



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226520
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
A 23 J 7/02

(22) Přihlášeno 27.02.81
(21) (PV 1438-81)

(40) Zveřejněno 28.08.83

(45) Vydáno 15.05.86

(75)
Autor vynálezu

JANEŠ KAREL ing., PRAHA, ČMOLÍK JIŘÍ ing. CSc., ÚSTÍ nad Labem,
BROUKAL ZDENĚK MUDr. CSc., HAVLÍNOVÁ MARIE ing., RANNÝ
MOJMÍR ing. CSc., PRAHA

(54) Kariostatické přípravky

1

Vynález se týká kariostatických přípravků ústní hygieny a potravinářského charakteru.

Onemocnění chrupu, zubní kaz a zánětlivé destruktivní onemocnění parodontu představují ve všech vyspělých zemích závažný zdravotnický a sociálně-ekonomický problém. Zubní kaz postihuje především mladou generaci a na ošetření se každoročně vynakládají obrovské částky. Onemocnění parodontu naopak postihuje lidi středního věku, vyššího věku a jeho léčení, stejně jako reparace jeho následků (zrůta zubů) má dva negativní aspekty, kterými jsou vysoké náklady, specializovaná lékařská pomoc a velké množství zameškaných pracovních hodin u pacientů v pracovním procesu. Onemocnění chrupu patří mezi civilizační choroby a mechanismus jejich vzniku je již značně objasněn. Jsou to multifaktoriální, chronicky probíhající procesy, u kterých v etiopatogenezi převažuje mikrobiální agens v ústech. Prakticky stoprocentní nemocnost zubním kazem u mladé generace a více než osmdesátiprocentní nemocnost parodontitidou a gingivitidou u střední a vyšší věkové etáže vyžaduje zavedení co nejširších metod prevence jejich vzniku. Prevence onemocnění chrupu je v současné době založena na podávání fluoridových sloučenin, které zvyšují odolnost tvrdých zubních tkání ke ka-

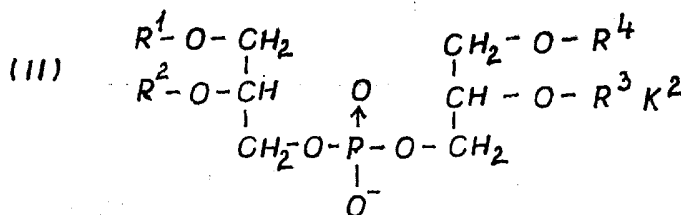
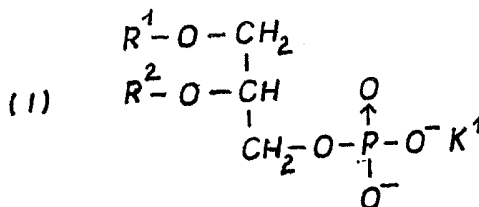
2

riésní atace, a na zdravotní výchově, sledující zlepšení ústní hygieny a zájem obyvatelstva o včasné ošetření. Je známo, že základním faktorem patogenity ústních mikroorganismů je jejich schopnost adheze na tvrdé a měkké tkáně dutiny ústní a schopnost se zde pomnožovat a vytvářet organizované struktury (zubní povlak). V jiné formě, například rozptýlené ve slinách nebo na povrchu sliznic, nemohou ústní mikroorganismy chrup atakovat. Zábava tvorby zubního mikrobiálního povlaku je tedy nejdůležitějším místem, které je třeba postihnout v prevenci onemocnění chrupu. Nejvýznamnější příčinné etiologické agens, ústní mikrobiální flora, je při prevenci fluoridovými sloučeninami postihováno jen částečně, protože mechanismus účinku těchto látek spočívá především ve zvýšení tvrdosti, které vede ke zvýšení její odolnosti. Navíc fluoridová prevence vykazuje diferenciovaný profylaktický účinek jen na některé plošky zubů. Přitom ty plošky zubů, které jsou k zubnímu kazu nejnáchylnější (kousací plošky postranních zubů), jsou fluoridovými ionty chráněny nejméně. Inhibiční vliv na adhezi mikroorganismů na povrchy zubů a sliznic byl popsán u biguanidů, kvartérních amoniových bází, některých aminů, chelatačních látek, aminfluoridů, fytové kyseliny

a některých fosforylovaných polyolů, jako je například fosforylovaná sacharosa. Nevýhodou těchto látek je jejich krátkodobý účinek, který je dán jejich hydrofilním charakterem a tím malou adhesí k povrchům zubů a sliznic. V důsledku nízké adheze se

tyto sloučeniny snadno smývají z uvedených povrchů účinkem slin.

Bylo zjištěno, že uvedené nevýhody nemají přípravky, které obsahují soli fosfatidových a/nebo bisfosfatidových kyselin obecného vzorce I a II

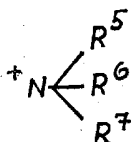


kde

R^1 je $C_nH_{2n+1}CO$ a/nebo
 $C_nH_{2n-1}CO$ a/nebo
 $C_nH_{2n-3}CO$ a/nebo
 $C_nH_{2n-5}CO$,

R^2, R^3 a R^4 jsou R^1 nebo vodík,

K^1, K^2 je buď kationt vyšemocného kovu, jako je $Ca^{++}, Mg^{++}, Zn^{++}, Sn^{++}$, dále NH_4^+ nebo hydroxyalkylamoniový zbytek obecného vzorce



ve kterém

R^5, R^6, R^7 je C_2H_4OH, C_3C_7OH nebo vodík, přičemž maximálně dva ze zbytků R^5, R^6 a R^7 mohou představovat vodík.

Počet atomů ve zbytcích R^1, R^2, R^3, R^4 je 6 až 26, tj. n je rovno 5 až 25.

Uvedené látky se připraví z fosfatidových a/nebo bisfosfatidových kyselin, získaných například postupem podle AO 173 220 nebo AO 203 421 neutralizací vhodnou bází, odpovídající kationtu K^1 nebo K^2 . Jde o látky netoxické, které je možno použít jako součást přípravků ústní hygieny a potravin prakticky bez omezení. Dalšími složkami mohou být látky, umožňující vhodnou aplikaci výše uvedených solí fosfatidových a/nebo bisfosfatidových kyselin v přípravcích ústní hygieny neb v kariogenních druzích potravin. Vhodnými jsou například některé druhy tenzidů pro zubní pasty, hydrofilní ko-

lidy, abrasiva, zvlhčovač, ethanol, mastné alkoholy a dále mouka, škrob, přírodní gumy, cukry, tuky, vosky, polymery, emulgátory, vitaminy, organické kyseliny, vonné a chuťové látky apod. Vhodné jsou též synergické kombinace s jinými typy kariostatikých látek, jako jsou například fluorid sodný, fluorofosfát vápenatý a trialkylamoniumfluorid.

Účinnost kariostatikých přípravků podle vynálezu je možno posoudit z hodnocení tvorby mikrobiálního povlaku in vitro. Jako modelu ústních povrchů byla použita skleněná destička s počítací mřížkou (z Bürkerovy komůrky) a suspenze deskvamovaných epitelálních buněk z tvářové sliznice u lidí. Jako testované látky byly použity amonné a vápenaté soli fosfatidových kyselin, připravené z hydrogenovaného loje ($NH_4LM, CaLM$) a ze slunečnicového oleje ($NH_4FDG, CaFDG$) ve formě 5% roztoku v benzenu. Jako mikrobiální kmeny byly použity

Streptococcus mutans GS-5,
Streptococcus sanguis 25/59,
Streptococcus skupiny H/59,
Streptococcus linquifaciens 5/63,
Actinomyces viscosus 7 — 6,
Actinomyces naeslundii T — 16.

Suspenze deskvamovaných buněk z tvářové sliznice byla připravena metodou podle Aly a spol. (1977). Smíšená stimulovaná slina byla odebrána od 2 dobrovolníků po 5 minutách žvýkání parafinové kuličky a sterilována ultrafiltrací filtrem Milipore (0,22 μm). Mikrobiální kmeny byly kultivovány v 5% sacharózovém bujónu Proteose Peptone Difco 0,5 %, Yast Extract Oxoid 0,5 %, glukóza 0,2 %, sacharóza 5 %, K_2HPO_4 0,5 %], při 37 °C a růst byl v pravidelných interva-

lech kontrolován nefelometricky. (Spekol, nástavec TR, 540 nm.) Na rozhraní druhé a třetí třetiny exponenciální fáze růstu byly do mikrobiálních kultur ponořeny skleněné destičky s počítačí mřížkou z Bürkeovy komůrky. 2 destičky byly pokryty vrstvou zaslých testované látky, kontrolní destičky byly přelity pouze benzenem. Jedna z destiček s nanesenou testovanou látkou byla před pokusem vložena na 60 minut do smíšené sliny při 37 °C. Po inkubaci v mikrobiálních kulturách (120 min.) byly destičky vyňaty, opláchnuty vodou, rubové strany destiček byly mechanicky očištěny a po zaschnutí byl materiál na lícové straně destiček obarven standardní metodou podle Grama. Mikroorganismy byly počítány pod mikrosko-

pem se zvětšení 100× a jejich množství přepočítáváno na plochu 1 mm². Ze suspenze promytých mikrobiálních buněk byly připraveny nátěry na podložních sklech. Po zaschnutí byly nátěry přelity roztoky testovaných látek (kontroly přelity benzenem) a znovu sušeny (37 °C). Část nátěrů, pokrytých testovanými látkami, byla vložena na 60 min. do smíšené stimulované sliny (37 °C) a znovu sušena. Nátěry pak byly vloženy na 120 min. do rostoucích kultur šesti ústních mikroorganismů za podmínek, popsaných v předchozím odstavci. Nátěry byly obarveny standardním Gramem a množství mikroorganismů, přichycených na buňkách bylo vyjadřováno v průměru na 1 epitelální buňku. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 4.

TABULKA 1

Množství mikroorganismů, adherujících na povrch skla, pokrytý vrstvou solí fosfatidových kyselin.

Kmen	GS—5	25/59	64/59	5/63	7 — 6	T — 16
Testovaná látka						
NH ₄ LM	24	38	43	24	33	47
CaLM	35	46	36	38	55	84
NH ₄ FDG	28	24	45	24	48	63
CaFDG	65	29	63	41	68	72
kontrola	183	286	170	95	245	216

V tabulce jsou uvedeny počty mikroorganismů na 1 mm².

TABULKA 2

Množství mikroorganismů, adherujících na povrch skla, pokrytý solemi fosfatidových kyselin po působení smíšené sliny.

Kmen	GS—5	25/59	64/59	5/63	T — 6	T — 16
Testovaná látka						
NH ₄ LM	16	33	38	23	37	53
CaLM	36	43	33	35	53	76
NH ₄ FDG	28	34	44	28	49	61
CaFDG	38	35	60	45	62	68
kontrola	175	294	165	107	225	223

TABULKA 3

Množství mikroorganismů, adherujících na epitelální buňky in vitro, pokryté solemi fosfatidových kyselin.

Kmen	GS—5	25/59	64/59	5/63	T — 6	T — 16
Testovaná látka						
NH ₄ LM	3,0	2,4	0,1	1,1	0,7	0,6
CaLM	5,3	3,0	2,5	3,2	1,6	1,3
NH ₄ FDG	2,2	2,1	0,0	1,1	1,1	1,4
CaFDG	9,5	5,4	7,1	3,3	3,3	2,5
kontrola	68,1	93,0	116,7	34,4	18,5	23,0

V tabulce jsou uvedeny počty mikrobiálních buněk, adherujících na 1 epitelální buňku, průměr z 20 ep. buněk.

TABULKA 4

Množství mikroorganismů, adherujících na epitelinální buňky pokryté solemi fosfatidových kyselin po působení smíšené sliny.

Kmen	GS—5	25/59	64/59	5/63	T — 6	T — 16
Testovaná látka						
NH ₄ LM	5,3	6,5	3,0	2,2	2,8	1,0
CaLM	8,3	3,3	4,0	2,2	4,9	4,4
NH ₄ FDG	3,2	3,3	2,3	4,0	3,9	3,7
CaFDG	7,5	6,4	3,4	6,0	3,5	5,6
kontrola	57,8	96,5	123,3	54,4	13,1	21,7

Všechny čtyři testované látky, amonné a vápenaté soli fosfatidových kyselin významně snížily počet mikrobiálních buněk kmenů ústních streptokoků a aktinomycet, adherujících na povrch skleněné destičky. Inhibiční vliv těchto látek je vysoce statisticky signifikantní (tabulka 1). Smíšená stimulovaná slina neatakovala žádnou ze studovaných látek, jak plyne z výsledků, shrnutých v tabulce 2, ve srovnání s tabulkou 1. Vliv solí fosfatidových kyselin na adhesi ústní mikroflóry na epitelinální buňky ukazují tabulky 3 a 4. Všechny čtyři testované látky vykazovaly prakticky úplný inhibiční vliv, který nebyl slinou rovněž alterován.

Složení a možnosti aplikace přípravků podle vynálezu jsou zřejmé z níže uvedených příkladů, které slouží pouze pro ilustraci a rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Příklad 1

Jemný chléb (typ Knäckerbrot) Hmot. díly

Žitná mouka	239
Hrubá žitná mouka	237
Cukr	28
Sůl	9
Studené mléko	296
Tuk	189
Ca sůl fosfatidových kyselin z hydrogenovaného oleje	2

Práškové látky se smísí, přidá se za míchání tuk a Ca sůl fosfatidových kyselin. Poté se směs zpracuje přidávkem mléka na homogenní těsto, které se rozválí na tenkou vrstvu a nakrájené menší obdélníčky se nanaší na plech, a peče.

Příklad 2

Máslové sušenky Hmot. díly

Máslo	204
Cukr	204
Melanž vaječná	90
Hladká mouka	500
NH ₄ -sůl fosfatidových kyselin z bezerukového oleje	2

Máslo, vaječná melanž, fosfatidové kyseliny a cukr se zhomogenizují na hladkou hmotu, poté se přidá mouka. Po zpracování

těsta se toto rozválí na tenkou vrstvu, vykrojí se kolečka nebo čtverečky, které se pečou běžným způsobem.

Příklad 3

Masážní přípravek pro ústní hygienu Hmot. díly

Voda dest.	8,25
Konservans	0,25
Glycerin	24,90
Pyrogenní oxid křemičitý	5,50
Na-sůl laurylsulfátu	3,50
Směs etherických olejů	1,60
Karboxymethylcelulóza	0,80
Roztok barviva	0,20
Triethanolamoniová sůl fosfatidových kyselin z hydrogenovaného oleje	50,00
Aluminium acetotartaricum	5,00

Karboxymethylcelulóza se za míchání přidá do vody a nechá se nabobtnat. V jiné nádobě se smísí pyrogenní oxid křemičitý s glycerinem a míchá se, až vznikne homogenní gel. Poté se oba roztoky smísí, přidá se roztok barviva, konservans, triethanolamoniová sůl fosfatidových kyselin, aluminium acetotartaricum, směs etherických olejů a nakonec Na-sůl laurylsulfátu. Hmotu se důkladně homogenizuje.

Příklad 4

Gelová zubní pasta Hmot. díly

Voda dest.	8,15
Konservans	0,25
Polyethylenglykol (mol. hm. 300)	7,60
Glycerin	43,20
Sorbit	24,10
Pyrogenní oxid křemičitý	5,60
Na-sůl laurylsulfátu	3,50
Směs etherických olejů	1,60
Karboxymethylcelulóza	0,80
Roztok barviva	0,20
NH ₄ -sůl fosfatidové kyseliny ze slunečnicového oleje	5,00

Do vody se přidá roztok barviva, sorbit, konservans, zahřeje se asi na 50 °C, načež

se ochladí a doplní odpařená voda. V jiné nádobě se smísí pyrogenní oxid křemičitý s glycerinem a polyetylglykolem. Po vytvoření homogenních gelů se oba smísí, přidá se směs etherických olejů, NH_4 -sůl fosfatidových kyselin a nakonec Na-sůl laurylsulfátu. Hmota se homogenizuje.

Příklad 5

Jemný chléb

Jako příklad 1, místo Ca soli fosfatidových kyselin se použije stejné množství hořečnaté soli fosfatidových kyselin z hydrogenovaného oleje.

Příklad 6

Masážní přípravek pro ústní hygienu

Jako příklad 3, místo triethanolamoniové

soli fosfatidových kyselin se použije stejné množství zinečnaté soli fosfatidových kyselin z hydrogenovaného oleje.

Příklad 7

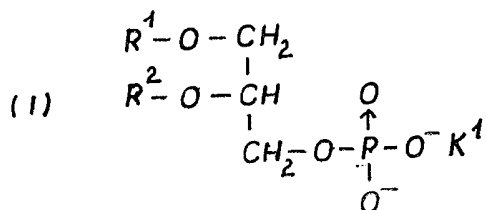
Gelová zubní pasta

Jako příklad 4, místo NH_4 soli fosfatidových kyselin se použije stejné množství cínaté soli fosfatidových kyselin ze slunečnicového oleje.

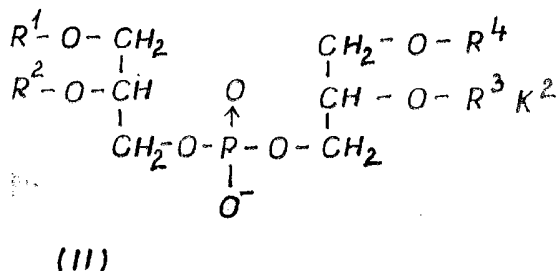
Kromě uvedených příkladů je možno soli fosfatidových kyselin použít i pro přípravu jiných druhů přípravků ústní hygieny a potravinářských produktů, jako jsou například ústní vody, žvýkácké gumy, bílé pečivo, nealkoholické nápoje, alkoholické nápoje, zmrzliny, šlehačky apod. Je možno použití soli fosfatidových, bisfosfatidových kyselin nebo jejich směsí.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Kariostatické přípravky ústní hygieny a potravinářského charakteru, vyznačené tím, že jako kariostaticky účinnou látku obsahují soli fosfatidových kyselin obecného vzorce I



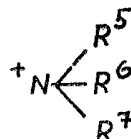
a/nebo soli bisfosfatidových kyselin obecného vzorce II



kde

R^1 je $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CO}$ a/nebo
 $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\text{CO}$ a/nebo
 $\text{C}_n\text{H}_{2n-3}\text{CO}$ a/nebo
 $\text{C}_n\text{H}_{2n-5}\text{CO}$, přičemž n je rovno 5 až 25,

R^2, R^3, R^4 jsou R^1 nebo vodík,
 K^1, K^2 je buď kationt výše mocného kovu, jako je Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} , Sn^{++} , dále NH_4^+ nebo hydroxyalkylamoniový kationt obecného vzorce



ve kterém

R^5, R^6, R^7 je $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ nebo vodík, přičemž maximálně dva ze zbytků R^5, R^6, R^7 mohou představovat vodík.