

ELJÁRÁS ÉS KÉSZÍTMÉNY A FOG FEHÉRÍTÉSÉRE

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás a fog fehérítésére, oly módon, hogy a fogat szilícium-oxidot vagy -hidroxidot és kívánt esetben Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N és F közül választott egy vagy több elemet tartalmazó szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg fogfehérítő hatású mennyiségével hozzájuk érintkezésbe.

VI

ELJÁRÁS ÉS KÉSZÍTMÉNY A FOG FEHÉRÍTÉSÉRE

A találmány a fog fehérítésére, világosítására, az elszíneződések halványítására vagy eltávolítására alkalmas eljárásra vonatkozik, bizonyos biológiailag aktív üveg kompozíciók alkalmazásával.

A fog egy belső dentin rétegből és egy külső, kemény zománcrétegből áll, mely utóbbi a fog védőrétege. A fog zománcrétege eredendően opak fehér, vagy enyhén törtfehér színű. Ez a zománcréteg az, amely festődhet vagy elszíneződhet. A fog zománcrétege hidroxipatit ásványi kristályokból épül fel, amelyek kissé porózus felületet alkotnak. Valószínűleg a zománcrétegnek ez a pórusos természete az, ami lehetővé teszi, hogy a festőanyagok vagy színezőanyagok a zománcba behatoljanak és elszínezzék a fogat. Ezenkívül a fagon természettől fogva kialakul egy lepedéknek nevezett film is, amely nyálka-glikoproteinekből épül fel. A lepedéken is kialakulhat festődés. A leírásban fog vagy fogak alatt olyan anyagot értünk, amely apatitból, és a kialakult lepedékből áll.

Az ember számos olyan anyaggal találkozik vagy kerül érintkezésbe naponta, amely megfestheti a fogat, vagy csökkentheti a fog fehérségét. Közelebbről, az élelmiszerek, a do-



hánytermékek és a folyadékok, például tea és kávé azok, amelyek fogyasztása megfestheti a fogat. Ezek a festő- vagy elszínezőanyagok képesek keresztülhatolni a zománcrétegen. Ez a probléma fokozatosan, sok év alatt alakul ki, de a fog zománcrétegének észrevehető elszíneződését okozza.

A WO 96/10985 számú közzétételi iratban szemcsés bioaktív szilícium-dioxid-tartalmú üvegeket ismertetnek, amelyek a fogbél (pulpa) irritációját képesek csökkenteni és/vagy a fog szerkezetét képesek erősíteni, ezért túlérzékeny fogak kezelésére alkalmazhatók. Leírják, hogy ezek az üvegek állhatnak pusztán szilícium-oxidból vagy szilícium-hidroxidból, és Ca, P, Na, K, Al, B, N, Mg, Ti és F közül választott egy vagy több további elemet is tartalmazhatnak. Tanácsolják a kalciumot és foszfátot tartalmazó bioaktív üveg kompozíció alkalmazását, mivel ezek elősegíthetik a dentin remineralizációjának kiváltását, és alternatív megoldásként javasolják elkülönített kalcium és foszfát források alkalmazását az ilyen elemeket nem tartalmazó bioaktív üveggel együtt.

A WO 97/27148 számú közzétételi iratban szemcsés bioaktív és biokompatibilis üvegeket ismertetnek, amelyek a fogat remineralizálni képesek, és különösen alkalmasak a dentin túlérzékenységének csökkentésére.

A fog fehéritésére különféle módszereket alkalmaztak eddig is, beleértve a napközben vagy éjszaka használható halványító és fehéritő fogkrémeket. Azonban a jelenleg hozzáférhető módszerek és kompozíciók nem kielégítőek különféle okok miatt. Például a színárnyalat csökkenése nem nevezhető ideálisnak.

Felismertük, hogy a fent említett bioaktív üvegek fogfehéri-



tésre alkalmazhatók. Ennek megfelelően a találmány tárgyát fogfehérítésre alkalmas eljárás képezi, amely abból áll, hogy a fog-szerkezetet egy szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg fogfehérítő mennyiségével hozzuk érintkezésbe.

A találmányt részletesen az alábbiak ismertetjük.

A leírásban alkalmazott kifejezéseket, amelyeket a száj- és fogápolás területén napjainkban alkalmaznak, nem magyarázzuk külön. A specifikusabb kifejezéseket az alábbiakban ismertetjük.

"Fehérítés" kifejezés alatt a leírásban halványítást, világosítást vagy a fogakról az elszíneződés eltávolítását értjük.

A találmány eljárást biztosít a fog fehérítésére, világosítására vagy halványítására. Az eljárás alkalmas a fog megfestődésének eltávolítására is. Az eljárás értelmében a fogat a WO 96/10985 és WO 97/27148 számú közzétételi iratokban ismertetett bioaktív üveg egy fog fehérítő mennyiségével hozzuk érintkezésbe. Előnyösen többszöri alkalmazást hajtunk végre. Minden egyes alkalmazás során körülbelül 0,02 - 0,3 g bioaktív üveget alkalmazunk. A találmány értelmében fog-fehérítésre célszerűen naponta kétszer, legalább két héten keresztül alkalmazzuk a bioaktív üveg fogfehérítő hatású mennyiségét. Fogfehérítő hatású mennyiség alatt a leírásban azt a mennyiséget értjük, amely a Vita szín árnyalat-skála szerint egy vagy több árnyalatnyi világosodást eredményez a kezelést megelőzően A3,5-nél sötétebb árnyalattal rendelkező páciensben, 4 hetes kezelés után, naponta kétszer, kezelésenként legalább 2 percen keresztül történő alkalmazás esetén.

A találmány szerinti eljárás értelmében a fogat szilícium-

-oxidot vagy -hidroxidot és kívánt esetben Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N és F közül választott egy vagy több elemet tartalmazó szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg fogfehérítő hatású mennyiségével érintkeztetjük.

A bioaktív üveg előnyösen legalább nátriumot, kalciumot és foszfort tartalmaz, de lehetséges egyszerű nátrium-szilikát üvegek alkalmazása is külső kalcium- és foszfátforrással együtt. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a külső kalcium- és foszfátforrás lehet maga a nyál, de szájapoló készítménnyé is formálható.

A találmány szerinti bioaktív üveg egy olyan üveg kompozíció, amely szimulált testfolyadékba helyezve in vitro hidroxikarbonát apatit réteget alkot. A találmány szerinti bioaktív üvegeket különféle eljárásokkal állíthatjuk elő (például olvadékból származó vagy szol gél), és elemi összetételük változó lehet. Például az alábbi összetétellel (tömeg% szerint) elfogadható és előnyös bioaktív üveg állítható elő:

SiO ₂	40-60
CaO	10-30
Na ₂ O	10-35
P ₂ O ₅	2-8
CaF ₂	0-25
B ₂ O ₃	0-10
K ₂ O	0-8
MgO	0-5.

A fenti tulajdonságokkal rendelkező bioaktív üvegek eredményesebben alkalmazhatók a fogszerkezettel való kölcsönhatásban. Fluorid hozzáadása az üveg kompozícióhoz javítja és

erősíti a fog szerkezetét. További példa az olyan szol gél üveg, amely például körülbelül 40 - 86 tömeg% SiO_2 -t, lényegében semmi nátriumot, körülbelül 6 - 36 tömeg% kalciumot és körülbelül 2 - 12 tömeg% P_2O_5 -öt tartalmaz. A találmány szerinti biokompatibilis üveg egy olyan üveg, amely nem vált ki túlságosan káros immunválaszt.

A találmány bizonyos kiviteli alakjaiban rendkívül kis részecskéket alkalmazunk. Például a részecskeméret $2\text{ }\mu\text{m}$ - szubmikron tartományban van előnyösen. A találmány értelmében a részecskeméretet pásztázó elektromikroszkópiás vagy lézerfény-szórásos eljárásokkal (például Coulter LS100) határozzuk meg. Meglepő módon a viszonylag kicsiny részecskeméretű bioaktív üveg nem vált ki szignifikáns immunválaszt. Ezenkívül, ezt általában nem kebelezik be a makrofágok, és ezáltal nem válik inaktívvá a találmány szerinti alkalmazásra.

A találmány szerinti készítményeket szájapoló készítményként formálhatjuk, például fogtisztítószer, fogkrém, gél, por, szájvíz, öblítőoldat formájában, és szopogatásra vagy rágásra alkalmas formákká, például gumik, pasztillák, tabletták és gyógycukorkák formájában.

Az ilyen szájapoló készítmények célszerűen 0,1 - 50 tömeg%, előnyösen 1 - 25 tömeg%, még előnyösebben 5 - 10 tömeg% bioaktív üveget tartalmaznak.

A hatóanyagon kívül a találmány szerinti szájapoló készítmények célszerűen szokásos hordozóanyagokat, kötőanyagokat, felületaktív szereket, nedvesítőszereket, színezőanyagokat, pigmenteket, plakk-képződést gátló szereket, baktériumellenes szereket, bioadhezív típusú szereket, csiszolóanyagokat, szuvaso-

dásgátló szereket, ízesítőanyagokat, édesítőszereket, térfogatnövelő anyagokat és hasonlókat tartalmazhatnak.

Fogkrém készítmény esetében a csiszolóanyag rendszerint amorf, gélesített, kicsapott vagy gőzfázisból leválasztott szilícium-dioxid, műanyagrészesecske, alumínium-oxid, kalcium-karbonát vagy cink-ortofoszfát, oldhatatlan metafoszfátok és kalcium-pirofoszfát lehet. A találmány szerinti alkalmazásra a szilícium-dioxid különösen előnyös csiszolóanyag. A szabadalmi és tudományos irodalomban számos példa található az ilyen csiszolóanyagokra. Az US 4822599 számú szabadalmi leírásban, ahol felsorolják az ilyen fogtisztító csiszolóanyagokat, azok kereskedelmi forrására és előállítási eljárására is utalnak. A bioaktív üveg részecskék a fogkrémekben jelenleg alkalmazott csiszolóanyagokat teljes egészében vagy bizonyos mértékig helyettesíthetik, vagy nem helyettesítik.

A találmány szerinti fogtisztító készítményekben lehetnek szervetlen sűrítőanyagok is, például gőzfázisból leválasztott szilícium-dioxid, így például Cabosil (forgalmazza a Cabot Corporation), és sűrítő szilícium-dioxidok, például a Zeodent 165 jelű anyag (forgalmazza J. M. Huber). A találmány szerinti fogtisztító készítmények tartalmazhatnak szerves sűrítőanyagokat, például természetes és szintetikus gumikat és kolloidokat is. Az ilyen sűrítőanyagokra példa a karragén (ír moszat), a xantángumi és a nátrium-karboximetil-cellulóz, keményítő, polivinilpirrolidon, hidroxietil-propil-cellulóz, hidroxibutil-metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz és hidroxietil-cellulóz (mikrokristályos cellulóz/cellulóz gumi együtt szárított keverékei). A találmány szerinti készítmények a szervetlen vagy szerves

sűrítőanyagokat körülbelül 0,05 - körülbelül 2 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1 - 1,5 tömeg% koncentrációban tartalmazhatják.

A találmány szerinti szájpótló készítményekbe bekeverhetünk szuvasodás elleni hatással rendelkező fluorid-tartalmú sókat is, amelyek jellemzője, hogy azokból vízben fluorid-ion szabadul fel. Előnyösen vízzoldható fluoridsót alkalmazunk, amely körülbelül 10 - 5000 ppm fluorid-iont, előnyösen körülbelül 1000 - 1500 ppm fluorid-iont biztosít. A fenti anyagok közül megemlíthetjük a vízzoldható alkálifém-sókat, például nátrium-fluoridot, kálium-fluoridot, nátrium-monofluorfoszfátot és nátrium-fluorszilikátot. Előnyös fluorid-biztosító só a nátrium-monofluorfoszfát.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott pigmentek közé tartoznak a nem-toxikus, vízzoldhatatlan szervesetlen pigmentek, például titán-dioxid és krómoxidzöldek, ultramarinkék és rózsaszínek, és a vas(III)-oxidok, valamint a vízzoldhatatlan festéklakkok, amelyeket FD&C festékek kalcium- vagy alumíniumsóinak alumínium-oxidra való felvitelével állítanak elő, ilyenek például az FD&C zöld 1. számú lakk, az FD&C kék 2. számú lakk, az FD&C R&D 30. számú lakk és az FD&C sárga 15. számú lakk. A pigmentek részecskemérete 5 - 1000 mikron, előnyösen 250 - 500 mikron, és 0,5 - 3 tömeg% koncentrációban vannak jelen. A festékek általában érzékenyek peroxid komponensek jelenlétére, és ezeket általában nem alkalmazzák fogtisztító szerekben, noha az FD&C zöld 3. számú lakk színtartónak bizonyult akkor is, ha a fogtisztító készítményben CaO_2 volt jelen.

Bármely megfelelő ízesítő- vagy édesítőszer alkalmazható. Megfelelő ízesítőanyagok az aromaolajok, például a fodormentaolaj, borsosmenta olaj, gaulteriaolaj, babérolaj, szegfűszegolaj, zsályaolaj, eukaliptuszosolaj, majorannaolaj, fahéjolaj, citromolaj és narancsolaj és a metil-szalicilát. Megfelelő édesítőszeresek például a szacharóz, laktóz, maltóz, szorbit, nátrium-ciklamát, perillartin és nátrium-szacharin. Az ízesítőanyagok és édesítőszeresek együtt 0,01 - 5 %-át, vagy ennél nagyobb részét teszik ki a készítményeknek.

Egyéb anyagokat is bekeverhetünk a találmány szerinti orális készítménybe. Ezekre - a korlátozás szándéka nélkül - említjük a konzerválószereseket, szilikonokat és klorofill-vegyületeket, vitaminokat, például B6-, B12-, C-, E- és K-vitamint, antibakteriális szereseket, például klórhexidint, halogénezett difenilétereket, például triklozánt, deszenzitivizáló szereseket, például kálium-nitrátot és kálium-citrátot és ezek elegyeit. Ezek az adjuvánsok a találmány szerinti fogtisztító szeresben olyan mennyiségben vannak jelen, amely nem befolyásolja kedvezőtlenül jelentős mértékben a kívánt tulajdonságokat és jellemzőket, és az adott komponens típusától függően megfelelő mennyiségekben alkalmazzuk ezeket.

A szemcsés bioaktív üvegek előállítása szakemberek számára jól ismert, ezért ennek közelebbi ismertetésére nincs szükség. Hasonlóképpen a gélek, fogkrémek, öblítőszeresek, szájvizek, gumik, rágógumik előállítása is jól ismert a szakirodalomból. A bioaktív üvegeket különféle eljárásokkal vihetjük be ezekbe a termékekbe, ezek közé tartozik az egyszerű bekeverés. Szakemberek számára ismert, hogy bizonyos esetekben szükség lehet

a bioaktív üveg és a hordozó vizes vagy egyéb komponensei közötti érintkezés elkerülésére, hogy a bioaktív üveg előreakcióját meggátoljuk. Ennek kivitelezésére számos ismert mód van, ilyen például a keverőkamrával ellátott kétrészes fecskendők alkalmazása.

A bioaktív üveget a fogra közvetlenül is felvihetjük, azonban a találmány szerinti bioaktív üveg kompozíciót sóoldat vagy desztillált víz alapú közegben is alkalmazhatjuk

A találmány értelmében a bioaktív és biokompatibilis üveget kívánt esetben kalcium- és/vagy foszfátforrással együtt is alkalmazhatjuk fogfehérítő hatású készítmények előállítására.

Példa

A 4-hetes klinikai vizsgálat során 10 egészséges felnőtt önkéntest vizsgáltunk. Alapértékként meghatároztuk a színárnyalatot a középső harmadiktól a metsző fogak végéig Vita árnyalatskála segítségével, amely az alábbi sorrendben volt elrendezve: B1, A1, B2, D2, A2, C1, C2, D4, A3, D3, B3, A3,5, B4, C3, A4, C4 (Lumin Vacuum-Farbskala, Vita). Csak azokat a pácienseket választottuk ki a vizsgálatra, amelyeknél az árnyalat A3,5-nél nem volt világosabb. A keményszövet és lágy szövet állapotát feljegyeztük minden egyes alanynál a vizsgálat előtt, és minden egyes vizsgálat alkalmával. A pácienseket kioktattuk, hogy csak 7,5%-os fogápolót alkalmazzanak naponta kétszer, tartsák be a 2 perces kefézési időt, és ne használjanak egyéb szájápoló terméket. Az összes pácienszt visszahívtuk 2 és 4 hét múlva.

A 2 hetes időpontban az átlagos árnyalatváltozás 4,2 volt, 0 és 8 közötti tartományban. A 4 hetes időpontban az átlagos ár-

nyalatváltozás 5,8 volt, 0 és 8 közötti tartományban. Nem jegyeztünk fel káros hatást a ker...szövetre vagy lágyszövetre. Statisztikai analízissel bizonyítottuk, hogy szignifikáns eltérés volt mind a 2 hetes, mind a 4 hetes eredmények és az alapérték között ($p < 0,05$, ANOVA). Összefoglalóan, a 7,5%-os fogápolóval kapott fogfehérítő hatás átlagos árnyalati változása 5,8 volt, kedvezőtlen hatások nélkül.

A fenti példában alkalmazott 7,5%-os fogápoló 7,5 tömeg% bioaktív üveget tartalmaz, amelynek összetétele:

SiO₂ 45 tömeg%

CaO 24,5 tömeg%

Na₂O 24,5 tömeg%

P₂O₅ 6 tömeg%.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a fog fehéritésére, **azzal jellemezve**, hogy a fogat szilícium-oxidot vagy -hidroxidot és kívánt esetben Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N és F közül választott egy vagy több elemet tartalmazó szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg fogfehéritő hatású mennyiségével hozzuk érintkezésbe.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a bioaktív és biokompatibilis üveg legalább Na-t, Ca-t és P-t tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a bioaktív és biokompatibilis üveget kalcium és/vagy foszfátforrással együtt alkalmazzuk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a bioaktív és biokompatibilis üveg tömeg%-os összetétele:

SiO ₂	40-60
CaO	10-30
Na ₂ O	10-35
P ₂ O ₅	2-8
CaF ₂	0-25
B ₂ O ₃	0-10
K ₂ O	0-8
MgO	0-5.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg részecskemérete kisebb, mint körülbelül 90 µm.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal**

jellemezve, hogy a szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg részecskemérete kisebb, mint körülbelül 10 μm .

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg részecskemérete kisebb, mint körülbelül 5 μm .

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg részecskemérete kisebb, mint körülbelül 2 μm .

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a hatékony mennyiség körülbelül 0,02 - körülbelül 0,3 g.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szemcsés üveg fogkrémekben vagy gumiban van.

11. Eljárás a fog fehéritésére, **azzal jellemezve**, hogy a fogat az 1-8. igénypontok bármelyikében meghatározott szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg színárnyalatot csökkentő hatású mennyiségével hozzuk érintkezésbe.

12. Fogfehérítő szájapoló készítmény, amely az 1-8. igénypontok bármelyikében meghatározott szemcsés bioaktív és biokompatibilis üveg fogfehérítő hatású mennyiségét tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

dr. Kiss Ildikó

szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 91809-6093 SI

rajzi melléklet
UT