

Данное изобретение относится к использованию загущающих агентов и стабилизаторов в кислых композициях для перорального применения, таких как продукты питания и композиции для гигиены полости рта, для уменьшения или ингибирования повреждения зубов, связанного с потреблением кислоты, а именно зубной эрозии.

Зубная эрозия характеризуется "патологической, хронической, локализованной, безболезненной потерей твердого дентина, химически вытравливаемого из поверхности зубов кислотой и/или хелатообразованием без участия бактерий" (Imfeld, 1996). Кислоты, вызывающие эрозию, происходят из диетических, профессиональных или внутренних источников и не являются продуктами внутриротовой микрофлоры. С тенденцией к увеличению частоты приема пищи и питья среди всех возрастных групп вероятно, что распространенность патологической стираемости зубов будет возрастать.

Международная заявка на патент (WO 97/30601) описывает жидкие композиции на основе кислоты, имеющие сниженные свойства эрозии зубов, в которых присутствует кальций в пределах от 0,3 до 0,8 моль на моль кислоты, и которые имеют значение pH в пределах от 3,5 до 4,5.

Сложные полисахаридные камеди и другие натуральные или синтетические полимеры, имеющие свойства модулировать вязкость, обычно добавляют к напиткам, другим продуктам питания и пероральным продуктам в качестве загустителей, стабилизаторов, эмульгаторов и структурирующих веществ. Такие полимеры включают в себя натуральные и полусинтетические полимерные материалы, такие как альгинаты, камедь плодов рожкового дерева, геллановая камедь, гуаровая камедь, гуммиарабик, ксантановые камеди, пектины, целлюлоза и их производные; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон (ПВП) и другие подобные вещества, известные в данной области техники.

Van der Reijden et al (Caries Res., 1997, 31, 216-23) описывает ряд *in vitro* экспериментов с композициями, заменяющими слюну, содержащими загущающие агенты, для исследования их защищающих от кариеса свойств, включая влияние на деминерализацию и реминерализацию зубной эмали *in vitro*. Описаны влияние ряда полимерных веществ на растворение кристаллов гидроксиапатита в 50 мМ уксусной кислоте при pH 5,0 и эксперимент с циклическим pH, в котором бычью зубную эмаль подвергали действию деминерализующего буфера (pH 4,8) и реминерализующего буфера (pH 7,0), содержащего ряд растворенных полимеров.

В настоящее время обнаружено, что добавление натуральных или синтетических полимерных веществ, имеющих стабилизирующие, эмульгирующие и/или загущающие свой-

ства, к кислым продуктам питания и композициям для гигиены полости рта снижает эрозию зубов из-за потери кальция и фосфата из зубной эмали, обычно связанную с такими продуктами.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что добавление одного или более чем одного такого полимерного вещества и кальция к кислой композиции для перорального применения снижает потерю кальция и фосфата из зубной эмали в большей степени, чем это достигается добавлением либо полимера, либо кальция по отдельности. Кислые композиции для перорального применения, которые вкусны, стабильны при хранении и эффективны для снижения зубной эрозии, вызываемой кислотой, следовательно могут быть приготовлены с меньшим количеством кальция на моль кислоты и с более низкими значениями pH, чем это описано в WO 97/30601.

Следовательно, в настоящем изобретении предложено применение модулирующего вязкость полимерного вещества в качестве ингибитора эрозии зубов в кислой композиции для перорального введения, причем эффективное значение pH композиции меньше или равно 4,5.

Эффективное значение pH композиций для перорального применения по данному изобретению изменяется в соответствии с типом продукта, содержанием кислоты и желаемыми органолептическими свойствами. Подходящие композиции для применения в изобретении имеют эффективное значение pH в пределах от 2,0 до 4,5, более подходящие - в пределах от 2,5 до 4,5 и предпочтительно в пределах от 2,5 до 4,0, особенно для напитков, содержащих фруктовые кислоты.

Подходящие модулирующие вязкость полимерные вещества для применения в композициях по данному изобретению включают в себя полисахаридные стабилизаторы и загущающие агенты пищевого сорта, такие как альгинаты, камедь плодов рожкового дерева, геллановая камедь, гуаровая камедь, гуммиарабик, трагакант, каррагенан, аравийская камедь, ксантановые камеди, пектины, производные целлюлозы и другие подобные натуральные или полусинтетические полимерные вещества, используемые в производстве продуктов питания и других композиций для перорального применения, включая смеси одного или более чем одного из них. Подходящим синтетическим, не полисахаридным, изменяющим вязкость полимером является поливинилпирролидон (ПВП).

Предпочтительные сложные полисахаридные вещества для применения в изобретении включают в себя альгинаты, ксантаны и пектины, в частности высокометоксилированные пектины, низкоэтерифицированные пектины и амидированные или частично амидированные пектины. Подходящие альгинаты включают в себя коммерчески доступные мало-, средне- и высоковязкие альгинатные продукты. Например,

маловязкий альгинат пропиленгликоля и альгинат натрия, продающиеся под товарным знаком Kelcolloid LVF и Manucol LF (Monsanto); средневязкий альгинат натрия, продающийся под товарным знаком Manucol DH (Monsanto) и высоковязкий альгинат пропиленгликоля, продающийся под товарным знаком Kelcolloid HVF (Monsanto). Подходящие ксантаны включают в себя ряд продуктов, доступных в Monsanto под товарными знаками Ketrol T, Ketrol RD, Ketrol TF, Ketrol SF и Ketrol BT. Подходящие пектины включают в себя высокометоксилированные пектины, такие как Unipectin QC40, доступный в SKW Biosystem; низкоэтерифицированные пектины, такие как продукты, продаваемые под товарными знаками GENU LM 22 CG и GENU LM 12 CG, частично амидированные низкоэтерифицированные пектины, такие как продукты, продаваемые под товарными знаками GENU LM 101 AS и GENU LM 102 AS, и амидированные низкоэтерифицированные пектины, такие как продукт, продаваемый под товарным знаком GENU LM 104 AS FS, все эти пектиновые продукты доступны в Hercules Ltd.

Было показано, что ингибирование зубной эрозии возрастает с увеличением концентрации данных полимерных веществ. Однако вязкость не является основным фактором, влияющим на антиэрозивный потенциал; эксперименты, сравнивающие влияние различных типов полимерных веществ с одинаковой вязкостью показали, что они подавляют зубную эрозию в разной степени, особенно при низких вязкостях, типичных для напитков. Полимерные вещества для применения в изобретении можно, следовательно, выбирать и использовать в концентрациях, которые можно рассчитать так, чтобы обеспечить вязкость, соответствующую требуемому типу продукта, в пределах от жидких продуктов, таких как кислые напитки, до полутвердых и твердых кислых продуктов. Например, типичный маловязкий продукт, такой как напиток, может включать в себя подходящее полимерное вещество в концентрации, рассчитанной так, чтобы обеспечить вязкость ниже, чем приблизительно 10 сП (0,01 Па·с), предпочтительно ниже чем приблизительно 6 сП (0,006 Па·с). Очевидно, что значения вязкости не абсолютны, а зависят от условий, при которых их измеряют. Если здесь приведены точные значения, тогда есть ссылка на используемое оборудование и условия, при которых оно работает.

Изобретение, следовательно, применимо ко всем кислым продуктам для перорального употребления или применения. Они включают в себя кислые напитки, уксусы, соусы, маринады, консервы, кондитерские изделия и различные кислые продукты, такие как кисломолочные продукты, а также другие вещества, подходящие для перорального приема в жидкой или

полутвердой форме, такие как кислые продукты для гигиены полости рта, например жидкости для полоскания рта, и лекарства.

Данное изобретение можно применить к целому ряду твердых, полутвердых или жидких продуктов питания, в частности к кислым напиткам. Они включают в себя негазированные и газированные алкогольные и безалкогольные напитки, например фруктовые напитки, и в частности оздоровительные напитки, такие как напитки из сока черной смородины или напитки с добавлением витаминов. Изобретение также распространяется на концентраты и порошковые формы для приготовления кислых напитков. В предпочтительном воплощении, кислая композиция представляет собой готовый для питья напиток или концентрат напитка для разведения, приготовленный из натурального фруктового сока, такого как черносмородиновый сок.

Изобретение предпочтительно применимо к кислым композициям, в частности продуктам питания и особенно напиткам, содержащим натуральные и/или добавленные подкислители. Кислая композиция может содержать органические и/или неорганические кислоты, и к ней могут быть добавлены витамины, такие как аскорбиновая кислота. Предпочтительные подкислители включают в себя пригодные для питья кислоты, такие как лимонная, яблочная, молочная, фосфорная, уксусная и винная кислоты, и их смеси.

Концентрация подкислителя в композиции по изобретению определяется типом продукта, желаемым эффективным значением pH, желаемыми органолептическими свойствами и кислотностью выбранного источника кислоты. Кислотность композиции можно выразить в терминах титруемой кислотности, которая является мерой массового процента кислоты в растворе, рассчитанного по объему гидроксида натрия, требуемого для нейтрализации присутствующего типа кислоты. На практике, титруемую кислотность измеряют потенциометрически со стандартизованным раствором гидроксида натрия известной концентрации при температуре 20°C. Типичный напиток имеет титруемую кислотность в пределах от 0,01 до 4% мас./мас., и типичный готовый для питья напиток на основе фруктов имеет титруемую кислотность в пределах от 0,1 до 2% мас./мас. Обычно концентрация кислоты в композициях по изобретению, например концентрация кислоты в продукте на основе фруктов, находится в пределах от 0,01% мас./мас. до 4% мас./мас., приемлемо в пределах от 0,1% мас./мас. до 2,5% мас./мас. Типичный готовый для питья фруктовый напиток на основе лимонной и/или яблочной кислоты в качестве подкислителя имеет концентрацию кислоты в пределах от 0,01 до 1,0% мас./мас. напиточной композиции. В концентрате для разведения, обычная концентрация лимонной/яблочной ки-

слоты находится в пределах от 0,1 до 4% мас./мас. композиции. Можно использовать смеси пригодных для питья кислот, например смеси кислот, выбранных из лимонной, яблочной, фосфорной и молочной кислот и других подходящих пищевого сорта эксципиентов, известных в данной области техники.

Продукты питания, такие как напитки, могут быть неподслащенными или подслащенными натуральными сахарами или синтетическими подсластителями, такими как сахарин, аспартилфенилаланилметилловый эфир или другими подсластителями, известными в данной области техники. Композиции могут также содержать другие традиционные добавки, такие как бензоат натрия, сорбиновая кислота, метабисульфит натрия, аскорбиновая кислота, ароматизаторы, красители и диоксид углерода.

Выражение эффективное pH используется в контексте настоящего изобретения для обозначения pH композиции, если она находится в жидкой форме, или pH композиции перед затвердеванием (где композиция представляет собой твердое или полутвердое вещество, получаемое через жидкофазный промежуточный продукт) или pH твердой или полутвердой композиции, ресуспендированной или растворенной в жидкости, например воде. Выражение затвердевание включает в себя обработку или дополнение жидкофазных промежуточных продуктов с образованием твердого или полутвердого вещества.

Еще одно преимущество является результатом использования низких уровней кальция, приемлемо в форме щелочной соли. Когда присутствует кальций, буферная емкость препарата снижается из-за частичной нейтрализации кислот, что позволяет слюне нейтрализовать оставшиеся остатки кислот во рту более быстро.

Когда присутствует кальций, его абсолютная концентрация не является строго нормируемой, так как она изменяется в зависимости от природы и концентрации присутствующих кислот. Кальций можно добавлять в любой подходящей форме, традиционно в виде растворимой соли, такой как карбонат кальция, гидроксид кальция, цитрат кальция, малат кальция, цитрат-малат кальция, лактат кальция, хлорид кальция, фосфат кальция, глицерофосфат кальция или формиат кальция, или любой другой соли, которая сводит к минимуму любой побочный вклад ароматизатора в композицию. Содержание кальция можно рассчитывать как молярное отношение основания к молярности подкислителя. Кальций может присутствовать в количестве до 0,8 моль на моль подкислителя. Молярное отношение кальция к кислоте может быть от 0,01 до 0,75, возможно от 0,05 до 6, и обычно от 0,1 до 0,5 для напиточного продукта на основе фруктов.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ уменьшения потенциа-

ла к эрозии зубов кислой композиции для перорального применения, при котором модулирующее вязкость полимерное вещество и, возможно, кальций в пределах от 0 до 0,8 моль на моль кислоты, добавляют к кислой пероральной композиции и, если необходимо или желательно, регулируют эффективное значение pH таким образом, что оно меньше или равно 4,5.

Во избежание сомнения, фраза "если необходимо или желательно" включает в себя регулирование pH для приведения его в определенные пределы, также как регулирование pH в этих определенных пределах. Эффективное значение pH препарата можно довести до желаемого значения добавлением щелочи, например растворимой щелочной соли, такой как гидроксид натрия или цитрат натрия, малат натрия или лактат натрия, и добавлением кальция, где он присутствует.

Изобретение также распространяется на способ уменьшения эрозии зубов, вызываемой кислотой в перорально вводимых композициях, при котором перорально вводят композицию, содержащую моделирующее вязкость полимерное вещество и подкислитель, и возможно содержащую кальций в пределах от 0 до 0,8 моль на моль кислоты, причем эффективное значение pH композиции меньше или равно 4,5.

Изобретение также распространяется на применение композиции, содержащей модулирующее вязкость полимерное вещество и подкислитель, возможно содержащей кальций в пределах от 0 до 0,8 моль на моль кислоты, и имеющей значение pH меньше или равное 4,5, при изготовлении лекарства для уменьшения эрозии зубов, вызываемой кислотой в перорально вводимых композициях.

Пероральные композиции могут содержать магний или другие ионы в качестве добавок для реминерализации. Они также могут содержать эффективное количество яблочной кислоты или ее пригодных для питья солей для поддержания растворимости кальция, когда он присутствует, с тем чтобы предупредить или свести к минимуму осаждение нерастворимых солей кальция. Добавленная яблочная кислота дает свой вклад в общую кислотность напитка, при этом оставшаяся кислотность определяется другими, предпочтительно имеющимися в природе кислотами, такими как лимонная кислота, молочная кислота и винная кислота.

Пероральные композиции могут быть приготовлены смешением ингредиентов согласно традиционным способам. Твердые ингредиенты могут быть растворены в водной среде, например воде, при нагревании, если требуется, перед добавлением к другим компонентам. Моделирующие вязкость полимерные вещества, такие как сложные полисахариды, перед добавлением обычно гидратируют в водной среде при перемешивании с сильным сдвигом. Обычно напитки и другие жидкие продукты пастеризуют пе-

ред розливом в бутылки или банки, или другие упаковки, или "пастеризуют в упаковке" после розлива.

Следующие примеры иллюстрируют избрание. Торговые источники для полимеров пищевого сорта, использованных во всех экспериментах, следующие.

Ксантановые камеди, продаваемые под товарными знаками Ketrol T, Ketrol RD, Ketrol TF, Ketrol SF, Ketrol BT (Monsanto, Tadworth, Surrey, UK (Великобритания)). Ксантановый полимер (IFF, Haverhill, Suffolk, UK). Ксантановая камедь, гуар и трагакант (Thew Arnott & Co. Ltd, Wallington, Surrey, UK). Ксантановая камедь, продаваемая под товарным знаком Satiaxane, и смесь ксантан/гуар, продаваемая под товарным знаком Lygomme MM391, (SKW Biosystems, Newbury, Berkshire, UK). Смесь ксантан/натрий-карбоксиметилцеллюлоза (35/65% мас./мас.), продаваемая под торговым знаком Grinstead JU543 (Danisco Ingredients Ltd, Bury St Edmunds, UK). Аравийская камедь, пропиленгликоля альгинат и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Red Carnation gums Ltd, Laindon, Essex, UK). Blanose целлюлозная камедь (9M31XF) (Hercules Ltd, Reigate, Surrey, UK). Альгинатные полимеры, продаваемые под товарными знаками Kelcolloid LVF, Kelcolloid HVF, Manucol DH и Manucol LF (Monsanto, Tadworth, Surrey, UK). Йота каррагенан, продаваемый под торговым знаком Genuvisco тип J, и пектины, продаваемые под торговыми знаками GENU LM 102 AS, GENU LM 104 AS, GENU LM 101 AS, GENU LM 22 CG, GENU LM 12 CG и GENUVIS (Hercules Ltd, Reigate, Surrey, UK). Пектин, продаваемый под торговым знаком Unipectin QC40 (SKW Biosystems, Newbury, Berkshire, UK). Поливинилпирролидон, продаваемый под торговым знаком PVP K30 (ISP, NJ, USA (США)).

Пример 1.

Коммерчески доступный готовый для питья напиток (pH 3,5), приближенный к следующему препарату, был испытан по сравнению с контрольным напитком, приготовленным без добавления ксантановой камеди.

| Ингредиенты | Количество |
|-------------------------------|------------|
| Апельсиновый сок | 110 л |
| Лимонная кислота | 3,8 кг |
| Ацесульфам К (Acesulfame K) | 0,74 кг |
| Аспартам | 0,72 кг |
| Аскорбиновая кислота | 0,29 кг |
| Апельсиновый ароматизатор | 0,4 л |
| Ксантановая камедь (Ketrol T) | 0,34 кг |
| Вода | До 1000 л |

Эти два напитка были проверены на их потенциальную способность растворять эмаль по *in vitro* протоколу, детально изложенному ниже, по которому плоские срезы зубной эмали подвергали воздействию испытываемых растворов при температуре 37°C в течение 4 ч. Эрозивный потенциал оценивали посредством измерения глубины потери эмали во время этой процеду-

ры. Контрольный напиток без загущающего агента приводил к потере 16 мкм эмали за 4-х часовой период выдержки по сравнению с напитком с ксантановой камедью, который приводил к потере эмали 1 мкм.

Протокол определения потери эмали *in vitro*.

Эрозивный потенциал испытываемых растворов определяли, измеряя *in vitro* потерю эмали за 4 часа способом, описанным Davis & Winter (Davis WB, Winter PJ, British Dental Journal, 1977, 143, 116-119) и West et al (West NX et al, J. Dentistry, 1998, 26(4), 329-335). Недавно извлеченные, свободные от кариеса зубы мудрости разделяли на секции и устанавливали в блоки из эпоксидной резины щечной стороной кверху. Образцы эмали были отшлифованы с удалением минимального количества эмали с получением плоского, ровного блока. Измерения базисной линии регистрировали с помощью сурфометрии (surfometry) и площадь, которую подвергали воздействию, очерчивали ПВХ (поливинилхлоридной) лентой. 6 защищенных образцов эмали подвергали воздействию 200 мл испытываемого раствора в течение 4х1 часовых периодов при 37°C с верхним перемешиванием. Испытуемый раствор заменяли ежечасно. Образцы эмали последовательно промывали деионизированной водой, ПВХ ленту удаляли и потерю ткани оценивали сурфометрически.

Пример 2.

1000 кг порошкообразного апельсинового спортивного напитка готовили смешением следующих ингредиентов:

| Ингредиенты | Количество (кг) |
|--|-----------------|
| Глюкозы моногидрат | 400 |
| Мальтодекстрин | 538 |
| Аспартам | 0,6 |
| Ацесульфам К | 0,38 |
| Натрия цитрат | 17,0 |
| Лимонная кислота | 38,0 |
| Аскорбиновая кислота | 1,2 |
| Калия цитрат | 2,4 |
| Витаминный премикс (B2, B6, B12, ниацин, пантотеновая кислота) | 0,4 |
| Апельсиновый ароматизатор | 3,0 |
| Бета-каротин (1%) | 6,0 |
| Blanose целлюлозная камедь (9M31XF) | 1,0 |

Напиток (pH 3,4) готовили для употребления путем разведения порошка (50 г) в воде (500 мл).

Пример 3.

Растворы лимонной кислоты готовили в деионизированной воде и доводили до pH 3,8 0,1M раствором гидроксида натрия. Добавляли кальций в форме карбоната кальция и/или ксантановую камедь в виде Keltrol T. Все растворы испытывали по 4-х часовому *in vitro* протоколу, как описано в примере 1.

Результаты

| Лимонной кислоты моногидрат (ЛКМГ) | Ксантановая камедь | Ca/ЛКМГ мол. соот- | 4-х час. потеря |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|

| (% мас./об.) | (% мас./об.) | ношение | эмали (мкм) |
|--------------|--------------|---------|-------------|
| 0,3 | 0 | 0 | 7,6 |
| 0,3 | 0,034 | 0 | 5,3 |
| 0,3 | 0 | 0,3 | 5,4 |
| 0,3 | 0,034 | 0,3 | 2,8 |

Пример 4.

Отбор загущающих агентов пищевого сорта для ингибирования зубной эрозии.

Растворы готовили, используя массу загущающего агента, достаточную для получения раствора 5-6 сП (0,005-0,006 Па·с) при 50 об/мин (скорость сдвига 61,2 с⁻¹), 37°C, при использовании Brookfield LVDVII+ вискозиметра, снабженного UL адаптером. Лимоннокислый буфер готовили в деионизированной воде, используя моногидрат лимонной кислоты (AR сорт, BDH Merck LTD), с бензоатом натрия в качестве консерванта (0,16 г/л, AR сорт, BDH Merck LTD). Все загущающие агенты гидратировали в буфере при перемешивании в течение 2 мин, используя Silverson мешалку с сильным сдвигом, за исключением гуаровой камеди, которую перемешивали в течение ночи при 1000 об/мин, используя магнитную мешалку. Смеси загущающих агентов готовили сухим смешением перед гидратацией. Все растворы готовили с получением pH 3,40 и титруемой кислотности 0,3% мас./об. ЛКМГ (Лимонной кислоты моногидрат). Буферный раствор лимонной кислоты (0,3% масс./об. ЛКМГ, pH 3,40) использовали как контроль. Растворы испытывали по 4х-часовому in vitro протоколу, как описано в примере 1.

| Загущающий агент | Товарный знак (поставщик) | Конц. загустителя (% мас./об.) | 4-х час. потеря эмали (мкм) | SD (мкм) |
|--|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------|
| Ксантан (очищенный) | Ketrol T | 0,07 | 9,8 | 2,2 |
| Ксантан | (IFF) | 0,07 | 14,7 | 1,2 |
| Ксантан (очищенный диспергируемый) | Ketrol RD | 0,07 | 6,6 | 0,8 |
| Ксантан | (Thew Arnott Co. Ltd) | 0,07 | 9,7 | 1,2 |
| Ксантан (мелкозернистый) | Ketrol TF | 0,07 | 8,3 | 0,8 |
| Ксантан | Satiexane | 0,07 | 14,1 | 1,6 |
| Ксантан (гладкий поток) | Ketrol SF | 0,1 | 7,2 | 1,3 |
| Ксантан (очищенный/солеустойчивый) | Ketrol BT | 0,07 | 10,7 | 2,4 |
| Ксантан/гуар | Lygomme MM391 | 0,22 | 14,7 | 1,7 |
| Ксантан/натрий-карбоксиметилцеллюлоза | Grinstead JU543 | 0,12 | 13,6 | 2,1 |
| Аравийская камедь | (Red Carnation Gums) | 10,5 | 13,7 | 1,5 |
| Пропиленгликоля альгинат (низкая вязкость) | Kelcoloid LVF | 0,59 | 4,8 | 0,3 |

| | | | | |
|--|--------------------------------|-------|------|------|
| Пропиленгликоля альгинат | (Red Carnation Gums) | 0,45 | 6,9 | 1,8 |
| Пропиленгликоля альгинат (высокая вязкость) | Kelcoloid HVF | 0,39 | 6,3 | 1,0 |
| Натрия альгинат (средняя вязкость) | Manucol DH | 0,55 | 2,6 | 0,9 |
| Натрия альгинат (низкая вязкость) | Manucol LF | 0,75 | 2,9 | 0,5 |
| Гуар | (Thew Arnott Co. Ltd) | 0,18 | 11,1 | 1,2 |
| Трагакант | (Thew Arnott Co. Ltd) | 0,22 | 11,0 | 1,8 |
| Йота каррагенан | Genuvisco type J | 0,375 | 2,7 | 0,6 |
| Высокометоксилированный пектин | Unipectin QC40 | 1 | 9,9 | 1,1 |
| Частично амидированный низкоэтерифицированный пектин (лимонная корка) | GENU LM 102 AS | 1 | 1,6 | 0,3 |
| Амидированный низкоэтерифицированный пектин (лимонная корка) | GENU LM 104 AS | 1 | 0,7 | 0,4 |
| Частично амидированный низкоэтерифицированный пектин (лимонная корка) | GENU LM 101 AS | 1,1 | 2,0 | 0,8 |
| Низкоэтерифицированный пектин (лимонная корка) | GENU LM 22 CG | 1,2 | 5,7 | 0,6 |
| Низкоэтерифицированный пектин (лимонная корка) | GENU LM 12 CG | 1,1 | 1,4 | 0,6 |
| Пропиленгликоля альгинат/низкометоксилированный амидированный пектин (50:50) | Kelcoloid LVF & GENU LM 102 AS | 0,54 | 1,53 | 0,58 |
| Пропиленгликоля альгинат/ксантан (66,6:33,3) | Kelcoloid LVF & Ketrol RD | 0,15 | 7,57 | 0,45 |
| Контроль | - | - | 24,5 | 1,9 |
| Контроль | - | - | 20,8 | 2,0 |
| Контроль | - | - | 24,1 | 3,8 |
| Контроль | - | - | 30,5 | 3,17 |
| Контроль | - | - | 19,9 | 1,53 |
| Контроль | - | - | 29,9 | 1,53 |

Пример 5. Влияние добавления загущающего агента в пределах ряда значений pH и кислотности на ингибирование зубной эрозии.

Растворы приготавливали так, чтобы они представляли диапазон значений pH и кислотности, обычно имеющих в безалкогольном напитке. Растворы готовили сдвигом требуемой массы загущающего агента в лимоннокислом буфере, с бензоатом натрия в качестве консерванта (0,16 г/л), в течение 2 мин, используя Silverson мешалку с сильным сдвигом. pH доводили до желаемого значения добавлением 1 M NaOH. Все растворы имели значения вязко-

сти от 5 до 6 сП (0,005 до 0,006 Па·с) (Brookfield LVDVII + UL адаптер, 50 об/мин, 37°C). Растворы испытывали по 4-х часовому in vitro протоколу, как описано в примере 1. Результаты демонстрируют эффективность данной технологии в уменьшении потери эмали в пределах ряда значений pH и вязкостей.

| Загущающий агент | Конц. загустителя (% мас./об.) | pH | Кислотность (% мас./мас. ЖКМГ) | 4х-час. потеря эмали (мкм) | SD (мкм) |
|------------------|--------------------------------|-----|--------------------------------|----------------------------|----------|
| Контроль | - | 2,5 | 0,1 | 63,4 | 4,4 |
| Ketrol RD | 0,07 | 2,5 | 0,1 | 8,7 | 1,2 |
| Ketrol RD | 0,07 | 2,5 | 0,3 | 9,7 | 1,2 |
| Kelcoloid LVF | 0,59 | 2,5 | 0,3 | 11,5 | 3,6 |
| Контроль | - | 2,5 | 0,3 | 41,04 | 0,2 |
| Контроль | - | 2,5 | 0,1 | 30,4 | 6,1 |
| Ketrol RD | 0,07 | 3,0 | 0,7 | 13,5 | 1,6 |
| Контроль | - | 3,0 | 0,7 | 34,2 | 3,8 |
| Kelcoloid LVF | 0,55 | 3,0 | 0,3 | 11,6 | 3,0 |
| Ketrol RD | 0,07 | 3,0 | 0,3 | 7,84 | 1,1 |
| Контроль | - | 3,0 | 0,3 | 23,2 | 0,4 |
| Контроль | - | 3,0 | 0,3 | 26,3 | 2,5 |
| Ketrol RD | 0,07 | 4,5 | 1,0 | 7,1 | 1,3 |
| Kelcoloid LVF | 0,59 | 4,5 | 1,0 | 11,4 | 1,0 |
| Контроль | - | 4,5 | 1,0 | 21,2 | 1,8 |

Пример 6. Определение влияния вязкости и типа загущающего агента на потерю эмали in vitro.

Графики зависимости вязкости от концентрации были построены для двух коммерчески доступных пищевых камедей, высокоочищенного цитрусового пектина (GENUVIS) и тонкоизмельченной ксантановой камеди (Ketrol T). Камеди гидратировали в буфере с 0,3% мас./об. концентрацией моногидрата лимонной кислоты, доводили до pH 3,4 1M NaOH. Контролирующий деформирование вискозиметр Rheometrix RFSII (с cуетте геометрией) работал при 37°C и создавал графики концентрации в сравнении с вязкостью, используя скорость сдвига 125 с⁻¹. Было определено, что концентрации двух камедей позволяют получить значения вязкости 2,5 сП (0,0025 Па·с), 5,0 сП (0,005 Па·с), 10 сП (0,01 Па·с) и 20 сП (0,02 Па·с) при используемых условиях. График вязкости в зависимости от концентрации для натрий-карбоксиметилцеллюлозного клейстера (Red Carnation gums Ltd) определяли, используя Brookfield LVDVII+ вискозиметр (снабженный UL адаптером, при 60 об/мин (104 с⁻¹) при 37°C). Приблизительную концентрацию, требуемую для получения вязкости 20 сП (0,02 Па·с) при этих условиях, оценивали экстраполяцией графика. Растворы испытывали на потерю эмали in vitro, используя протокол отбора, описанный в примере 1.

Результаты

| Вязкость | Ксантан, % мас./об | Пектин % мас./об. | КМЦ % мас./об. | 4 ч потеря | 4 ч потеря | 4 ч потеря |
|----------|--------------------|-------------------|----------------|------------|------------|------------|
|----------|--------------------|-------------------|----------------|------------|------------|------------|

| (сПз) | | | | эмали - ксантан (мкм) | эмали - пектин (мкм) | эмали - КМЦ (мкм) |
|-------|------|------|------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| 2,5 | 0,05 | 0,67 | - | 8,7 | 11,5 | - |
| 5 | 0,08 | 0,9 | 0,17 | 7,8 | 12,0 | 31,0 |
| 10 | 0,14 | 1,20 | - | 2,3 | 9,0 | - |
| 20 | 0,24 | 1,6 | 0,39 | 2,5 | 2,7 | 13,5 |

Низкометоксилированный амидированный пектин (GENU LM 102 AS) и пропиленгликоля альгинат с низкой вязкостью (Kelcoloid LVF) испытывали в модели с эрозивным потенциалом при разных концентрациях. Каждый раствор камеди гидратировали, используя буфер с 0,3% мас./об. моногидратом лимонной кислоты при pH 3,40. Вязкости определяли, используя Brookfield LVDVII+ вискозиметр (снабженный UL адаптером) при 50 об/мин (скорость сдвига 61,2 с⁻¹) и 37°C.

| GENU LM 102 AS (% мас./об.) | Вязкость (сП) | 4ч потеря эмали (мкм) |
|-----------------------------|---------------|-----------------------|
| 1,0 | 5,7 | 1,6 |
| 0,75 | 3,8 | 3,4 |
| 0,5 | 2,3 | 1,0 |

| Kelcoloid LVF (% мас./об.) | Вязкость (сП) | 4ч потеря эмали (мкм) |
|----------------------------|---------------|-----------------------|
| 0,59 | 6,7 | 4,8 |
| 0,45 | 3,5 | 6,7 |

Результаты подтверждают, что вязкость не является имеющим первостепенное значение фактором, влияющим на эрозивный потенциал в данной модели. Обнаружено, что общее снижение потери эмали происходит с увеличением вязкости для каждого испытанного вещества, но потери эмали не равнозначны, что говорит о том, что эрозивный потенциал специфичен для типа продукта, в частности при значениях вязкости 10 сП (0,01 Па·с) и меньше, которые являются наиболее подходящими для приготовления кислых композиций с низким эрозивным потенциалом.

Пример 7. Влияние загущающего агента и кальция на зубную эрозию.

Были приготовлены испытуемые препараты с pH и кислотностью, типичными для готового для питья фруктового напитка, используя готовые растворы лимоннокислого буфера (300 г/л) и бензоата натрия в качестве консерванта (16 г/л). Растворы перемешивали в течение 2 минут, используя Silverson мешалку с сильным сдвигом. Вязкости определяли, используя Brookfield LVDVII+ вискозиметр (снабженный UL адаптером) при 50 об/мин (скорость сдвига 61,2 с⁻¹) и 37°C. Растворы испытывали на потерю эмали in vitro, используя протокол отбора, описанный в примере 1. Результаты показывают, что добавление загущающего агента и кальция к кислым композициям обеспечивает низкий эрозивный потенциал при уровнях кальция и значениях pH ниже тех, которые требуются при отсутствии загущающего агента.

| Ингредиент | Испытуемый раствор А | Испытуемый раствор Б |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Деионизированная вода | 800 мл | 800 мл |
| Готовый раствор бензоата | 20 мл | 20 мл |
| Ксантановая камедь (Ketrol RD) | 1,8 г | 2,0 г |
| Готовый раствор лимонной кислоты | 20 мл | 20 мл |
| Карбонат кальция | 0,28 г | 0,157 г |
| Деионизированная вода | До 1800 мл | До 1800 мл |
| 1М NaOH | До pH 3,40 | До pH 3,20 |
| Деионизированная вода | До 2 л (волюметрически) | До 2 л (волюметрически) |

| Испытуемый раствор | Вязкость (сП) | pH | Титруемая кислотн. (% мас./мас. ЛКМГ) | Соотн. Са/кислота | 4 ч потеря эмали (мкм) |
|--------------------|---------------|-----|---------------------------------------|-------------------|------------------------|
| А | 8 | 3,4 | 0,3 | 0,1 | 1,4 |
| Б | 9 | 3,2 | 0,3 | 0,05 | 3,3 |

Пример 8. Готовые для питья напитки из черносмородинового сока.

Основной сироп готовили следующим образом.

Бензоат натрия (0,80 г) растворяли в обработанной термически воде и разводили приблизительно до 200 мл обработанной водой. Добавляли черносмородиновый концентрат (88,2 мл), затем растворы аскорбиновой кислоты (2,55 г) и аспартама (1,60 г), ацесульфам К (0,50 г) и сорбата калия (1,52 г) в обработанной воде. К перемешиваемой партии добавляли черносмородиновый ароматизатор (1,14 мл), и объем доводили до 1 л обработанной водой.

Два готовых для питья напитокных препарата были приготовлены следующим образом.

Загущающий агент добавляли к воде (2,5 литра) при перемешивании, используя Silverson мешалку с сильным сдвигом, и продолжали перемешивание до образования раствора. Карбонат кальция (где он присутствует) растворяли в обработанной воде и медленно добавляли к раствору. Основной сироп (1 л) добавляли при перемешивании с образованием гомогенного раствора, и объем доводили водой до 5 л. Значение pH доводили до 3,4 1М гидроксидом натрия. Вязкость измеряли, используя Brookfield LVDVII+ вискозиметр с UL адаптером при 50 об/мин и 37°C. Титруемая кислотность для обоих препаратов (% мас./мас. ЛКМГ) составляла 0,4. Препараты испытывали на потерю эмали in vitro, используя протокол отбора, описанный в примере 1.

| Загущающий агент (г) | CaCO ₃ (г) | Молярное отношение Са/кислота | Вязкость (сП) | 4 ч потеря эмали (мкм) |
|----------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------|------------------------|
| Kelcoloid LVF (29,5) | - | - | 6,7 | 3,6 |
| Ketrol RD (4,5) | 0,7 | 0,1 | 7,6 | 6,2 |

Пример 9.

Готовый для питья шипучий малиновый ароматизированный напиток.

Пектиновый загуститель (GENU LM 102 AS) (37,5 г) вбрызгивали в теплую воду (1 л) при перемешивании с сильным сдвигом, ис-

пользуя Silverson мешалку. Растворы сорбата калия (1,28 г), ацесульфам К (0,27 г), лимонной кислоты (14,0 г) и аспартама (1,20 г), и аскорбиновой кислоты (1,50 г) и цитрата калия (4,81 г) готовили отдельно и добавляли к партии пектина при перемешивании. Малиновый ароматизатор (2,51 мл) и кошениль красного цвета (0,50 мл), диспергированный в воде, добавляли к смеси с образованием основного сиропа, который разводили водой до 1,67 л. Основной сироп разводили (1 часть сиропа на 2 части воды) карбонизированной водой с образованием шипучего напитка. Вязкость измеряли, используя Brookfield LVDVII+ вискозиметр с UL адаптером при 50 об/мин и 37°C. Продукт испытывали на потерю эмали in vitro, используя протокол отбора, описанный в примере 1.

Продукт имел следующие параметры:

| | |
|----------------------------------|------|
| pH: | 3,5 |
| Кислотность (% мас./мас. ЛКМГ) : | 0,4 |
| Вязкость (сП): | 3,2 |
| Потеря эмали (мкм): | 3,67 |

Пример 10. Готовый для питья шипучий ароматизированный колой напиток.

Концентрат колы готовили, смешивая следующие ингредиенты:

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Фосфорная кислота 85%: | 1 л |
| Кофеин ВР (Британская Фармакопея) | 130 г |
| Эмульсия колы | 0,75 л |
| Карамель удвоенной силы | 3,125 л |
| Вода | До 10 л |

Сироп колы готовили, смешивая следующие ингредиенты:

| | |
|--|--------------|
| Сахарный сироп 67 брикс (или аспартам) | 70 л (300 г) |
| Концентрат колы | 2,5 л |
| Усилитель аромата колы | 0,06 л |
| Ксантан (Ketrol RD) | 420 г |
| Вода | До 100 л |

Сироп колы разводили (1 часть сиропа на 5 частей воды) карбонизированной водой с образованием шипучего напитка с pH приблизительно 2,5.

Пример 11. Влияние поливинилпирролидона на ингибирование зубной эрозии.

Лимоннокислый буфер (0,3% мас./об. моногидрата лимонной кислоты) готовили в деионизированной воде с добавлением бензоата натрия (0,16 г/л) в качестве консерванта. Раствор доводили до pH 3,4 1М NaOH. Поливинилпирролидон (PVP-K30, 125 г/л) добавляли к раствору при перемешивании, и полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин. В результате получали раствор с pH 3,4, титруемой кислотностью 0,3% мас./мас. ЛКМГ, вязкостью 4,7 сП (0,0047 Па·с) (37°C, 50 об/мин, Brookfield LVDVII+, UL адаптер). Раствор приводил к потере эмали 13,8 мкм по сравнению с потерей эмали 25 мкм от контрольного буфер-

ного раствора при испытании в течение 4 ч по in vitro протоколу отбора по эрозивности.

Пример 12. Препарат - жидкость для полоскания рта.

Жидкость для полоскания рта готовили, используя следующие ингредиенты:

| Ингредиент | % мас./мас. |
|--------------------------|-------------|
| Этанол 96% ВР | 8 |
| Растворимый сахарин | 0,06 |
| Цетилпиридиния хлорид | 0,05 |
| Тегобетаин СК-КВ5 | 0,2 |
| Ароматизатор | 0,12 |
| Натрия ацетат тригидрат | 0,05 |
| Уксусная кислота 80% | 0,1575 |
| PVP-K30 | 12,5 |
| Кальция хлорида дигидрат | 0,123 |
| Деионизированная вода | 78,74 |

Этанол, цетилпиридиния хлорид, тегобетаин СК-КВ5 (торговое название амидопропилбетаина жирных кислот кокосового масла) и ароматизатор смешивали вместе с образованием прозрачного раствора. В отдельном контейнере, остаток ингредиентов смешивали вместе и перемешивали в течение 20 мин. Этанольный раствор затем добавляли к водному раствору с получением жидкости для полоскания рта с рН 4,5 и молярным отношением кальция к кислоте 0,4.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение полимера, обладающего свойством модифицировать вязкость, в качестве ингибитора эрозии зубов для приготовления перорально вводимой кислой композиции с эффективным значением рН меньшим или равным 4,5.

2. Применение по п.1, где полимер представляет собой полисахарид.

3. Применение по п.2, где полисахарид представляет собой альгинат, ксантан или пектин.

4. Применение по любому из пп.1-3, где эффективное значение рН композиции составляет от 2,0 до 4,5.

5. Применение по любому из пп.1-4, где подкислитель в композиции включает в себя лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, винную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту или их смеси.

6. Применение по любому из пп.1-5, где кислая композиция содержит соединение кальция в количестве до 0,8 моль на моль кислоты.

7. Применение по п.6, где источник кальция представляет собой растворимую соль кальция.

8. Применение по любому из пп.1-7, где кислая композиция представляет собой напиток или жидкий или твердый концентрат для приготовления напитка.

9. Применение по п.8, где напиток представляет собой оздоровительный напиток.

10. Применение по любому из пп.1-7, где кислая композиция представляет собой продукт для гигиены полости рта.

11. Применение по п.8, где напиток имеет значение рН в пределах от 2,5 до 4,0.

12. Применение по п.8, где напиток имеет титруемую кислотность в пределах от 0,01 до 4% мас./мас.

13. Способ уменьшения эрозии зубов при пероральном применении кислой композиции, при котором модифицирующий вязкость полимер и, возможно, кальций в количестве от 0 до 0,8 моль на моль кислоты, добавляют к кислой пероральной композиции и регулируют эффективное значение рН, если необходимо или желательно, для получения композиции с эффективным значением рН меньше или равным 4,5.

