



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 170966

(13) B

(51) Int Cl<sup>5</sup> A 61 K 7/16, 7/22

Styret for det industrielle rettsvern

---

(21) Søknadsnr	870116	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	07.05.86, PCT/DK86/00050
(22) Inng. dag	12.01.87	(85) Videreføringssdag	12.01.87
(24) Løpedag	07.05.86	(30) Prioritet	10.05.85, DK, 2092/85
(41) Alm. tilgj.	12.01.87		
(44) Utlegningsdato	28.09.92		

(71) Patentsøker Fertin Laboratories A/S (Dansk Tyggegummifabrik A/S), Dandyvej, DK-7100 Vejle, DK  
(72) Oppfinner Claude Erik Lützen, Vejle, DK  
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

---

(54) **Benevnelse** Fast, oralt antikariogent preparat i form av tyggegummi eller pastil

(56) **Anførte publikasjoner** DE off. skrift nr. 2338177, 3011182, GB patentsøknad, publ. nr. 673670.

(57) **Sammendrag** Fast, oralt antikariogent preparat i form av tyggegummi eller pastill som utover de vanlige tyggegummi- eller pastillbestanddeler inneholder som dental plakksyre-nøytraliserende bestanddel urinstoff i en mengde fra 0,5 vekt% til 80 vekt% basert på den totale vekten av preparatet, idet et eventuelt belegg ikke er tatt i betraktning.

Preparatet brukes til å redusere risikoen for tannrøte etter spising og drikking ettersom det forårsaker en nøytralisering av plakk-syrene.

### Teknisk område

Oppfinnelsen vedrører et fast, oralt antikariogent preparat i form av tyggegummier eller pastiller. Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse et antikariogent produkt som skal brukes for å nøytralisere syren produsert i dentalt plakk etter spising eller drikking.

### Teknikkens stand

Innen den tidligere kjente teknikk har det lenge vært søkt etter et middel for å kontrollere den kariogene virkning av matvarer og søte drikkevarer og lignende.

Det foreligger flere måter å beskytte tennene på mot bakterieangrep. For å forklare dette vises det til en kort beskrivelse nedenunder av den tannråteteori som i dag er akseptert.

Munnen er et biologisk miljø som vanligvis er i god balanse. Når maten har kommet inn i munnen, deles den opp i små partikler ved hjelp av tennene samtidig som den bløt-gjøres av spyttet. Det biologiske miljø omfatter videre mikrofloraen som eksisterer i munnen.

Den ovenfor nevnte mikroflora omfatter bakterier, særlig visse grupper bakterier, nemlig de fakultativt anaerobe bakterier, som er i stand til å bryte ned karbohydrater i fravær av oxygen til organiske syrer, særlig melkesyre. Syren angriper tannemaljen og det underliggende tannben, noe som forårsaker en avmineralisering. En reaksjon medfører at et tynt lag av emaljen oppløses. Gjentatte reaksjoner kan forårsake tannrâte eller et "hull i tannen". Den kritiske pH-verdi for avmineralisering er 5,5. Under denne verdi oppløses emaljen og det underliggende tannben. Over en pH på 5,5 remineraliseres emaljen og tannbenet.

Remineraliseringen omfatter en regenerering av tannben og emalje ved hjelp av bestanddeler fra spyttet. Avmineraliseringen må imidlertid ikke være for langt fremskredet dersom det skal oppnåes en vellykket remineralisering.

En avmineralisering av tennene krever tilstedeværelsen i munnen av fakultativt anaerobe bakterier, karbohydrat, vann, anaerobe betingelser, samt den korrekte temperatur. Dersom disse betingelser ikke foreligger, finner prosessen ikke sted.

Det foreligger således forskjellige måter for å forhindre dannelse av tannrâte.

Det er mulig å unngå anaerobe betingelser ved å fjerne plakk (tannrengjøring, f.eks. ved hjelp av en tannbørste, tanntråd, tannstikker eller ved polering). Emaljens resistens mot syreangrep kan økes f.eks. ved hjelp av en fluorbehandling (børsting av tennene ved hjelp av en fluorholdig tannpasta, skylling eller pensling med et fluorholdig middel). De fakultativt anaerobe bakterier kan inaktiveres f.eks. ved å gripe inn i glycolysen.

Det er mulig å sikre seg at den produserte syre nøytraliseres så hurtig som mulig. Endelig kan produksjonen av spytt stimuleres for å forbedre rengjøringen av tennene, "naturens egen fosvarmekanisme". I løpet av de senere tiår har det vært gjort mye for å lære befolkningen tannpleie, særlig å spise mindre søtsaker og børste tennene med en fluorholdig tannpasta minst to ganger om dagen. Videre har fluor i visse områder blitt tilsatt drikkevannet. Til tross for disse tiltak oppstår fortsatt tannrâte. Den fluorholdige tannpasta reduserer tannrâtefrekvensen med 30 - 40% forutsatt at tennene pusses nøye to ganger om dagen.

Den største risikogruppe for tannrâte er barn med permanente tenner som nylig har brutt frem. Spesielt er det mange barn som ikke pusser tennene så regelmessig som de burde. Undersøkelser i Forbundsrepublikken Tyskland har vist at f.eks. i 1970/1971 pusset 1% av barna aldri tennene sine, og 10% av barna pusset tennene uregelmessig. Blant to tredjedeler av de tannpussende barn tok hver tannpussing mindre enn 1 minutt. Videre spiser mange barn ofte sukkersøtete produkter, noe som forekommer ofte mellom de regulære måltider og under omstendigheter som gjør det vanskelig å pusse tennene etterpå. Under bestemte omstendigheter hvor en reell pussing av tennene er vanskelig eller umulig, slik som etter lunsj, etter snacks og i forbindelse med lange møter og under reising, kan også voksne ha et behov for en lettvinnt mulighet for rengjøring av tennene sine.

Således foreligger det et vesentlig behov for et middel som er anvendbart på en lettvinnt og praktisk måte som et egnet

supplement til den daglige tannpussing. Forsøk på å oppfylle det ovenfor nevnte behov er allerede kjent.

Som et resultat foreligger det sukkerfri tyggegummi som er blitt søtet spesielt med sorbitol ettersom sorbitolen ikke brytes ned til organiske syrer under normale betingelser og ikke forårsaker en risiko for dannelse av tannr te, men på den vanlige måte øker utskillelsen av spytt. Fordelen ved et slikt produkt er at det er uskadelig for tennene, men tyggingen av sukkerfri tyggegummi av denne type omfatter ikke en aktiv tannr teprofylakse.

Utover å være en bestanddel i tannpasta har fluor også vært brukt i munnvann, pastiller og tyggegumier. Særlig tyggegummien er egnet for å bli medbragt i lommen eller væsken. Som tidligere nevnt kan imidlertid fluoret bare øke tannemaljens resistens mot syreangrep i en viss grad. Videre må de toksikologiske aspekter i forbindelse med inntak av fluor tas med i betraktingen.

Det har også vært gjort forsøk på å bruke forskjellige alkaliske stoffer til nøytraliseringen av syre, jfr. f.eks. norsk patentskrift nr. 46 152 fra 1929 vedrørende et tyggegummipreparat som inneholder magnesiumoxyd, men på grunn av smaken ble produktene som inneholdt slike stoffer aldri noen suksess.

JADA 96:651-655, 1978 beskriver en tre-årig klinisk undersøkelse av tyggegummi som inneholder trimethafosfat. Resultatene var ikke tilfredsstillende.

C.T. Grove og C.J. Grove 1934: "The biological aspect of dental caries". Dent. Cosmos 76: 1029 og C.J. Grove og C.T. Grove 1935: "Chemical study of human saliva indicating that ammonia is an immunizing factor in dental caries". J. Amer. dent. Ass. 22: 247 mente at ammoniakk, som de antok var avledet fra urinstoffet i spyttet, var ansvarlig for tannr teimmuniteten hos mennesker. De forestilte seg at ammoniakk virket ved å redusere dannelsen av plakk. Forskjellige andre forskere var imidlertid ikke i stand til å bevise dette forhold mellom en tilbøyelighet til å danne tannr te og ammoniakkens konsentrasjon i spyttet (J. White og R.W. Bunting, 1935: "An investigation into the possible relationship og ammonia in the saliva to dental caries",

J. Amer. dent. Ass. 22: 468. G.E. Youngburg, 1935-36:  
"Salivary ammonia and its relation to dental caries", J. dent.  
Res. 15: 247. M. Karshan, 1936: "Factors in human saliva  
correlated with the presence and activity of dental caries",  
5 J. dent. Res. 15: 383-293).

I. Kleinberg og G.N. Jenkins, 1964: "The pH of dental  
plaques in different areas of the mouth before and after meals  
and their relationship to the pH and rate of flow of resting  
saliva", Archs. oral. Biol. 9: 493-516, påviste  
10 at in vivo er pH-verdiene i plakk over spyttets pH, og den  
hypotese ble fremsatt at det ovenfor nevnte skyldes det faktum  
at bakterieureaser i plakk omdanner spytturinstoff til ammoni-  
akk. Denne teori ble støttet av T.M. Hassel 1972: "The effect  
of acetohydroxamic acid on Interdental pH assessed with ratio  
15 telemetry", Helv. odont. Acta. 16: 27-31, hvor et pH-fall i  
munnvann og interdental plakk etter bruk av ureaseinhibitor  
ble påvist ved hjelp av in vivo undersøkelser.

R.M. Stephan 1940: "Two factors of possible importance  
in relation to the etiology and treatment of dental caries and  
20 other dental diseases", Science 92: 578-579, var av den opp-  
fatning at ammoniakk fra urinstoff i spyttet ville forårsake  
en nøytralisering av en del av plakksyrene produsert etter  
inntak av carbohydratholdig mat. Videre beskrev han at pH i  
plakk på tannoverflater og i munnhuler økte til 8,5 etter  
25 skylling med en konsentrert carbamidopløsning (syntetisk  
urinstoff).

Kliniske tester med tannpleiemidler som inneholder  
urinstoff og ammoniumsalter ga motstridende resultater og  
interessen avtok hurtig (for en oversikt vises det til B.  
30 Regolati 1971: "Ammonia and urea in oral pathophysiology - a  
literature review", Helv. odont. Acta 15: suppl. 7, sider  
139-146.

I en nyoptrykking av Sveriges Tandläkerförbunds Tidning  
nr. 8, 1963, har G. Frostell og I. Erickson beskrevet til-  
35 setningen av urinstoff til carbohydratholdig mat, slik som  
sukkertøy, sjokolader, marmelader, konfektprodukter, som  
en mulig måte å kontrollere tannråte på. De konkluderte med  
at en fjerning eller reduksjon, dersom en slik inntreder,

av den tannråteproduserende virkning av carbohydratholdig mat muligens kunne oppnåes dersom matvarene inneholdt urinstoff. Senere tester utført av noen av de mest anerkjente forskere innen det antikariogene område ga imidlertid den konklusjon at urinstoff er inaktivt når det gjelder reduksjon av plakk og tannråte, jfr. A.R. Firestone et al., Caries Res., 16: 112-117, 1982. Selv om urinstoff er angitt å være inaktivt, er derimot urinstoffhydrogenperoxyd og hydrogenperoxyd angitt å være svært effektive når det gjelder å redusere plakkakkumulering og hyppigheten av tannråte. I US patentskrift nr. 4 302 441 angir Hans R. Mühlemann et al. at faste orale glycerolfrie preparater som inneholder aktivt urinstoffhydrogenperoxyd virker til å motvirke syrer dannet av fermenterbare carbohydrater i dentalt plakk. Begge de to ovenfor nevnte publikasjoner er omtrent 20 år yngre enn den tidligere nevnte nyopptrykking og begge avslører en direkte fordom mot at urinstoff per se er anvendbart for fremstilling av et effektivt antikariogent preparat. I motsetning til det sistnevnte, antas urinstoffhydrogenperoxyd å være anvendbart til fremstilling av effektive, stabile orale preparater ettersom de ovenfor nevnte senere tester alle tilskriver hydrogenperoxyddelen den antikariogene virkning.

For tiden er to tannpleietyggegummi produkter som inneholder fast urinstoffhydrogenperoxyd, på markedet i Danmark, nemlig V6<sup>+</sup>® produsert av Fertil Laboratories A/S og Caroxin® produsert av Ferrosan, hvorav det sistnevnte produkt har vært på markedet siden 1927, og det fremgår av den danske legemiddelkatalog at H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ansees for å være den aktive bestanddel i begge produktene. Forsøk har bevist at disse produktene er aktive ved inntak etter mellommåltider ettersom de ved hurtig tygging forårsaker en økning i plakk-pH til et nivå over den tidligere nevnte kritiske pH på 5,5 for avmineralisering. I Directive 76/768 vedrørende kosmetiske produkter har imidlertid EF-kommisjonen forbudt tilsetningen av hydrogenperoxyd til preparater for indre bruk.

GB patentskrift nr. 673 670 beskriver tannpleiemidler for nøytralisering av syren i dentalt plakk, deriblant tyggegummier som inneholder urinstoff og urease. Slike tyggegummier

som inneholder urease, må fremstilles og lagres under strengt vannfrie betingelser og fremstillingstemperaturen må holdes under 50 - 60°C for å unngå denaturering som fører til inaktivering av ureasen.

5 Vann må være tilstede ved den konvensjonelle prosess for fremstillingen av tyggegummi og under blandingsprosessen øker temperaturen til 60°C og lokalt til 80°C, og følgelig kan tyggegummien som er foreslått i GB patentskrift nr. 673 670 ikke være fremstilt ved hjelp av den konvensjonelle prosess  
10 uten nedbrytning av urinstoffet og ureasen.

Fremstillingen av det foreslåtte ureaseholdige tyggegummiprodukt i vannfri form og anvendelse av en blandetemperatur under 50°C ville være vanskelige og det resulterende produkt ville sikkert ha utilfredsstillende organoleptiske egenskaper.  
15 Under hele fremstillingen må produktet være omgitt av en tørr atmosfære svarende til de nødvendige betingelser for fremstilling av tabletter som gir brusing. Det er svært kostbart å opprette slike betingelser og værelsene med den nødvendige lave fuktighet er ubehagelige for produksjonsstaben.

20 Videre er det nødvendig å sørge for avkjøling under blandingen og pressformingsprosessen for å sikre at temperaturen ikke overskrider 50°C slik at denaturering og nedbrytning av ureasen unngås. Slike kaldblandingstemperaturer gjør det svært vanskelig og kostbart å oppnå et homogent produkt.

25 Endelig vil et produkt som inneholder både urinstoff og urease kreve en spesiell vannsikker pakning som også sannsynligvis burde inneholde et tørkemiddel, f.eks. i form av en tablett.

30 Det har nå overraskende vist seg at i motsetning til de øvrige baser som er tilstede i spyttet, kan urinstoff brukes som den eneste aktive bestanddel i et fast oralt anti-kariogent preparat i form av tyggegummier eller pastiller. Et slikt preparat løser de ovenfor beskrevne problemer vedrørende en lettvinntilgang på en supplerende tannpleie uten  
35 risikoer for helsen og uten den dårlige smak som oppstår når man bruker andre baser.

Videre oppfyller preparatet kravet gitt i Directive 76/768 vedrørende kosmetiske produkter av EF-kommisjonen for

- et produkt som erstatter de tidligere hydrogenperoxydholdige produkter.

Endelig kan produktene ifølge oppfinnelsen fremstilles uten spesielle tiltak under konvensjonelle betingelser ved hjelp av et konvensjonelt utstyr for produksjon av henholdsvis tyggegummi og pastiller. Dette gjør produksjonen billigere og mindre komplisert enn produksjonen av f.eks. de ovenfor nevnte ureaseholdige produkter.

#### Beskrivelse av oppfinnelsen

Formålet ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et nytt, fast oralt antikariogent preparat i form av en tyggegummi eller en pastill som overvinner de ovenfor nevnte ulemper i den tidligere kjente teknikk.

Det ovenfor nevnte og andre formål, fordeler og trekk ved oppfinnelsen oppnåes ved hjelp av et fast, oralt antikariogent preparat i form av en tyggegummi eller en pastill til bruk for nøytralisering av syre i dentalt plakk etter spising og drikking, hvor preparatet er kjennetegnet ved at utover de vanlige tyggegummi- eller pastillbestanddeler omfatter preparatet som eneste aktive bestanddel, urinstoff i en mengde fra 0,05 vekt% til 80 vekt%, beregnet på den totale vekten av preparatet, idet et eventuelt belegg ikke er tatt i betraktning.

Preparatet ifølge oppfinnelsen er således bemerkelsesverdigg fordi det ikke inneholder hydrogenperoxyd og følgelig ikke kommer i konflikt med det tidligere nevnte EF Directive 76/768. Videre er preparatet biologisk akseptabelt og ikke-toksisk (jfr. angivelsen i den amerikanske GRAS-liste) idet den aktive bestanddel er en naturlig bestanddel i spyttet. Det sistnevnte medfører også at den aktive bestanddel har en akseptabel smak ved oralt inntak i de angitte doser. Preparatet ifølge oppfinnelsen øker kontaktperioden mellom urinstoff og tennene, noe som resulterer i en forbedret anti-kariogen virkning.

Gjennom inntak av preparatet etter spising eller drikking reduseres tannråterisikoen vesentlig, noe som er blitt

bevist gjennom in vivo tester som utvetydig beviser en økt pH etter tygging av preparatet i en viss periode etter spisingen eller drikkingen. Den omstendighet at preparatet er et produkt som skal tygges, sikrer for det første at den aktive bestanddel i produktet distribueres i munnen og når frem til stedene hvor den antikariogene virkning trengs, og hvor det ofte er vanskelig å rengjøre tennene effektivt ved hjelp av tannpussing, og for det andre at produktets opphold i munnen er tilfredsstillende når det gjelder å gi den nødvendige økning i pH. For det tredje forårsaker formen av preparatet som et tyggbart produkt, en forbedrende virkning på spyttutskillelse og en høy spyttutskillelse er av avgjørende betydning for den antikariogene virkning.

Virkingen av preparatet ifølge oppfinnelsen er blitt testet ved å bruke telemetriske målinger av plakk-pH. Forbindelsen mellom tannråte og plakk-pH er velkjent, blant annet som beskrevet av T. Imfeld i "Identification of low caries risk dietary components, Monographs in Oral Science", vol. 11, s. 83-85, Myers, H.M. Editor, Karger, Basel, 1983, hvor det rapporteres at matvarer som i målesystemet for plakk-pH oppviser ingen eller bare liten syreproduksjon, ikke har noen tannråteøkende virkning testet på rotter og mennesker. På den annen side er det blitt påvist at enhver matvare som forårsaker tannråte i tester på dyr og mennesker også er syreproduserende i interdental telemetriske tester av plakk-pH. Således er det generelt akseptert at telemetriske målinger av plakk-pH er en betydelig indikasjon på muligheten for tannråteutvikling, og at et nøytraliseringsmiddel for plakk-syre er et effektivt antikariogent middel.

Preparatet ifølge oppfinnelsen må fremstilles som en tyggegummi eller en pastill for å sikre et tilstrekkelig langt opphold i munnen, fortrinnsvis i minst 10 minutter. På denne måte sikres muligheten for en effektiv nøytralisering av plakk-syren produsert ved spising eller drikking.

Når et preparat ifølge oppfinnelsen tygges eller suges øyeblikkelig etter spising eller drikking, fåes den ønskede syrenøytraliserende virkning i munnhulen og spesielt på steder med mye plakk.

Ved å bruke et preparat ifølge oppfinnelsen fjernes det normalt opptredende pH-fall til en verdi under 5,5, som vanligvis varer i ca. 30 - 40 minutter. Ved å bruke preparatet ifølge oppfinnelsen etter hver spising og drikking, og også etter et ytterligere inntak innenfor de ovenfor nevnte, allerede kritiske 30 - 40 minutter, unngås den ytterligere forlengelse av avmineraliseringsfasen. Det er et faktum at dess lengre avmineraliseringsfasen varer, dess større er sannsynligheten for tannråte.

Ved å bruke preparatet ifølge oppfinnelsen på den beskrevne måte sikres en øyeblikkelig nøytralisering av syren etter spising eller drikking, og plakk-pH kan holdes over 5,5. Muligheten for inntak av et preparat ifølge oppfinnelsen medfører videre som en ytterligere, gunstig bivirkning at trangen til nok et inntak av carbohydrat, slik som snacks, søtsaker og is, ikke lengre er tilstede eller i det minste utsettes.

Det antas at virkningen av preparatet ifølge oppfinnelsen er basert på et samvirke mellom flere prosesser. Ved å tygge eller suge preparatet flerdobles utskillelsen av spytt og derved spyttmengden på en slik måte at både en fortykning og en skylning av plakkomgivelsene finner sted. Videre medfører det naturlige buffersystem i spyttet at det oppstår en viss nøytralisering av tilstedeværende syre. En effektiv nøytralisering av syre for å opprettholde en pH over 5,5, fåes ved hjelp av urinstoffinnholdet i preparatet ettersom preparatet ifølge oppfinnelsen fremstilles på en slik måte at dets urinstoffinnhold frigjøres så hurtig som mulig. Det frigjorte urinstoff omdannes øyeblikkelig av urease til ammoniumcarbonat og videre til ammoniakk og carbondioxyd. Ammoniakken reagerer øyeblikkelig med eventuell tilstedeværende syre og den gradvis fremstilte syre, hvorved plakk-pH økes fra et avmineraliserings-forårsakende nivå under 5,5 til remineraliseringsnivået over 5,5 hvor pH holdes gjennom fortsatt tygging og/eller suging av preparatet som brukes ifølge oppfinnelsen.

I praksis kan frigjørelsen av urinstoff i spyttet som virker som en bærer, settes i gang øyeblikkelig etter av-

slutningen av et måltid ettersom den aktuelle person kan ta ett eller flere stykker tyggegummi eller én eller flere pastiller uten at dette medfører praktiske problemer uansett hvor personen befinner seg. I motsetning til det sistnevnte er det sjelden mulig for en person å få pusset tennene sine eller skylt munnen sin med et egnet produkt. Den øyeblikkelige frigjørelse av urinstoff ved bruk av et preparat ifølge oppfinnelsen medfører at det er mulig å unngå den høye konsentrasjon av syre som vanligvis er hovedårsaken til tannråte.

Den fysiske utførelsesform av preparatet som en tyggegummi eller en pastill medfører at bæreren av preparatet alltid endrer dets posisjon i munnen gjennom spyttet, og derved sikrer en effektiv fordeling av det syrenøytraliserende urinstoff selv til mindre tilgjengelige steder, slik som mellom tennene, hvor rester ifølge erfaring forårsaker en særlig stor produksjon av syre og det følgelig kreves en spesielt høy syrenøytraliserende virkning.

Som tidligere forklart, er det ikke bare viktig å oppnå en øyeblikkelig nøytralisering av syre, men også sikre at pH ikke faller under 5,5. Ved inntak av de fleste matvarer og drikkevarer oppstår det en avsetning av en viss andel carbohydrat i plakk. Dersom plakket eller carbohydratet ikke fjernes, trengs det ikke bare en øyeblikkelig nøytralisering av syre, men også en mulighet for nøytralisering av syren som allerede er produsert på grunn av gjenværende carbohydratrest-er som medfører en risiko for et fall i pH til under 5,5.

Preparatet ifølge oppfinnelsen fremstilles slik at urinstoffinnholdet i kombinasjon med bufferen frigjort ved hjelp av spyttet, for en stor grad kompenseres for mengden av syre som er til stede i plakk etter inntak av carbohydrat.

#### Beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen.

Et foretrukket preparat ifølge oppfinnelsen inneholder i hver doseringsenhet minst 5 mg urinstoff. I praksis bør inntaket av urinstoff alltid nå opp i minst 5 mg for å sikre en tilfredsstillende virkning. De nødvendige 5 mg kan selvfølgelig alltid bli tatt inn i form av flere stykker tyggegummi samtidig eller flere pastiller eller både tyggegummi og pastiller. Preparatet ifølge oppfinnelsen inneholder for-

trinnsvis fra 0,2 vekt% til 25 vekt% urinstoff basert på vekten av det totale preparat. I praksis ga et innhold innenfor dette området de beste resultater. Et urinstoff-innhold som overskrider 80 vekt% er i praksis ubrukbart. For å utnytte de fordelaktige virkninger av preparatet ifølge oppfinnelsen effektivt, er det nødvendig å tygge eller suge preparatet ifølge oppfinnelsen øyeblikkelig etter spisingen og drikkingen i en periode som er tilstrekkelig for å frigjøre den aktive urinstoffbestanddel i en mengde som er tilfredsstillende for nøytraliseringen av plakksyre. Med et tilfredsstillende tidsrom er det vanligvis ment et tidsrom på minst 30 sek., fortrinnsvis 10 min. Det er ingen grenser med hensyn til hvor lenge preparatet kan brukes, men i praksis er det selvsagt begrenset hvor lenge den aktive tygge- eller sugesprosess er ønsket å fortsette.

Oppbevaringen av preparatet i munnen i en lengre tid sikrer i kombinasjon med den ovenfor nevnte stimulering av utskillelsen av spytt, den fordel at tilbøyeligheten til å ønske nye snacks, søtsaker, kaker, is, etc., reduseres slik at tidsrommet hvor plakk-pH holdes på remineraliseringsnivået gjøres så lang som mulig.

Det må antas at folk flest vil føle seg tiltrukket av den komfortable mulighet for forbedring av den orale hygiene samtidig som de oppnår en tannråtereduserende virkning bare ved å ta inn et stykke tyggegummi eller en pastill for eksempel etter hvert måltid. I denne forbindelse bør nevnes at preparatet ifølge oppfinnelsen kan lages ekstra attraktivt ved at det inneholder forskjellige additiver, slik som for eksempel aromaadditiver eller søtningsstoffer. Alle de vanlige additiver for tyggegummi og pastiller kan selvfølgelig brukes.

En tyggegummi ifølge oppfinnelsen kan fordelaktig ha følgende sammensetning:

Gummibase	15-50 vekt%
Søtningsstoff	40-80 vekt%
Aromastoff	0,5- 4 vekt%
Urinstoff	0,8- 4 vekt%
Vann, fargestoff, etc.	0- 5 vekt%

idet et eventuelt belegg ikke er tatt i betraktning.

En pastill ifølge oppfinnelsen kan fordelaktig ha følgende sammensetning:

Søtningsstoff	80-99 vekt%
Aromastoff	0- 4 vekt%
5 Smøremiddel	0- 4 vekt%
Urinstoff	0,6- 4 vekt%
Vann, fargestoff, etc.	0- 4 vekt%

Når preparatet ifølge oppfinnelsen formuleres som en tyggegummi, kan formen til denne velges blant hvilken som helst av de kjente typer av tyggegummi, slik som tyggegummi-stykker som eventuelt er belagt, samt tyggegummi-pinner eller tyggegummi med en tilfeldig ønsket forskjellig form avhengig av den påtenkte bruk. Tyggegummien kan ha en hvilken som helst kvalitet, deriblant balongtyggegummi. Det foreligger ingen grenser med hensyn til tyggegummibasene som kan anvendes i tyggegummien ifølge oppfinnelsen. Vanlige typer tyggegummibaser, slik som f.eks. de som er tilgjengelige fra L.A. Dreyfus Company eller Cafosa Gum A/S er vanligvis egnet, men spesielt fremstilte formuleringer kan også brukes. Formuleringen avhenger av den ønskede type tyggegummi, som beskrevet ovenfor, eller av den ønskede strukturtype. Egnede råmaterialer for gummibaser omfatter stoffene ifølge U.S. Chewing Gum Base Regulations - Code of Federal Regulations, Title 21, section 172.615.

Vekten av gummibasen ligger i området fra 15 til 90 vekt%, fortrinnsvis fra 30 til 40 vekt%, basert på vekten av det totale preparat, idet et eventuelt belegg ikke er tatt i betraktning.

Mengden av ytterligere hjelpestoffer i tyggegummi er vanligvis fra 10 til 85 vekt%.

Som eksempler på egnede aromastoffer kan de følgende nevnes: peppermynte, vintergrønn, eucalyptus, grønmynte, fruktaromastoffer og hvilket som helst annet aromastoff som kan anvendes i sukkerholdige preparater og tannpasta, deriblant blandinger av aromastoffer.

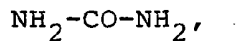
Som søtningsmiddel i preparatet ifølge oppfinnelsen, er bruken av søtningsstoffer som ikke er skadelige for tennene anbefalt. Eksempler på slike er sorbitol, xylitol, "Lycasin"

- glycerol, aspartam, sakkarin, cyclamat, samt blandinger derav eller blandinger derav med andre egnede søtningsstoffer.

Preparatet ifølge oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis pulverformig sorbitol og/eller xylitol i en mengde fra 40 til 80 vekt%, fortrinnsvis fra 50 til 70 vekt%.

En 70 vekt% vandig oppløsning av sorbitol, "Lycasine" og/eller glycerol kan med fordel være til stede i en mengde fra 0 til 30 vekt%, fortrinnsvis fra 0 til 15 vekt%.

Den aktive bestanddel urinstoff har formelen



og er et hvitt krystallinsk fast stoff med et smeltepunkt fra 132 til 133<sup>0</sup>C. Det er lett oppløselig i vann, svakt oppløselig i ethanol og methanol og praktisk talt uoppløselig i ether og kloroform. Kvaliteten av urinstoffet som brukes; bør oppfylle de gjeldende farmakopeer, f.eks. Pharm. Nord. 1963 - USP XXI eller BP 80.

Urinstoffinnholdet i preparatet ifølge oppfinnelsen varierer mellom 0,05 vekt% og 80 vekt%, fortrinnsvis mellom 0,2 vekt% og 25 vekt%. Dersom preparatet inneholder en svært liten mengde urinstoff, er det nødvendig å ta en større mengde av preparatet, ettersom man alltid bør forsikre seg at inntaksmengden av urinstoff er tilstrekkelig til å nøytralisere plakksyremengden som er til stede. Denne mengde er vanligvis minst 5 mg urinstoff.

Vekten av en doseringsenhet av preparatet ifølge oppfinnelsen ligger vanligvis i området fra 0,5 til 20,0 g. Følgende tabell angir foretrukne områder av forskjellige typer av produktet:

Tyggegummi uten belegg	750-3500 mg
Tyggegummitabletter med et sukkerbelegg	1200-6000 mg

Tyggegummipinner	1,5-5,0 g
Ballongtyggegummi	1,0-7,5 g
Pressformede pastiller	0,5-3,0 g
Støpformede pastiller	0,5-3,0 g

Bortsett fra det faktum at pastillene ifølge oppfinnelsen må inneholde smøremiddel og selvfølgelig ikke tyggegummibaser, tilsvarer de egnede bestanddeler i pastiller hovedsakelig de som er beskrevet i forbindelse med tyggegummi.

Pastillene kan selvfølgelig inneholde ethvert av slike additiver som er vanlige for pastiller.

Oppfinnelsen vil bli ytterligere illustrert ved hjelp av følgende eksempler på sammensetninger av antikariogene preparater for oral administrering i form av tyggegummier eller pastiller.

#### EKSEMPLER

##### Eksempel 1

En ikke-belagt tyggegummi med følgende sammensetning:

<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
Tyggegummibase	42,0
Xylitolpulver	54,5
Vintergrønn-aromastoff	2,25
Urinstoff	1,25

Av 80 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker tyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 10 mg urinstoff.

##### Eksempel 2

En ikke-belagt tyggegummi med følgende sammensetning:

<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
Tyggegummibase	35,5
Sorbitolpulver	51,5
"Lycasine"	10,0
Grønnmynt-aromastoff	2,0
Urinstoff	1,5

Av 100 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker tyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 15 mg urinstoff.

5 Eksempel 3

En ikke-belagt tyggegummi med følgende sammensetning:

<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
Tyggegummibase	37,5
10 Sorbitolpulver	53,0
Glycerol	5,0
Peppermyntearomastoff	2,0
Urinstoff	2,5

15 Av 80 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker tyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 20 mg urinstoff.

Eksempel 4

<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
Tyggegummibase	40,0
Xylitol	52,5
Glycerol	3,0
Eucalyptus-aromastoff	2,5
25 Urinstoff	2,0

Av 100 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker tyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 20 mg urinstoff.

30 Eksempel 5

<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
Tyggegummibase	35,5
Sorbitolpulver	44,5
35 Sorbitol 70%	15,0
Grønnmynte	2,0
Urinstoff	3,0

Av 100 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker tyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 30 mg urinstoff.

5 Eksempel 6

	<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
	Tyggegummibase	31,0
	Sorbitolpulver	52,0
	"Lycasine"	15,0
10	Fruktaromastoff	1,0
	Urinstoff	1,0

15 Av 300 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker tyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 30 mg urinstoff.

Eksempel 7

20 For å sikre den riktige smak, det riktige utseende, beskyttelse av innholdet samt emballeringssystemet, ble tyggegummitablettene fremstilt ifølge eksemplene 1-6 belagt med et virkelig belegg (dragé-lag) og/eller et tynt overflate-lag ved påsmøring eller påføring av en film ifølge A, B eller C:

- 25 A: Sorbitol som en 70% oppløsning  
 B: Xylitol 70,0%  
 Vann 30,0%  
 C: Karnauba-voks 25 g  
 Bivoks 25 g

30 med eventuelt iblandet farge, pigment, bindemiddel og/eller ytterligere vann.

Overflatelaget ble påført ved hjelp av en konvensjonell drageé-beholder til den ønskede vekt pr. stykk var oppnådd.

35 Eksempel 8

Ballongtyggegummi med følgende sammensetning ble fremstilt:

	<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
	Tyggegummibase	20,0
	Sorbitolpulver	68,2
	Sorbitol 70%	10,0
5	Aromastoff	0,8
	Urinstoff	1,0

Av 500 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 stykker ballongtyggegummi hvor hvert stykke inneholdt 50 mg urinstoff.

#### Eksempel 9

Tyggegummipinner med følgende sammensetning ble fremstilt:

	<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
15	Tyggegummibase	25,0
	Sorbitolpulver	64,0
	"Lycasine"	10,0
	Aromastoff	1,0
20	Urinstoff	1,0

Av 300 g av den ovenfor angitte blanding ble det fremstilt 100 tyggegummipinner hvor hver pinne inneholdt 30 mg urinstoff.

#### Eksempel 10

Pastiller med følgende sammensetning ble fremstilt ved pressforming:

	<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
30	Sorbitolpulver	96,5
	Peppermyntearomastoff	0,5
	Magnesiumstearat	1,0
	Urinstoff	2,0

Bestanddelene ble blandet og blandingen ble tablettert ved hjelp av en konvensjonell tabletteringsmaskin.

Av 100 g av blandingen ble det fremstilt 100 tabletter hvor hver tablett inneholdt 20 mg urinstoff.

• Eksempel 11

Pastiller med følgende sammensetning ble støpeformet:

	<u>Bestanddeler</u>	<u>Vekt%</u>
5	Gummi-arabicum	35,0
	Sorbitol	62,7
	Peppermynntearomastoff	0,3
	Urinstoff	2,0

10 Bestanddelene ble blandet og støpeformet til pastiller på ca. 1,5 g hvor hver pastill inneholdt 20 mg urinstoff.

Forsøksresultater

Den antikariogene virkning av preparatet ifølge oppfinnelsen er blitt verifisert ved hjelp av følgende forsøk.

15 Opprinnelige forsøk ble utført for det formål å bestemme det optimale urinstoffinnhold i en doseringsenhet av preparatet ifølge oppfinnelsen.

20 Doseringsenheter med et urinstoffinnhold på henholdsvis 0, 5, 10, 15, 20 og 30 mg urinstoff ble testet ved inntak umiddelbart etter et forutgående inntak av sukker i form av et sakkaroseskyllemiddel.

25 Telemetriske målinger av plakk-pH ble utført på forsøkspersoner i løpet av tidsrommet etter sukkerskyllingen nevnt ovenfor, etterfulgt av en 10-minutters tygging av forsøksproduktet ifølge oppfinnelsen. Målingen av plakk-pH fortsatte i 30 minutter etter denne tyggeperiode. Resultatene avslørte at den beste virkning ble oppnådd ved hjelp av en doseringsenhet som inneholdt 20 mg urinstoff. Allerede ved 5 mg urinstoff ble det påvist en klar pH-økende virkning, idet 30 virkningen var betydelig bedre enn den virkning som ble oppnådd med preparater fri for urinstoff. Et urinstoffinnhold utover 20 mg pr. doseringsenhet ga ingen ytterligere vesentlige fordeler.

Sammenligningsforsøk

35 Kliniske forsøk er blitt utført ved Dental Institute, University of Zürich, Department of Cariology, Periodontology and Preventive Dentistry Bioelectronic Unit, under ledelse av Dr. T. Imfeld. Ved disse forsøkene ble følgende tre testsekvenser sammenlignet:

- 1) Skylling i 2 minutter med en sakkaroseoppløsning (15 ml, 0,3 mol/l) etterfulgt av en overvåkingsperiode på 30 minutter.
- 2) Skylling med en sakkaroseoppløsning som brukt i 1) i to minutter, 15 minutter hvileperiode, 10 minutter tygging av en konvensjonell, sakkarosefri, sorbitol-søtet tyggegummi ("Gum 31") og deretter en overvåkingsperiode på 30 minutter.
- 3) Den samme forsøkssekvens som i 2), men med en sakkarosefri, sorbitol-søtet tyggegummi som inneholder 20 mg urinstoff ("Gum 32").

Før hver forsøkssekvens tygget forsøkspersonene en nøytral parafin i ca. 3 minutter etterfulgt av en hvileperiode på ca. 15 minutter.

Fem personer ble testet ved å bruke det latinske kvadratsystem, idet hver forsøkssekvens ble gjentatt tre ganger for hver person.

Forsøkene ble utført som doble blindforsøk.

Den telemetriske måling, plakk-pH, ble overvåket og registrert under hele forløpet av forsøkssekvensene.

Tabell I nedenunder viser den umiddelbare nøytraliserende aktivitet under tygging av de to tyggegummier uttrykt ved forskjellen i plakk-pH mellom den laveste verdi oppnådd etter sakkaroseskyllingen og den høyeste verdi oppnådd under etterfølgende tygging av tyggegummi, og den vedvarende nøytraliserende virkning av tyggegummien uttrykt ved forskjellen i plakk-pH mellom den laveste verdi oppnådd etter sakkarose-skyllingen og den laveste verdi oppnådd under den 30 minutter lange overvåkingsperiode etter tygging av tyggegummi. Resultatet vist i tabell I er gjennomsnittet som ble oppnådd fra de 15 forsøkssekvenser.

TABELL I

	Umiddelbar nøytraliserende virkning ( $\Delta$ pH)	Vedvarende nøytraliserende virkning ( $\Delta$ pH)	
5	"Gum 31" sammelignings- tyggegummi	1,81	0,95
10	"Gum 32" ifølge oppfinnelsen	2,35	1,14

Den vedvarende nøytraliserende virkning kan også uttrykkes på grunnlag av overflatearealene (pH x minutt) som oppnås fra kurver hvor plakk-pH plottes mot tiden. Overflatearealene begrenset av pH-kurvene over pH 5,7 og en horisontal linje ved pH 5,7 i løpet av den 30 minutter lange overvåkingsperiode etter tygging av tyggegummiene og etter en sakkarose-skylling (forsøkssekvens 1), kontroll), viser den akkumulerte periode over den kritiske pH 5,7, dvs. på den sikre side av det kritiske nivå.

På grunnlag av de samme pH-kurver gir overflatearealet (pH x minutt) begrenset av pH-kurvene under pH 5,7 og en horisontal linje ved pH 5,7 i løpet av den 30 minutter lange overvåkingsperiode etter tygging av tyggegummiene og etter en sakkarose-skylling (kontroll), en kombinert akkumulering av tiden og avstanden under det kritiske nivå, pH 5,7, dvs. et kombinert mål for tannråterisiko. Gjennomsnittsverdiene fra 15 forsøkssekvenser er vist i tabell II:

TABELL II

	Overflateareal (pH x minutt) over pH 5,7	Overflateareal (pH x minutt) under pH 5,7	
35	"Gum 31" sammelignings- tyggegummi	6,85	11,82
	"Gum 32" ifølge oppfinnelsen	14,46	6,64
	Kontroll	0,13	64,73

Følgende konklusjon kan trekkes på grunnlag av resultatene vist i tabell I og tabell II:

- 1) Dersom en forsøksperson tar lett fermenterbare karbohydrater, slik som sakkarose, vil tannemaljen bli utsatt for avmineralisering i 30-40 minutter.
- 2) Dersom en forsøksperson med plakk tygger sakkarose-fri tyggegummi etter inntak av lett fermenterbare karbohydrater, oppstår det en nesten øyeblikkelig nøytralisering ("Gum 31"). Under en tyggeperiode på 10 minutter øker pH til verdier over den kritiske pH 5,7 hvor det inntreer en remineralisering. Den faller imidlertid til under den kritiske verdi ved slutten av tyggeperioden.
- 3) Dersom 20 mg urinstoff er blitt tilsatt til den sakkarosefrie tyggegummi, inntreer det både en økt øyeblikkelig nøytralisering og en økt forlengelse av nøytraliseringen. Det synes som om pH ikke faller under den kritiske verdi (5,7) i løpet av tyggeperioden ("Gum 32").

Det kan konkluderes med at en sakkarosefri tyggegummi med 20 mg urinstoff er langt mer effektiv når det gjelder å nøytralisere syreholdige plakk-lag hos mennesker sammenlignet med en sakkarosefri tyggegummi uten urinstoff.

P a t e n t k r a v

1. Fast, oralt antikariogent preparat i form av tygge-  
gummi eller pastill for anvendelse til nøytralisering av syre  
5 i dentalt plakk etter spising og drikking,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at utover de vanlige  
tygggegummi- eller pastillbestanddeler omfatter preparatet som  
eneste aktive bestanddel, urinstoff i en mengde fra 0,05 vekt%  
til 80 vekt%, beregnet på den totale vekten av preparatet,  
10 idet et eventuelt belegg ikke er tatt i betraktning.

2. Preparat ifølge krav 1 i enhetsdoseform,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at hver enhetsdose inne-  
holder minst 5 mg urinstoff.

3. Preparat ifølge krav 1-2,  
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder 0,2-25  
vekt% urinstoff.

4. Preparat ifølge krav 1 formulert som en tygggegummi,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det har følgende  
sammensetning:

20 gummibase	15-50 vekt%
søtningstoff	40-80 vekt%
aromastoff	0,5- 4 vekt%
urinstoff	0,8- 4 vekt%
vann, fargestoff, etc.	0- 5 vekt%

25 hvor eventuelt belegg ikke er tatt i betraktning.

5. Preparat ifølge krav 1 formulert som en pastill,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder:

søtningstoff	80-90 vekt%
aromastoff	0- 4 vekt%
30 smøremiddel	0- 4 vekt%
urinstoff	0,6- 4 vekt%
vann, fargestoff, etc.	0- 4 vekt%