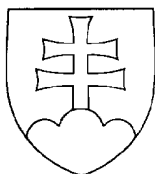


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 006

- (21) Číslo prihlášky: **565-95**
(22) Dátum podania: **28.10.93**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 42 37 500.2**
(32) Dátum priority: **06.11.92**
(33) Krajina priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia: **08.01.97**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **12.07.99**
(86) Číslo PCT: **PCT/EP93/02991, 28.10.93**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61K 7/16
A 61K 7/18

(73) Majiteľ patentu: **HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN, Düsseldorf, DE;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Schuhmann Klaus, Erkrath, DE;**
Förg Franz, Langenfeld, DE;
Laska Hans, Düsseldorf, DE;

(54) Názov vynálezu: **Zubná pasta**

(57) Anotácia:
Zubná pasta s bežnými zložkami obsahuje ako leštiaci prostriedok kombináciu kremičitých kyselín a dihydrátu dikalciumfosfátu. Pasta spôsobuje zvlášť účinné obnovenie zubného povrchu. Tento účinok sa dosahuje kontrolovanou remineralizáciou, najmä vo vyškrapaných ryhách a dentínových kanáloch. Účinok možno zvýšiť pridaním iónov horčička a/alebo fluórfosfátových iónov.

Oblasť techniky

Vynález sa týka prostriedku na ošetrovanie zubov s účinkom obnovujúcim zubný povrch, ako aj spôsobu na obnovenie zubného povrchu.

Doterajší stav techniky

Prostriedky na ošetrovanie zubov slúžia v prvom rade na čistenie povrchov zubov od zvyškov jedál, sfarbení a pevne prilnutých bakteriálnych povlakov. Navyše sa nimi pokúšame prostredníctvom špeciálnych prísad, napríklad zlúčenín fluóru alebo antimikrobiálnych látok, predchádzať ochoreniam chrupu, ako sú zubný kaz alebo paradentóza.

Ako jedno z prvých štádií zubného kazu sa pozorujú lézie v zubnej sklovine a otvorené dentínové kanáliky, tzv. Tomes Pits, ktoré vznikajú procesmi rozpúšťania pod vplyvom kyselinotvorných baktérií. Tieto poškodenia dentínovej látky sa prejavujú napríklad citlivosťou zubných krčkov na zmeny teploty. Zatiaľ čo sa prísadami desenzibilujúcich účinných látok potláčajú len bolestivé symptómy, uskutočnili sa už pokusy prostredníctvom prísad, ktoré znižujú rozpustnosť apatitu, zabrániť tvorbe takýchto lézií zubného povrchu. V novšej dobe sa už tiež navrhlo, aby sa existujúce škody zmiernili remineralizujúcimi prostriedkami na ošetrovanie chrupu. Tak Chow a Brown (v J.Dent.Res. 54, 65 až 70, 1975) navrhli nasadiť na remineralizáciu dentínu dihydrát dikalciumfosfátu. Z US 4097588 sa stala známou ústna voda s remineralizujúcim účinkom, ktorá bola nasýtená $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Doteraz známe pokusy takýmto spôsobom obnoviť zubný povrch však vedú k nekontrolovanému rastu kryštálov hydroxylapatitu na zubnom povrchu, ktorý kladie malý odpor ďalšiemu ataku na zubný povrch. Preto cieľom tohto vynálezu bolo vyvinúť zubnú pastu, ktorá spôsobí kontrolovanú remineralizáciu, najmä vo vyškrapaných ryhách a dentínových kanáloch, a tieto do značnej miery zarovná, takže sa vytvorí uzavretý, hladký zubný povrch.

Zistilo sa, že tento cieľ sa vo vysokej miere dosiahne kombináciou leštiacich prostriedkov podľa tohto vynálezu.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je zubná pasta na obnovenie zubného povrchu s obsahom leštiacich prostriedkov, zlúčenín fluóru, prostriedkov na viazanie vlhkosti, spojív a vody, ktorá obsahuje ako leštiaci prostriedok kombináciu kyseliny kremičitej a dihydrátu dikalciumfosfátu (brushitu) v hmotnostnom pomere od 10 : 1 do 1 : 1. Pozorovalo sa, že pravidelným ošetrovaním zubov zubnou pastou podľa tohto vynálezu sa dosiahlo uzavretie dentínových kanálov s rozsiahlym vyrovnaním zubného povrchu.

Ako leštiace prostriedky na báze kyseliny kremičitej sú vhodné všetky ako čistidlá známe gélové kyseliny kremičité, hydrogélové kyseliny kremičité a zrážané kyseliny kremičité. Gélové kyseliny kremičité sa vyrábajú reakciou roztokov sodných kremičitanov s vodnými roztokmi silných anorganických kyselín za tvorby hydrosólov, starnutím na hydrogél, premytím a sušením. Ak sa sušenie uskutočňuje opatrne na obsah vody 15 až 35 % hmotnostných, získajú sa takzvané hydrogélové kyseliny kremičité, aké sú napríklad známe z US 4,153 680. Sušením na obsah vody

pod 15 hmotn. % dôjde k nevratnému zmršteniu predtým voľnej štruktúry hydrogélu na hustú štruktúru tzv. xerogélu. Takéto xerogélové kyseliny kremičité sú opísané napríklad v US 3,538 230.

Druhou výhodne vhodnou skupinou leštiacich prostriedkov na báze kyseliny kremičitej sú zrážané kyseliny kremičité. Tieto sa získajú vyzrážaním kyseliny kremičitej zo zriedených roztokov kremičitanov alkalických kovov pridaním silných kyselín za podmienok, pri ktorých nemôže nastať agregácia na sól a gél. Vhodné postupy na výrobu zrážaných kyselín kremičitých sú opísané napríklad v DE-OS 25 22 486 a v DE-OS 31 14 493. Výhodne je vhodná podľa DE-OS 31 14 493 vyrobená zrážaná kyselina kremičitá s BET-povrchom 15 až 110 m^2/g , s veľkosťou častíc 0,5 až 20 μm , pričom najmenej 80 % hmotn. primárnych častíc má byť pod 5 μm , a s viskozitou v 30%-nej disperzii glycerínu a vody (1 : 1) 30 až 60 Pa.s (20 °C) v množstve 10 až 20 % hmotn. zubnej pasty.

Výhodne vhodné zrážané kyseliny kremičité majú okrem toho zaoblené rohy a hrany a dajú sa získať pod obchodným názvom Sident^(R)12 DS (DEGUSSA).

Aby sa získal dostatočne vysoký podiel kyselín kremičitých so strednou veľkosťou častíc menej než 5 μm , a najmä podiel najmenej 3 % hmotn., vzťahnuté na celú zubnú pastu, kyseliny kremičité s veľkosťou primárnych častíc 1 až 3 μm , nasadzuje sa výhodne popri uvedenej zrážanej kyseline kremičitej ešte jeden jemnočasticový typ s BET-

-povrchom 150 až 250. Vhodným typom kyseliny kremičitej je napríklad Sipernat^(R)22 LS (DEGUSSA), ktorá sa používa v množstve 1 až 5 % hmotn. zubnej pasty.

Ako zvlášť výhodným na vytvorenie hladkého zubného povrchu sa ukázalo byť, keď zubná pasta podľa tohto vynálezu obsahuje malé množstvá čerstvo vyzrážanej, t.j. in situ pri výrobe pasty vytvorenej kyseliny kremičitej. To sa dosiahne napríklad tým, že pri výrobe zubnej pasty sa napríklad kyselinou citrónovou udržuje pH hodnota 3 až 5 a potom sa pridaním malých množstiev vodného roztoku kremičitanu sodného pH hodnota zvýši na 7 až 7,5. Takýmto spôsobom in situ vytvorená kyselina kremičitá je mimoriadne jemnočasticová a tvorí menej ako 0,1 % hmotn. zubnej pasty.

Popri leštiacich prostriedkoch na báze kyseliny kremičitej môže zubná pasta obsahovať v malom rozsahu aj iné známe leštiace prostriedky, napríklad oxid hlinitý vo forme slabo kalcinovaného oxidu hlinitého s obsahom gama- a α -oxidu hlinitého. Takýto oxid hlinitý sa dá získať pod obchodným označením Poliertonerde P10 feinst (Giulini - Chemie). Hmotnostný pomer takýchto, prípadne ďalších zložiek leštiacich prostriedkov k leštiacemu prostriedku na báze kyseliny kremičitej by však nemal byť vyšší než (1 až 15) : 100.

Druhou obligatórnou zložkou leštiaceho prostriedku je dihydrát dikalciumfosfátu ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), ktorý sa v prírode vyskytuje ako brushit. Dihydrát dikalciumfosfátu sa už dávno používa ako leštiaci prostriedok v zubných pastách a taktiež sa dá s vhodnými veľkosťami častíc 1 až 50 μm získať komerčne. Výhodné množstvo na použitie je 1 až 5 % hmotn. zubnej pasty.

Zubné pasty podľa tohto vynálezu by podľa možnosti nemali obsahovať žiadne ďalšie leštiace zložky, ktoré tvoria ióny vápnika, ako napríklad kriedu alebo iné kalciumfosfáty.

Naproti tomu sa pozorovalo, že ióny horčíka majú priaznivý vplyv na kontrolovaný rast kryštálov hydroxylapatitu, rastúceho v zubných léziách, podporujú urýchlené tvrdnutie zubnej skloviny, a tým ďalej prispievajú k vyriešeniu úlohy podľa tohto vynálezu. Ďalším predmetom tohto vynálezu je preto zubná pasta podľa tohto vynálezu, ktorá obsahuje vo vode rozpustnú horečnatú soľ v množstve, zodpovedajúcom 0,1 až 0,5 % hmotn. Mg. Ako horečnaté soli sú vhodné všetky soli, ktoré sú vo vode pri 20 °C rozpustné najmenej na 0,5 % hmotn. (počítané ako Mg), napríklad $MgSO_4$, $MgCl_2$ a monofluórfosfát horečnatý ($MgPO_3F$).

Ďalej sa zistilo, že fluórfosfátové ióny majú priaznivý vplyv na kontrolovaný rast kryštálov hydroxylapatitu. Výhodné sú preto zubné pasty podľa tohto vynálezu, ktoré obsahujú ako zlúčeninu fluóru monofluórfosfát v množstve, zodpovedajúcom 0,2 až 2,0 % hmotn. (PO_3F^-). Na to sa hodia napríklad soli alkalických kovov, napríklad komerčne bežný monofluórfosfát sodný. Výhodný obsah iónov horčíka a fluórfosfátu sa dá zvlášť výhodne dosiahnuť tým, že ako zlúčeninu fluóru bude pasta obsahovať monofluórfosfát horečnatý.

Ako nosič pre zubné pasty podľa tohto vynálezu, ktorý umožňuje nastaviť konzistenciu, vhodnú na dávkovanie z túb, podávacích zásobníkov alebo elastických fliaš, na základe kombinácie leštiacich prostriedkov podľa tohto vynálezu, je vhodná kombinácia z prostriedkov na viazanie vlhkosti, spojív a vody. Ako prostriedky na viazanie vlhkosti možno použiť napríklad glycerín, sorbit, xylit, propylénglykoly, polyetylénglykoly, najmä so strednými molekulovými hmotnosťami 200 až 800. Ako regulátory konzistencie (resp. spojív) slúžia napríklad prírodné a/alebo syntetické vo vode rozpustné polyméry, ako sú algináty, karagenáty, tragant, škrob a étery škrobu, étery celulózy, ako napríklad karboxymetylcelulóza (Na-sol'), hydroxyetylcelulóza, metylhydroxypropylcelulóza, guar, akáciová guma, agar-agar, xantánová guma, múka zo svätajánskeho chleba, pektíny, vo vode rozpustné karboxyvinylpolyméry (napríklad Carbopol(R)-typy), polyvinylalkohol, polyvinylpyrolidón, polyetylénglykoly, najmä s molekulovými hmotnosťami 1500 až 1 000 000.

Ďalšími látkami, ktoré sú vhodné na kontrolu viskozity, sú napríklad vrstevnaté silikáty, ako napríklad montmorillonitové íly, koloidné zahusťovacie kyseliny kremičité, ako napríklad aerogelové kyseliny kremičité, pyrogénne kyseliny kremičité alebo čo najjemnejšie pomleté zrážané kyseliny kremičité. Nosič, zvlášť vhodný na výrobu zubných pást s kombináciou leštiacich prostriedkov podľa tohto vynálezu, obsahuje

- 15 až 25% hmotn. glycerínu,
- 10 až 20% hmotn. sorbitu,
- 1 až 5% hmotn. polyetylénglykolu (mol.hmotn.: 400),
- 1 až 5% hmotn. zahusťovacej kyseliny kremičitej,
- 0,1 až 1% hmotn. xantánovej gumy a
- 35 až 45% hmotn. vody.

Viskozitu zubných pást možno nastaviť aj tak nízko, že sa budú dať dávkovať ako "tekuté prostriedky na čistenie zubov" s viskozitou 2000 až 10000 m.Pa.s (25 °C) z pružnej fľaše z plastu na zubnú kefku, tam vniknú medzi štetiny, ale zo zubnej kefy neodkvapnú. Na tento účel je výhodne ako spojivo vhodná kombinácia 0,1 až 1 % hmotn. xantánovej gumy a 0,01 až 5 % hmotn. viskozitu stabilizujúcej prísady zo skupiny

- hydroxypropylsubstituovaných hydrokoloidov alebo

- polyetylénglykol/polypropylénglykol kopolymérov so strednou molekulovou hmotnosťou 1000 až 5000.

Ďalšími bežnými prísadami do zubnej pasty, ktoré môžu tvoriť až do 5 % hmotn. zloženia zubnej pasty, sú napríklad tenzidy na podporenie čistiaceho účinku a prípadne na vytvorenie peny pri čistení zubov a na stabilizáciu disperzie zložiek leštiacich prostriedkov v nosiči. Vhodnými tenzidmi sú napríklad lineárne sodné alkylsírany s 12 až 18 C-atómami v alkylovej skupine. Tieto látky navyše majú enzymaticky tlmivý účinok na bakteriálnu látkovú výmenu zubného povlaku. Ďalšími vhodnými tenzidmi sú soli alkalických kovov, výhodne sodné soli alkylpoly-glykoléter-síranu s 12 až 16 C-atómami v lineárnej alkylovej skupine a 2 až 6 glykol-éterovými skupinami v molekule, lineárneho alkán(C_{12} - C_{18})-sulfonátu, esterov kyseliny sulfomonoalkyl(C_{12} - C_{18})jantárovej, sulfátovaných monoglyceridov masných kyselín, sulfátovaných alkanolamidov masných kyselín, esterov kyseliny sulfoalkyl(C_{12} - C_{16})octovej, acylsarkozínov, acyltauridov a acylizotionátov vždy s 8 až 18 C-atómami v acylskupine. Vhodné sú aj zwitteriónové, amfolytické a neiónové tenzidy, napríklad oxycetyláty mono- a diglyceridov masných kyselín, sorbitánesterov masných kyselín a alkyl(oligo)glukozidov.

Ďalšími bežnými prísadami zubnej pasty sú

- konzervačné prostriedky a antimikrobiálne látky, ako napríklad metyl-, etyl- alebo propylester kyseliny p-hydroxybenzoovej, sorbát sodný, benzoát sodný, brómchlorofén, ester kyseliny fenylsalicylovej, biguanidy, tymol atď.,
- sladidlá, ako napríklad sacharín sodný, cyklamát sodný, sacharóza, laktóza, maltóza, fruktóza,
- arómy, ako napríklad mäťový olej, olej z mäty kučeravej, eukalyptový olej, anízový olej, feniklový olej, rascový olej, mentylacetát, škoricový aldehyd, anetol, vanilín, tymol, ako aj zmesi týchto a iných prírodných a syntetických aróm,
- pigmenty, ako napríklad oxid titaničitý,
- farbivá,
- pufrovacie látky, ako napríklad primárne, sekundárne alebo terciárne fosfáty alkalických kovov alebo kyselina citrónová/citrát sodný,
- rany liečiace alebo protizápalové látky, ako napríklad alantoin, močovina, ako aj azulén, účinné látky harmančeka, deriváty kyseliny acetylsalicylovej.

Nasledujúce príklady majú bližšie objasniť predmet vynálezu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázkoch 1 až 6 sú snímky skúšobných povrchov pred a po ošetrovaní reprodukované v mierke 5000 : 1.

Obrázok 1: Ľudská sklovina, neošetrovaná.

Obrázok 2: Ľudský dentín, neošetrovaný.

Obrázok 3: Ľudská sklovina, ošetrovaná porovnávacou pastou V.

Obrázok 4: Ľudský dentín, ošetrovaný porovnávacou pastou V.

Obrázok 5: Ľudská sklovina, ošetrovaná zubnou pastou z príkladu 1. Dá sa rozpoznať, že v ryhách štruktúry povrchu sa vylúčil hydroxylapatit.

Obrázok 6: Ľudský dentín, ošetrovaný zubnou pastou z príkladu 1. Jasne sa dá rozpoznať rozsiahle uzavretie dentinových kanálov vylúčeným hydroxylapatitom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vyrobili sa nasledujúce zubné pasty podľa tohto vynálezu (príklady 1, 2 a 3) a porovnávacia zubná pasta (príklad V) (pozri tabuľku I).

Tabuľka I

Zložky	1	2	3	V
zráž.kys.kremičitá: Sident 12 DS	12,0	12,0	12,0	12,0
zráž.kys.kremičitá: Sipernat 12 DS	3,0	3,0	3,0	6,0
dihydrát dikalciumfosfátu	4,0	4,0	4,0	-
MgSO ₄ · 7H ₂ O	1,4	1,4	-	-
monofluórfosfát sodný NaPO ₃ F	0,8	0,8	0,8	0,8
glycerín 86 %, DAB (ozn. bezvodý)	18,0	18,0	18,0	18,0
sorbit 70 %, DAB (ozn. bezvodý)	14,0	14,0	14,0	14,0
polyetylén glykol (mol.hm.: 400)	2,0	2,0	2,0	2,0
zahusť.kys.kremičitá (FK 320 DS)	1,0	1,33	1,33	1,33
xantánová guma (Keltrol F)	0,54	0,54	0,54	0,71
oxid titaničitý (typu anatasu)	1,0	1,0	1,0	1,0
Na-laurylsulfát (Texapon K 1296)	1,44	1,44	1,44	1,44
sodné vodné sklo (ozn. Na ₂ SiO ₃)	0,06	-	-	-
hydroxid sodný	-	0,01	0,01	0,01
kys.citrónová (.1 H ₂ O)	0,03	0,03	0,03	0,03
sacharin	0,2	0,2	0,2	-
príchuť	0,8	0,8	0,8	0,8
voda	39,73	39,45	40,85	41,88

Použili sa nasledujúce komerčné výrobky:

Sident 12 DS: zrážaná kyselina kremičitá firmy DEGUS-
SA AG Frankfurt n.M., BET-povrch: 80 m²/g
hustota po napuč. 220 g/l

Sipernat 22 LS: zrážaná kyselina kremičitá firmy DE-
GUSSA AG Frankfurt n.M., BET-povrch: 190 m²/g
hustota po napuč. 80 g/l

Kys.kremičitá FK 320 DS: zráž. kys. kremičitá firmy
DEGUSSA AG Frankfurt n.M.,
BET-povrch: 170 m²/g
hustota po napuč. 80 g/l

Keltrol F: xantánová guma firmy KELCO, Brüssel
Texapon K 1296 - granulát: Na-laurylsulfát firmy HEN-
KEL KGaA Düsseldorf

Dôkaz účinku

So zubnou pastou podľa tohto vynálezu (príklad 1) a porovnávacou zubnou pastou (príklad V, bez dihydrátu dikalciumfosfátu a bez síranu horečnatého) sa vykonali nasledujúce pokusy:

Z ľudského zuba sa vyplili kusy (tzv. slabs) s veľkosťou 4 x 5 mm z koruny (pre pokusy so sklovinou) a z oblasti koreňa (pre pokusy s dentínom) a povrch sa zarovnal brúsnym papierom a hladko vyleštil leštiacou pastou.

Slabs zo skloviny sa navyše leptali viac než 6 hodín 0,1 molárnym vodným roztokom kyseliny mliečnej, ktorá obsahovala 500 mg/l hydroxylapatitu, pri pH = 4,6 a T = 37 °C.

Takto pripravené vzorky sa potom čistili denne dvakrát po 5 minút testovanou zubnou pastou (zriedenou vodou 1 : 1). Vo zvyšnom čase boli vzorky uložené pri 37 °C v suspenzii CaHPO₄·2H₂O, ktorá sa dvakrát denne (ráno a večer) čerstvo pripravila zrážaním (CaCl₂ + Na₂HPO₄ → CaHPO₄ + 2 NaCl). Takéto ošetrovanie zuba sa vykonávalo počas 20 dní.

Pred ošetrovaním (t.j. po vyleštení slabs) a po skončení ošetrovania sa urobili na skúšobnom povrchu snímky rastrovacím elektrónovým mikroskopom (REM).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zubná pasta na obnovenie zubného povrchu s obsahom leštiacich prostriedkov, zlúčenín fluóru, prostriedkov na viazanie vlhkosti, spojiv a vody, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že ako leštiaci prostriedok obsahuje kombináciu kyselín kremičitých a dihydrátu dikalciumfosfátu v hmotnostnom pomere od 10 : 1 do 1 : 1.

2. Zubná pasta podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú - c a s a t ý m**, že obsahuje vo vode rozpustnú soľ horčíka v množstve, ktoré zodpovedá 0,1 až 0,5 % hmotn. horčíka.

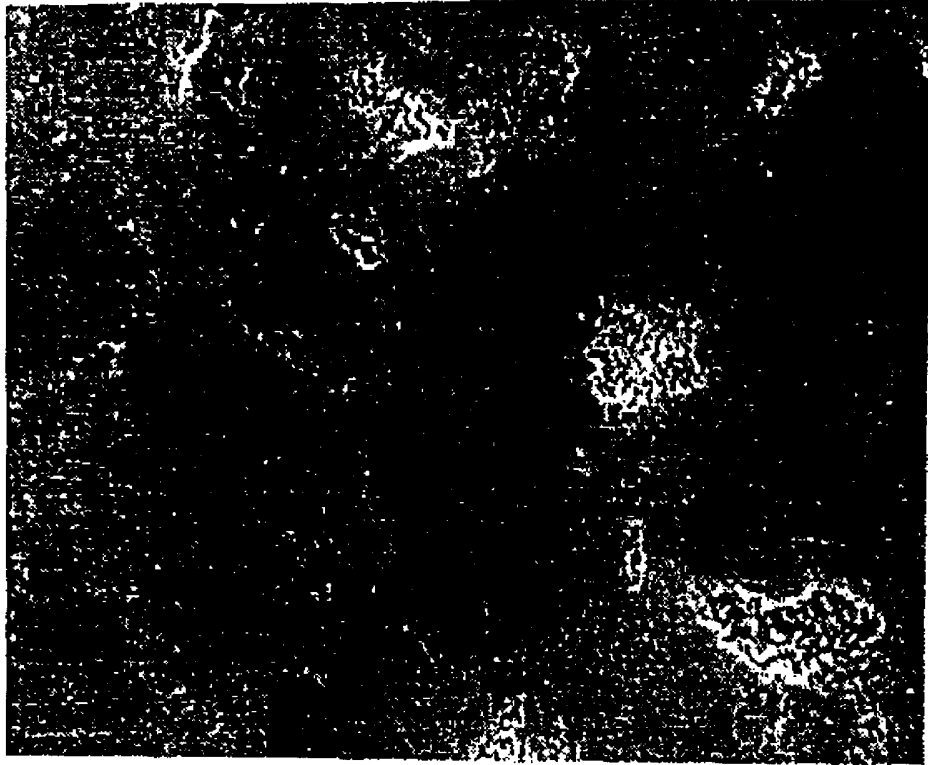
3. Zubná pasta podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že ako zlúčeninu fluóru obsahuje monofluórfosfát v množstve zodpovedajúcom 0,2 až 2,0 % hmotn. (PO₃F⁻).

4. Zubná pasta podľa nároku 2 alebo 3, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že ako zlúčeninu fluóru obsahuje monofluórfosfát horečnatý.

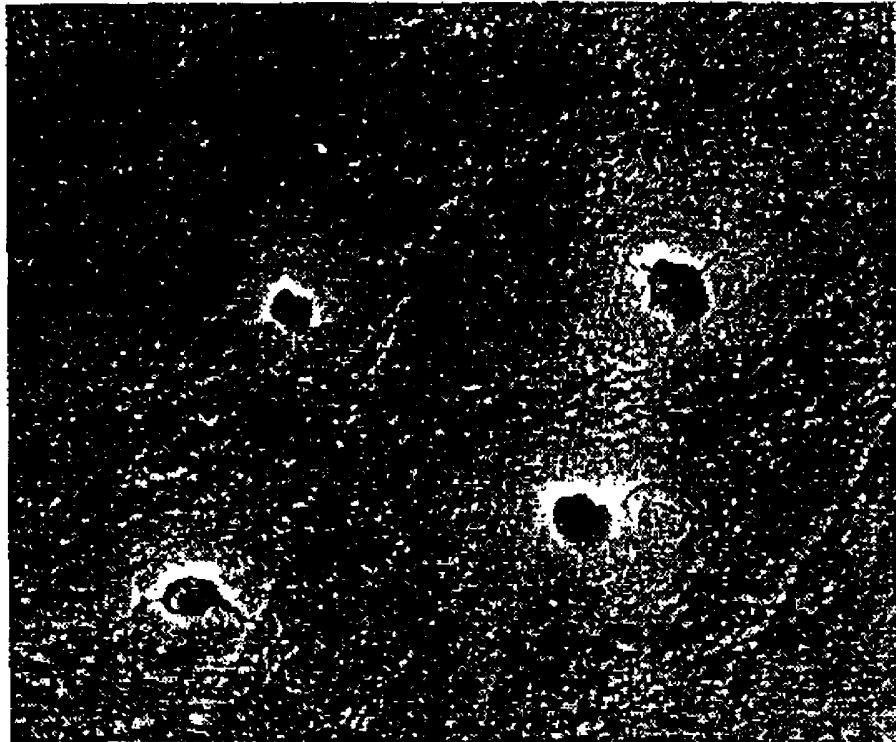
5. Zubná pasta podľa nárokov 1 až 4, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že ako leštiaci prostriedok obsahuje zrážanú kyselinu kremičitú so strednou veľkosťou častíc 0,5 až 30 mikrometrov (μm) v množstve 10 až 20 % hmotn. a dihydrát dikalciumfosfátu (brushit) v množstve 1 až 5 % hmotn..

3 výkresy

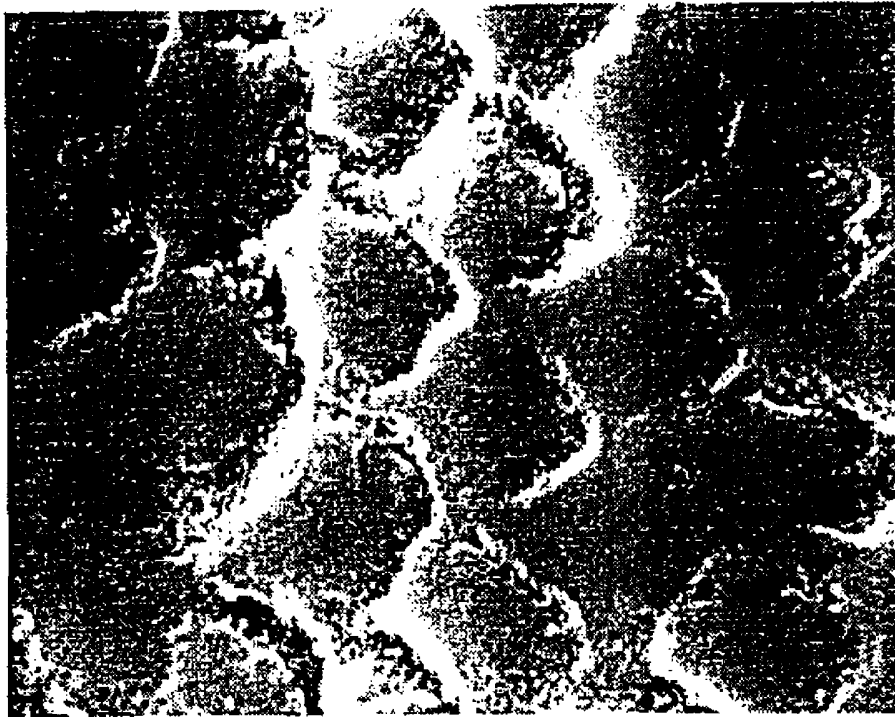
Obr. 1



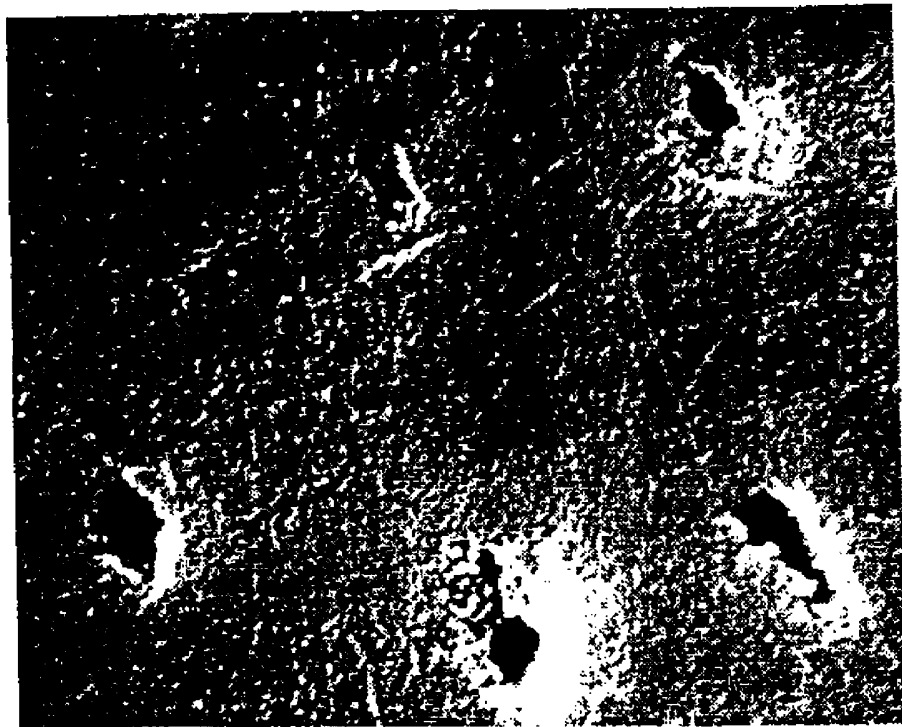
Obr. 2



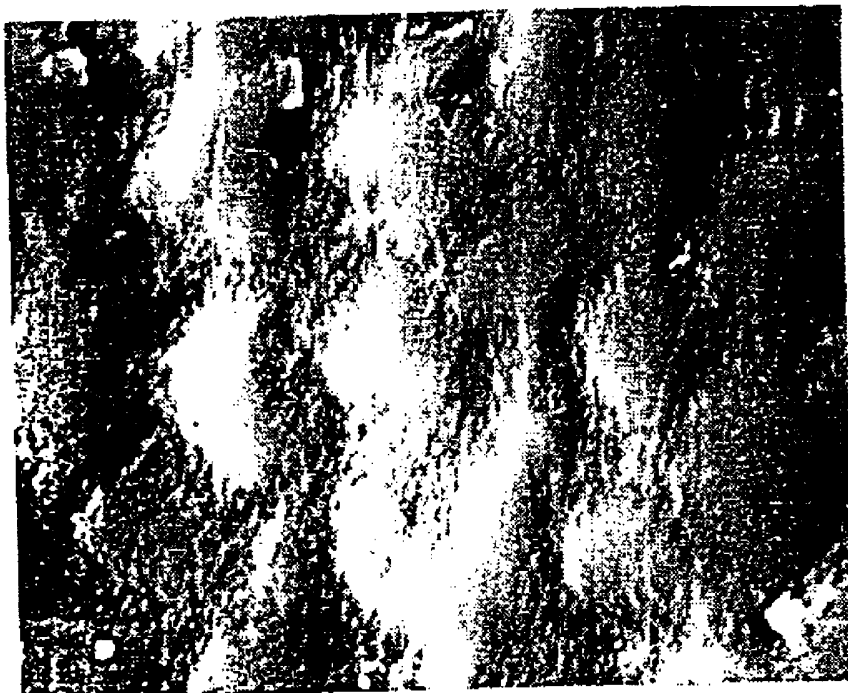
Obr. 3



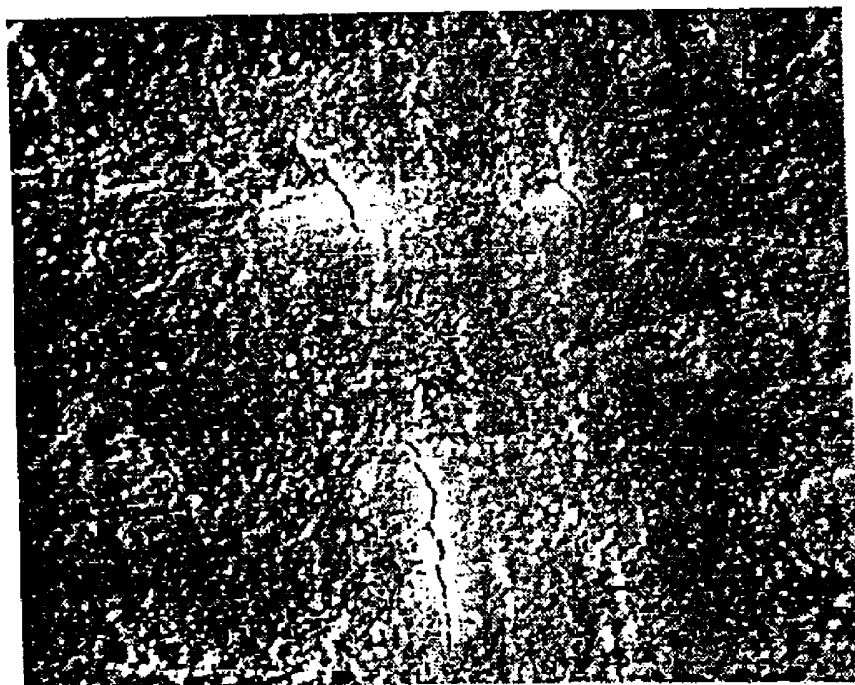
Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



Koniec dokumentu