(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 915801 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 915801

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 33/16
A61K 7/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.12.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.12.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.06.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.12.1990 US 625563

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Colgate-Palmolive Company,** 300 Park Avenue, New York, NY 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Grodberg, Marcus G.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Koostumus ja menetelmä fluoroosin estämiseksi
Komposition och förfarande för att förhindra fluoros

Koostumus ja menetelmä fluoroosin estämiseksi - En komposition och en metod att förhindra fluorosis

Tämä keksintö koskee fluorioosivapaata nieltävää, fluoridi-ionia sisältävää koostumusta, joka on hyödyllinen ruokavalion täydennyksenä käytettäväksi yksin tai maidon, vauvan vitamiinijuoman tai muiden juomien tai elintarvikkeiden lisäaineena kaiken ikäisille käyttäjille, erityisesti imeväisikäisille ja pienille lapsille.

US patenteissa n:ot 4 859 467 ja 4 861 590 paljastetaan fluoridi-ionia sisältäviä koostumuksia, jotka aikaasaavat hitaasti vapautuvan yhdistelmän fluoridi-ionin vapautumisesta johtuvan mahan ja suolen vaivojen välttämiseksi. Näissä patenteissa paljastetaan monofluorifosfaatin (MFP) käyttö lisäten tai lisäämättä natriumfluoridia (NaF) ja kalsiumin yhteydessä. Nämä hitaasti vapautuvat kokoonpanot on suunniteltu erityisesti aikuiskäyttöön luustonhaurastumistaudin hoitoon.

Natriumfluoridia olevien päivittäisten ruokavalion täydennysten on havaittu olevan tehokkaita estämään hammasmätää, mutta ne ovat aiheuttaneet kosmeettisesti epäilyttävää fluoroosia (täplittymistä) yläetuhampaiden etupuolelle, kuten on esitetty artikkelissa "Effects of Fluoride Supplementation from Birth on Human Decidous and Permanent Teeth", Aasenden, Roland Peebles, TC, Arch Oral Biol. 19, 1974. Tämän seurauksena yhteisöt The American Dental Association ja the American Academy of Pediatrics suosittelivat viidenkymmenen prosentin pienennystä alle kaksivuotiaille lapsille tarkoitettuun päivittäiseen annokseen. Tuolloin vakiintuneeksi uudeksi annokseksi tuli 0,25 mg fluoridi-ionia (0,55 mg:sta natriumfluoridia). Tästä johtuen annos/ikäohjelma on tarkemmin yhteydessä kehon painonmuutoksiin imeväisyys- ja lapsuusiän aikana. Kts. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Fluoride supplementation, "Revised Dosage Schedule", Pediatrics 63, 1979.

Fluoridiannostuksen määrästä esiintyy kuitenkin yhä huolta, koska eläinkokeet ovat osoittaneet, että veren "huippu"-fluoriditasot, jotka ovat terapeuttisen alueen yläpuolella, voivat aiheuttaa fluoroosia. Tämän vuoksi, jotta vältettäisiin huipputasot, on toivottavaa muuttaa tavanomainen kerran päivässä tapahtuva annostus jaetuiksi annoksiksi, kuten tapahtuu luonnostaan fluoratun juomaveden yhteydessä. Vaihtoehtoisesti hitaasti vapautuvan koostumuksen käyttö kerran päivässä on sopivampi tapa antaa ko. lääkettä, kuten on esitetty US patenteissa n:ot 4 859 467 ja 4 861 590. Kuitenkin viimemainitut viittaavat koostumuksiin, jotka soveltuvat erityisesti aikuisille käytettäväksi parantuvan luuston haurastumistaudin yhteydessä eivätkä ole spesifisiä natriumnomofluorifosfaatin ja natriumfluoridin seoksen suhteen, jotka aikaansaavat fluoroosittomuusedun niitä nieltäessä.

Tämän keksinnön fluoroositon koostumus eroaa selvästi einieltävistä oraalisista hoitokoostumuksista, jotka sisältävät natriumfluoridin ja natriumnomofluorifosfaatin kaksoisfluoridilähteitä, jollaisia on kuvattu US patenteissa n:ot 4 152 419, 4 425 324 ja 4 528 181 samoin kuin englantilaisessa patentissa n:o 1 435 624.

Tämän keksinnön mukaisesti on havaittu, että imeväisikäisille ja lapsille farmaseuttisesti hyväksyttävän fluoridin, kuten natriumfluoridin (NaF)ja monofluorifosfaatin, kuten natriummonofluorifosfaatin (MFP) yhdistelmä saa aikaan nieltävän koostumuksen fluoroosittomaan reikiintymistä ehkäisevään hoitoon, joka on ainutlaatuisesti yhteensopiva ruokavaliotuotteiden ja erityisesti kalsiumia sisältävien elintarvikkeiden, kuten maidon kanssa. Natriummonofluorifosfaatin tiedetään hajoavan aineenvaihaihdunnassa hitaasti suolistoentsyymin, alkaalisen fosfataasin vaikutuksesta, joka konvertoi monofluorifosfaatin vapaaksi fluoridi-ioniksi, joka vuorostaan absorboituu verenkiertoon. (Kts. Ericssonin artikkeli "Monofluorohosphate Physiology: General Considerations", Caries Research 17, 1983, Supplement 1). Aikaansaamalla korkeintaan n. 50% ja edullisesti korkeintaan n. 25% kokonaisfluoridista natriumfluoridina fluoridi-ioneja on välittömästi käytettävis-

sä absorptioon mahalaukusta, mikä johtaa seerumitasoihin, jotka ovat likipitäen niitä, joita saadaan fluoratusta juomavedestä. Tätä ylläpidetään sitten fluoridi-ionin hitaalla vapauttamisella monofluorifosfaatista suolistossa pitkän ajanjakson, kuten noin 8 tunnin ajan.

Vaikka monofluorifosfaatin entsymaattinen konversio fluoridiksi ei normaalisti ole 100%, on havaittu, että natriumfluoridin antaminen nostaa alkaalisen fosfataasin tasoja suolistossa, mikä parantaa fluoridin muodostusta monofluorifosfaatista.

Vaikka tiedetään, että natriumfluoridin antaminen ei sovi yhteen kalsiumia sisältävien elintarvikkeiden, kuten maidon kanssa, koska tuloksena olevan kalsiumfluoridireaktiotuotteen absorboituminen on melko rajoitettua (kts Spakin, Ekstrandin ja Zylbersteinin artikkeli "Bioavailability of Fluoride added to Baby Formula and Milk", Caries Research 16, 1982), tämä ongelma voitetaan käyttämällä monofluorifosfaattia, joka muodostaa liukoista kalsiummonofluorifosfaattia. Niinikään ruokavalion hivenmineraalien, kuten magnesiumin ja sinkin aiheuttama häiriö vältetään myös käyttämällä monofluorifosfaattia.

Vaikka tämä keksintö on sovellettavissa alkalimetalli-, ammonium- ja amiinikatioineihin, selvästi edullisin on natriumsuola. Natriumfluoridissa, jossa fluoridi-ioni on välittömästi sellaisenaan käytettävissä, käytettävissä oleva fluoridi muodostaa 45 painoprosenttia läsnä olevan natirumfluoridin määrästä; natriummonofluorifosfaatissa (MFP) potentiaalinen käytettävissä oleva fluoridi muodostaa 13% yhdisteen painosta. Näin ollen natriumfluoridista saatava fluoridi-ionin määrä on noin kolme ja puoli kertaa se potentiaalinen määrä, joka saadaan yhtä suuresta painomäärästä monofluorifosfaattia; tämän vuoksi monofluorifosfaatin ja NaF:n välisellä painosuhteella 3,5:1 noin 50% koko fluoridi-ionista saadaan NaF:sta ja 50% monofluorifosfaatista. MFP/NaF-painosuhteella 7:1 yksi kolmasosa fluoridista saadaan NaF:sta ja kaksi kolmasosaa MFP:sta. Yhä edelleen MFP:n ja NaF:n välisellä painosuhteella n. 10,5:1 25% fluoridi-ionista saadaan NaF:sta ja 75% MFP:sta.

Yleensä on toivottavaa pitää monofluorifosfaatin ja natriumfluoridin välinen suhde sellaisena, että aikaansaadaan n. 5-50% koko fluoridi-ionista natriumfluoridista ja n. 50-95% koko fluoridi-ionista MFP:sta; edullisesti 10-40% fluoridi-ionista natriumfluoridista ja 60-80% MFP:sta; edullisemmin 15-35% fluoridi-ionista natriumfluoridista ja 65-85% MFP:sta ja kaikkein edullisimmin 20-30% fluoridi-ionista natriumfluoridista ja 70-80% MFP:sta. Viimemainitulla alueella 25% fluoridi-ionista natriumfluoridista ja 75% MFP:sta on tyypillisesti erinomainen suhde.

Toisin kuin pelkkä natriumfluoridi monofluorifosfaatin (esim. natrium- MFP:n) ja natriumfluoridin yhdistelmät ovat yhteensopivia farmaseuttisten vitamiini-mineraalikoostumusten kanssa, joita käytetään ruokavalion täydennyksissä ennen synnytystä ja sen jälkeen.

Nieltävät tipat, edullisesti vesipitoiset, joita lisätään maitoon, vauvan vitamiinijuomiin ja vastaaviin juomiin, muodostavat ihanteellisen välineen halutun annoksen aikaansamiseen vauvoille ja aina teini-ikäisille asti samalla kun ne auttavat estämään fluoroosia. On sopivaa valmistaa tällaiset koostumukset niin, että ne aikaansaavat n. 0,05-0,38 mg kokonaisfluoridi-ionia tippaa kohti, jolloin muutamalla tipalla voidaan aikaansaada n. 0,25 mg:sta fluoridia, joka on suositeltava kokonisannos vauvoille, 1,0 mg:an, joka on suositeltava annos kolmen vuoden iästä teini-ikään asti.

Seuraava taulukko I kuvaa tässä hyödyllisiä NaF:n ja MFP:n suhteita (ja niistä saatavien fluoridi-ionien suhdetta):

Taulukko I

Painosuhde MFP/NaF	MFP:sta ja NaF:sta saadun F:n suhde
1,52/0,11	4,0
1,44/0,13	3,2
1,33/0,15	2,6
1,71/0,55	9,0
3,5/1,0	1,0

Esimerkki 1

Valmistetaan vesipitoinen koostumus yhdistämällä 800 mg MFP ja 70 mg natriumfluoridia liuotettuna riittävään määrään vettä, jotta saadaan 100 ml liuosta. Tämä liuos sisältää 1,36 mg F^-/ml (1,04 mg MFP:sta ja 0,32 NaF:sta). Laskien, että ml sisältää 18 tippaa, koostumus sisältää 0,076 mg F^-/tippa.

Noin 0,25 mg:n päivittäisannoksen antamiseksi vauvalle vaatisi noin kolme tippaa tiputuslaitteesta, joka on kalibroitu arvoon 18 tippaa/ml. Käyttäen tiputuslaitetta, joka on kalibroitu arvoon 21 tippaa/ml, vauvalle annettaisiin neljä tippaa. Vanhemmille, iältään 2-3 vuoden välillä oleville lapsille annos kaksinkertaistettaisiin (ts. 6 tai 8 tippaa päivässä) ja yli kolmen vuoden ikäisille annos kaksinkertaistettaisiin jälleen.

Esimerkki 2

100 ml:an sopivaa vesipitoista vauvojen vitamiinikokoonpanoa, joka sisältää vitamiineja A, C, D, E, B_1, B_2, B_6, B_{12} ja niasiinia, lisätään 800 mg MFP ja 80 mg natirumfluoridia. Tämä fluoridilisällä varustettu vitaamiinivalmiste antaa n. 0,075 mg/tippa fluoridi-ionia (F^-) 18 tipan/ml tiputuslaitteesta.

Esimerkki 3

6,15 g natriummonofluorifosfaattia ja 0,444 g natriumfluoridia liuotetaan 50 ml:an vettä ja tämä liuos lisätään 350 ml:an kaupallista vitamiinikokoonapanoa, johon on yhdistetty A-, C- ja D-vitamiineja. Saatu liuos sisältää yhteensä 2,5 mg/ml käytettävissä olevaa fluoridi-ionia. Käyttäen tiputuslaitetta, joka on suunniteltu antamaan 20 tippaa/ml, kaksi tippaa antaa 0,25 mg fluoridi-ionia (suositeltu kokonaispäiväannos vauvoille) alhaisilla huippufluoriditasoilla fluoroosin minimoimiseksi.

Mitä tulee erityisesti natriumfluoridin ja natirummonofluorifosfaatin yhdistelmiin edellä esitetyt fluoridisuolan ja monofluorifosfaatin käyttöohjeet voidaan edelleen määritellä

kummankin painoprosentteina. Niinpä voidaan käyttää n. 1,5-25 painoprosenttia natriumfluoridia ja n. 75-98,5% natriummonofluorifosfaattia.

Kuten edellä esitettiin tämän keksinnön fluoridiyhdistelmiä voidaan käyttää monissa muodoissa. On esitetty valaisevia esimerkkejä nestemuodosta, joka sallii lääkkeen annostelun tippamuodossa.

Seuravassa kuvataan vitamiinitabletin valmistusta, joka on tarkoitettu iältään yli kolmevuotiaiden lasten käyttöön:

Seuraavat aineet sekoitetaan keskenään ja niistä puristetaan nieltävä tabletti:

0,44 mg natriumfluoridia
6,08 mg natriummonofluorifosfaattia
A-, C-, D-, E-, B-vitamiineja
mineraaleja, kalsiumkarbonaattia ja tabletin kantoaineita.

Edellä esitetty tabletti on kokoonpantu aikaansaamaan noin yhden milligramman fluoridi-ionia, mikä on sopiva määrä vanhempien lasten (yli kolmivuotiaiden), aikuisten ja odottavien naisten käyttöön.

Patenttivaatimukset

1. Nieltävä, fluoroositon, fluoridia sisältävä koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän fluoridisuolan ja monofluorifosfaatin seoksen, joka aikaansaa painosta laskettuna noin 5-50% fluoridi-ionia fluoridisuolasta ja n. 50-95% fluoridi-ionia monofluorifosfaatista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen nieltävä koostumus, t u n n e t t u siitä, että n. 10-40% fluoridi-ionista on peräisin fluoridisuolasta ja n. 60-90% on peräisin monofluorifosfaatista.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen nieltävä koostumus, t u n n e t t u siitä, että n. 20-30% fluoridi-ionista on peräisin fluoridisuolasta ja n. 70-80% on peräisin monofluorifosfaatista.

4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen nieltävä koostumus, t u n n e t t u siitä, että fluoridisuola on natrium- tai kaliumfluoridi ja monofluorifosfaatti on natrium- tai kaliumsuola.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen nieltävä koostumus, t u n n n e t t u siitä, että se sisältää vettä riittävän määrän fluoridisuolan ja monofluorifosfaatin liuottamiseksi.

6. Nieltävä, fluoroositon, fluoridi-ionia sisältävä ruokavalion täydennyskoostumus, t u n n e t t u siitä, että se koostuu vesiliuoksesta, joka sisältää noin 1,5-25 painoprosenttia natrium- tai kaliumfluoridia ja n. 75-98,5 painoprosenttia natrium- tai kaliummonofluorifosfaattia.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen nieltävä koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää mauste-, väri-, kanto-, side- ja säilytysainetta.

8. Menetelmä lasten hampaiden täplittymisen estämiseksi tai minimoimiseksi, jonka täplittymisen aiheuttaa fluoriisi, jota esiintyy nieltäessä terapeuttisia annoksia fluoridia reikiintymisen estämiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yksikköannos patenttivaatimusten 1-7 mukaista koostumusta lapselle.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksikköannoskoostumus sisältää n. 0,25-1 mg biokemiallisesti käytettävissä olevaa fluoridia.



Missing part

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
915801	A61K 33/16
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	GB 2195245 (A61K 9/22)	
	US 4861590 (A61K 9/22)	

☐ jatkuu kääntöpuolella

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
27.9.97	Kirsti Salo