

Cercetări marine	I.R.C.M.	Nr.20/21	345 - 351	1987-88
------------------	----------	----------	-----------	---------

EAU DE BOUCHE MÉDICINALE CRÉÉE À BASE D'EXTRAIT AQUEUX DE PETITS POISSONS MARINS

Natalia ROSOIU

Institut Roumain de Recherches Marines - Constanța

ABSTRACT:

The medicinal mouth water is made up by an aqueous extract of small marine fish - Odontogadus merlangus euxinus, Alosa tanaica nordmanni, Engraulis encrassicolus ponticus and Sprattus sprattus sprattus containing 2% active matter, including a mixture of free aminoacids like cystine, cysteine, lyzine, hystidine, arginine, serine, aspartic acid, glyccol, glutamic acid, alanine, proline, aminobutyric acid, tyrosine, valine, phenylalanine, leucine, eventually oligopeptides, sugars like hexoses, pentoses, methylpentoses, eventually glycogen, microelements like Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu and Zn; ZnCl₂, mint oil, nipagin and nipasol. It is a clear solution, with pleasant aromatic smell, yellowish, with antihyaluronidasie activity of minimum 50 IU/ml, sterile, nontoxic. It has antiinflammatory, hemostatic, bacteriostatic, biostimulating, trophic, dermorestitutive and tissue nutritive effects.

KEY WORDS: original Romanian medicinal mouth water made up by an aqueous extract of small marine fish; marine biological active substances

On connaît plusieurs dentifrices et eaux de bouche qui ont dans leur composition des substances actives, telles que l'éther acide du polyglycol phosphorique, l'hyaluronidase ou bien un certain aminoacide, choisi parmi la tyrosine, la cystine, la méthionine, le triptophane, la phénylalanine, l'histidine, l'arginine ou la lysine, ayant un rôle important contre les inflammations de la gencive ou de la muqueuse bucale.

De même, il y a des produits cosmétiques ou pharmaceutiques qui contiennent des enzymes obtenus par l'extraction des tissus animaux, importants contre les inflammations, pour le traitement des eczémas ou comme agents de régénération de la derme.

Les produits connus présentent le désavantage d'un effet thérapeutique limité (Brevet Grande Bretagne no. 1126018, Brevet RFA no. 1947896).

Le but du présent travail est l'obtention d'un produit à effets thérapeutiques multiples.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le problème à résoudre pour nos travaux a été celui d'établir une association optimale des ingrédients facilement accessibles, ainsi que des étapes et conditions de travail nécessaires en vue d'obtenir un produit correspondant au but proposé.

Le procédé d'obtention de l'eau de bouche médicinale consiste de l'extraction double, à l'eau, d'un mélange de petits poissons marins - appartenant aux espèces Odontogadus merlangus euxinus, Alosa tanaica nordmanni, Engraulis encrassicolus ponticus et Sprattus sprattus sprattus, dans leur proportion normale dans les captures - avec 0,5 % phénol en rapport de 3...5:1 l/g, à la température de la chambre; l'extrait ainsi obtenu est déprotéinisé à l'aide de l'alcool éthylique jusqu'à la concentration finale de 50 % et dégraissé par essence d'extraction; on ajoute à l'extrait filtré et clair $ZnCl_2$, nipagine, nipasol et huile de menthe. Ensuite on fait le filtrage aseptique de la solution, sur filtre Seltz à plaques filtrantes. Ce filtrage aseptique vise l'obtention d'une solution stérile, dépourvue d'impuretés mécaniques et de germes. Le produit obtenu a un effet antiinflammatoire,

hémostatique, biostimulateur, trophique, dermorestitutif et tissulaire nutritif (Brevet RSR no. 92641). On peut l'utiliser à la prophylaxie et à la thérapie des parodontopathies, des gingivites, des stomatites, des abcès, des aphtes et du herpès.

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

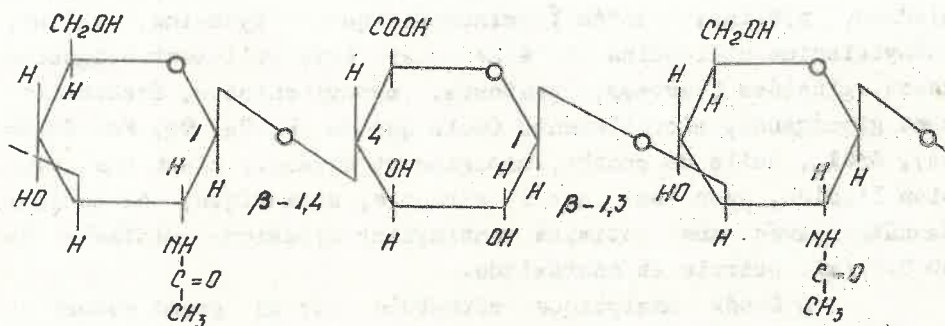
L'eau de bouche médicinale est formée d'un extrait aqueux de petits poissons marins (les espèces mentionnées ci-dessus), avec un taux de 2 % substance active, constitué d'un mélange d'acides aminés du type cystine, cystéine, lysine, histidine, arginine, serine, acide aspartique, glycochol, acide glutamique, alanine, proline, acide γ aminobutyrique, tyrosine, valine, phénylalanine et leucine en état libre, éventuellement oligoéléments, glucides (hexoses, pentoses, méthylpentoses, éventuellement glycogène), microéléments (tels que Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu et Zn), $ZnCl_2$, huile de menthe, nipagine et nipasol; c'est une solution limpide, avec une odeur agréable, aromatique, de couleur jaunâtre, avec une activité antihyaluronidase minimale de 50 U.I./ml, stérile et nontoxique.

L'étude analytique effectuée sur un grand nombre de produits à activité antihyaluronidase obtenus des espèces Loligo pealei, Euphausia superba dana, Alosa tanaica nordmanni, Odontogadus merlangus euxinus, Engraulis encrassicolus ponticus et Sprattus sprattus sprattus (ROSOU et al., 1982, 1983; ROSOU, 1985 a) prouve qu'ils n'ont pas une nature mucopolysaccharidique (ils ne donnent pas la réaction métachromatique avec le bleu de toluidine).

Bien que ces produits manifestent une considérable activité antihyaluronidase et anti-inflammatoire, ils ne contiennent que des quantités extrêmement petites de chondroïtine-sulfate (0,001, ... 0,002 %).

Le terme "antihyaluronidase" est utilisé pour désigner l'action inhibitrice sur l'activité enzymatique de dépolymérisation du mucopolysaccharide nommé acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est distribué dans la substance fondamentale du tissu conjonctif, dans l'humour vitreux, dans le liquide synovial,

ainsi qu'en d'autres liquides biologiques; il a le rôle de liant tissulaire, agissant comme un "ciment" intercellulaire. Dans le cas de certains processus inflammatoires dans l'organisme, l'acide hyaluronique est intensément dépolymérisé par l'hyaluronidase. L'acide hyaluronique (formule 1) est une substance à grande masse moléculaire, formée d'acide D-glucuronique et N-acétylglucosamine lié dans la position β -1,3; cette unité disaccharidique répétitive (nommée acide hyalobiuronique) est liée dans la position β -1,4 d'une autre unité, constituée d'acide glucuronique et N-acétylglucosamine.



N-acétylglucosamine

Acide D-glucuronique N-acétylglucosamine

Acide hyalobiuronique
(unité répétitive)

Sous l'action de l'hyaluronidase, l'acide hyaluronique libère les groupements réducteurs de la partie N-acétylglucosaminique, l'enzyme étant une glucosaminidase (DORFMAN, 1955). L'effet antiinflammatoire consiste dans l'inhibition de l'enzyme qui devient "inapte" pour la dépolymérisation de l'acide hyaluronique.

MATHEWS *et al.* (1955) (in GACESA *et al.*, 1979) trouvent que l'héparine, le chondroïtine-sulfate, l'acide hyaluronique, le glycogène et l'amidon sont des inhibiteurs de l'hyaluronidase, et GACESA *et al.* (1979) démontrent que le glucuronate de sodium, partie composante de l'acide hyaluronique, manifeste une inhibition compétitive par rapport au substrat.

Comme nous l'avons montré plus haut, notre produit

contient glycogène et hexoses libres (glucuronat) mélangés à d'autres composants chimiques: aminoacides libres, oligopeptides, microéléments, etc. A côté d'une action d'inhibition directe de l'hyaluronidase par un mécanisme d'inhibition compétitive, par rapport au substrat, et d'inhibition par produits de réaction (mécanisme feed-back), il est possible de produire "in vivo" la biosynthèse de l'acide hyaluronique de ses parties composantes qui se trouvent dans la solution, fait qui explique également le puissant effet antiinflammatoire.

L'effet antiinflammatoire consiste, d'une part, de l'inhibition de l'enzyme qui devient "inapte" de dépolymériser l'acide hyaluronique. D'autre part, sous l'action de l'hyaluronidase en tant qu'initiateur, en certaines conditions de relation enzyme - substrat, la réaction se produit aussi en sens inverse (on sait bien que la plupart des réactions enzymatiques sont réversibles). De cette façon, en présence de l'enzyme et d'un ensemble de composants chimiques spécifiques, tels que: aminoacides libres, saccharides (glycogène, hexoses), microéléments, etc., il est possible de se produire "in vivo" la synthèse de l'acide hyaluronique de ses parties composantes. De même, les deux phénomènes, c'est-à-dire l'inhibition de l'enzyme - qui a comme effet d'annuler l'action de dépolymérisation de l'acide hyaluronique - et aussi, sous l'action du même enzyme, la synthèse de l'acide hyaluronique de ses parties composantes dans un milieu formé d'un ensemble de composants chimiques spécifiques, y compris des cations avec un rôle très important, ont une convergence sinergique vers un point final commun, l'effet antiinflammatoire et restructurant-tissulaire, initiant aussi d'autres processus enzymatiques de restructuration (par exemple, cartilagineux) (ROSOU, 1985 b; ROSOU et al., 1987).

L'eau de bouche médicinale ainsi obtenue a un effet antiinflammatoire, hémostatique, biostimulateur, trophique, dermo-restructurant et tissulaire nutritif. On peut l'utiliser dans la prophylaxie et la thérapie des parodontopathies, gingivites, stomatites, abcès, aphtes et herpès.

CONCLUSIONS

En base d'un extrait aqueux obtenu à partir des espèces de petits poissons marins Odontogadus merlangus euxinus, Alosa tanaica nordmanni, Engraulis encrassicolus ponticus et Sprattus sprattus sprattus, avec un taux de 2 % substance active, formé d'un mélange d'acides aminés du type cystine, cystéine, lysine, histidine, arginine, sérine, acide aspartique, glycérol, acide glutamique, alanine, proline, acide γ aminobutyrique, tyrosine, valine, phénylalanine, leucine, sous forme libre, et éventuellement oligopeptides, sucres du type hexoses, pentoses, méthylpentoses, éventuellement glycogène, microéléments tels que Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu et Zn associés à $ZnCl_2$, huile de menthe, nipagine et nipasol - on a créé une eau de bouche médicamenteuse qui se présente sous forme de solution limpide, avec une odeur agréable, aromatique, de couleur jaunâtre, ayant une activité antihyaluronidase minimale de 50 U.I./ml, stérile et non toxique.

Le produit obtenu de l'extrait aqueux de petits poissons marins a un effet anti-inflammatoire, hémostatique, bactériostatique, biostimulateur, trophique, dermo-régénérant et tissulaire nutritif.

On peut l'utiliser également à la prophylaxie et à la thérapie des parodontopathies, gingivites, stomatites, abcès, aphtes, herpès.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Brevet de invention, Anglia, no. 1126018.
2. Brevet de invention, RFG, Offen, no. 1947896.
3. Brevet de invention, RSR, nr. 92641.
4. DORFMANN A., 1955 - Mucopolysaccharides. Methods in Enzymology. Eds. S.P. COLOWICK and N.O. KAPLAN, Academic Press Inc., New York, 1: 166.
5. GACESA P., DODGSON K.S., OLAVSEN A.N., 1979 - Functional arginine residues in bovine testicular hyaluronidase. Biochem. Soc. Trans., 7, 5: 1058.

6. ROSOIU N., SERBAN M., FARSIROTU STOICA S., PANAIT M., 1982 - Antihyaluronidases from marine organisms. Rev.Roum. Biochim., 19, 3: 229.
7. ROSOIU N., SERBAN M., PANAIT M., STOICA S., 1983 - Characterization of antihyaluronidasic activity from marine organisms. Cercetări marine, IRCM Constanța, 16: 235.
8. ROSOIU N., 1985 a - Antihyaluronidases obtenues de quelques espèces d'organismes marins. Rapp.Comm.int.Mer Médit., 29, 6: 19.
9. ROSOIU N., 1985 b - Studies in the use of marine biological resources for pharmaceutical purposes. Cercetări marine, IRCM Constanța, 18: 253.
10. ROSOIU N., COJOCARU C., TAMAS V., STOICA S., 1987 - Researches on the correlation between the chemical composition and the prevalent antihyaluronidasic activity of ALFLUTOP^R, an Romanian original drug from marine organisms. St. cercet.Biochim., 30, 2: 152.