

Pol 286H

16

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

108.17

A2

71.495/SZE

Gyulladásgátló fogápolószer

KIVONAT

A találmány tárgya fogápolószer, mely fényesítőszereket, fluor-tartalmú vegyületeket, nedvesítőszereket, kötőanyagokat és egy vízben oldódó nem-kationos, baktericid komponenst, valamint vizet tartalmaz, amiben a gyulladásgátló tulajdonság eléréséhez (javításához) pantenol vagy pantoténsav és retinol vagy retinolszármazék kombinációt is tartalmaz. Baktericid komponensként előnyösen 0,001-0,3 tömeg%-ban Triclosannal egészítik ki.

UT

PO1 286H

71.495/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrassy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

10817
A2

Gyulladásgátló fogápolószer

A találmány a fogak tisztítására és ápolására szolgáló szerre vonatkozik, amely speciális hatóanyag kombinációt tartalmaz az ínygyulladás (gingivitis) ellen.

A fogápolószer elsősorban a fogfelület táplálék maradékoktól, az elszíneződéstől és a szorosan tapadó bakteriális fogkőtől történő megtisztítására szolgál. Továbbá speciális alkotórészeivel, mint például fluorvegyületekkel vagy antimikrobiális anyagokkal megpróbál a fog- és ínybetegségek, mint például fogszuvasodás, gingivitis vagy fogínysorvadás, ellen hatni.

Egy különösen makacs betegség, a fogínygyulladás, mely, ha ellene sikertelenül lépünk fel, a fogak kilyukadásához és elvesztéshez vezethet, kezdeti állapotában gyulladás és ínyvérzés (gingivitis) lép fel. Az eluralkodó baktériumok miatt, melyek a fogmederben megtelepednek, a fogak fogkefével történő mechanikai tisztításával nehéz leküzdeni.

Legyőzésére a fogkpasztákba és a szájvizekbe megpróbáltak antibakteriális anyagokat adni, de ezzel a legtöbb esetben átütő sikert nem tudtak elérni. Különösen hatásosnak bizonyultak bizonyos nem-kationos baktericid anyagok, elsődlegesen a klórozott difeniléterek csoportjába tartozó vegyületek, de ezek az anyagok magukban a makacs fogínygyulladás leküzdésében nem elegendőek.

A fogínysorvadás gyógyszerészeti kezelésére a szakirodalomban találhatunk példákat [az 5,188,817 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés], melyből megtudhatjuk, hogy egyes készítmények A-vitamin származékot tartalmaznak. A kereskedelemben már hosszú ideje kaphatók A-vitamint tartalmazó fogkrémek is (Aronal®).

Csak nemrégiben állapították meg, hogy különösen az ilyen antibakteriális komponenseket tartalmazó fogpaszták gyulladás-gátló tulajdonságai jelentősen javíthatók, ha a pantenolt vagy pantotenátot és a retinolt vagy a retinolszármazékot kombinációban alkalmazzuk.

Ennek megfelelően a találmány tárgya továbbá gyulladás-gátló hatású fogápolószer, mely fényesítőszereket, fluortartalmú vegyületeket, nedvesítőszereket, kötőanyagokat, egy vízben oldható nem kationos baktericid komponenst és vizet tartalmaz, melyekhez a gyulladás-gátló tulajdonságok javítása érdekében a pantenolt vagy a pantoténsav egyik sóját és a retinolt vagy a retinol egyik származékát kombináltan adjuk.

A találmány szerinti fogápolószer lehet fogpor, fogpaszta, folyékony fogkrém és foggél. Előnyben részesítjük a fogpasztákat és a folyékony fogtisztító szereket.

Fényesítőszerkénk alapvetően minden fogpasztában előforduló súroló hatású anyag alkalmas, különösen azok, melyek kalciumiont nem tartalmaznak. A különösen megfelelő fényesítő komponensek a következők: kovasavak, alumínium-hidroxid,

alumínium-oxid, nátrium-szilikát, szerves polimerek és az ilyen súroló hatású anyagok keverékei.

A kalciumot tartalmazó fényesítő komponensek, mint például a kréta, a kalcium-pirofoszfát, a dikalcium-foszfát-dihidrát, 5 tömeg%-ig fordulhatnak elő.

A fényesítőszer összetartalma előnyösen a fogápolószer 5-50 tömeg%-a lehet.

A különösen előnyben részesített fogpaszták és folyékony fogtisztító szerek fényesítő szerként kovasavat tartalmaznak. A megfelelő kovasavak például a gél-kovasavak, a hidrogél-kovasavak és a kicsapódó kovasavak. A gél-kovasavak a nátrium-szilikát oldatok erős, vizes ásványi savakkal történő reakciójában, hídroszol kialakulása közben, a hidrogél megváltoztatásával, mosással és szárítással állíthatók elő. A víztartalom 15-35 tömeg%-os csökkentésével végzett kíméletes szárítással úgynevezett hidrogél-kovasavakat állíthatunk elő, ahogy az a szakirodalomból ismert [4,153,680 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés]. További szárítással, 15 tömeg%-nál kisebb víztartalomnál visszafordíthatatlan térfogatcsökkenés lép fel, a hidrogél korábban laza szerkezete sűrűvé válik, kialakul a xerogél. Ilyen xerogél-kovasavakat a szakirodalomban közzétettek [a 3,538,230 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés].

A kovasav fényesítőszeresek második előnyben részesített csoportjába a kicsapódó kovasavak tartoznak. Ezeket a kovasav híg alkáli szilikát oldatából erős savakkal végzett kicsapásával

kaphatjuk meg, ahol a szől-gél átmenet nem léphet fel. A kicsapódó kovasavak előállításának megfelelő eljárásait a szakirodalomban leírták [DE-OS 25 22 486 és DE-OS 31 14 493 szabadalmi bejelentések]. Különösen megfelel a DE-OS 31 14 493 számú szabadalmi bejelentés szerint előállított kicsapódó kovasav $15 - 110 \text{ m}^2/\text{g}$ BET felülettel, $0,5 - 20 \text{ }\mu\text{m}$ részecske mérettel, ahol az $5 \text{ }\mu\text{m}$ -es részecskék legalább 80 tömeg%-ban fordulnak elő, és ahol a viszkozitás a 30 %-os glicerín-víz (1:1) diszperzióban 30 - 60 Pas ($20 \text{ }^\circ\text{C}$), és ahol a fogpasztában ennek mennyisége 10-20 tömeg%. Ezen kívül, az így előállított kicsapódó kovasavat tartalmazó készítménynek különösen megfelelő változata lekerekített sarkú és felületű, mely Sident®12 DS (DEGUSSA) néven kapható.

Egy másik ilyen kicsapódó kovasavas készítmény a Sident 8 (DEGUSSA) és a Sorbosil AC 39 (Crosfield Chemicals). Az ilyen kovasavak csökken vastagodást mutatnak és átlag részecskeméretük valamivel nagyobb ($8 - 14 \text{ }\mu\text{m}$), miközben fajlagos felületük $40 - 75 \text{ m}^2/\text{g}$ (BET szerinti), és különösen a folyékony fogkrémekhez jól alkalmazhatók. Ehhez a viszkozitásnak ($25 \text{ }^\circ\text{C}$, áramlás $D = 10 \text{ sec}^{-1}$) 10-100 Pas-nak kell lennie.

Viszont azoknál a fogpasztáknál, melyek viszkozitása nyilvánvalóan nagyobb mint 100 Pas ($15 \text{ }^\circ\text{C}$, $D = 10 \text{ sec}^{-1}$), a kisebb mint $5 \text{ }\mu\text{m}$ részecskeméretű kovasavat kellően magas részarányban kell alkalmazni, előnyösen legalább 3 tömeg%-ban, ahol a részecskék mérete $1 - 3 \text{ }\mu\text{m}$. Az ilyen fogpaszták a megnevezett kicsapódó kovasavak mellett előnyösen még finomabb részecskéjű,

úgynevezett vastagító kovasavakat tartalmaznak, melyek BET felülete 150-250 m²/g, például ilyen a kereskedelemben vásárolható Sipernat 22 LS vagy Sipernat 320 DS.

További fényesítő komponensként például erősen kalcifikálódott timföld formájában alumínium-oxid is adható, amelynek γ - és α -alumínium-oxid tartalma körülbelül 1-5 tömeg%. Egy ilyen alkalmas alumínium-oxid a kereskedelemben "Poliertonerde P 10 feinst" (Giulini Chemie) néven beszerezhető.

Fluorozott vegyületként a találmány szerinti fogápolószerek például nátrium-fluoridot, cink-fluoridot, cin-(II)-fluoridot, amin-fluoridot vagy nátrium-monofluor-foszfátot tartalmazhatnak. A megnevezett vegyületek fluorra vonatkoztatott mennyisége előnyösen 0,01- 0,2 tömeg%.

Nedvesítő szerként glicerín, szorbit, xilit, propilénglikol, polietilénglikol vagy ezen anyagok keveréke adható. A találmány szerinti fogápolószerben előnyben részesítjük, ha a nedvesítő szer a glicerín, szorbit és polietilénglikol 10:(8-12):(0,1-1) tömeg% arányú keverékét tartalmazza.

Kötőanyagként és állagjavítóként szolgálnak például a természetes és szintetikus vízben oldható polimerek, mint például Carragheen, Traganth, Guar, cellulóz és ezek nem-ionos származékai, mint például a hidroxietil-cellulóz vagy a metilhidroxipropil-cellulóz. Kötőanyagként és sűrítőszerként ezen kívül a következők is alkalmazhatók: agar-agar, xantángumi, pektin, vízben oldódó karboxi-vinil-polimer (például Carbopol® -típusúak),

polivinilalkohol, poli(vinil-pirrolidon) és a magas molekulatömegű polietilénlikol (nagyobb mint 10^3 - 10^6 D).

A nem-kationos, baktericid komponensek közé előnyösen a következők tartozhatnak: fenol, rezorcin, bisz-fenol, szalicil-anilid és ezek halogénezett származékai, halogénezett karbanilid és p-hidroxi-benzoészter. Különösen előnyben részesítjük a következő antibakteriális komponenseket: halogénezett difeniléter, például 2,4-diklór-2'-hidroxi-difeniléter, 4,4'-diklór-2'-hidroxi-difeniléter, 2,4,4'-tribróm-2'-hidroxi-difeniléter és a 2,4,4'-triklór-2'-hidroxi-difeniléter (Triclosan). A találmány szerinti fogápolószerekben ezeket előnyösen 0,01-1 tömeg%-ban alkalmazzuk. Különösen előnyben részesítjük a Triclosan-t 0,01-0,3 tömeg%-ban.

A D-pantenol [D -(+)- 2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxi-propil)-3,3-dimetil-butiramid] a pantoténsavnak megfelelő biológiai aktivitást mutat. A pantoténsav (R -(+)- 2,4-dihidroxi-3,3-dimetil-butiril-β-alanin) a koenzim-A és a vitamin-D komplex (B3) előanyagának számít. Ezekről az anyagokról köztudott, hogy a sebgyógyulást elősegítik és a bőrre jótékony hatással vannak. Ezért ezeket fogpasztákban is alkalmazzák. A találmány szerinti fogápolószer előnyösen a pantenolból vagy a pantoténsav sóiból 0,05-5 tömeg%-ot tartalmaz.

A retinol (3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciklohexenil)-2,4,6,8-nonatetraén-1-ol a vitamin A nemzetközi neve. A retinolak helyett azonos biológiai hatású anyagok, mint például egyes származékai vagy a retinosav (Tretinoin) egyes sói vagy egyes ész-

terei is felhasználhatók. Előnyben részesítjük a retinolésztereket, különösen a 12-22 szénatomos zsírsavésztereket. Különösen előnyös a retinol-palmitát alkalmazása. Egyes retinolészterek alkalmazásakor, például retinol-palmitát, előnyösen az aktivitás $1,7 \times 10^6$ nemzetközi egység/g, mely előnyösen 0,001-0,1 tömeg%-ban található. Más retinolszármazékok ajánlott mennyisége 100 g-ban 10^3 - 10^6 nemzetközi egység.

A jelen találmány szerint előnyben részesített fogápolószer a fényesítőszeren, a fluortartalmú vegyületeken, a nedvesítőszereken és a kötőanyagokon kívül 0,01-1 tömeg% halogénezett difenilétert, 0,05-5 tömeg% pantenolt vagy a pantenolsav sóját, 0,01-0,1 tömeg% retinolésztert, előnyösen retinol-palmitátot tartalmaz.

A megnevezett szabadon megválasztható komponenseken kívül a találmány szerinti fogápolószer további ismert segéd- és adalékanyagokat is tartalmazhat. Ilyen régóta ismert fogpaszta adalékanyag, mely a találmány szerinti fogápolószerben különösen hatásos, a kalcium-glicerofoszfát, a glicerín-1-foszforsav kalcium-sója vagy a glicerín-2-foszforsav vagy a glicerín-3-foszforsav enantiomerjei - vagy ezen savak egyes keverékei. A fogápolószerben a fenti vegyületek átrendező hatással rendelkeznek, mivel ezek vagy kalcium- vagy foszfátiont szállítanak. A találmány szerinti fogápolószerben a kalcium-glicerofoszfát előnyös mennyisége 0,01-1 tömeg%. A találmány szerinti fogápolószerben összességében a szokásos segédanyagok és adalékanyagok 10 tömeg%-ban lehetnek jelen.

A találmány szerinti fogápolószer például organoleptikus tulajdonságaiban javítható, adalékanyagként aromaolajokkal és édesítőszerekkel.

Aromaolajként minden száj- és fogápolószerben alkalmazott természetes és mesterséges aroma felhasználható. A természetes aromák vagy a drogokból izolált természetes éteres olajkeverékek a formái vagy ezek külön-külön izolált formái lehetnek.

A megfelelő aromák közé például a következők tartoznak: borsmentaolaj, fodormentaolaj, eukaliptuszoilaj, ánizsolaj, muharolaj, köményolaj, mentilacetát, fahéjaldehid, anetol, vanillin, timol, valamint a megnevezett komponensek keverékei.

A megfelelő édesítőszerek közé például a következők tartoznak: szacharin-nátrium, nátrium-ciklamát, szacharóz, laktóz, maltóz és fruktóz.

A további, fogpasztákban gyakran előforduló segéd- és adalékanyagok a következők:

- felületaktív anyagok, előnyösen anionos, ikerionos, amfoter és nem-ionos tenzidek, vagy több különböző tenzid kombinációja,
- oldószerek és az oldódást fokozó szerek, mint például alacsony szénatomszámú egyértékű vagy többértékű alkoholok vagy éterek, mint például etanol, 1,2-propilénglikol, dietilénglikol vagy butildiglikol,
- pigmentek, mint például titán-dioxid
- színyanyagok
- pufferelő szerek, például primer, szekunder vagy tercier alkáli foszfátok vagy citromsav-/Na-citrát,

- további sebgyógyító vagy gyulladásgátló anyagok, például allantoin, urea, azulén, kamillából nyerhető hatóanyagok, acetil-szalicilsav-származékok vagy rodanid,
- további vitaminok, mint például aszkorbinsav, biotin, tokoferol vagy rutin,
- ásványi sók, mint például mangán-, cink- vagy magnéziumsók.

A következő példák a találmány további magyarázatára szolgálnak.

1. Példa

A találmány szerinti fogpaszták a következő receptek alapján lettek összeállítva

	1	2
Víz	add. 100	add. 100
Szorbit	20,0	20,0
Glicerin	21,0	21,0
Polietilén-glikol 1550	2,0	1,0
Sident 8 SPLS	12,0	-
Sident 12 SPLS	-	12,0
Sident 22 LS	8,0	5,5
Sipernat 320 DS	1,0	0,5
TiO ₂	1,0	1,0
Na ₂ HPO ₄	0,20	0,20
Na ₃ PO ₄	0,25	0,25
Szacharin-Na	0,20	0,20

Na-benzoát	-	0,49
Na-fluorid	0,32	0,32
Foszforsav	-	0,1
Karboxi-metil-cellulóz	0,6	-
Xantángumi	-	0,8
Na-laurilszulfát	1,35	1,35
MgSO ₄ x 7H ₂ O	0,210	0,210
ZnSO ₄ x 7H ₂ O	0,088	0,088
MnSO ₄ x H ₂ O	0,011	0,011
Színanyag	0,55	0,0055
Ca-glicerofoszfát	0,130	0,130
Triclosan	0,100	0,100
Vitamin-A ₁ -palmitát(1,7 Mio Ne./g)	0,018	0,03
D-pantenol (50 %-os)	0,50	0,25
Aroma	1,00	1,00

2. Példa

A találmány szerinti fogpaszták a következő receptek alapján lettek összeállítva

	3	4	5
Víz	add. 100	add. 100	add. 100
Szorbit (70 %-os)	30,0	30,0	30,0
Glicerín (86 %-os)	33,0	33,0	33,0
Polietilén-glikol 1550	1,0	1,0	1,0

Etanol (93,8 %-os)	2,0	2,0	2,0
Sident 8	12,0	12,0	-
Sident 12 SPLS	-	-	12,0
TiO ₂	1,0	1,0	-
Na ₂ HPO ₄	0,2	0,2	0,2
Szacharin-Na	0,2	0,2	0,2
Na-benzoát	0,49	0,49	0,5
Na-fluorid	0,32	0,23	0,33
Xantángumi	0,5	0,5	0,3
Na-laurilszulfát	1,5	1,5	1,5
PEG30-Gliceril-sztearát	0,5	0,5	0,5
MgSO ₄ x 7H ₂ O	0,21	0,21	0,21
ZnSO ₄ x 7H ₂ O	0,088	0,088	0,088
MnSO ₄ x H ₂ O	0,011	0,011	0,011
Színanyag	0,0055	0,0055	0,00067
Ca-glicerofoszfát	0,13	0,13	-
Triclosan	0,1	0,1	0,3
Vitamin A-palmitát (1,7 Mio Ne./g)	0,018	0,01	0,025
D-pantenol (50 %-os)	0,5	0,5	0,26
Aroma	1,0	1,0	1,0

3. Példa

Klinikai vizsgálatok

A 3(A). összetételű folyékony fogkrémet a megfelelő placébó fogkrémmel összehasonlítottuk, mely a vitamin-A-palmitát és a pantenol helyett vizet tartalmazott.

A 40-40 kísérleti személyből álló két csoportnál a kísérleti gingivitis teszteljárásnak megfelelően, a gingivitis kialakítása érdekében, a fogmosást három napig abbahagyattuk.

Ezután naponta kétszer, rendszerint 1 perces időtartamig az egyik csoport (A) a találmány szerinti fogpasztát, míg a másik csoport (B) az összehasonlításra szánt fogpasztát használta. A fogkrém alkalmazásának első és a hetedik napján fogtükör és szonda alkalmazásával jól képzett fogorvosok segítségével 12 fog esetében a következő paramétereket határoztattuk meg:

- gingivitis index (Silness-Löe szerint)
(értékelés 0-3)
- a gyulladás mértéke
(értékelés 0-3)
- spontán fájdalom
(értékelés 0-3).

A találmány szerinti termék kiértékeléséhez a kísérlet végén a kísérletben résztvevő személyek kérdőív kitöltésére kértük meg. Eredmények:

A kísérleti személyek (n) átlagértékeit (zárójelben a szórást feltüntetve) megadtuk.

1. Gingivitis index:

	n	A. fogkrém 3. példa	n	Placebó krém (B)
1. Nap	40	1,252 (0,519)	40	1,199 (0,473)
7. Nap	40	0,116* (0,149)	40	0,499 (0,385)

* A statisztikai szignifikancia (Kruskal Wallis teszt alapján) 99 %.

Ebből a gingivitis csökkenés mértéke kiszámolható: így a találmány szerinti fogkrémnél ez az érték 1,136 (értékelési pontok), míg a vitamin-A-palmitát és pantenol nélküli fogkrémnél csak 0,7.

2. A gyulladás mértéke:

	n	A. fogkrém (3. példa)	n	Placebó krém (B)
1. Nap	40	1,325	40	1,3
7. Nap	40	0,30*	40	0,525*

* Statisztikai szignifikancia: 95 %.

3. Spontán fájdalomérzés:

	n	A. fogkrém (3. példa)	n	Placebó krém (B)
1. Nap	40	0,65	40	0,57

7. Nap	40	0,0	40	0,07
--------	----	-----	----	------

A klinikai összehasonlító vizsgálatok eredménye egyértelműen azt mutatta, hogy a találmány szerinti A fogkrém (3. példa) egy hét alatt a gingivitist és a gyulladást nyilvánvalóan jobban csökkentette mind a placebo krém.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyulladásgátló fogápolószer, mely fénysesítőszereket, fluor-tartalmú vegyületeket, nedvesítőszereket, kötőanyagokat és egy vízben oldódó nem-kationos, baktericid komponenst, valamint vizet tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a gyulladásgátló tulajdonság eléréséhez (javításához) pantenol vagy pantoténsav és retinol vagy retinolszármazék kombinációt is tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti fogápolószer, mely baktericid komponensként halogénezett difenilétert tartalmaz.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti fogápolószer, mely a következő kombinációból állhat:

- 0,01-1 tömeg% halogénezett difeniléter,
- 0,05-5 tömeg% pantenol vagy a pantoténsav sója és
- 0,001-0,1 tömeg% retinolészter, előnyösen retinol-palmitát.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti fogápolószer, mely kiegészítésként 0,01-1 tömeg% kalcium-foszfátot is tartalmaz.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti fogápolószer, mely 10 tömeg% mennyiségig további segédanyagokat és adalékanyagokat tartalmazhat.

ifi. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
att. S.B. & K. Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1162 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

Kaji nélkül
A