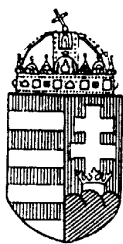


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 474 B

(22) Bejelentés napja: 1987.02.03.

(21) 360/87

(51) Int Cl⁵

A 61 K 31/65

A 61 K 31/505

A 61 K 31/35

A 61 K 31/18

A 61 K 31/16

(41) (42) Közzététel napja: 1988.10.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.11.28. SZKV 90/11.

(72) (73) Feltalálók és szabadalmasok:

dr. Csányi Endre,	40%
dr. Csányi Gábor,	40%
dr. Balogh Tibor,	10%
Nagy László,	10%
Budapest (HU)	

(54) ELJÁRÁS ÚJ FOGÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új fogászati készítmény előállítására 0,5–15 tömeg% kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló anyag és/vagy 0,1–10 tömeg% kemoterapeutikum, továbbá ismert fogászati segéd-

anyagok felhasználásával. A találmány szerint a felsorolt komponensekhez 0,1–30 tömeg% 7-izopropoxi-izoflavont (ipriflavont) kevernek.

A leírás terjedelme: 4 oldal, ábra nélkül

HU 201 474 B

A találmány tárgya eljárás új fogászati készítmény előállítására.

Ismert, hogy a fogszuvasodás (caries) a legnagyobb népbetegség. Szakemberek előtt világos, hogy idejében végzett konzerváló kezeléssel a fogak jelentős számban megmenthetők lennének. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy fogorvoshoz gyakran már csak az elviselhetetlen fájdalom hajtja a beteget. Ilyenkor már fennáll valamelyik szövődmény.

A fájdalmat először a foggyökér ereinek és az erek idegeinek reverzibilis gyulladása, a pulpahyperaemia okozza. A szűk gyökércsatorna kemény falak közé zárt térfogata nem növekedhet, így az artériák erős nyomást gyakorolnak a vénákra, amelyekben hamar pangás, hyperaemia alakul ki. Ebben az állapotban azonban a caries még nem éri el a fogbelet (pulpát), attól vékony ép foganyag (dentin) választja el.

Amennyiben a caries tovább halad, fertőzések eredetű gyulladás támad a pulpában (pulpitis). Különböző formái közül itt most csak a legfontosabakat említjük. Heveny gyulladásban a pulpa részleges károsodása esetén a fogász a fog életben tartására törekszik. Idült gyulladásban és a pulpa teljes károsodása esetén a további kezelés fájdalommentessé tétele, a további szövődmények kiküszöbölése és a tünetmentes gyógyulási szakasz elérése a cél.

A fogbél gyulladása végül elhaláshoz vezet, amely gangraena formájában jön létre. A fog elhalása azonban nem fejeződik be a fogbélben. A szervezet védekező mechanizmusa csak jó vérellátású területen léphet akcióba a fertőzéssel szemben. A fogat körülvevő gyökérhártya (periodontium) rendelkezik ezekkel a feltételekkel, így a következő lépésben kialakul a gyökérhártya gyulladása, a periodontitis. Az érintésre is fájdalmas elváltozás kialakulásakor a pulpa maga már nem érzékeny, a szubjektív tünetek azonban nagyon kellemetlenek. A fogász feladata ennek a panasznak a gyors megszüntetése a gyulladás akut fázisában, míg krónikus esetekben számolni kell a további szövődményekkel. További szövődményként a gyulladás kiterjed a fog körüli csontállományra is, amelyben kóros felritkulásokat (granuloma, cysta) okoz.

A fenti megbetegedések súlyosbodásának kivédésére több próbálkozás ismert. Adler és Záray szerint (Konzerváló fogászat, Medicina, Budapest, 1972, 172. oldal) a foggyökér-csatornát teljesen csíramentesíteni kell, fontos, hogy a környező szövetek gyulladásmentesek legyenek. A gyökércsatornát ezért különféle csíramentesítőkkel, antibiotikumokkal, gyulladásgátlókkal kezelték, mégpedig leggyakrabban folyadék formájában. Ennek a megoldásnak a hátránya, hogy nem érhető el nyújtott, késleltetett hatás.

Születtek próbálkozások por vagy eltávolítható paszta alakban történő kezeléssel (Fogorvosi Szemle 64, 404/1971). Ezek közé tartozik a Lederle Lab., Svájc Ledermix kereskedelmi nevű készítménye is. Tartós hatást így sem sikerült elérni.

A 167 308 sz. magyar szabadalmi leírás szerint olyan gyógyszeres pálcikákat – úgynevezett pointereket – használtak, amelyek csíraölő (oxiáló) hatású

szert vagy gyulladásgátló anyagot és/vagy antibiotikumot tartalmaztak, közömbös hatású képlékeny hordozóanyaggal összekeverve. Antibiotikumként penicillint, klórampfenikolt, oxitetraciklint, gyulladásgátlóként pedig hidrokortizont alkalmaztak. E módszer alkalmazásának legnagyobb hátránya, hogy csak a feltárt foggyökércsatornák kezelésére használható.

A fogászati célokra alkalmas, képlékeny vagy poralakú hordozóanyagokról és azok felhasználásáról jó áttekintést ad a *Practice* zubni lékarstvi 30(8), 231 (1982) és 31(6), 161 (1983) közlemény; az előbbi kalcium-hidroxid, az utóbbi poli-(2-hidroxietil-metakrilát) és kollagén keverékének alkalmazását ismerteti.

A fogászati készítményekben széles körben alkalmazott, önmagukban igen aktív gyulladásgátlók – elsősorban a kortikoszteroidok, köztük a 9α -fluor- 11β , 16α , $17,21$ -tetrahydroxi-pregna- $1,4$ -dién- $3,20$ -dion (triamcinolon) gyors ödémcsökkenést, ezáltal gyors fájdalomcsillapítást eredményeznek. Fogászati alkalmazásukkor jelentős hátrány azonban az, hogy mellékhatásként csontfelritkulást, osteoporosist okozhatnak, ami elősegíti a gyökércsúcs körüli granulomák, cysták kialakulását. Az ilyen készítmények fogászati alkalmazásakor tehát számolni kell későbbi szövődmények fellépésével. A fogászati készítményekben ugyancsak széles körben alkalmazott széles hatásspektrumú antibiotikumok ugyan visszaszorítják a helyi gyulladást, de a csontokban és fogban kissé felhalmozódnak, sőt mérsékelten gátolják a csontképződést (Knoll József: Gyógyszertan, Medicina Kiadó, Budapest, 1983). Antibiotikum és kortikoszteroid együttes jelenlétében jelentősen nő a csontlebontást eredményező osteoclastok aktivitása, ezért az ilyen készítmények alkalmazásakor a csonttritkulás veszélyét mindig figyelembe kell venni.

Kísérleteink során célul tűztük ki olyan kombinációs készítmény kidolgozását, amely a kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló anyagokat és/vagy kemoterapeutikumokat tartalmazó készítményekével legalább azonos mértékű vagy azt meghaladó gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, ugyanakkor azonban nem idéz elő csontritkulást, sőt még a gyulladásos folyamat krónikus szakaszában is képes a csonttritkulást megakadályozni és a csontképződést serkenteni.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy mindezeket a célokat maradéktalanul elérhetjük, ha az önmagukban ismert, kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló anyagokat és/vagy kemoterapeutikumokat szokásos fogászati segédanyagokkal együtt tartalmazó készítményekhez a készítmény ösztömegére vonatkoztatva 0,1–30 tömeg% 7-izopropoxi-izoflavont (a továbbiakban: ipriflavont) adunk. Az így kialakított készítmények a fogbél- és gyökérhártya-gyulladás minden fázisban eredményesen alkalmazhatók.

A találmány tárgya tehát eljárás új fogászati készítmény előállítására 0,5–15 tömeg% kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló anyag és/vagy 0,1–10 tömeg% kemoterapeutikum, továbbá ismert fogászati segédanyagok felhasználásával. A találmány értelmében a készítményhez a fenti komponenseken

kívül 0,1–30 tömeg% 7-izopropoxi-izoflavont (ipriflavont) is adunk.

A fogászati készítményekben ipriflavont mind-
5 eddig még nem alkalmaztak, és az ipriflavon lehet-
séges fogászati hatásairól a szakirodalomban nem
található útmutatás. Ezért nem volt várható, hogy
az ipriflavon a kompozíciókban fokozza a gyulla-
dáscsökkentő hatóanyagok aktivitását, ugyanakkor
azonban teljes mértékben kivédi, sőt túlkompenzál-
ja azok csonttrikulást előidéző mellékhatását.

A találmány szerinti fogászati készítmények korti-
koszteroid-típusú gyulladásgátló anyagként külö-
10 nösen előnyösen tartalmazhatnak 9α -fluor-
11 β ,16 α , 17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dién-3,20-
diont (triamcinolont). Ez a vegyület a gyulladásos
folyamatra igen erősen hat: az ödéma csökkentésé-
vel, illetve a többi gyulladásos jelenség leállításával
gyors fájdalomcsökkentést, a gyulladás megszűn-
15ését eredményezi. Az ipriflavon jelenléte következ-
tében azonban a triamcinolon a találmány szerint
előállított készítményekben még akkor sem okoz
csonttrikulást, ha pl. a pulpa eltávolítása után a
triamcinolont tartalmazó tömőanyagot a gyökér-
csatornába juttatjuk.

A találmány szerint előállított fogászati készí-
tményekben szereplő kemoterapeutikumok termé-
szetes kemoterapeutikumok, így antibiotikumok le-
20hetnek, amelyek közül példaként az α -6-dezoxi-5-
hidroxitetraaciklint (doxiciklint) és sóit (például a
doxiciklin-szulfoszalicilátot) említjük meg. Erre a
célra azonban mesterséges kemoterapeutikumokat,
például szulfonamidokat vagy 2,4-diamino-5-(3,4-
5-trimetoxi-benzil)-pirimidint (trimetoprimet) is
használhatunk. A szulfonamidok előnyös képvise-
lője a 3-szulfonil-amido-5-metil-izoxazol (szulfa-
metoxazol).

Az ismert fogászati segédanyagok közül példa-
ként a cink-, kalcium-, bizmut- és titán-oxidokat,
eugenolt, epoxigyantákat és fogászati lakkokat em-
lítjük meg. Az ismert fogászati segédanyagok közé
soroljuk továbbá a fogászatban széles körben alkal-
mazott helyi érzéstelenítőket, köztük a 2-(diethyl-
amino)-aceto-2,6-xilidil-kloridot (lidokaint), ami-
ket például a fogcsont védelmére szolgáló bevonat-
képző kompozíciók tartalmazhatnak.

A találmány szerint előállított fogászati készí-
tményeket például a következőképpen használhat-
juk fel különböző fogbetegségek és rendle-
lenességek kezelésére:

1) Pulpahyperaemia és akut parciális pulpitis
esetén a kompozíciót 0,1–10 tömeg%-ban, előnyö-
sen 0,7–2 tömeg%-ban tartalmazó fogászati ce-
mentet a fogászatilag kiképzett üreg pulpális flára
helyezzük, ahonnan a hatóanyag a pulpába bedif-
fundálva a gyulladás csökkentését és a fájdalom igen
gyors megszűnését eredményezi. A kortikosztero-
id-típusú gyulladásgátló anyag a pulpában felhal-
mozódik és így tartós hatást is eredményez, az ip-
riflavon hatására szekunder dentin képződés is vár-
ható.

2) Krónikus totális pulpitis esetén a kezelést két
lépésben végezzük. Először a fent ismertetett mód-
szerrel fájdalommentességet érünk el, majd a gyö-
kércsatorna feltáráásával meggátoljuk a gyulladás
továbbterjedését, és ezután a 3) pontban leírtak

szerint járunk el.

3) Periodontitis esetén a győgyasztát az előze-
tesen kitisztított és kiszáritott gyökércsatornába
juttatjuk. A gyulladásgátló és antimikrobás hatás
gyorsan kifejlődik, és a fájdalom igen gyors csökke-
nése várható.

4) Periodontitis szövődményeinek elkerülésére,
a kialakult szövődmények csökkentésére is alkal-
mas a találmány szerint előállított készítmény.
Használatával a már kialakult csonttrikulások (os-
titis diffusa, granuloma, cysta) visszafordítása vár-
ható. A végleges gyökértömést a teljes csont-defek-
tusok megszűnése után, antibiotikumot nem tartal-
mazó készítménnyel, a csontfelritkulást továbbra is
gátló készítmények, röntgenkontraszt és vívőanya-
gok felhasználásával készítjük el.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör kolá-
tozása nélkül az alábbi példákban részletesebben
ismertetjük.

1. példa

Győgycement készítése

2 g doxiciklin-hiklátot 0,8 g triamcinolonnal, 2,0
g ipriflavonnal, 80 g cink-oxiddal és 15,2 g kalcium-
oxiddal keverünk össze, majd ezt a keveréket a
fogászatban megkívánt pasztaszerű konzisztencia
eléréséig eugenollal hígítjuk.

2. példa

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk
el, azzal az eltéréssel, hogy doxiciklin-hiklát helyett,
2,2 g trimetoprimet használunk.

3. példa

Győgyasztta gyökércsatorna sterilizálásához
0,2 g ipriflavont, 0,2 g doxiciklin-bázist és 0,08 g
triamcinolont 10 g cink-oxiddal keverünk össze,
majd a keverékhez a kívánt pasztaszerű konziszten-
cia eléréséhez szükséges mennyiségű eugenolt
adunk.

4. példa

Győgyasztta gyökércsatorna sterilizálásához
Mindenben a 3. példában leírtak szerint járunk
el, de doxiciklin-bázis helyett szulfametoxazolt
használunk.

5. példa

Gyökértömő paszta készítése
0,5 g ipriflavont 0,1 g triamcinolonnal, 4,0 g biz-
mut-oxiddal, 2,0 g titán-dioxiddal és 3,4 g cink-oxid-
dal keverünk össze, majd a keveréket epoxi-gyanta
hozzáadásával pasztává alakítjuk.

6. példa

Bevonat készítése fogcsont védelméhez:
0,3 g ipriflavont 0,1 g triamcinolonnal, 0,2 g lido-
kain bázissal és 5 ml acetonnal keverünk össze. Az
így kapott oldatot egyszeri vagy többszöri bevonás-
hoz használhatjuk.

7. példa

Győgyasztta gyökércsatorna sterilizálásához
A következő komponenseket keverjük össze:
4,5 g kalcium-hidroxid, 23,4 g cink-oxid, 0,9 g doxi-

ciklin-szulfoszalicilát, 0,96 g ipriflavon, 0,24 g triamcinolon, 16 ml eugenol és 2 ml etoxi-benzoészav.

A találmány szerint előállított fogászati készítmények gyógyászati alkalmazhatóságát hasonló célú ismert, forgalomban lévő készítményekkel összehasonlítva vizsgáltuk. A kezelést standardizált körülmények között egy nagyforgalmú rendelőintézetben, a betegek hozzájárulásával végeztük. A betegkezelésnél ügyeltünk arra, hogy az azonos fokú tüneteket (pulpahyperaemia – akut parciális pulpitis – krónikus totális pulpitis – periodontitis – szövődményes periodontitis) elkülönítsük, és valódi összehasonlítást végezzünk.

A következő készítményeket vizsgáltuk:

A készítmény: kalcium-hidroxid (Practicne zubni lkarstvi 30(8), 231/1982/ és 33(7), 200/1985/)

B készítmény: Hydrone kereskedelmi nevű, poli(2-hidroxi-etil-metakrilát)-ot és kollagént tartal-

mazó kompozíció (Practicne zubni lekarstvi 31(6), 161/1983/)

C készítmény: A Lederle Lab. (Svájc) cég Ledermic kereskedelmi nevű készítménye, amely 1 g triamcinolon-acetonidot, 3 g demeclociklin-kalciumot, 3 g kalcium-kloridot, 16,7 g cink-oxidot, 7,2 g szilícium-dioxidot, 0,3 g nátrium-biszulfidot és 10 ml eugenolt tartalmaz.

D készítmény: A 3. példa szerinti készítmény

E készítmény: A 7. példa szerinti készítmény

F készítmény: A 7. példa szerintivel egyébként megegyező, azonban ipriflavont nem tartalmazó készítmény

Mind a hat készítménnyel 10–10 beteget kezeltünk. A kezelt betegeket 1 hónapig állandó megfigyelés alatt tartottuk, majd a 2. és 4. hónapban kontrollra visszarendeltük. Az 1 hónapos megfigyelés eredményeit az I. táblázatban közöljük.

I. táblázat

A készítmény jele	A fájdalom megszűnt			Gyulladás-csökkentő hatás jelentkezett	Késői szövődemény jelentkezett (7–30 nap után)
	6 órán belül	6–24 óra között	24 óra után		
A	30%	10%	60%	10%	10%
B	40%	20%	40%	20%	20%
C	60%	30%	10%	70%	30%
D	70%	20%	10%	90%	10%
E	60%	30%	10%	90%	0%
F	60%	30%	10%	80%	30%

Az I. táblázat adataiból, valamint a 2. és 4. hónap végén végzett kontroll-vizsgálatok eredményeiből a következőket állapítottuk meg:

A kortikoszteroidot tartalmazó készítmények igen gyors ödémacsökkenést, fájdalomcsillapítást eredményeznek (ezt igazolják az „A és „B jelű készítménynél észlelt adatok a „C-F jelű készítményeknél észleltékhez viszonyítva). Az ipriflavont nem tartalmazó, „C és „F jelű készítmény használatakor azonban a kezelést követő 7–30. napon késői szövődemény jelentkezett, ami minden esetben csontfelritkulás volt. A találmány szerint előállított „E jelű készítmény használatakor ilyen késői szövődeményt nem észleltünk, és a „D jelű készítmény használatakor is elenyésző (lényegében az inert segédanyaggal végzett kezeléssel azonos mértékű) volt a késői szövődemények részaránya. A találmány szerinti összetételű „D és „E jelű készítmény rendelkezett a legnagyobb gyulladáscsökkentő hatással annak ellenére, hogy mindkét kompozíció kevesebb gyulladáscsökkentő hatóanyagot tartalmazott, mint a kereskedelmi forgalomban lévő „C jelű készítmény.

Ezek az eredmények egyértelműen igazolják az új fogászati készítmény sikeres alkalmazhatóságát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás fogászati készítmény előállítására 0,5–15 tömeg% kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló

35 anyag és/vagy 0,1–10 tömeg% kemoterapeutikum, továbbá ismert fogászati segédanyagok felhasználásával, *azzal jellemezve*, hogy a felsorolt komponensekhez 0,1–30 tömeg% 7-izopropoxi-izoflavont (ipriflavont) keverünk.

40 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló anyagként 0,5–15 tömeg% 9 α -fluor-11 β ,16 α , 17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dién-3,20-diont (triamcinolont), kemoterapeutikumként adott esetben 0,1–10 tömeg% α -6-dezoxi-5-hidroxi-tetraciklint (doxiciklint) vagy sóját, továbbá ismert fogászati segédanyagokként 1–20 tömeg% 2-(diethyl-amino)-aceto-2,6-xilidil-kloridot (lidokaint) és 35–99,4 tömeg% töltőanyagot tartalmazó fogászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a felsorolt komponensekhez 0,1–30 tömeg% 7-izopropoxi-izoflavont (ipriflavont) keverünk.

55 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás kortikoszteroid-típusú gyulladásgátló anyagként 0,4–0,6 tömeg% 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dién-3,20-diont (triamcinolont), kemoterapeutikumként 1,6–2,4 tömeg% α -6-dezoxi-5-hidroxi-tetraciklin-szulfoszalicilátot (doxiciklin-szulfoszalicilátot) és ismert fogászati segédanyagokként 8–12 tömeg% kalcium-hidroxidot, 45–55 tömeg% cink-oxidot, 30–36 tömeg% eugenolt és 3–5 tömeg% etoxi-benzoészavat tartalmazó fogászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a felsorolt komponensekhez 1,6–2,4 tömeg% 7-izopropoxi-izoflavont (ipriflavont) keverünk.

65 Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella