



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83328 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 8/66 (2006.01)

A61K 38/46 (2008.01)

A61K 31/047 (2008.01)

A61K 33/06

A61K 33/16

A61P 1/02 (2006.01)

A61Q 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СКЛАД ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

1

2

(21) а200709959

(22) 25.11.2005

(86) РСТ/RU2005/000600, 25.11.2005

(31) 2005115513

(32) 23.05.2005

(33) RU

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) МАНАШЕРОВ ТАМАЗІ ОМАРОВІЧ, МАТЕЛО
СВЕТЛАНА КОНСТАНТИНОВНА, ГРОССЕР АЛЕКС-
АНДР ВЛАДИМІРОВІЧ

(73) ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТ-
ВЕННОСТЬЮ "ВДС"

(56) RU C1 2239413 10.11.2004

RU C1 2201202 27.03.2003

GB A 2289841 06.12.1995

KR900006826B 22.09.1990

(57) Склад для профілактики захворювань порож-
нини рота у вигляді зубної пасти, що містить гліце-
рин, кремнію діоксид, гліцерофосфат кальцію, ме-
тилпарабен, пропілпарабен, титану діоксид,
аромат, натрію сахарин, натрію лаурилсульфат
або алкіламідобетаїн, воду питну, який **відрізня-**

ється тим, що він додатково містить протеолітич-
ний фермент бромелаїн, природний цукрозамінник
ксилітол, ксантанову смолу і магнію хлорид або
магнію гліцерофосфат, при співвідношенні компо-
нентів, мас. %:

| | |
|--------------------------|-----------|
| гліцерин | 20-25 |
| ксилітол | 10-14 |
| кремнію діоксид | 22-26 |
| ксантанова смола | 1,2-1,4 |
| метилпарабен | 0,2-0,3 |
| пропілпарабен | 0,08-0,12 |
| натрію сахарин | 0,1-0,3 |
| титану діоксид | 0,2-0,4 |
| аромат | 0,7-1,0 |
| бромелаїн | 0,1-0,7 |
| натрію лаурилсульфат або | 1,2-1,4 |
| алкіламідобетаїн | 1,2 |
| кальцію гліцерофосфат | 0,6-1,0 |
| магнію хлорид або | 0,08-0,16 |
| магнію гліцерофосфат | 0,16 |
| вода | до 100. |

Винахід стосується медицини, а саме стома-
тології і конкретно стосується складу для профіла-
ктики захворювань порожнини рота.

З рівня техніки відомі складу для попереджен-
ня карієсу зубів і захворювань пародонту у вигляді
зубних паст, еліксирів, обполіскувачів, що містять
фториди, рослинні екстракти, мінеральні речови-
ни, аромат, воду [RU CI №2204990, A61K7/16,
2003; SU CI №1837867, A61K7/16, 1991], зубна
паста «Пародонтол» з екстрактом зеленого чаю
[RU CI №2241437, A61K7/16, 2004], зубні пасти
«Новый жемчуг», «Parodontax».

Найбільш близьким аналогом по вирішувано-
му завданню є склад для профілактики зубів і па-

родонту [RU CI №2188626, A61K7/16, 2002], до
складу якого включені: натрію фторид або натрію
монофторфосфат, натрій карбоксиметилцелюло-
за, двоокис титану, натрію сахаринат, сорбітол або
гліцерин, двоокис кремнію, харчовий фарбник,
масло вазелінове, аромат і вода, екстракт ромаш-
ки, пантенол, кальцію гліцерофосфат, полівінілпі-
роліддон. Проте відомий склад не забезпечує до-
статньо хороше очищення зубів та їх
мінералізацію, а також лікувально-профілактичний
ефект.

Технічний результат пропозиції полягає в по-
ліпшенні очищення зубів, забезпеченні їх мінералі-
зації, затримці формування на зубах бактеріально-

(13) C2

(11) 83328

(19) UA

го нальоту, а також у підвищенні резистентності емалі та зменшенні запальних явищ в пародонті.

Цей результат досягається за рахунок нового складу для профілактики захворювань зубів і пародонту.

Склад, що пропонується, містить такі компоненти: гліцерин, ксилітол, кремнію діоксид, ксантанову смолу, метилпарабен, пропілпарабен, титану діоксид, аромат, бромелаїн, натрію сахарин, натрію лаурілсульфат (алкіламідобетаїн), кальцію гліцерофосфат, магнію хлорид (магнію гліцерофосфат), воду питну. Відмінністю від відомих складів є використання протеолітичного ферменту бромелаїну, який отримують із стебел ананаса, природного цукрозамінника ксилітолу, магнію хлориду або магнію гліцерофосфату - що забезпечує більш високу лікувально-профілактичну, ремінералізуючу, виражену протизапальну, протиналітну та очищувальну дію.

Бромелаїн - це група високомолекулярних глікопротеїдів [H. R. Maurer, CMLS Cell. Mol. Life Sci. 58 (2001), pp 1234-1245]. Бромелаїн міститься в соку плодів ананаса (як стиглих, так і зелених), також і в стеблах рослин. Фракційний аналіз виявив у його складі 8 протеаз. Гідроліз білків відбувається в широкому діапазоні рН середовища (3,0 - 8,0), що дозволяє підвищити якість гігієни порожнини рота, і створює умови для надходження мінеральних компонентів до тканин зуба.

Фермент активно резорбується слизовою вродовж всього шлунково-кишкового тракту. Бромелаїн має протизапальну та імунокоригуючу дію, яку пов'язують як з прямою протеолітичною дією ферменту, так і з регуляторним значенням продуктів його утилізації (пептидних фрагментів). Застосовується для полегшення запальних процесів при травмах, запобігання набряку м'яких тканин, а також для прискорення їх відновлення після травм та інших пошкоджень. При пероральному застосуванні зменшує запалення і набряк, прискорює процеси репарації тканин. Завдяки наявності інгібіторів протеаз безпечний для життєздатних тканин. Дуже низька токсичність робить їх засобом, що придатний для регуляції хронічних запальних захворювань. Ці протеази використовуються як харчові добавки.

Ксиліт. У складі зубної пасти ця речовина виконує декілька функцій: як цукрозамінник, ксиліт покращує її смакові характеристики; як багатоатомний спирт, він виконує функцію вологостримую-

чого компоненту. Механізм залучення цієї речовини в біохімічний обмін стрептококів характеризується як летальний синтез, у зв'язку з чим, знижується активність патогенних мікроорганізмів та поліпшується стан органів порожнини рота. Ксиліт сприяє процесу ремінералізації зубів. [Tanzer JM /Xylitol chewing gum and dental caries.//Int Dent J. 1995 Feb;45(1 Suppl 1):65-76].

Кальцію гліцерофосфат є джерелом активного надходження фосфору і кальцію до зубів і тканин пародонту, що прискорює процеси мінералізації та підвищує протикаріозний ефект складу. Крім того, він підсилює анаболітичні процеси в тканинах, що є важливим для профілактики стоматологічних захворювань.

Магній (зі складу неорганічних або органічних солей) є структурним компонентом зубів. Магній введений до складу комплексу, як мікроелемент, що є кофактором для фосфатаз. Під впливом цих ферментів підвищується включення фосфатів до твердих тканин зубів.

Отже, створено вискоєфективний склад для профілактики стоматологічних захворювань зубів і м'яких тканин порожнини рота, в якому препарати синергісти підсилюють дію один одного. Як результат дії складу, що пропонується, відмічено значну затримку часу появи м'якого зубного нальоту на всіх поверхнях зубів, що створює умови для насичення емалі зубів мінеральними компонентами слини, а також допомагає знизити мікробне навантаження на тканини пародонту.

Приклади комбінацій складу приведені в таблиці 1.

Готували склади у вигляді зубної пасти таким чином.

1. Зважували 2/3 необхідної кількості гліцерину. До нього додавали ксантанову смолу, гліцерофосфат кальцію. Перемішували до утворення однорідної маси.

2. Розігрівали необхідну кількість води в мірнику - дозаторі до 75-78°C, потім завантажували воду в змішувач.

3. Додавали в завантажену воду натрію сахаринат, ксилітол, парабени, магнію хлорид (або магнію гліцерофосфат - в прикладі 3). Перемішували до отримання прозорого розчину.

4. В отриманий розчин завантажували суспензію компонентів у гліцерині (див. п. 1.1). Перемішували до утворення однорідної маси.

Таблиця 1

| | Приклад №1 Концентрація % | Приклад №2 Концентрація % | Приклад №3 Концентрація % |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Гліцерин* | 20 | 22 | 25 |
| Ксилітол | 10 | 12 | 14 |
| Кремнію діоксид | 22 | 24 | 26 |
| Ксантанова смола | 1,2 | 1,3 | 1,4 |
| Метилпарабен | 0,2 | 0,24 | 0,3 |
| Пропілпарабен | 0,08 | 0,1 | 0,12 |
| Натрію сахарин | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| Титану діоксид | 0,2 | 0,3 | 0,4 |
| Аромат TP 8065 | 0,7 | 0,8 | 1,0 |
| Бромелаїн | 0,1 | 0,3 | 0,7 |
| Натрію лаурілсульфат | - | 1,3 | 1,4 |
| алкіламідобетаїн | 1,2 | - | - |
| Кальцію гліцерофосфат | 0,6 | 0,8 | 1 |
| Магнію хлорид | 0,08 | 0,12 | - |
| Магнію гліцерофосфат | - | - | 0,16 |
| Вода питна | До 100% | До 100% | До 100% |

5. Вакуумували і перемішували протягом 10 хвилин до повного видалення повітря з суміші.

6. Додавали титану діоксид до змішувача.

7. Вакуумували і перемішували протягом 10 хвилин до повного видалення повітря з суміші

8. Додавали кремнію діоксид до змішувача.

9. Вакуумували і перемішували протягом 30-40 хвилин.

10. Гомогенізували зубну пасту за допомогою насоса-гомогенізатора протягом 15-20 хвилин

11. При перемішуванні охолоджували зубну пасту до температури 40 - 45°C.

12. У кількість гліцерину, що залишилася, завантажували бромелаїн і перемішували до утворення однорідної маси.

13. Завантажували суспензію бромелаїна в 1/3 гліцерину до змішувача і перемішували до утворення однорідної маси протягом 20 хвилин.

14. Завантажували аромат та натрію лаурілсульфат (або амідопропілбетаїн в прикладі

15. Пасту перемішували протягом 30 хвилин до отримання однорідної маси. Спосіб приготування і послідовності введення для всіх прикладів складу були однакові.

Використовують склад для щоденного дворазового чищення зубів протягом 2-3 хвилин.

Склад, що пропонується, був застосований як гігієнічний засіб з лікувально-профілактичною дією у добровольців з метою оцінки гігієнічної та проти-запальної дії. Клінічні дослідження зубної пасти включали:

- вивчення очищувальної дії

- вивчення протизапального ефекту

- визначення можливої алергізуючої та місцевоподразнювальної дії. Дослідження проводилося протягом трьох місяців за принципом сліпого методу, коли стоматолог-епідеміолог, що проводив стоматологічний огляд, не знав, до якої групи відноситься даний пацієнт.

У клінічному дослідженні брали участь 10 осіб у віці від 27 до 42 років. Всі дорослі добровільно взяли участь в зазначеному дослідженні.

Перед початком дослідження в усіх учасників оцінювали стоматологічний статус. Зазначене клінічне дослідження складалося з 4 серій тестування зубної пасти. Кожна серія включала попереднє двотижневе використання однакової зубної пасти типу "Колгейт максимум захисти от кариеса" і 14-ти денне тестування зразків зубних паст, що вивчалися, які видавали досліджуваним у випадковій послідовності.

Обстеження включало:

- огляд твердих і м'яких тканин порожнини рота: губ, язика, твердого і м'якого піднебіння, зубів і ясен

- визначення гігієнічного стану порожнини рота по індексу PHP [Podshadley A.G., Haley P., 1968]

- оцінку стану тканин пародонту за допомогою індексу гінгівіту (IG) [Loe H., Silness J., 1963], що вказує на локалізацію та тяжкість гінгівіту.

Обстеження проводилося через 5-6 годин після чищення зубів.

Зміни індексу гігієни у учасників дослідження приведені в таблиці 2.

Таблиця 2

| Номери досліджуваних складів | Склад 1 | Склад 2 | Склад 3 |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Початковий стан (M±m) | 2,43±0,42 | 2,62±0,42 | 2,60±0,53 |
| Огляд №2 (M±m) | 2,05±0,40 | 2,27±0,36 | 2,02±0,35 |
| Огляд №3 (M±m) | 1,55±0,37 | 1,77±0,27 | 1,51±0,35 |
| Огляд №4 (M±m) | 1,43±0,35 | 1,59±0,40 | 1,32±0,39 |
| Огляд №5 (M±m) | 1,40±0,41 | 1,38±0,38 | 1,40±0,26 |
| Огляд №6 (M±m) | 1,38±0,28 | 1,34±0,32 | 1,37±0,32 |
| Огляд №7 (M±m) | 1,42±0,18 | 1,37±0,25 | 1,29±0,25 |
| Огляд №8 14-а доба (M±m) | 1,45±0,16 | 1,36±0,26 | 1,12±0,21 |
| Ефективність (%) | 40,3 | 48,1 | 56,9 |

Дослідження зубної пасти з бромелаїном 0,7% показало, що початкове значення гігієнічного індексу РНР у учасників дослідження склало 2,60±0,53, що відповідало незадовільному рівню гігієни порожнини рота. Дані подальших оглядів виявили достовірне поліпшення гігієнічного стану порожнини рота у учасників дослідження, і до закінчення дослідження показник індексу РНР знизився до 1,12±0,21 (p < 0,02). Очищуюча ефективність зубної пасти за період використання склала 56,9%.

Аналогічна тенденція спостерігалася і при вивченні очищуючих властивостей зубної пасти, яка

містить бромелаїн 0,3%. За час її використання показник гігієнічного індексу достовірно знизився з 2,62±0,42 до 1,36±0,26 (p < 0,02). Очищуюча ефективність цього зразка склала 48,1%.

Вивчення очищуючих властивостей пасти, що містить 0,1% бромелаїну виявило, що значення індексу гігієни так само зменшувалися, але у меншій мірі. Цей показник склав 40,3%.

Зміни індексу гінгівіту у учасників дослідження приведені в таблиці 3.

Таблиця 3

| Група | Склад 1 | Склад 2 | Склад 3 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Початковий стан (M±m) | 1,11±0,11 | 1,16±0,21 | 1,13±0,12 |
| Огляд №2 (M±m) | 0,98±0,07 | 0,99±0,15 | 1,01±0,08 |
| Огляд №3 (M±m) | 0,93±0,08 | 0,96±0,14 | 0,89±0,19 |
| Огляд №4 (M±m) | 0,88±0,12 | 0,89±0,12 | 0,70±0,14 |
| Огляд №5 (M±m) | 0,84±0,13 | 0,82±0,15 | 0,83±0,12 |
| Огляд №6 (M±m) | 0,81±0,11 | 0,81±0,12 | 0,94±0,11 |
| Огляд №7 (M±m) | 0,77±0,14 | 0,75±0,11 | 0,95±0,09 |
| Огляд №8 14-е сутки (M±m) | 0,79±0,14 | 0,71±0,12 | 0,92±0,14 |
| Ефективність (%) | 28,8 | 38,8 | 18,6 |

Початковий стан тканин пародонту у осіб, що брали участь в тестуванні по індексу IG відповідав гінгівіту легкого і середнього ступеня тяжкості. Величина індексу гінгівіту при початкових оглядах: 1,13±0,12 в першій серії, 1,16±0,21 - в другій серії і 1,11 ±0,11 - в третій серії. Зниження запальних

явищ у тканинах пародонту склало 18,6% в період застосування зубної пасти з максимальною концентрацією бромелаїну; 38,8 % в період застосування зубної пасти з концентрацією бромелаїну 0,3%; 28,8% відповідно в період застосування пасти, що містить 0,1% бромелаїну.

За суб'єктивною оцінкою більшості досліджуваних, у період використання зубної пасти пропонованого складу спостерігалася помітна затримка появи видимого зубного нальоту на фронтальних зубах, а також тривале збереження гладкості зубів на лінгвальних поверхнях (по ряду повідомлень доба і більше). Крім того, особи, які регулярно проводять очищення бічних поверхонь зубів за допомогою зубної нитки, відзначали різке зменшення кількості зубного нальоту на бічних ділянках зубів в період застосування зубних паст з концентрацією бромелаїна 0,3% і 0,7%, порівняно з пастою, що містить бромелаїн в концентрації 0,1% і пастою Колгейт.

Особливої уваги заслуговує той факт, що у відмивочний період спостерігалася істотне погіршення, як гігієнічних індексів, так і індексів, що характеризують стан пародонту.

Оцінку впливу зубної пасти складу, що пропонується на стан емалі зубів проводили порівняно із зубною пастою, що містить натрію фторид в концентрації 0,15% у перерахунку на F⁻ (зубна паста Blend-a-Med) методом кислотної біопсії емалі. Дослідження проводилося протягом одного місяця, контроль тестованого показника по описаній нижче методиці проводився щотижня. Узяття проб здійснювалося з інтактних поверхонь фронтальних зу-

бів. Кожна група досліджуваних включала 30 осіб з числа типових споживачів продукції.

Метод кислотної біопсії емалі по В.К.Леонтьєву, В.А.Дистель (1975), що полягає в нанесенні на емаль чітко визначеної кількості демінералізуючої рідини, заборі її через певний проміжок часу і подальшому визначенні кількості кальцію в кислотному демінералізаті, дає можливість визначити швидкість кислотної розчинності емалі. Кількісний аналіз змісту кальцію в кислотному біоптаті здійснюється методом спектрофотометрії.

Результати тестування приведені в таблиці 4.

Результати кислотної біопсії емалі говорять про зміцнення структури емалі зуба. Зниження виходу кальцію та фосфору в біоптаті говорить про підвищення кислотостійкості та хіміорезистентності емалі, що свідчить про підвищення міцності останньої. За чотири тижні дослідження в результаті використання зубної пасти складу, що пропонується, вихід кальцію під впливом кислоти знизився на 20,53% при концентрації бромелаїну 0,3%, на 20,71% при концентрації бромелаїну 0,1%, в той час, як аналогічний показник у досліджуваних, що чистили зуби пастою Blend-a-Med склав 11,95%, що говорить про високий ремінералізуючий потенціал зубної пасти, складу, що пропонується.

Таблиця 4

| | Склад №1 | Склад №2 | Зубна паста Blend-a-med |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| До | Ca 113,25; P 56,1 | Ca 113,25; P 55,0 | Ca 91,2; P 46,0 |
| 1 тиждень | Ca 112,25; P 50,5 | Ca 110,20; P 50,8 | Ca 90,0; P 42,5 |
| 2 тиждень | Ca 92,8; P 47,7 | Ca 99,25; P 48,3 | Ca 85,2; P 40,5 |
| 1 місяць | Ca 89,7; P 44,9 | Ca 90,0; P 45,7 | Ca 80,3; P 39,2 |
| Зниження розчинності емалі, % | Ca 20,79; P 19,96 | Ca 20,53; P 16,91 | Ca 11,95; P 14,7 |

Таким чином, склад, що пропонується, дозволяє досягти технічного результату, який полягає в поліпшенні очищення зубів, затримці утворення

зубного нальоту, забезпеченні їх ремінералізації, а також підвищення резистентності емалі та зниженні запальних явищ в тканинах пародонту.