

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202492265 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.14

(22) Дата подачи заявки  
2023.03.02

(51) Int. Cl. *A61K 8/23* (2006.01)  
*A61K 8/44* (2006.01)  
*A61K 8/67* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)

---

(54) ПРОДУКТ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

---

(31) 102022000003869  
(32) 2022.03.02  
(33) IT  
(86) PCT/EP2023/055265  
(87) WO 2023/166108 2023.09.07

(71)(72) Заявитель и изобретатель:  
КАСТЕЛЛАЧЧО РЕСТИГУТА (IT)

(74) Представитель:  
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению N-ацетилцистеина для увеличения эффекта метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбировочного материала или зубных протезов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином, а также к продукту для ухода за полостью рта, содержащему хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин.

202492265  
A1

202492265

A1

## ПРОДУКТ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению N-ацетилцистеина для увеличения эффекта метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации зубов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином, а также к продукту для ухода за полостью рта, содержащему хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин.

Уровень техники

Химический контроль зубного налета является одним из важнейших шагов во время многих стоматологических процедур, а также во время обычных домашних процедур по гигиене полости рта. Для этой цели было произведено и продано множество активных ингредиентов, в основном в форме ополаскивателей для полости рта, зубных паст или спреев, среди которых можно в первую очередь упомянуть хлоргексидин, эфирные масла, производные фтора, делмопинол. Однако, исходя из появившихся в последние годы литературных данных, хлоргексидин на сегодняшний день по-прежнему представляет собой сегодня самый эффективный продукт в отношении химического контроля зубного налета, до такой степени, что его по праву определяют как эталонный активный ингредиент.

Хлоргексидин представляет собой молекулу, принадлежащую к семейству бис-гуанидов, и известную своей значительной активностью в отношении химического контроля зубного налета и гингивита. Хотя, что касается внутренних характеристик различных видов бактерий, фактически известно, что он оказывает бактериостатическое действие при использовании в низких концентрациях, тогда как при использовании в более высоких концентрациях он оказывает главным образом бактерицидное действие. Хлоргексидин проявляет свое антисептическое действие благодаря способности образовывать химические связи с анионными группами (фосфатная, сульфатная, карбоксильная группа), присутствующими на уровне клеточной стенки бактерий, и тем самым вызывать значительное увеличение проницаемости клеток и изменение осмотического баланса.

Благодаря своим катионным свойствам хлоргексидин также связывается:

- со слизистыми оболочками полости рта,
- с гидроксиапатитом эмали,
- со вторичной пленкой, присутствующей на поверхности зубов,

- с белками слюны, и
- с бактериями и клеточными полисахаридами бактериального происхождения.

При связывании с этими структурами полости рта хлоргексидин может медленно высвобождаться, при этом сохраняя эффективные концентрации на микроорганизмах в течение примерно 8-18 часов. Этот эффект, который позволяет активному ингредиенту оставаться в эффективных концентрациях даже через несколько часов после его применения, называется субстантивностью и представляет эффективность этого активного ингредиента.

Несмотря на многочисленные преимущества хлоргексидина с точки зрения фармакологической активности, известно, что этот активный ингредиент также имеет некоторые неприятные побочные эффекты. Среди основных известных побочных эффектов наиболее распространенным, безусловно, является коричневая пигментация, которая возникает на поверхностях зубов и слизистых оболочках, особенно на смолистых пломбировочных материалах или зубных протезах, и, следовательно, ограничивает их длительное использование. В частности, считается, что связь между пигментами и гидроксиапатитом будет опосредована взаимодействием между анионными группами молекул красителя и катионными группами хлоргексидина, которые после связывания будут создавать коричневатую пленку, которую довольно трудно удалить простой чисткой зубов.

Этот побочный эффект в основном возникает после длительного применения хлоргексидина, особенно в составах с более высокой концентрацией хлоргексидина (0,2% или даже 1% в некоторых пероральных гелях).

Известны добавки против окрашивания, предназначенные для противодействия этому побочному эффекту продуктов для ухода за полостью рта, содержащих хлоргексидин. Среди этих добавок известна система ADS, состоящая из аскорбиновой кислоты и метабисульфита натрия, способная приводить к меньшему образованию пигментаций зубов, не нарушая антисептические полезные свойства хлоргексидина (Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Pini Prato GP, Nieri M, Tonetti M: Chlorhexidine with an anti-discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 35, 7: 614. 200).

Автор обнаружил, что, несмотря на то, что система ADS, состоящая из аскорбиновой кислоты и метабисульфита натрия, демонстрирует очевидную и заметную эффективность по противодействию пигментации поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином, без нарушения его антисептической эффективности, сохраняется

необходимость в усилении антипигментационного эффекта системы ADS, особенно при длительном лечении.

#### Сущность изобретения

Таким образом, задачей настоящего изобретения является улучшение и усиление эффекта метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации (или окрашиванию) поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином, без нарушения антисептической эффективности самого хлоргексидина, особенно при длительном лечении.

Согласно настоящему изобретению, автор неожиданно обнаружил, что этот результат стал возможным благодаря применению в комбинации с метабисульфитными солями щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислотой N-ацетилцистеина, который, как было показано, способен увеличивать эффект метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином.

Таким образом, настоящее изобретение в первом аспекте относится к N-ацетилцистеину для применения в способе лечения побочных эффектов хлоргексидина у пациента, получающего лечение хлоргексидином, где указанные побочные эффекты включают пигментацию поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбировочного материала или зубных протезов указанного пациента, где указанный N-ацетилцистеин увеличивает эффект по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты по противодействию указанной пигментации поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбировочного материала или зубных протезов.

Неожиданно было обнаружено, что ассоциация N-ацетилцистеина с метабисульфитной солью щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислотой увеличивает его контрастное действие на пигментацию/окрашивание поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов из-за хлоргексидина без нарушения антисептической эффективности самого хлоргексидина, даже при длительном лечении.

Таким образом, благодаря специфической комбинации N-ацетилцистеина, по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты, а также хлоргексидина можно обеспечить продукт для ухода за

полостью рта, который обладает, таким образом, рядом свойств, способных улучшить свойства продуктов для ухода за полостью рта на основе системы ADS, тем самым расширяя возможности его применения.

Таким образом, в еще одном аспекте настоящее изобретение относится также к продукту для ухода за полостью рта, содержащему хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин.

Благодаря присутствию N-ацетилцистеина, по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты, продукт согласно настоящему изобретению на основе хлоргексидина является эффективным против патологий полости рта, в частности, бактериального налета, не вызывая или сильно ограничивая побочные эффекты длительного применения указанного активного компонента, которые влекут за собой пигментацию поверхностей, слизистых оболочек, пломбирочного материала и зубных протезов.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к продукту для ухода за полостью рта, содержащему хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин, для применения в лечении бактериального налета у нуждающегося в этом пациента.

Автор, действительно, обнаружил, что применение N-ацетилцистеина согласно настоящему изобретению за счет улучшения и усиления эффекта метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации поверхностей, слизистых оболочек, пломбирочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение от зубного налета хлоргексидином, представляет собой инновационный аспект особой ценности указанного продукта для ухода за полостью рта.

#### Краткое описание чертежей

На чертежах:

на фиг. 1 показаны результаты теста для оценки индекса зубного налета (PI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты А, В и С в соответствии с примером 1;

на фиг. 2 показаны результаты теста для оценки гингивального индекса (GI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты А, В и С в соответствии с примером 1;

на фиг. 3 показаны результаты теста для оценки индекса окраски (SI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты А, В и С в соответствии с примером 1;

на фиг. 4 показаны результаты теста для оценки индекса зубного налета (PI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты D, E и F в соответствии с примером 2;

на фиг. 5 показаны результаты теста для оценки гингивального индекса (GI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты D, E и F в соответствии с примером 2; и

на фиг. 6 показаны результаты теста для оценки индекса окраски (SI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты D, E и F в соответствии с примером 2;

на фиг. 7 показаны результаты теста для оценки индекса зубного налета (PI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты А, В и С в соответствии с примером 3;

на фиг. 8 показаны результаты теста для оценки гингивального индекса (GI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты А, В и С в соответствии с примером 3;

на фиг. 9 показаны результаты теста для оценки индекса окрашивания (SI) на 7-й и 14-й день для групп, которые использовали продукты А, В и С в соответствии с примером 3. Три группы показали разную тенденцию. Пигментация, вызванная традиционным ополаскивателем для полости рта через 14 дней, более чем вдвое превышает пигментацию, вызванную ополаскивателями для полости рта ADS. Ополаскиватели для полости рта ADS показывают значительные различия с «контрольным» ополаскивателем для полости рта (CHX, группа С), статистически значимые как при T=7 дней, так и при T=14 дней. Группа В (CHX-ADS-NAC) показывает также значительно более низкие значения SI, чем группа А (CHX-ADS) при T = 14 дней.

#### Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение в его первом аспекте относится к применению N-ацетилцистеина в способе лечения побочных эффектов хлоргексидина у пациента, получающего лечение хлоргексидином, где указанные побочные эффекты включают пигментацию поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбирочного материала или зубных протезов указанного пациента, где указанный N-ацетилцистеин увеличивает эффект по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты по противодействию указанной пигментации поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбирочного материала или зубных протезов.

Автор, действительно, неожиданно обнаружил, что можно улучшить и усилить эффект метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации/окрашиванию поверхностей, слизистых оболочек, пломбирочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином, не нарушая антисептическую эффективность самого хлоргексидина, используя в комбинации с ними N-ацетилцистеин, который, как было показано, способен увеличивать контрастный эффект указанной пигментации.

Благодаря особой комбинации N-ацетилцистеина, по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты, и хлоргексидина, можно, таким образом, обеспечить продукт для ухода за полостью рта, который обладает, таким образом, рядом свойств, способных улучшить свойства продуктов для ухода за полостью рта на основе системы ADS, тем самым расширяя возможности его применения.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также относится к продукту для ухода за полостью рта, содержащему хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин.

Настоящее изобретение может быть представлено в одном или нескольких его аспектах, или одной или несколькими предпочтительными характеристиками, указанными ниже, которые могут быть объединены друг с другом в соответствии с требованиями заявки.

В контексте настоящего описания и следующей формулы изобретения все числовые величины, указывающие количества, параметры, проценты и т.д., следует во всех обстоятельствах рассматривать как сопровождаемые термином «около», если не указано иное. Кроме того, все диапазоны числовых величин включают все возможные комбинации максимальных и минимальных числовых значений, и все возможные промежуточные диапазоны, в дополнение к тем, которые указаны ниже.

В настоящем изобретении выражение:

- «% по массе по отношению к общему объему» продукта, например, ополаскивателя для полости рта, означает количество в граммах данного компонента, присутствующего в 100 миллилитрах (мл) указанного продукта; и

- «хлоргексидин» означает, если не указано иное, соединение 1,1'-гексаметиленбис[5-(п-хлорфенил)бигуанид], его соль или комплекс.

Предпочтительно в продукте для ухода за полостью рта хлоргексидин находится в форме соли или комплекса. В ополаскивателе для полости рта согласно настоящему

изобретению могут быть использованы соли хлоргексидина, например, диглюконат хлоргексидина или диацетат хлоргексидина. Предпочтительно, продукт для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению содержит хлоргексидин в форме глюконата хлоргексидина.

Предпочтительно, продукт для ухода за полостью рта дополнительно содержит ДНК натрия. «ДНК натрия» в настоящем изобретении означает натриевую соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, например, получаемую путем экстракции нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты из ткани гонад самцов осетровых рыб с последующей очисткой, деполимеризацией и нейтрализацией ионами натрия.

ДНК натрия, подходящая для целей настоящего изобретения, является коммерчески доступной, например, под названием Kalinat AW powder (Kalichem). Указанное количество ДНК натрия фактически оказалось оптимальным для противодействия раздражающему эффекту хлоргексидина на слизистые оболочки полости рта, оказывая на них защитное действие и заживляя возможные раны полости рта, тем самым также способствуя правильной трофике самих слизистых оболочек полости рта.

В предпочтительном варианте осуществления указанный продукт для ухода за полостью рта выбирают из группы, состоящей из: ополаскивателя для полости рта, пародонтального геля и зубной пасты.

В первом предпочтительном варианте осуществления продукт для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению представляет собой ополаскиватель для полости рта.

Предпочтительно указанный ополаскиватель для полости рта содержит хлоргексидин в количестве в диапазоне от 0,01% до 0,30% по массе, более предпочтительно от 0,05% до 0,30% по массе, даже более предпочтительно от 0,09% до 0,20% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению также содержит по меньшей мере метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла.

Присутствие по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла противодействует недостатку, связанному с темной пигментацией на зубах, побочному эффекту хлоргексидина.

Предпочтительно по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла выбирают из группы, состоящей из: метабисульфита натрия, метабисульфита калия, метабисульфита кальция. Более предпочтительно ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению содержит метабисульфит натрия.

Предпочтительно в ополаскивателе для полости рта согласно настоящему изобретению количество по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла находится в диапазоне от 0,1% до 0,5%, более предпочтительно от 0,15% до 0,3% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению дополнительно содержит аскорбиновую кислоту.

Предпочтительно в ополаскивателе для полости рта согласно настоящему изобретению количество аскорбиновой кислоты находится в диапазоне от 0,1% до 1,0% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Присутствие аскорбиновой кислоты также противодействует недостатку, связанному с темной пигментацией на зубах, побочному эффекту хлоргексидина.

Предпочтительно ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению содержит аскорбиновую кислоту и по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, еще более предпочтительно от 0,1% до 0,5% по массе по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и от 0,1% до 1,0% по массе аскорбиновой кислоты по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Указанная комбинация компонентов в этих количествах уже доказала свою особую эффективность по противодействию побочному эффекту хлоргексидина, связанному с темной пигментацией на зубах, и является основой системы ADS.

Ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению дополнительно содержит N-ацетилцистеин.

N-ацетилцистеин, как также будет продемонстрировано в экспериментальной части, показал способность увеличивать эффект метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты, по противодействию недостатку, связанному с коричневой пигментацией поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином.

Предпочтительно в ополаскивателе для полости рта согласно настоящему изобретению количество N-ацетилцистеина составляет от 0,01% до 1,0%, более предпочтительно от 0,2% до 0,7% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

В дополнение к вышеупомянутым компонентам ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит трехосновный цитрат натрия.

Предпочтительно в ополаскивателе для полости рта согласно настоящему изобретению количество трехосновного цитрата натрия составляет от 0,8% до 2,0%, более предпочтительно от 0,8% до 1,2% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Присутствие трехосновного цитрата натрия в указанных количествах выгодным образом позволяет регулировать рН ополаскивателя для полости рта до оптимальных значений для его применения.

В предпочтительном варианте осуществления ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению содержит аскорбиновую кислоту и трехосновный цитрат натрия. Более предпочтительно ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению содержит от 0,1% до 1% по массе по отношению к общему объему аскорбиновой кислоты в ополаскивателе для полости рта и от 0,8% до 2,0% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта с трехосновным цитратом натрия.

Фактически, неожиданно было обнаружено, что указанная комбинация аскорбиновой кислоты и трехосновного цитрата натрия позволяет стабилизировать состав ополаскивателя для полости рта согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере один сополимер поливинилпирролидона и винилацетата. Сополимеры поливинилпирролидона и винилацетата, подходящие для целей настоящего изобретения, имеются в продаже, например, под названием Luviskol® (BASF SE).

По меньшей мере один сополимер поливинилпирролидона и винилацетата преимущественно оказывает пленкообразующее и противоналетное действие в ополаскивателе для полости рта согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, в ополаскивателе для полости рта согласно настоящему изобретению количество по меньшей мере одного сополимера поливинилпирролидона и винилацетата находится в диапазоне от 0,05% до 1%, более предпочтительно от 0,3% до 1% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Предпочтительно указанный ополаскиватель для полости рта также содержит ДНК натрия.

ДНК натрия преимущественно оказывает защитный и заживляющий эффект на слизистые оболочки полости рта, дополнительно ограничивая некоторые побочные эффекты, связанные с длительным применением продуктов для ухода за полостью рта на основе хлоргексидина, которые включают изменения в структуре клеток, включая вакуолизацию, дегенерацию ядра клетки и увеличение межклеточных пространств.

Предпочтительно в ополаскивателе для полости рта количество ДНК натрия находится в диапазоне от 0,01% до 0,2%, более предпочтительно от 0,05% до 0,1% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

В предпочтительном варианте осуществления продукт для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению представляет собой ополаскиватель для полости рта, содержащий от 0,01% до 0,30% по массе хлоргексидина, от 0,1% до 0,5% по массе по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла, от 0,1% до 1,0% по массе аскорбиновой кислоты, от 0,01% до 1,0%, более предпочтительно от 0,2% до 0,7% по массе N-ацетилцистеина, от 0,01% до 0,2%, более предпочтительно от 0,01% до 0,1% по массе ДНК натрия, от 0,05% до 1%, более предпочтительно от 0,3% до 1% по массе по меньшей мере одного сополимера поливинилпирролидона и винилацетата по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Ополаскиватель для полости рта согласно изобретению может содержать один или несколько других возможных ингредиентов, известных в данной области для растворов для гигиены полости рта.

В частности, ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать одну или несколько добавок, выбранных из группы, состоящей из: подсластителей, ароматизаторов, смачивающих агентов, консервантов, эмульгаторов, регуляторов pH, пищевых красителей.

В качестве подсластителей ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать ксилит, сахаринат натрия, ацесульфам калия, сукралозу, экстракт стевии.

В качестве ароматизаторов ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать мяту перечную, ментол, анетол, мяту зеленую, корицу, гвоздику, эвкалипitol.

В качестве смачивающих агентов ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать пропиленгликоль, сорбит, глицерин.

В качестве консервантов ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать бензоат натрия, метилизотиазолинон.

В качестве солюбилизующих поверхностно-активных веществ ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать: гидрогенизированное касторовое масло PEG 40, Poloxamer 407.

В качестве регуляторов pH ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать цитрат натрия, лимонную кислоту.

В качестве красителей ополаскиватель для полости рта согласно настоящему изобретению может, например, содержать CI 19140, CIU 42090, CI 17200.

Ополаскиватель для полости рта согласно изобретению удобным образом готовят известным способом в виде раствора или суспензии в среде подходящего растворителя, предпочтительно в воде.

Согласно предпочтительному варианту осуществления ополаскиватель для полости рта согласно изобретению содержит следующие компоненты:

1. вода;
2. ксилит;
3. пропиленгликоль;
4. гидрогенизированное касторовое масло PEG 40;
5. ацетат натрия;
6. аскорбиновая кислота;
7. диглюконат хлоргексидина;
8. сополимер поливинилпирролидона и винулацетата;
9. N-ацетилцистеин;
10. ДНК натрия;
11. ароматизатор;
12. Poloxamer 407;
13. метабисульфит натрия;
14. гидроксид натрия;
15. бензоат натрия;
16. уксусная кислота.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления продукт для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению содержит следующие компоненты:

1. вода;
2. ксилит
3. пропиленгликоль;

4. гидрогенизированное касторовое масло PEG 40;
5. аскорбиновая кислота;
6. диглюконат хлоргексидина;
7. сополимер поливинилпирролидона и винилацетата;
8. N-ацетилцистеин;
9. ДНК натрия;
10. ароматизатор;
11. Poloxamer 407;
12. метабисульфит натрия;
13. цитрат натрия;
14. лимонная кислота;
15. С.І. 42090;
16. С.І. 17200.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления продукт для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению представляет собой пародонтальный гель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления пародонтальный гель согласно изобретению содержит следующие компоненты:

1. вода;
2. пропиленгликоль;
3. гидроксиэтилцеллюлоза;
4. сополимер поливинилпирролидона и винилацетата;
5. гидрогенизированное касторовое масло PEG 40;
6. диглюконат хлоргексидина;
7. N-ацетилцистеин;
8. ацетат натрия;
9. ДНК натрия;
10. ментол;
11. масло перечной мяты;
12. уксусная кислота;
13. метабисульфит натрия;
14. аскорбиновая кислота.

Предпочтительно, пародонтальный гель согласно настоящему изобретению содержит от 0,5% по массе до 1,0% по массе хлоргексидина по отношению к общему объему пародонтального геля.

Предпочтительно, пародонтальный гель согласно настоящему изобретению содержит от 0,01% до 1,0%, более предпочтительно от 0,2% до 0,7% по массе N-ацетилцистеина по отношению к общему объему пародонтального геля.

Предпочтительно, пародонтальный гель согласно настоящему изобретению содержит ДНК натрия даже более предпочтительно в количестве не более 0,3%, более предпочтительно от 0,01% до 0,3% по массе по отношению к общей массе пародонтального геля.

Как уже было сказано в отношении ополаскивателя для полости рта согласно настоящему изобретению, ДНК натрия преимущественно оказывает защитный и заживляющий эффект на слизистые оболочки полости рта, дополнительно ограничивая некоторые побочные эффекты, связанные с длительным применением продуктов для ухода за полостью рта на основе хлоргексидина, включая изменения клеточной структуры, в том числе вакуолизацию, дегенерацию ядра клетки и расширение межклеточных пространств.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления продукт для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению представляет собой зубную пасту.

Согласно предпочтительному варианту осуществления зубная паста согласно изобретению содержит следующие компоненты:

1. сорбит;
2. вода;
3. кремний (гидратированный кремний);
4. глицерол;
5. ксилит;
6. кокамидопропилбетаин;
7. сополимер поливинилпирролидона и винилацетата;
8. гидрогенизированное касторовое масло PEG 40;
9. N-ацетилцистеин;
10. ароматизатор;
11. диглюконат хлоргексидина;
12. карбоксиметилцеллюлоза;
13. аскорбиновая кислота;
14. метабисульфит натрия;
15. ДНК натрия;
16. сахарин натрия;
17. бензоат натрия;

## 18. цитрат натрия.

Предпочтительно, зубная паста согласно настоящему изобретению содержит от 0,05% по массе до 0,2% по массе хлоргексидина по отношению к общему объему зубной пасты.

Предпочтительно, зубная паста согласно настоящему изобретению содержит аскорбиновую кислоту и по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, еще более предпочтительно от 0,1% до 0,5% по массе по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и от 0,1% до 1,0% по массе аскорбиновой кислоты по отношению к общему объему зубной пасты.

Как уже было сказано в отношении ополаскивателя для полости рта и пародонтального геля согласно настоящему изобретению, указанная комбинация компонентов является особенно эффективной в отношении противодействия побочному эффекту хлоргексидина, связанному с темной пигментацией на зубах, и является основой системы ADS.

Предпочтительно, зубная паста согласно настоящему изобретению содержит от 0,01% до 1,0%, более предпочтительно от 0,2% до 0,7% по массе N-ацетилцистеина по отношению к общему объему зубной пасты.

Предпочтительно, по меньшей мере один неорганический фторид может необязательно присутствовать в зубной пасте согласно изобретению.

Предпочтительно, в зубной пасте согласно настоящему изобретению количество ДНК натрия составляет от 0,01% до 0,05% по массе относительно общего объема зубной пасты.

Как уже было сказано в отношении ополаскивателя для полости рта согласно настоящему изобретению, ДНК натрия преимущественно оказывает защитный и заживляющий эффект на слизистые оболочки полости рта, дополнительно ограничивая некоторые побочные эффекты, связанные с длительным применением продуктов для ухода за полостью рта на основе хлоргексидина, включая изменения структуры клеток, включая вакуолизацию, дегенерацию ядра клетки и расширение межклеточных пространств.

Благодаря присутствию N-ацетилцистеина, по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты, продукт согласно настоящему изобретению на основе хлоргексидина является эффективным против патологий полости рта, в частности, бактериального зубного налета, не вызывая или существенно ограничивая побочные эффекты, связанные с длительным

применением указанного активного компонента, которые влекут за собой пигментацию поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к продукту для ухода за полостью рта, содержащему хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин, для применения в лечении бактериального зубного налета у нуждающегося в этом пациента.

Заявитель действительно обнаружил, что использование N-ацетилцистеина согласно настоящему изобретению за счет улучшения и усиления эффекта метабисульфитных солей щелочных или щелочноземельных металлов и аскорбиновой кислоты по противодействию пигментации поверхностей, слизистых оболочек, пломбировочного материала и зубных протезов у пациентов, получающих лечение против зубного налета хлоргексидином, представляет собой инновационный аспект особой ценности указанного продукта для ухода за полостью рта.

Таким образом, в предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к применению N-ацетилцистеина у пациента, получающего лечение хлоргексидином, в соответствии с первым аспектом изобретения, и при этом указанное лечение хлоргексидином осуществляют с использованием продукта для ухода за полостью рта в соответствии с настоящим изобретением.

#### Экспериментальная часть

Теперь изобретение будет проиллюстрировано с помощью некоторых примеров, которые следует рассматривать в иллюстративных и неограничивающих целях.

#### Пример 1

##### Цель исследования

Цель данного исследования состояла в оценке эффективности ополаскивателя для полости рта, содержащего 0,2% хлоргексидина, 0,01% по массе ДНК натрия и антипигментационную систему ADS (0,5% по массе метабисульфита натрия, 0,5% по массе аскорбиновой кислоты), и сравнение его с ополаскивателем для полости рта, имеющим тот же состав, но дополнительно содержащим 0,5% по массе N-ацетилцистеина. В качестве контрольной группы использовали традиционный ополаскиватель для полости рта, содержащий 0,2% хлоргексидина, но без метабисульфита натрия, аскорбиновой кислоты, ДНК натрия или N-ацетилцистеина.

##### Материалы и способы

Для этого исследования были отобраны 15 здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте 19-29 лет в соответствии с принципами Хельсинкской

декларации. Пациенты с серьезными системными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистое заболевание, диабет, неврологические или психиатрические синдромы, или инфекционные заболевания, не были включены в исследование. Также, из исследования были исключены пациенты, которые не могли правильно выполнять домашние процедуры по гигиене полости рта, пациенты, страдающие хроническим пародонтитом с карманами > 4 мм, субъекты с менее чем 20 элементами в зубной дуге.

После включения в исследование для каждого пациента готовили 3 типа бутылок, которые были абсолютно идентичными, инертными, непрозрачными, емкостью 250 мл, в которые вводили:

- продукт А: ополаскиватель для полости рта с хлоргексидином при концентрации 0,2% по массе, содержащий 0,5% по массе метабисульфита натрия, 0,5% по массе аскорбиновой кислоты и 0,01% по массе ДНК натрия по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта;

- продукт В: такой же, как продукт А, но с добавлением 0,5% по массе N-ацетилцистеина по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта; и

- продукт С: традиционный ополаскиватель для полости рта с хлоргексидином при концентрации 0,2% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

Затем бутылки с нейтральной этикеткой просто маркировались буквенно-цифровым кодом, который однозначно идентифицировал пациента, которому он был назначен. Организаторы испытаний держали ключ для чтения в тайне до конца оценки, чтобы пациент-волонтер или оператор, выбранный для оценки, не узнали, какой тип ополаскивателя для полости рта они тестируют. Затем испытание проводили по критерию «двойного слепого». Перед началом исследования все пациенты подверглись сеансам профессиональной гигиены полости рта, чтобы удалить имеющиеся мягкие и твердые отложения зубного налета и обнулить подлежащие анализу пародонтальные индексы:

- Индекс зубного налета (PI), для количества имеющегося зубного налета (Loe H., Silness J: Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. Acta odontologica Scandinavica. 1963; 21: 533-551).

- Гингивальный индекс (GI), для уровня воспаления десен (Silness J, Loe H: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. Acta odontologica Scandinavica. 1964; 22: 121-135).

- Индекс окраски (SI), для степени пигментации (Lobene RR: Effect of dentifrices on tooth stains with controlled brushing. J.Am.Dent.Assoc. 1968; 77: 849-855, Soskolne W.A., Heasman P.A., Stabholz A., Smart G.J, Palmer M., Flashner M., Newman H.N.: Sustained Local

Delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J Clin Periodontol* 1997; 68: 32-38.).

15 пациентов разделяли на 3 равные по количеству пациентов группы и распределяли на группу А (продукт А), на группу В (продукт В) или на группу С (продукт С), и каждому пациенту затем назначали 2 бутылки соответствующего продукта.

Пациенты выполняли 14-дневный цикл полоскания предоставленным продуктом. Цикл включал полоскание 15 мл чистого продукта в течение одной минуты, которое следовало выполнять 2 раза в день. Во время периода применения ополаскивателей для полости рта пациенты не чистили зубы или не использовали никаких других средств гигиены полости рта. Наконец, пациентов попросили не принимать веществ, способствующих отложению пигментов, таких как кофе, чай, красное вино или сигаретный дым, менее чем за час до или после полоскания, и в любом случае сообщать об их возможном употреблении в течение дня посредством специальной формы для заполнения.

Через 7 и 14 дней измеряли параметры пародонта PI и GI, в дополнение к SI.

Все данные собрались одним исследователем в специальные папки, а затем анализировались с помощью программы анализа и электронной таблицы. Статистический анализ выполняли с помощью t-критерия Стьюдента для непарных данных.

#### Результаты

Все 15 отобранных пациентов-добровольцев завершили исследование. Не было никаких перерывов в протоколе или задержек в сеансах оценки. Пациенты поддерживали схожие режимы питания во время цикла обработки, которой они подвергались, без существенных различий, особенно в отношении употребления окрашивающих веществ, о которых их просили сообщать на соответствующем предоставленном листе.

В проведенных измерениях значения индекса зубного налета и гингивального индекса показали схожую тенденцию со всеми типами ополаскивателей для полости рта (фиг. 1 и 2). В частности, в большинстве случаев отмечалось прогрессирующее накопление зубного налета на поверхностях зубов. Оценка количества зубного налета с помощью пародонтального зонда фактически показала в основном невидимое накопление на первой неделе (PI=0 или 1) и более видимое на второй неделе (также PI=2).

Что касается анализа гингивального индекса, несмотря на описанное выше накопление зубного налета, особых воспалительных состояний десен не наблюдалось, за исключением мягкой красноты десен на пограничном уровне у нескольких субъектов (GI=1).

Это подтвердило значительную продолжительность сохранения антисептической эффективности хлоргексидина в продуктах А и В на протяжении обработок.

Во время оценки индекса пятен (SI) 3 ополаскивателя для полости рта показали разные результаты в отношении развития пигментации зубов (фиг. 3).

Анализ, относящийся к средним значениям, показал более низкую тенденцию к пигментации поверхностей зубов после циклов обработки продуктами А и В по сравнению с контрольным ополаскивателем для полости рта (продукт С). Различие, уже присутствующее через 7 дней, было особенно значительным через 14 дней обработки для групп, обработанных продуктами А, В, по сравнению с группой, обработанной продуктом С.

Кроме того, была обнаружена тенденция к развитию более низкой пигментации в группе пациентов, обработанных продуктом В, что позволило подчеркнуть, каким образом применение N-ацетилцистеина может усилить эффект системы ADS с метабисульфитом натрия и аскорбиновой кислотой по противодействию пигментации зубов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином.

## Пример 2

### Цель исследования

Целью данного исследования являлась оценка эффективности ополаскивателя для полости рта, содержащего 0,2% хлоргексидина и антиокрашивающую систему ADS (0,5% по массе метабисульфита натрия, 0,5% по массе аскорбиновой кислоты), и сравнение его с ополаскивателем для полости рта, имеющим тот же состав, но дополнительно содержащим 0,5% по массе N-ацетилцистеина. В качестве контрольной группы использовали традиционный ополаскиватель для полости рта, содержащий 0,2% хлоргексидина, но без метабисульфита натрия, аскорбиновой кислоты или N-ацетилцистеина.

### Материалы и способы

Для этого исследования были отобраны 18 здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте 21-33 лет в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты с серьезными системными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, неврологические или психиатрические синдромы или инфекционные заболевания, не были включены в исследование, как это было сделано в исследовании в примере 1. Также, из исследования были исключены пациенты, которые не могли правильно выполнять домашние процедуры по гигиене полости рта, пациенты, страдающие хроническим пародонтитом с карманами > 4 мм, субъекты с менее чем 20 элементами в зубной дуге.

После включения в исследование для каждого пациента готовили 3 типа бутылок, которые были абсолютно идентичными, инертными, непрозрачными, емкостью 250 мл, в которые вводили:

- продукт D: ополаскиватель для полости рта с хлоргексидином при концентрации 0,2% по массе и содержащий 0,5% по массе метабисульфита натрия и 0,5% по массе аскорбиновой кислоты по отношению к общему объему ополаскивателя;

- продукт E: такой же как продукт D, но с добавлением 0,5% по массе N-ацетилцистеина по отношению к общему объему ополаскивателя; и

- продукт F: традиционный ополаскиватель для полости рта с хлоргексидином при концентрации 0,2% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя.

Как для примера 1, бутылки с нейтральной этикеткой затем просто маркировались буквенно-цифровым кодом, который однозначно идентифицировал пациента, которому он был назначен. Организаторы тестирования не разглашали ключ считывания до конца оценки, чтобы пациент-волонтер или оператор, выбранный для оценки, не узнали, какой тип ополаскивателя для полости рта они тестируют. Затем тестирование проводилось по критерию «двойного слепого».

Перед началом исследования все пациенты подвергались сеансам профессиональной гигиены полости рта, чтобы удалить имеющиеся мягкие и твердые отложения зубного налета и обнулить пародонтальные индексы для анализа: индекс зубного налета, гингивальный индекс и индекс пятен, согласно тем же способам, используемым в примере 1.

18 пациентов разделяли на 3 равные по количеству пациентов группы и распределяли на группу D (продукт D), на группу E (продукт E) или на группу F (продукт F), и каждому пациенту затем назначали 2 бутылки соответствующего продукта.

Пациенты выполняли 14-дневный цикл полоскания предоставленным продуктом. Цикл включал полоскание 15 мл чистого продукта в течение одной минуты, которое следовало выполнять 2 раза в день. Во время периода использования ополаскивателей для полости рта пациенты не чистили зубы или не использовали любые другие средства гигиены полости рта. Наконец, пациентов просили не употреблять вещества, способствующие отложению пигментов, такие как кофе, чай, красное вино или сигаретный дым, менее чем за час до или после полоскания, и в любом случае сообщать о возможном употреблении в течение дня посредством специальной формы для заполнения.

Через 7 и 14 дней измеряли параметры пародонта PI и GI, в дополнение к SI.

Все данные собрались одним исследователем в специальные папки, а затем анализировались с помощью программы анализа и электронной таблицы. Статистический анализ выполняли с помощью t-критерия Стьюдента для непарных данных.

### Результаты

Все 18 отобранных пациентов-добровольцев завершили исследование. Не было никаких перерывов в протоколе или задержек в сеансах оценки. Пациенты поддерживали схожие режимы питания во время цикла обработки, которому они подвергались, без существенных различий, особенно в употреблении окрашивающих веществ, о которых их просили сообщить на соответствующем предоставленном листе.

В проведенных измерениях значения индекса зубного налета и гингивального индекса показали схожую тенденцию со всеми типами ополаскивателей для полости рта (фиг. 4 и 5), полностью соответствуя тому, что также отмечалось в примере 1.

Также, в отношении оценки индекса пятен (SI) 3 ополаскивателя для полости рта показали результаты, совпадающие с полученными в примере 1 (фиг. 6).

Анализ, относящийся к средним значениям, показал более низкую тенденцию к пигментации поверхностей зубов после циклов обработки продуктами D и E по сравнению с контрольным ополаскивателем для полости рта (продукт F). Различие, уже присутствующее через 7 дней, становилось еще более значительным через 14 дней обработки.

Кроме того, может быть подтверждена уже отмеченная в примере 1 более низкая тенденция к развитию пигментации в группе пациентов, обработанных продуктом E, что позволило подчеркнуть, каким образом использование N-ацетилцистеина позволяет усилить эффект системы ADS с метабисульфитом натрия и аскорбиновой кислотой по противодействию пигментации зубов у пациентов, получающих лечение хлоргексидином.

### Пример 3

#### Цель исследования

Целью данного исследования являлась оценка с участием большей группы субъектов эффективности ополаскивателя для полости рта, содержащего 0,2% хлоргексидина и антиокрашивающую систему ADS (0,5% по массе метабисульфита натрия, 0,5% по массе аскорбиновой кислоты), разработанную для противодействия появлению зубных пятен, и сравнение его с инновационным ополаскивателем для полости рта, имеющим тот же состав, но дополнительно содержащим 0,5% по массе N-ацетилцистеина. В качестве контрольной группы использовали традиционный ополаскиватель для полости рта, содержащий 0,2% хлоргексидина, но без метабисульфита натрия, аскорбиновой кислоты или N-ацетилцистеина.

## Материалы и способы

В структуре IRCCS Galeazzi в Милане и в 2 независимых стоматологических клиниках в Милане и Чинизелло-Бальзамо 60 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 19 до 31 года были отобраны на добровольной основе в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. 60 пациентов подвергались антисептической терапии с отсрочкой процедур гигиены полости рта после хирургического вмешательства или удаления, пародонтальной терапии или имплантации. Субъекты с серьезными системными патологиями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, неврологические или психиатрические синдромы, или инфекционные заболевания, а также те, кто заявил об аллергии на компоненты используемых продуктов, не были включены в исследование. Также из исследования были исключены пациенты, которые не могли правильно выполнять процедуры гигиены полости рта в домашних условиях. После включения в исследование для каждого пациента были подготовлены 3 типа бутылок, которые были абсолютно идентичными, инертными, непрозрачными, емкостью 250 мл, которые вводили:

- продукт А: ополаскиватель для полости рта с хлоргексидином при концентрации 0,2% по массе, содержащий 0,5% по массе метабисульфита натрия, 0,5% по массе аскорбиновой кислоты и 0,01% по массе ДНК натрия по отношению к общему объему ополаскивателя;

- продукт В: такой же как продукт А, но с добавлением 0,5% по массе N-ацетилцистеина по отношению к общему объему ополаскивателя; и

- продукт С: традиционный ополаскиватель для полости рта с хлоргексидином при концентрации 0,2% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя.

Затем бутылки с нейтральной этикеткой просто маркировались буквенно-цифровым кодом, который однозначно идентифицировал пациента, которому он был назначен, полученным из программного обеспечения для рандомизации (Random Allocation Software®). Организаторы тестирования не разглашали ключ считывания до конца оценки, чтобы пациент-волонтер или оператор, выбранный для оценки, не узнали, какой тип ополаскивателя для полости рта они тестируют. Затем тест проводился по критерию «двойного слепого».

Перед началом исследования все пациенты подвергались сеансам профессиональной гигиены полости рта, чтобы удалить имеющиеся мягкие и твердые отложения зубного налета и обнулить пародонтальные индексы, которые необходимо было проанализировать:

- индекс зубного налета (PI), для количества имеющегося зубного налета.

- гингивальный индекс (GI), для уровня воспаления десен.
- индекс пятен (SI), для степени пигментации.

Индекс зубного налета, гингивальный индекс и индекс пятен анализировали в соответствии с теми же способами, которые использовали в примере 1.

60 пациентов разделяли на 3 одинаковые по количеству пациентов группы и распределяли на группу А (продукт А), на группу В (продукт В) или на группу С (продукт С), и каждому пациенту затем предоставляли 2 бутылки соответствующего продукта, достаточных для покрытия всего периода использования.

Пациенты выполняли 14-дневный цикл полоскания предоставленным продуктом, а также регулярно проходили назначенные антисептические терапии на основе хлоргексидина. Цикл включал полоскание 15 мл чистого продукта в течение одной минуты, которое следовало выполнять 2 раза в день. Во время периода использования ополаскивателей для полости рта пациенты не чистили зубы и не использовали какие-либо другие средства гигиены полости рта. Наконец, пациентов попросили не употреблять вещества, способствующие отложению пигментов, такие как кофе, чай, красное вино или сигаретный дым, менее чем за час до или после полоскания рта, и в любом случае сообщать о возможном употреблении в течение дня посредством специальной формы, которую необходимо было заполнить.

Через 7 и 14 дней измеряли параметры пародонта PI и GI, в дополнение к SI. Через 14 дней пациенты возобновляли обычные гигиенические процедуры, если хирургическое заживление обеспечило восстановление.

Все данные собирались одним исследователем в специальные папки данных, а затем анализировались с помощью программы анализа и электронной таблицы. Статистический анализ проводили с помощью теста ANOVA для дисперсионного анализа.

#### Результаты

Из 60 пациентов-добровольцев, отобранных и включенных в тест, 57 завершили исследование. 2 пациента (1 в группе А и один в группе В) не явились на прием для последующего наблюдения на 7-й день и 1 (группа А) на 14-й день.

Не было никаких перерывов в протоколе или задержек в сеансах оценки. Пациенты поддерживали схожие режимы питания во время цикла обработки, которому они подвергались, без существенных различий, особенно в отношении употребления окрашивающих веществ, о котором их просили сообщать в соответствующем предоставленном листе.

В проведенных измерениях значения индекса зубного налета и гингивального индекса показали схожую тенденцию со всеми типами ополаскивателей для полости рта

(фиг. 7 и 8). Это открытие подтверждает результаты предыдущих тестов, проведенных и описанных в примере 1.

В частности, прогрессирующее накопление зубного налета на поверхностях зубов отмечалось в большинстве случаев во время периода наблюдения, более значительное в присутствии хирургических швов и лоскутов. Оценка количества зубного налета с помощью пародонтального зонда фактически показала в основном невидимое накопление в первую неделю ( $PI=0$  или 1) и проявленное с помощью пародонтального зонда на второй неделе (несколько субъектов с  $PI=2$ ). Однако статистически значимых различий между тремя составами ополаскивателей для полости рта не было выявлено из собранных данных, касающихся  $PI$  и  $GI$ .

Подобно многим другим исследованиям с использованием хлоргексидина, несмотря на наличие зубного налета, при анализе гингивального индекса не было выявлено никаких особых воспалительных состояний десен в трех группах, за исключением легкого покраснения десен на пограничном уровне у нескольких субъектов ( $GI = 1$ ). Эта фигура (фиг. 8) также соответствует предыдущему тесту на тех же составах, описанных в примере 1.

Однако регистрация индекса пятен ( $SI$ ) показала значительные различия при сравнении с ранее полученными результатами из примера 1: 3 ополаскивателя для полости рта фактически показали отличающуюся тенденцию в развитии пигментации зубов, как показано на фиг. 9.

Анализ, относящийся к средним значениям  $SI$ , фактически подтвердил эффективное антипигментационное действие ополаскивателей для полости рта, содержащих систему  $ADS$  (продукты А и В), по сравнению с контрольным ополаскивателем для полости рта, содержащим хлоргексидин без  $ADS$  (продукт С), которое было статистически значимым при наблюдении как на 7-й день, так и на 14-й день.

Фактически, уже несколько лет известно, что компонент  $ADS$  способен уменьшать пигментацию зубов, возникающую в результате использования антисептика с хлоргексидином, без подавления его противоналетной активности. Действие системы  $ADS$  может быть обусловлено количеством хромогенных веществ, введенных субъектом в период использования, но хороший контроль диеты и соблюдение предписаний врача вместе с антипигментной системой могут гарантировать очевидный эффект против пятен даже в условиях реального клинического использования. Различие между измерениями  $SI$  между двумя группами с системой  $ADS$  (продукты А и В) и группой без системы  $ADS$  (продукт С) было статистически значимым как на 7-й, так и на 14-й день обработки.

Удивительно, но по сравнению с испытанием, проведенным в примере 1 на более ограниченном количестве субъектов, в этом испытании ополаскиватель для полости рта с системой против окрашивания ADS/NAC (продукт В) показал тенденцию к развитию меньшей пигментации, что было статистически значимым по сравнению с группой А, даже если только через 14 дней.

#### Выводы

В свете собранных и проанализированных данных можно утверждать, что система против окрашивания, взятая для анализа в этом тесте (Anti Discoloration System, ADS®) и введенная в составы ополаскивателей для полости рта с хлоргексидином, подтверждает результаты, представленные в литературе (Van Swaaij BWM, et al. “Does chlorhexidine mouthwash, with an anti-discoloration system, reduce tooth surface discoloration without losing its efficacy? A systematic review and meta-analysis”. Int J Dent Hyg. 2020 Feb;18(1):27-43) и, по-видимому, эффективно противодействует началу пигментации зубов по сравнению с традиционным ополаскивателем для полости рта с хлоргексидином.

Согласно данным, полученным в ходе этого исследования, система против окрашивания ADS® (продукт А) не кажется способной полностью устранить проблему, связанную с пигментацией зубов. Окрашивание зубов на самом деле связано с несколькими факторами, прежде всего, с соблюдением предписаний, но также и с поведением, рекомендованным врачом после стоматологических процедур. Однако, просто проанализировав значения индекса окрашивания (фиг. 9), можно заметить, что пигментация, полученная после 14 дней использования ополаскивателей для полости рта с системой ADS, остается значительно ниже значения 1 (слабая пигментация), в то время как для традиционного ополаскивателя для полости рта с CHX со спиртом она установилась между значением 1 и значением 2 (явная пигментация), с пиками даже за пределами значения 2. Более того, разница между значениями SI между тремя ополаскивателями для полости рта является статистически значимой в пользу использования тех, которые содержат систему ADS (продукты А и В) при наблюдении как на 7-й, так и на 14-день.

Что касается введения нового компонента NAC в ополаскиватель для полости рта с системой ADS и ДНК (продукт В), согласно настоящему изобретению, можно было наблюдать сохранение антисептической эффективности хлоргексидина и параллельно дополнительное снижение степени пигментации зубов на 7-й и, прежде всего, на 14-й день. В этом тесте разница между ополаскивателем для полости рта А (продукт А: CHX-ADS-DNA) и ополаскивателем для полости рта В (продукт В: CHX-ADS-DNA-NAC) была статистически значимой в пользу продукта В по изобретению (CHX-ADS-DNA-NAC)

лишь после 14 дней использования. Пример 1, осуществленный на здоровых добровольцах, показал дополнительное преимущество, вытекающее из добавления NAC в ополаскиватель для полости рта с системой хлоргексидина и ADS с точки зрения снижения пигментации зубов.

С другой стороны, в настоящем примере различие в снижении окрашивания зубов выглядит более очевидным и становится значимым после 14 дней наблюдения, как и указывалось ранее.

Для объяснения этого различия между результатами, полученными в примерах 1 и 3, были выдвинуты некоторые гипотезы. Во-первых, пример 3 был выполнен на пациентах, которые действительно прошли стоматологическое лечение, которое потребовало приостановки процедур гигиены полости рта: удаление зубов, имплантация, хирургия десен и т.д. В этом случае, по сравнению со здоровыми добровольцами (пример 1), пациенты могли быть гораздо более склонными придерживаться рекомендациям и, самое главное, могли отказаться от соблазна почистить свои зубы, что на самом деле не поддается проверке, когда в исследованиях участвуют здоровые добровольцы. Большее накопление зубного налета и, следовательно, хромогенов могло бы умножить преимущества систем против окрашивания, особенно в тех областях, которые больше всего в этом нуждаются, например, в областях с хирургическими ранами и швами. Уже значительное количество включенных пациентов (группа А = 28, группа В = 29, группа С = 30), а также природа пациентов, фактически клинически подвергающихся хирургическому лечению (а не здоровых добровольцев, как в примере 1), делают этот тест особенно интересным: по-видимому, он подтверждает, что комбинация системы ADS, уже известной в литературе, с N-ацетилцистеином (NAC) может в клинических условиях усилить антиокрашивающее действие взятого в отдельности ADS, с дополнительными преимуществами, связанными с соблюдением пациентом режима лечения и хорошими результатами терапий.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. N-ацетилцистеин для применения в способе лечения побочных эффектов хлоргексидина у пациента, получающего лечение хлоргексидином, где указанные побочные эффекты включают пигментацию поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбировочного материала или зубных протезов указанного пациента, где указанный N-ацетилцистеин усиливает эффект по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла и аскорбиновой кислоты по противодействию указанной пигментации поверхностей зубов, слизистых оболочек зубов, пломбировочного материала или зубных протезов.

2. Продукт для ухода за полостью рта, содержащий хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту и N-ацетилцистеин.

3. Продукт для ухода за полостью рта по п. 2, где хлоргексидин находится в форме соли или комплекса.

4. Продукт для ухода за полостью рта по п. 2 или 3, содержащий ДНК натрия.

5. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 2-4, выбранный из группы, состоящей из: ополаскивателя для полости рта, пародонтального геля и зубной пасты.

6. Продукт для ухода за полостью рта по п. 5, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, и количество хлоргексидина находится в диапазоне от 0,01% до 0,30% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

7. Продукт для ухода за полостью рта по п. 5 или 6, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта и количество по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла находится в диапазоне от 0,1% до 0,5% по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

8. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 5-7, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта и количество аскорбиновой кислоты находится в диапазоне от 0,1% до 1,0% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

9. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 5-8, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта и количество N-ацетилцистеина находится в диапазоне от 0,01% до 1,0% по массе относительно общего объема ополаскивателя для полости рта.

10. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 5-9, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, содержащий от 0,01% до 0,30% по массе хлоргексидина, от 0,1% до 0,5% по массе по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла, от 0,1% до 1,0% по массе аскорбиновой кислоты, от 0,01% до 1,0% по массе N-ацетилцистеина, от 0,01% до 0,2% по массе ДНК натрия, от 0,05% до 1% по массе по меньшей мере одного сополимера поливинилпирролидона и винилацетата по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

11. Продукт для ухода за полостью рта по п. 5, где указанный продукт представляет собой пародонтальный гель, содержащий от 0,5% по массе до 1,0% по массе хлоргексидина по отношению к общему объему пародонтального геля.

12. Продукт для ухода за полостью рта по п. 5 или 11, где указанный продукт представляет собой пародонтальный гель и количество N-ацетилцистеина находится в диапазоне от 0,01% до 1,0% по массе по отношению к общему объему пародонтального геля.

13. Продукт для ухода за полостью рта по п. 5, где указанный продукт представляет собой зубную пасту, содержащую от 0,05% по массе до 0,2% по массе хлоргексидина по отношению к общему объему зубной пасты.

14. Продукт для ухода за полостью рта по п. 5 или 13, где указанный продукт представляет собой зубную пасту и количество N-ацетилцистеина находится в диапазоне от 0,01% до 1,0% по массе по отношению к общему объему зубной пасты.

15. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 2-14 для применения в лечении по меньшей мере одной патологии, выбранной из группы, состоящей из: гингивита, бактериального зубного налета и пародонтита.

16. N-ацетилцистеин для применения по п. 1, где указанное лечение хлоргексидином осуществляют с помощью продукта для ухода за полостью рта по любому из п. 2-15.

**ИЗМЕНЕННАЯ ПО ст.34 РСТ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,  
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ К РАССМОТРЕНИЮ**

1. Продукт для ухода за полостью рта, содержащий хлоргексидин, по меньшей мере одну метабисульфитную соль щелочного или щелочноземельного металла, аскорбиновую кислоту, и N-ацетилцистеин.

2. Продукт для ухода за полостью рта по п.1, в котором хлоргексидин находится в форме соли или комплекса.

3. Продукт для ухода за полостью рта по п.1 или п.2, содержащий ДНК натрия.

4. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 1 - 3, выбранный из группы, состоящей из: ополаскивателя для полости рта, пародонтального геля и зубной пасты.

5. Продукт для ухода за полостью рта по п.4, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, и количество хлоргексидина находится в диапазоне от 0,01% до 0,30% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

6. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп.4 или 5, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, и количество по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла находится в диапазоне от 0,1% до 0,5% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

7. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп.4-6, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, и количество аскорбиновой кислоты находится в диапазоне от 0,1% до 1,0% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

8. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп.4 - 7, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, и количество N-ацетилцистеина находится в диапазоне от 0,01% до 1,0% по массе по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

9. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп.4 - 8, где указанный продукт представляет собой ополаскиватель для полости рта, содержащий от 0,01% до 0,30% по массе хлоргексидина, от 0,1% до 0,5% по массе по меньшей мере одной метабисульфитной соли щелочного или щелочноземельного металла, от 0,1% до 1,0% по массе аскорбиновой кислоты, от 0,01% до 1,0% по массе N-ацетилцистеина, от 0,01% до 0,2% по массе ДНК натрия, от 0,05% до 1% по массе по меньшей мере одного сополимера

поливинилпирролидона-винилацетата, по отношению к общему объему ополаскивателя для полости рта.

10. Продукт для ухода за полостью рта по п.4, где указанный продукт представляет собой пародонтальный гель, содержащий от 0,5% до 1,0% по массе хлоргексидина по отношению к общему объему пародонтального геля.

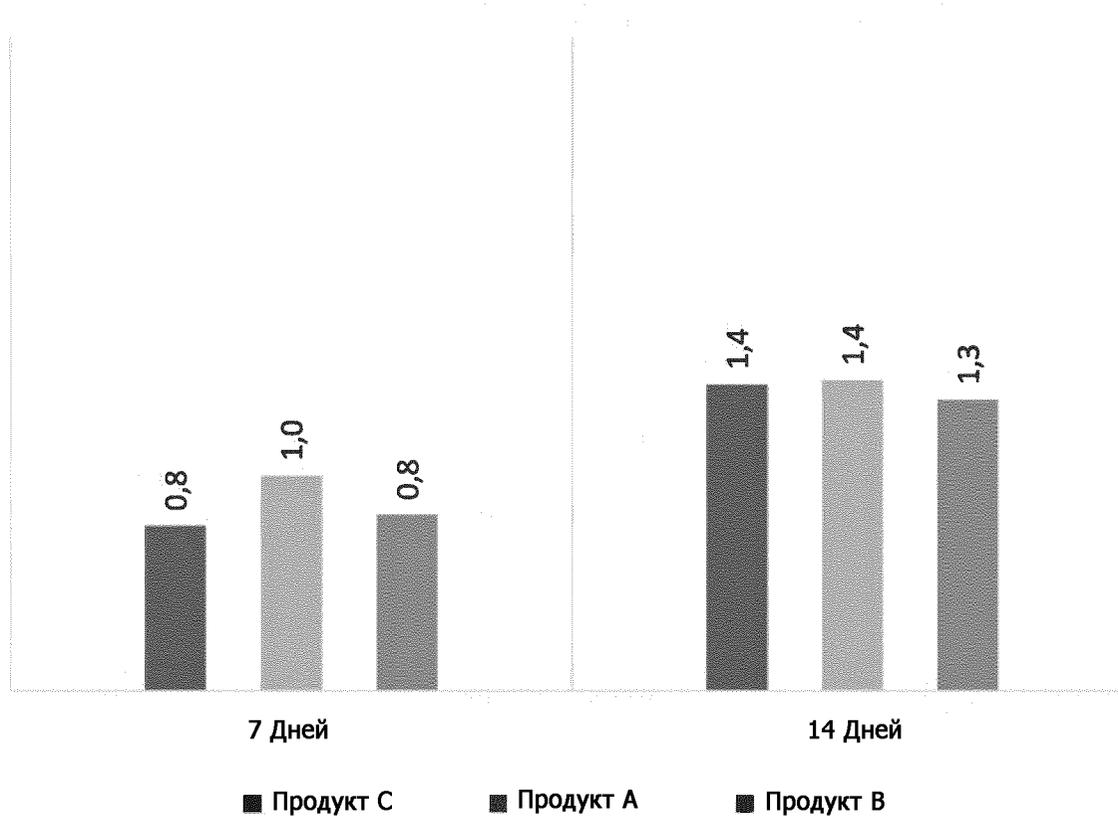
11. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп.4 или 10, где указанный продукт представляет собой пародонтальный гель, и количество N-ацетилцистеина находится в диапазоне от 0,01% до 1,0% по массе по отношению к общему объему пародонтального геля.

12. Продукт для ухода за полостью рта по п.4, где указанный продукт представляет собой зубную пасту, содержащую от 0,05% до 0,2% по массе хлоргексидина по отношению к общему объему зубной пасты.

13. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп.4 или 12, где указанный продукт представляет собой зубную пасту, и количество N-ацетилцистеина находится в диапазоне от 0,01% до 1,0% по массе по отношению к общему объему зубной пасты.

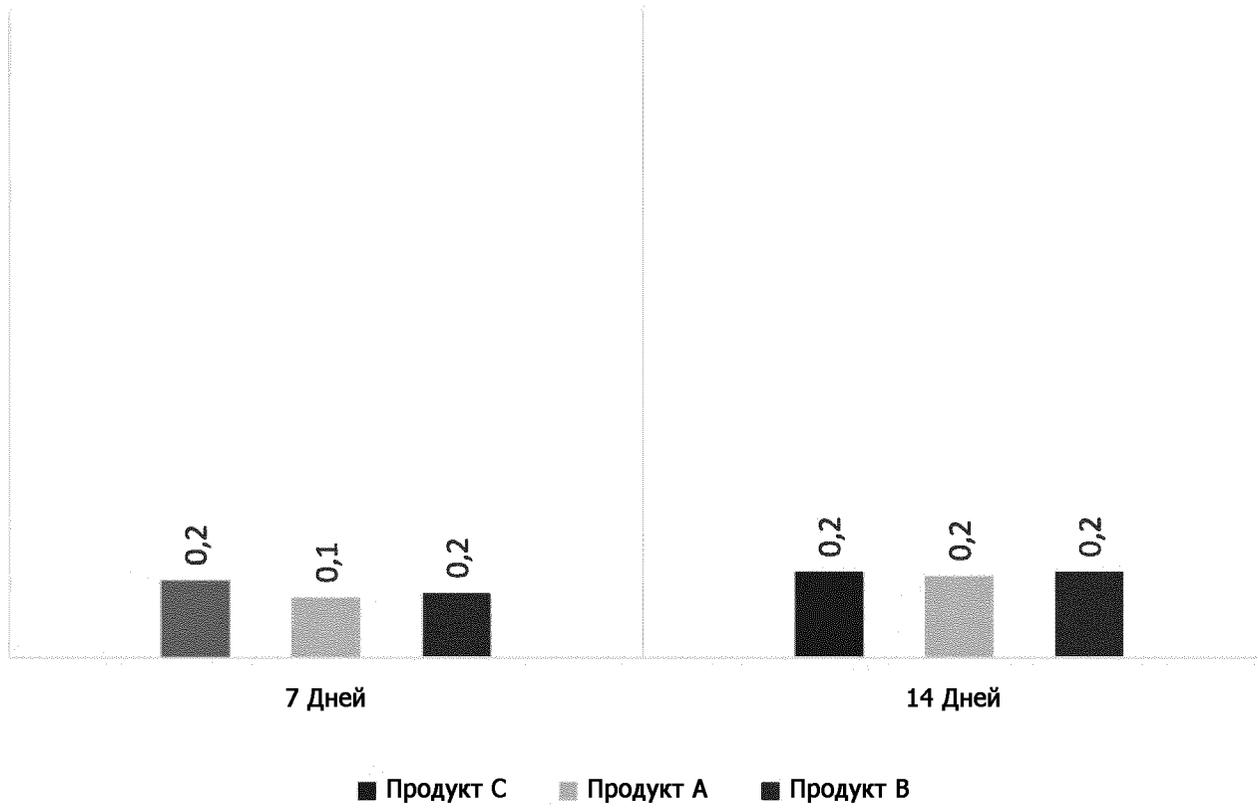
14. Продукт для ухода за полостью рта по любому из пп. 1-13 для применения в способе лечения по меньшей мере одной патологии, выбранной из группы, состоящей из: гингивита, бактериального зубного налета и пародонтита.

### Пример 1 – Индекс зубного налета (PI)



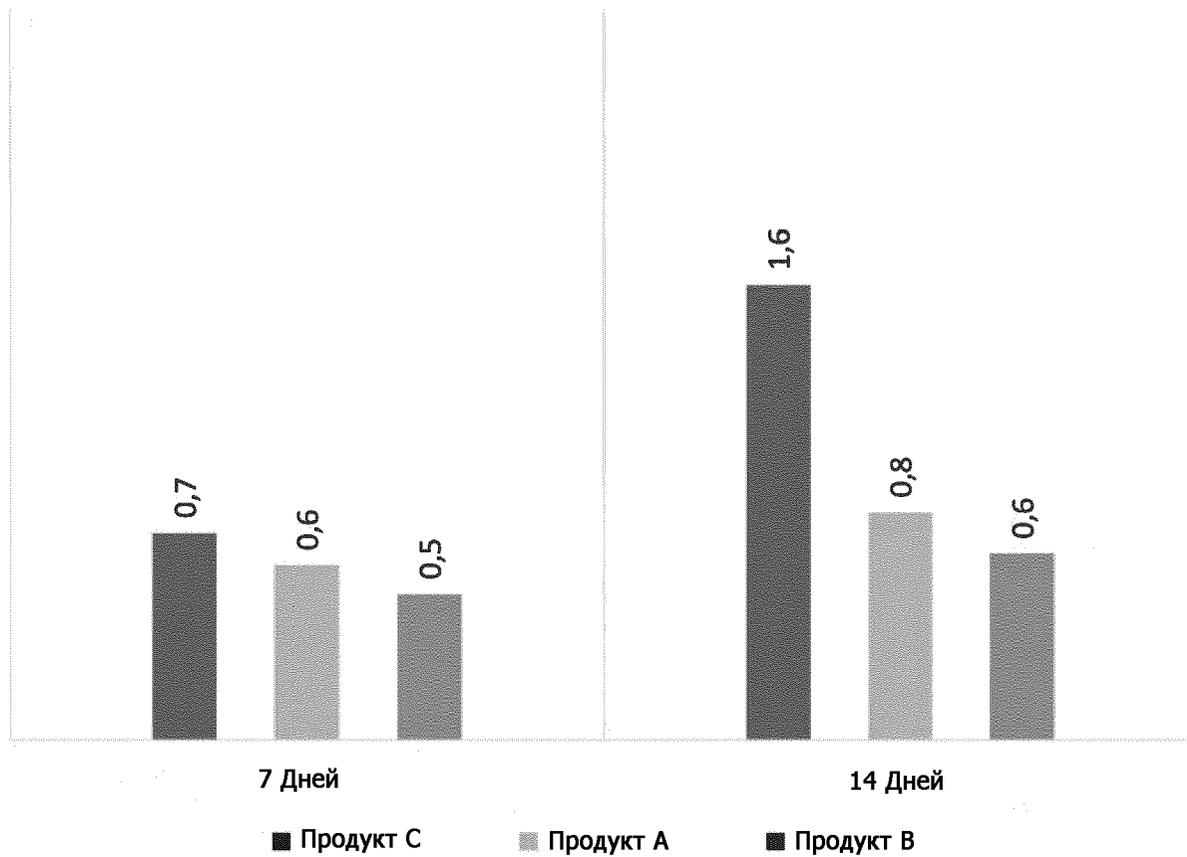
ФИГ. 1

### Пример 1 – Гингивальный индекс (GI)



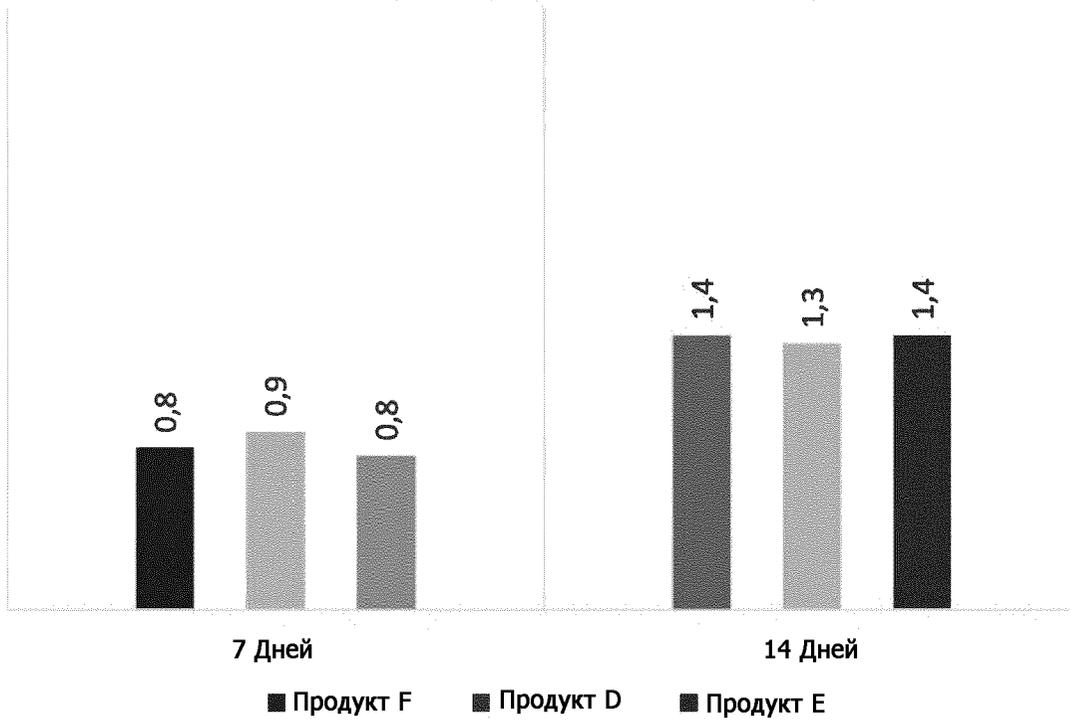
ФИГ. 2

### Пример 1 – Индекс окраски (SI)



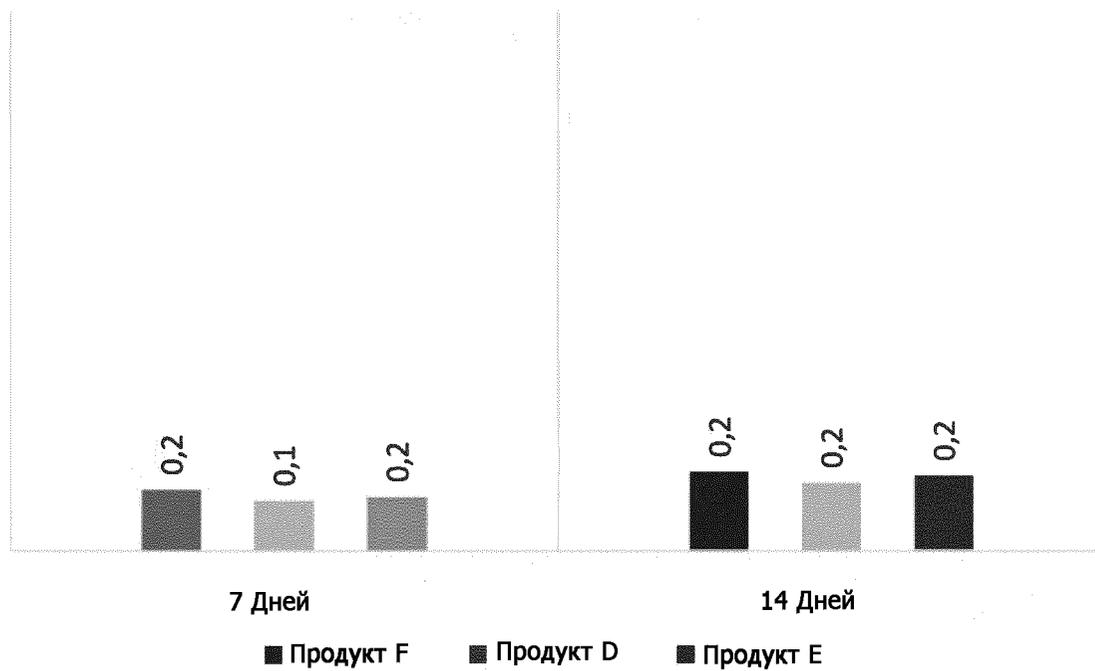
ФИГ. 3

### Пример 2 – Индекс зубного налета (PI)



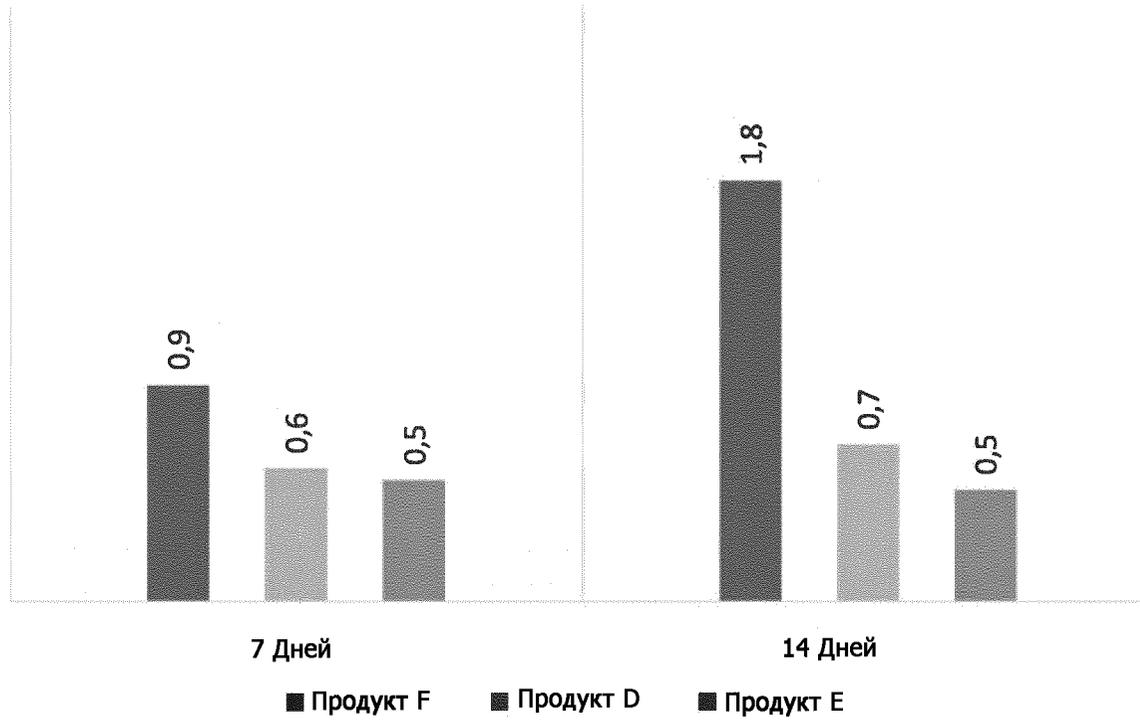
ФИГ. 4

### Пример 2 – Гингивальный индекс (GI)



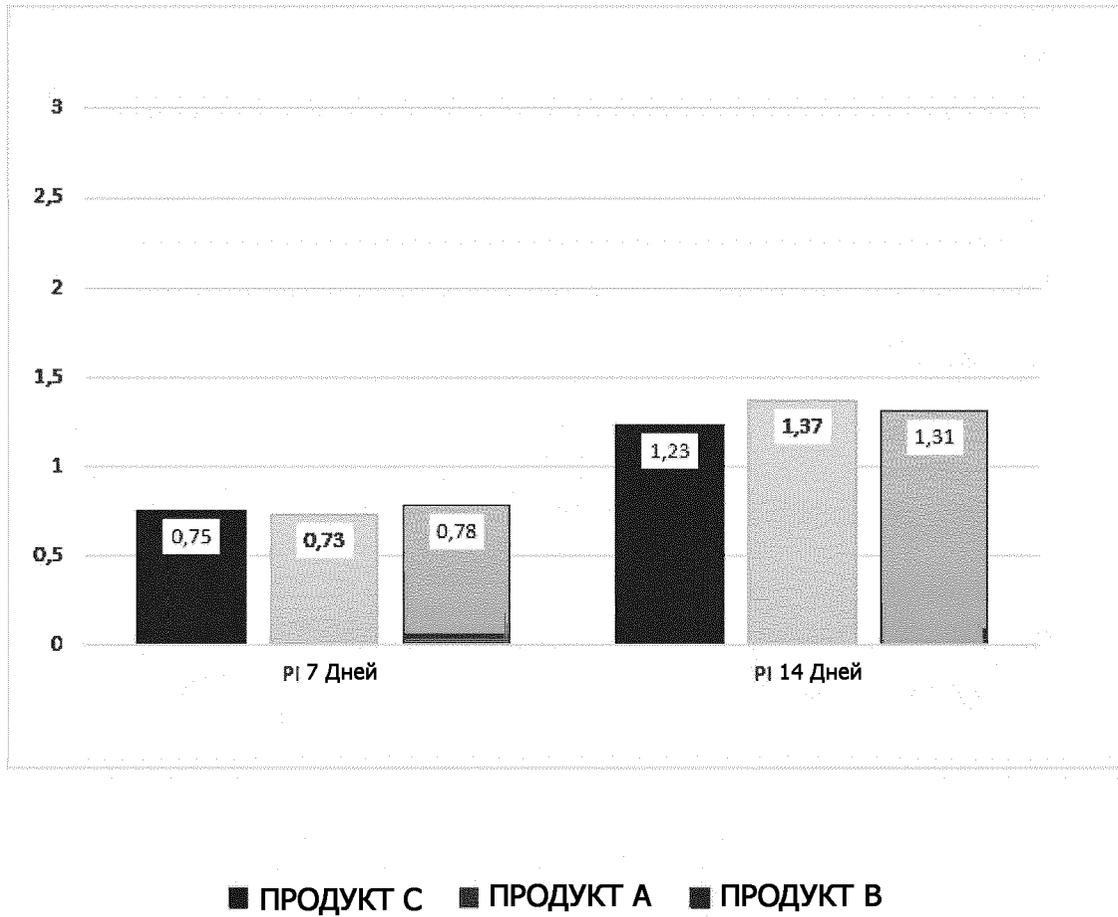
ФИГ. 5

### Пример 2 – Индекс окраски (SI)



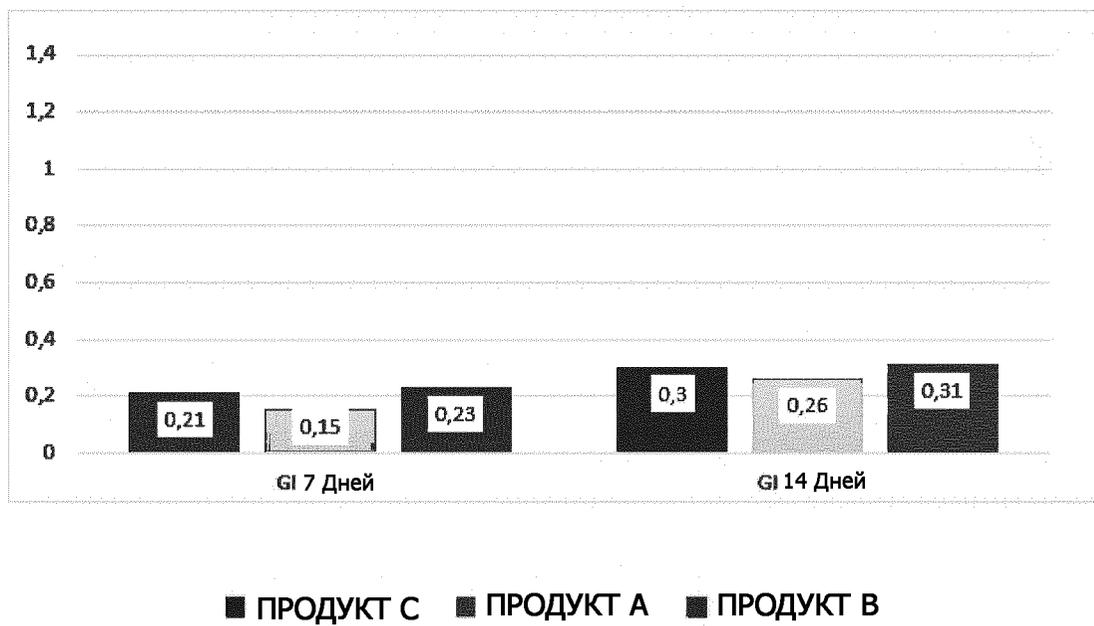
ФИГ. 6

### Пример 3 – Индекс зубного налета (PI)



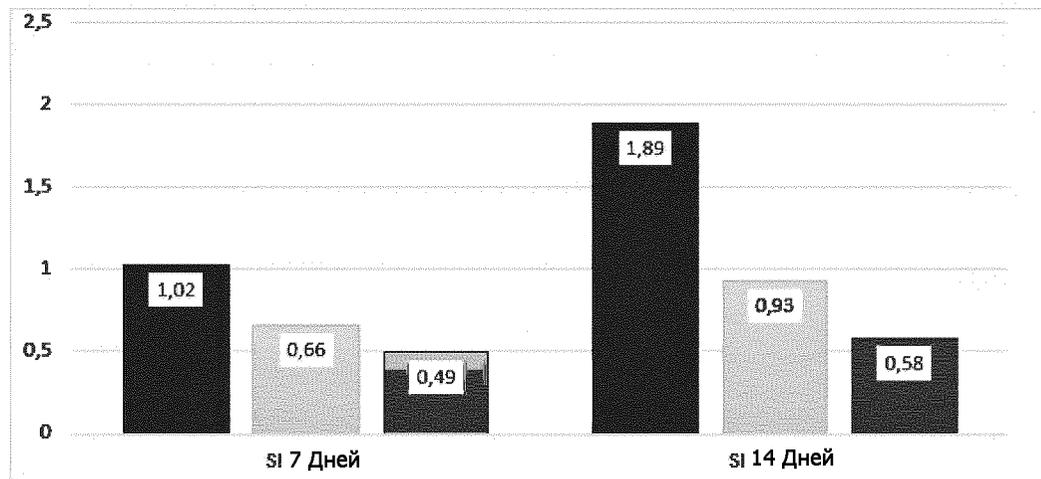
ФИГ. 7

### Пример 3 – Гингивальный индекс (GI)



ФИГ. 8

## Пример 3 – Индекс окраски (SI)



■ ПРОДУКТ С ■ ПРОДУКТ А ■ ПРОДУКТ В

ФИГ. 9