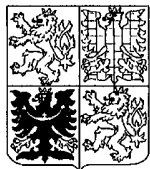


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.09.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/059222**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/US98/18500**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/13852**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 921

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 7/16

(71) Přihlašovatel:

UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE,
Baltimore, MD, US;
USBIOMATERIALS CORPORATION, Alachua, FL, U

(72) Původce:

Litkowski Leonard J., Baltimore, MD, US;
Hack Gary D., Columbia, MD, US;
Greenspan David C., Gainesville, FL, US;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsoby bělení zubů a hygienické přípravky pro
bělení zubů**

(57) Anotace:

Jsou popsány způsoby bělení zubů, spočívající v kontaktu
zubů s účinným množstvím partikulárního biologicky
aktivního skla.

CZ 2000 - 921 A3

Způsoby bělení zubů a hygienické přípravky pro bělení zubů

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobů bělení, zesvětlování nebo odbarvování zubů nebo odstraňování skvrn ze zubů, které využívají přípravky biologicky aktivního skla.

Dosavadní stav techniky

Zub se skládá z vnitřní vrstvy dentinu (zuboviny) a vnější vrstvy tvrdého emailu (zubní skloviny), což je ochranná vrstva zubu. Vrstva emailu je přirozeně matně bílé nebo slabě našedlé barvy. Je to právě tato emailová vrstva, ve které se mohou objevit skvrny nebo změny barvy. Email je složen z krystalů minerálu hydroxyapatitu, který tvoří lehce porézní povrch. Má se za to, že tato poréznost emailu je to, co umožňuje barvivům a látkám měnícím barvu prostoupit sklovinou a změnit barvu zubu. Kromě toho zub přirozeně získává tenkou vrstvičku nazývanou kutikula tvořenou z glykoproteinů obsažených ve slinách. Kutikula také může získat zabarvení. Termíny „zub“ nebo „zuby“ používané zde znamenají materiál, která je tvořen apatitem a sekundární kutikulou.

Mnoho látek, se kterými se člověk denně setkává nebo přichází do kontaktu může zuby „zabarvit“ nebo snížit „bělost“ jeho zubů. Obzvláště potraviny, tabákové výrobky a tekutiny, jako je čaj a káva, které jsou člověkem konzumovány, mají sklon k barvení zubů. Tyto barvicí a barvu měnící látky mohou pak proniknout do emailu. Tento problém

nastává postupně v průběhu mnoha let, ale vede ke znatelné změně barvy zubů takového člověka.

Dokument WO 96/10985 odhaluje partikulární skla (skloviny) obsahující biologicky aktivní oxid křemičitý, která mohou snížit podráždění zubní dřeně a/nebo posílit strukturu zubu, a proto mají využití při ošetřování přecitlivělých zubů. Navrhovalo se, aby se tato skla skládala pouze z oxidu křemičitého nebo hydroxidu křemičitého nebo obsahovala jeden nebo více dalších prvků vybraných z Ca, P, Na, K, Al, B, N, Mg, Ti nebo F. Také se navrhovalo, že je vhodné používat přípravky biologicky aktivního skla obsahující vápník a fosforečnan, které mohou pomoci navodit remineralizaci dentinu nebo alternativně použít oddělené zdroje vápníku a fosforečnanu spolu s biologicky aktivním sklem, které je neobsahuje.

Dokument WO 97/27148 odhaluje partikulární biologicky aktivní a biologicky kompatibilní skla, která mohou remineralizovat zuby a mají konkrétní použití při snižování přecitlivělosti dentinu.

Pro bělení zubů byly použity různé postupy včetně odbarvování/bělení v ordinaci, odbarvování/bělení pomocí nočního chrániče a pomocí bělicí zubní pasty. Ale dostupné způsoby a přípravky nejsou z celé řady důvodů uspokojivé. Například zeslabení zabarvení je menší než by bylo ideální.

Podstata vynálezu

Nyní bylo objeveno, že výše uvedená biologicky aktivní skla mohou být použita pro bělení zubů. V souladu s tím předkládaný vynález poskytuje způsob bělení zubů, který zahrnuje kontakt zubu s partikulárním biologicky aktivním

a biologicky kompatibilním sklem v množství, které zub vybělí.

Detailní popis vynálezu

Pojmy zde uváděné (v tomto textu) by měly mít stejný význam, jaký získaly v současnosti užíváním v oborech péče o ústní dutinu a o zuby. Konkrétné vymezení pojmů pro popis vynálezu je uvedeno dále.

Termín „bělení“ se zde používá ve všech případech tak, že zahrnuje také odbarvování, zesvětlování nebo odstraňování skvrn ze zubů.

Předkládaný vynález poskytuje způsob bělení, zesvětlování anebo odbarvování zubů. Způsob je také použitelný pro odstraňování skvrn ze zubů. Způsob spočívá v kontaktu zubů s biologicky aktivním sklem, které bylo popsáno v dokumentech WO 96/10985 a WO 97/27148, v účinném množství, které zub vybělí. Výhodně se provádí několikanásobná aplikace. Každá aplikace zahrnuje mezi 0,02 až 0,3 gramy biologicky aktivního skla. Výhodně běžný způsob bělení zubů obsahuje kontakt zubů s biologicky aktivním sklem v uvedeném účinném množství, které zub vybělí, dvakrát denně dva týdny nebo déle. Termín „množství, které zub vybělí“ používaný zde znamená jakékoliv množství, které má za následek zesvětlení zubu o jeden nebo více odstínů podle stupnice uvedené ve "Vita shade guide" u pacienta, který měl odstín před léčením tmavší než stupeň A3.5, a to po 4 týdnech aplikace dvakrát denně dvě minuty nebo déle při jedné aplikaci.

V souladu s tím předkládaný vynález poskytuje způsob bělení zubů, který zahrnuje kontakt zubů s partikulárním biologicky aktivním a biologicky kompatibilním sklem v účinném množství, které zub vybělí, přičemž sklo obsahuje

oxid křemičitý nebo hydroxid křemičitý a volitelně jeden nebo více prvků vybraných z Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N nebo F.

Výhodně biologicky aktivní sklo obsahuje alespoň Na, Ca a P, ačkoliv je možné použít jednoduché vodní sklo spolu s vnějším zdrojem vápníku a fosforečnanu. Odborníkovi je jasné, že vnější zdroj vápníku a fosforečnanu může být ze samotných slin nebo může být formulován do přípravku pro ústní hygienu.

Biologicky aktivní sklo podle předkládaného vynálezu je sklovitý přípravek (sklovina), který tvoří vrstvu hydroxykarbonátu apatitu *in vitro* při vložení do napodobeniny tělesné tekutiny. Biologicky aktivní skla podle předkládaného vynálezu mohou být připravena celou řadou postupů, např. tavením nebo gelatinizací solů (koloidních roztoků) a mohou být různorodé, co se týká obsažených prvků a jejich rozmezí v přípravku. Například následující složení přípravku poskytne přijatelné a výhodné biologicky aktivní sklo (složení v hmotnostních %):

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

Biologicky aktivní skla s těmito vlastnostmi poskytují účinnější látku pro interakci se zubní strukturou. Přidání fluoridu do sklovitého přípravku zlepší a zesílí strukturu zubu. Další příklady zahrnují gelatinizovaná koloidní skla, která mají například přibližně 40 až 86 % (hmotnostních)

SiO_2 , v podstatě neobsahují sodík, přibližně 6-36 % (hmotnostních) Ca a přibližně 2-12 % (hmotnostních) P_2O_5 .

Biologicky kompatibilní sklo podle předkládaného vynálezu je takové, které nevyvolává nepřekonatelnou nežádoucí imunitní reakci.

V některých provedeních předkládaného vynálezu jsou použity mimořádně malé částice. Například jsou užitečné částice, které jsou v rozmezí nejvýše do 2 μm a nebo se jedná až o částice menší než 1 μm . Velikost částic podle předkládaného vynálezu je určována rastrovacím elektronovým mikroskopem nebo pomocí zařízení užívajícího rozptylu laserového paprsku (např. Coulter LS100). Překvapivě relativně malé biologicky aktivní částice skla nevyvolávají významné imunitní reakce. Navíc všeobecně nejsou pohlcovány makrofágy a v této přihlášce jsou popisovány jako inaktivní.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být formulovány jako přípravky pro hygienu ústní dutiny, jako jsou zubní prášek, zubní pasta, gely, prášky, ústní vody, vyplachovací roztoky, a přípravky pro cucání nebo žvýkání jako jsou žvýkačky, pastilky, tablety a zdravotní bonbony.

Takové přípravky pro hygienu ústní dutiny vhodně obsahují mezi 0,1 až 50 % (hmotnostních), výhodně 1 až 25 % (hmotnostních), výhodněji 5 až 10 % (hmotnostních) biologicky aktivního skla podle vynálezu.

Kromě aktivních složek přípravky pro hygienu ústní dutiny vhodné pro tento vynález obsahují přípravky také obvyklé nosiče, pojiva, surfaktanty, smáčedla, barviva, pigmenty, činidla zabraňující tvorbě plaku, antibakteriální činidla, činidla bioadhezivního typu, abrazivní látky, látky působící proti zubnímu kazu, příchutě, sladidla, činidla zvětšující objem apod.

V případě přípravku ve formě zubní pasty abrazivní látky typicky zahrnují např. amorfni, gelový, precipitovaný oxid křemičitý, plastické částice, oxid hlinitý, uhličitán vápenatý, a ortofosforečnan zinečnatý, nerozpustné metafosforečnany a pyrofosforečnan vápenatý. Pro použití v tomto vynálezu je obzvláště výhodnou abrazivní látkou oxid křemičitý. Patentová a vědecká literatura obsahuje četné příklady těchto abrazivních látek. Patent U.S. 4 822 599 uvádí řady abrazivních látek pro zubní prášky také odkazuje na komerční zdroje a způsoby jejich přípravy. Částice biologicky aktivního skla mohou nahradit všechny, některé nebo žádné abrazivní látky používané v zubních pastách podle současného stavu techniky.

Přípravky podle vynálezu pro hygienu ústní dutiny mohou také obsahovat zahušťovadla. Příklady těchto zahušťovadel zahrnují karagen ("irský mech"), xantanovou gumu a sodnou sůl karboxymethylcelulózy, škrob, polyvinylpyrolidon, hydroxyetylpropylcelulózu, hydroxybutylmethylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu a hydroxyetylcelulózu (společně sušené směsi mikrokrytalické celulózy/celulóзовé klovatiny). Anorganické nebo organické zahušťovadlo může být obsaženo v přípravku podle předkládaného vynálezu v koncentraci 0,05 až 2 % (hmotnostní) a výhodně 0,1 až 1,5 % (hmotnostní).

Soli dodávající fluorid s účinkem proti zubnímu kazu mohou být také obsaženy v přípravcích pro hygienu ústní dutiny podle předkládaného vynálezu, je pro ně charakteristická jejich schopnost uvolňovat fluoridové ionty do vody. Je výhodné použít fluoridovou sůl rozpustnou ve vodě, která dodává přibližně 10 až 5000 ppm fluoridového iontu a výhodně přibližně 1000 až 1500 ppm fluoridového iontu. Mezi tyto látky patří ve vodě rozpustné soli alkalických kovů, například fluorid sodný, fluorid draselný,

monofluorfosforečnan sodný a fluorokřemičitan sodný. Monofluorfosforečnan sodný je výhodná sůl dodávající fluorid.

Pigmenty používané při uskutečnění předkládaného vynálezu zahrnují netoxické, ve vodě nerozpustné anorganické pigmenty, jako je zeleň kysličníku titaničitého a oxidu chromnatého, ultramarínová modrá a růžová barva, a oxidy železité, a také ve vodě nerozpustná mořidlová barviva připravená extenzí vápenatých nebo hliníkových solí z barev FD&C, jako je např. mořidlové barvivo FD&C zeleň č. 1, FD&C modrá č. 2, FD&C R&D č. 30 a FD&C žlutá č. 15, na oxid hlinitý. Pigmenty mají velikost částic v rozmezí 5 až 1000 μm , výhodně 250 až 500 μm a jsou přítomné v koncentraci 0,5 až 3 % (hmotnostní). Barviva jsou obecně citlivá na přítomnost peroxidových složek a nejsou obsažena v zubní pastě, ačkoliv u FD&C zeleně č. 3 se zjistilo, že odolává blednutí, když je v zubní pastě přítomný CaO_2 .

Může být použita jakákoliv vhodná příchut' nebo sladidlo. Příklady vhodných aromatických složek jsou aromatické silice, např. silice máty peprné nebo mentolová, silice libavky položené, sassafras, hřebíčku, šalvěže, eukalyptu, majoránky, skořice, citronu, pomeranče a metylsalicylát. Vhodná sladidla zahrnují sacharózu, laktózu, maltózu, sorbit, cyklamát sodný, perillartin, a sacharin sodný. Výhodně příchutě a sladidla dohromady představují 0,01 % až 5 % nebo více přípravku.

Do složek přípravků pro hygienu ústní dutiny tohoto vynálezu mohou být zahrnuty různé další látky. Neomezující příklady zahrnují konzervační činidla, silikonové a chlorofylové sloučeniny, vitaminy, jako jsou vitaminy B6, B12, C, E a K, antibakteriální přípravky jako je chlorhexidin, halogenované difenylétery, jako je triklosa, činidla snižující citlivost, jako je dusičnan draselný

a citrát draselný, a jejich směsi. Tato adjuvans jsou v zubní pastě obsažena v množství, které podstatně neovlivňuje nepříznivě požadované vlastnosti a charakteristiky, a jsou vybrány a použity ve vhodném množství v závislosti na konkrétním typu obsažené složky.

Výroba partikulárního biologicky aktivního skla je odborníkům dobře známa a nepotřebuje zde další popis. Podobně je v oboru také dobře známa výroba gelů, zubních past, vyplachovacích roztoků, ústních vod, žvýkaček a žvýkacích gum. Biologicky aktivní skla mohou být do těchto produktů zavedena celou řadou způsobů včetně jednoduchého smíchání. Odborníkům je známo, že za určitých podmínek je nutné udržovat biologicky aktivní sklo tak, aby nepřišlo do kontaktu s vodnými nebo jinými složkami nosiče, aby se tak zabránilo předběžné reakci biologicky aktivního skla. To může být dosaženo celou řadou způsobů odborníkům známým, například použitím stříkačky ze dvou částí s mísící komůrkou.

Kromě přímé aplikace biologicky aktivního skla na zuby může být přípravek biologicky aktivního skla podle předkládaného vynálezu aplikován také v médiu, jehož základem je fyziologický roztok nebo destilovaná voda.

Předkládaný vynález také poskytuje použití biologicky aktivního a biologicky kompatibilního skla, jak je zde výše definováno, volitelně dohromady se zdrojem vápníku a/nebo fosforečnanu pro výrobu přípravku pro bělení zubů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ve zde popsané 4 týdenní klinické zkoušce byla testována odezva u deseti zdravých dospělých dobrovolníků. Vycházelo se z měření odstínu, který se sledoval ve střední třetině k okraji řezáků s pomocí stupnice uvedené ve "Vita shade guide" uspořádané v následujícím pořadí: B1, A1, B2, D2, A2, C1, C2, D4, A3, D3, B3, A3,5, B4, C3, A4, C4 (viz "Lumin Vacuum-Farbskala", Vita). Pro tuto studii byli vybráni pouze pacienti s odstínem zubů, který nebyl světlejší než A3,5. U každého jednotlivce se zaznamenal stav tvrdých a měkkých tkání ústní dutiny na začátku studie a před každým sledováním. Pacienti byli instruováni používat pouze 7,5% zubní pastu dvakrát denně, zachovávat čas čistění zubů 2 minuty a nepoužívat jiné prostředky pro péči o ústní dutinu. Všechny osoby byly znovu pozvány po dvou a po čtyřech týdnech.

Ve dvou týdnech byla průměrná změna odstínu zubu 4,2 s rozmezím od 0 do 8. Ve čtyřech týdnech byla průměrná změna odstínu zubu 5,8 s rozmezím od 0 do 8. Nebyl pozorován žádný škodlivý vliv na tvrdou či měkkou tkáň. Statistická analýza prokázala významný rozdíl mezi základními hodnotami a měřením ve dvou a čtyřech týdnech ($p < 0.05$, ANOVA). Závěrem lze říct, že se dokázalo, že 7,5% zubní pasta bělila zuby s průměrnou změnou odstínu 5,8 bez nežádoucích vedlejších účinků. Tato studie byla částečně podporována USBiomaterials Corporation.

7,5% zubní pasta, jak je popsána v tomto příkladu, obsahovala 7,5 % (hmotnostních) biologicky aktivního skla, které mělo následující % složení:

SiO_2	45
CaO	24,5
Na_2O	24,5
P_2O_5	6

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob bělení zubů v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje uvedení zubů do kontaktu s partikulárním biologicky aktivním a biologicky kompatibilním sklem v účinném množství, které zub vybělí, přičemž toto sklo obsahuje oxid křemičitý nebo hydroxid křemičitý a volitelně jeden nebo více prvků vybraných ze skupiny obsahující Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N nebo F.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo obsahuje alespoň Na, Ca a P.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo se aplikuje spolu se zdrojem vápníku a/nebo fosforečnanu.

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo obsahuje v hmotnostních procentech:

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

5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že partikulární biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo obsahuje částice menší než 90 μm .

6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že partikulární biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo obsahuje částice menší než 10 μm .

7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že partikulární biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo obsahuje částice menší než 5 μm .

8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že partikulární biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo obsahuje částice menší než 2 μm .

9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinné množství je 0,02 až 0,3 gramu.

10. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že partikulární sklo je v zubní pastě nebo žvýkačce.

11. Způsob bělení zubů v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje uvedení zubů do kontaktu s množstvím, které je účinné k zeslabení odstínu, partikulárního

biologicky aktivního a biologicky kompatibilního skla podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8.

12. Přípravek pro ústní hygienu k bělení zubů v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje partikulární biologicky aktivní a biologicky kompatibilní sklo podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, a to v množství účinném pro vybělení zubů.