa poikenneet toisistaan. Minkään muuttujan osalta ei todettu tilastollisesti merkittäviä muutoksia (parillinen t-testi), jotka olisivat voineet kytkeytyä joko trimetyyliyglysiini- tai vertailuhammastahnän käyttöön.

25

30

Edellä esitettyjen tulosten mukaan trimetyyliyglysiini hammastahnassa ei näytä estävän suun normaaliin flooraan kuuluvien mikrobien eikä mutans-streptokokkien kasvua, mutta ennen kaikkea se ei myöskään edistä näiden lisääntymistä. Koehenkilöiden mielestä trimetyyliyglysiinihammastahnän maku oli hyvä, eikä minkäänlaisia epämiellyttäviä tuntemuksia ilmennyt.

35

Patenttivaatimukset

1. Trimetyylylglysiinin käyttö anhydridinä tai monohydraattina kuivien limakalvojen aiheuttamia oireita lie-
vittävänä aineena kehon limakalvojen hygieniaan ja hoitoon
5 tarkoitetuissa valmisteissa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että trimetyylylglysiiniä käytetään pi-
toisuutena 0,1 - 25 paino-%, edullisesti 1 - 10 paino-%,
10 erityisesti 2 - 6 paino-%, valmisteesta.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö,
t u n n e t t u siitä, että valmiste on suuhygieniaval-
miste, kuten hammastahna, geeli, suuvesi tai suusuihke.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö,
15 t u n n e t t u siitä, että valmiste on silmään annostel-
tava valmiste, kuten silmätippa, silmägeeli tai silmä-
voide.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö,
t u n n e t t u siitä, että valmiste on nenään annostel-
20 tava valmiste, kuten nenäsumute, nenäsuihke tai nenätippa.

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö,
t u n n e t t u siitä, että valmiste on emättimeen annos-
teltava valmiste, kuten emätinvoide tai emätinpuikko.

Patentkrav

1. Användning av trimetylglycin i anhydrid- eller monohydratform som ett medel som lindrar symptom
5 förorsakade av torra slemhinnor i preparat som är avsedda för hygien och vård av kroppens slemhinnor.

2. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d av att trimetylglycin används i en halt av
0,1 - 25 vikt-%, företrädesvis 1 - 10 vikt-%, i synnerhet
10 2 - 6 vikt-%, av preparatet.

3. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a d av att preparatet är ett munhygienpreparat såsom tandkräm, gel, munvatten eller munsprej.

4. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
15 n e t e c k n a d av att preparatet är ett preparat som doseras i ögat såsom ögondropp, ögongel eller ögonsalva.

5. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a d av att preparatet är ett preparat som doseras i näsan, såsom näsaerosol, nässprej eller näs-
20 droppar.

6. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a d av att preparatet är ett preparat som doseras i slidan såsom slidsalva eller vagitorium.