



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91485 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 6/00

A61K 8/19

A61K 8/25 (2006.01)

A61Q 11/00

A61P 1/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА СУМІШ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОРОЖНИНОЮ РОТА

1

2

(21) а201003130

(22) 21.01.2009

(24) 26.07.2010

(86) PCT/RU2009/000012, 21.01.2009

(31) 200801824

(32) 07.07.2008

(33) EA

(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.

(72) МАНАШЕРОВ ТАМАЗІ ОМАРОВІЧ, RU, МАТЕЛО СВЕТЛАНА КОНСТАНТИНОВНА, RU, КУНІН АНАТОЛІЙ АБРАМОВІЧ, RU, ГРОССЕР АЛЕКСАНДР ВЛАДИМІРОВІЧ, RU

(73) ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВДС", RU

(56) KR 20040041471 A, 17.05.2004

EA 200701152 A1, 28.12.2007

WO 2002/030381 A1, 18.04.2002

GB 136442 A, 18.12.1919

WO 2007/061328 A1, 31.05.2007

(57) 1. Лікувально-профілактична суміш для догляду за порожниною рота, яка містить прийнятні активні та інертні компоненти, як активні компоненти використаний комплекс у кількості 1-11 мас. %, що складається з джерел елементів магнію, натрію, кремнію і калію при співвідношенні атомних мас елементів, відповідно, 21,3 : 9,3 : 1,67 : 1, при цьому як джерело елемента магнію вибраний магнію хлорид або магнію гліцерофосфат, або магнію цитрат, як джерело елемента натрію вибраний натрію хлорид або натрію силікат, як джерело елемента кремнію вибраний натрію метасилікат або калію метасилікат, а як джерело елемента калію вибраний калію силікат.

2. Суміш за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона містить комплекс активних компонентів у кількості 2-9 мас. %.

3. Суміш за п. 1, яка **відрізняється** тим, що у випадку, якщо суміш являє собою гель із числа інертних компонентів, вона містить, мас. %:

зволожуючий компонент	5-70
гелеутворюючий компонент	0,5-3,0
поверхнево-активна речовина	0,5-3,0
смаковий наповнювач	0,05-0,3

консервант 0,01-0,5.
4. Суміш за п. 1, яка **відрізняється** тим, що у випадку, якщо суміш являє собою пасту із числа інертних компонентів, вона містить, мас. %:

абразивний компонент	10-30
зволожуючий компонент	5-70
гелеутворюючий компонент	0,5-3,0
поверхнево-активна речовина	0,5-3,0
смаковий наповнювач	0,5-2.

5. Суміш за п. 1, яка **відрізняється** тим, що у випадку, якщо суміш являє собою рідину з числа інертних компонентів, вона містить, мас. %:

зволожуючий компонент	5-70
поверхнево-активна речовина	0,5-3,0
смаковий наповнювач	0,1-0,3
консервант	0,01-0,5.

6. Суміш за п. 3 або 4, або 5, яка **відрізняється** тим, що як зволожуючий компонент використана одна або декілька речовин, вибраних з групи, що включає: сорбітол, гліцерин, поліетиленгліколь, пропіленгліколь.

7. Суміш за п. 4, яка **відрізняється** тим, що як абразивний компонент використана одна або декілька речовин, вибраних з групи, що включає: кальцію карбонат, кремнію оксид, алюмінію оксид, алюмінію гідроксид, поліметакрилат.

8. Суміш за п. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що як гелеутворюючий компонент використана одна або декілька речовин, вибраних з групи, що включає: гідроксіетилцелюлозу, камедь ксантану, камедь гуару, карбоксиметилцелюлозу.

9. Суміш за п. 3 або 4, або 5, яка **відрізняється** тим, що як поверхнево-активна речовина використовується одна або декілька речовин, вибраних з групи, що включає: натрію лаурилсульфат, алкіламідобетаїн, полісорбат-20, натрію лаурилсаркозинат.

10. Суміш за п. 3 або 4, або 5, яка **відрізняється** тим, що як смаковий наповнювач використовується одна або декілька речовин, вибраних з групи, що включає: ефірні масла - м'яти перцевої, м'яти кучерявої, шавлії, евкалипта, гвоздики, грушанки, бадяну, чайного дерева, апельсина, грейпфрута,

(13) C2

(11) 91485

(19) UA

лимона, бергамоту, а також ментол, карвон, ане-тол, евкаліптол, метилсаліцилат, підсолоджувачі - натрію сахаринат, калію аспартам, стевіозид, ксилітол, калію або натрію гліциризинат.

11. Суміш за п. 3 або 4, або 5, яка **відрізняється** тим, що як консервант використовується одна або

декілька речовин, вибраних з групи: метилпара-бен, пропілпарабен або їхні натрієві солі, фенокси-етанол, бензойна кислота, натрію бензоат, калію сорбат, триклозан.

Винахід стосується стоматології, а конкретно лікувально-профілактичних сумішей для догляду за порожниною рота.

Відомий засіб для профілактики захворювань твердих тканин зубів, зокрема карієсу, у вигляді полоскання, зубної пасти або гелю, який містить багатоатомні спирти, зокрема ксилітол, і фтористий натрій. (US 6238648 B1, МПК 7 А61К8/34, 2001).

Відомий засіб, який представляє собою гель, що є рекомендований для ремінералізації твердих тканин зубів, який містить ксилітол, кальцію гліцерофосфат у якості джерела кальцію і фосфору, а також мікроелемент - магній у якості активатора фосфатаз (RU 2311168 C2, МПК 8 А61К 8/97, 2007).

Відомі суміші, у тому числі й такі, до складу яких входять фтористі суміші, не забезпечують високий рівень мінералізації твердих тканин і містять у своєму складі досить дорогий в цей час ксилітол.

Технічний результат винаходу полягає в практичній реалізації високоефективної ремінералізуючої суміші, до складу якої входять доступні і дешеві компоненти і яка у зв'язку з тим, що не містить фтористих сумішей, може бути рекомендована особам з проявами флюорозу, захворюваннями ендокринної системи для профілактики карієсу і некаріозних поразок.

Досягнення цього технічного результату забезпечується лікувально-профілактичною сумішшю для догляду за порожниною рота, яка містить прийнятні активні та інертні компоненти, при цьому з числа активних компонентів вона містить комплекс, що складається з джерел елементів магнію, натрію, кремнію та калію у кількості 1-11мас. %. Співвідношення атомних мас елементів магнію, натрію, кремнію, калію цього комплексу активних компонентів становлять, відповідно, 21,3:9,3:1,67:1.

У якості джерела елемента магнію використано магнію хлорид, або магнію гліцерофосфат, або магнію цитрат. У якості джерела елемента натрію використано натрію хлорид або натрію силікат. У якості джерела елемента кремнію використано натрію метасилікат або калію метасилікат, а у якості джерела елемента калію використано калію силікат.

Присутність магнію, а також кремнію, натрію і калію в певному співвідношенні у складі зубних паст або гелів забезпечує нормалізацію обмінних процесів у твердих тканинах зубів. Високий вміст магнію прогресивно збільшує рівень необхідних для твердих тканин елементів - кальцію та фос-

фору. Застосування сумішей із зазначеним комплексом сприяє утворенню фізіологічного, прозорого, тонкого нальоту на поверхні зубів з високими мінералізуючими властивостями, який не має карієсогенної активності.

Відомо, що використання засобів, які містять фтористі суміші (зубні пасти, гелі, лаки), є ефективним для профілактики карієсу в молодому віці, приблизно у 20% населення, а для інших 80% воно є неефективним. Після 40-45 років застосування фторидів може бути навіть несприятливим для організму. Також існує небезпека застосування зубних паст і інших форм, які містять фтор, у регіонах, де фтору багато у питній воді. При вивченні змісту фтору у питній воді на території Чехії дослідники не виявили оптимального змісту цього елемента (0,1-0,4мг/л). Однак уражуваність карієсом коливалася у значних межах, що залежало від кількості магнію у питній воді. Було висловлене припущення, що магній відіграє роль не тільки будівельного субстрату, але й активатора ферментативних процесів, що здійснюють мінералізацію твердих тканин зубів. (Vejrosta Z., Sindelka Z., Feiler M., Vilser M. Sledovani karivosti zubu u deti pijichich vodu s vysokym obsahem borciku. Cs. Stomat, 1975, 95, №5, 346-354. Цитується по книзі Кодола Н.А. Мікроелементи в профілактиці карієсу зубів. Київ, «Здоров'я», 1979, с.98). Магній є безпосередньо пов'язаний з біологічною мінералізацією костей і зубів. Показано, що магній може прямо впливати на біомінералізацію, змінюючи розмір і орієнтацію кристалів (Hans-Peter Wiesmann et al. Magnesium in Newly Formed Dentin Mineral of Rat Incisor. Journal of bone and Mineral Research, Vol. 12, 3, 1997).

Кремній ініціює процеси мінералізації особливо на ранніх стадіях. Навіть при низькому змісті кальцію кремній прискорює процеси його засвоєння. Розчини полікремнієвої кислоти, і навіть великі частки диоксида кремнію приводять до спонтанного осадження кальцію і фосфату з розчину у вигляді гідроксиапатита (J.J.M. Damen, J.M. Ten Cate The Effect of Silicic Acid on Calcium Phosphate Precipitation. J. Dent. Res. 68(9): 1355-1359, September, 1989).

У найкращому варіанті суміш містить комплекс активних компонентів у кількості 2-9мас. %.

Суміш може бути виготовлена у вигляді зубної пасти або гелю, або рідини.

У найкращому варіанті здійснення винаходу для одержання готової форми лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною рота у вигляді гелю із числа інертних компонентів вона містить, мас. %:

зволожуючий компонент – 5-70,
 гелеутворюючий компонент – 0,5-3,0,
 поверхнево-активна речовина – 0,5-3,0,
 смаковий наповнювач – 0,05-0,3,
 консервант – 0,01-0,5.

Для форми у вигляді пасти із числа інертних компонентів суміш містить, мас. %:

абразивний компонент – 10-30,
 зволожуючий компонент – 5-70,
 гелеутворюючий компонент – 0,5-3,0,
 поверхнево-активна речовина – 0,5-3,0,
 смаковий наповнювач – 0,5-2.

Для форми у вигляді рідини із числа інертних компонентів суміш містить, мас. %:

зволожуючий компонент – 5-70,
 поверхнево-активна речовина – 0,5-3,0,
 смаковий наповнювач – 0,1-0,3,
 консервант – 0,01-0,5.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі гелю, пасти або рідкого засобу у якості зволожуючого компонента використовується одна або декілька речовин, обраних з групи, що включає: сорбітол, гліцерин, поліетиленгліколь, пропіл енгліколь.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти у якості абразивного компонента можуть бути використані одна або декілька речовин, обраних з групи, що включає: кальцію карбонат, кремнію оксид, алюмінію оксид, алюмінію гідроксид, поліметакрилат.

У якості гелеутворюючого компонента гелю або пасти можуть бути використані одна або декілька речовин, обраних з групи, що включає: гідроксиетилцелюлоза, камедь ксантана, камедь гуара, карбоксиметилцелюлоза.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти або гелю або рідкого засобу можуть використовуватися такі поверхнево-активні речовини або їхні суміші: натрію лаурилсульфат, алкіламідобетаїн, полісорбат-20, натрію лаурилсаркозинат.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти або гелю або рідкого засобу у

якості смакового наповнювача можуть використовуватися одна або декілька речовин з такої групи: ефірні масла - м'яти перцевої, м'яти кучерявої, шавлії, евкаліпта, гвоздики, грушанки, бадяна, чайного дерева, апельсина, грейпфрута, лимона, бергамота, а також ментол, карвон, анетол, евкаліптол, метил-саліцилат, підсолоджувачі - натрію сахаринат, калію аспартам, стевиозид, ксилітол, калію або натрію гліцирризат.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти або гелю або рідкого засобу у якості консервантів можуть використовуватися одна або декілька речовин, обраних з групи, що включає: метилпарабен, пропілпарабен або їхні натрієві солі, феноксиетанол, бензойна кислота, натрію бензоат, калію сорбат, три-клозан.

Здійснення винаходу

Можливість здійснення лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною рота у формі зубної пасти ілюструється прикладами сумішей, які представлені у таблиці 1.

Зубна паста виготовляється у такий спосіб.

Зважують необхідну кількість гліцерину, до якого додають камедь ксантана. Перемішують до утворення однорідної маси.

Зважують необхідну кількість води в дозаторі і завантажують воду в змішувач, куди додають натрію сахаринат, парабени, натрію хлорид, сорбітол, калію метасилікат, натрію метасилікат. Перемішують до утворення прозорого розчину.

В отриманий розчин завантажують суспензію камеді ксантана в гліцерині і перемішують до утворення однорідної маси.

Суміш вакуумують і перемішують протягом 10 хвилин до повного видалення повітря із суміші.

Після цього додають магнію хлорид (або магнію гліцерофосфат у випадку приклада 4 або магнію цитрат у випадку приклада 5), перемішують протягом 15-20 хвилин.

Після цього додають діоксид кремнію (або кальцію карбонат у прикладах 1 і 2), вакуумують і перемішують протягом 30-40 хвилин.

Таблиця 1

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5
	концентрація, мас. %				
Гліцерин	22	16	10	8	5
Сорбітол	-	10	16	22	35
Кальцію карбонат	30	27	-	-	-
Кремнію діоксид	-	-	20	22	25
Камедь ксантана	0,9	1,1	1,2	1,2	0,8
Магнію хлорид	8,3	4,1	0,8	-	-
Магнію гліцерофосфат	-	-	-	1,7	-
Магнію цитрат	-	-	-	-	1,9
Натрію хлорид	1,8	1,0	0,2	0,2	0,2
Натрію метасилікат	0,6	0,3	0,06	0,06	0,06
Калію метасилікат	0,2	0,1	0,02	0,02	0,02
Натрію лаурилсульфат	1,0	1,2	1,4	-	-
Алкіламідобетаїн				1,0	1,4
Метилпарабен	0,2	0,24	0,3	0,3	0,21
Пропілпарабен	0,06	0,08	0,1	0,1	0,07

Продовження таблиці 1

Натрію сахаринат	0,8	0,7	0,6	0,5	0,7
Отдушка	0,6	0,8	1,0	1,2	1,0
Вода	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%

Далі зубну пасту гомогенізують за допомогою насоса-гомогенізатора протягом 10-20 хвилин.

Завантажують у змішувач отдушку і натрію лаурилсульфат (або алкіламідобетаїн у випадку прикладів 4 і 5) і перемішують до одержання однорідної маси протягом 20-30 хвилин. Приготовлена зубна паста фасується в туби з полімерного матеріалу.

Можливість здійснення лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною

рота у формі зубного гелю ілюструється прикладами сумішей, які представлені у таблиці 2.

Суміш у вигляді гелю виготовляють таким чином.

Зважують необхідну кількість води в мірнику, потім завантажують воду в змішувач, куди додають метилпарабен, сорбітол, натрію сахаринат, натрію хлорид, натрію метасилікат, калію силікат. Суміш перемішують до утворення прозорого розчину протягом 20 хвилин.

Таблиця 2

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5
	концентрація, мас. %				
Гліцерин	25	12	10	8	6
Сорбітол	-	12	16	22	28
Гідроксиетилцелюлоза	2,8	2,6	2,3	2,0	1,8
Магнію хлорид	5,9	4,1	2,5	-	-
Магнію гліцерофосфат	-	-	-	1,7	-
Магнію цитрат	-	-	-	-	1,9
Натрію хлорид	1,3	1,0	0,5	0,2	0,2
Натрію метасилікат	0,4	0,3	0,2	0,06	0,06
Калію метасилікат	0,15	0,1	0,06	0,02	0,02
Натрію лаурилсульфат	0,2	0,3	0,4	-	-
Полисorbit-20	1,0	0,8	0,6	0,8	1,2
Метилпарабен	0,2	0,24	0,3	0,3	0,21
Натрію сахаринат	0,12	0,2	0,10	0,08	0,05
Отдушка	0,06	0,08	0,10	0,12	0,18
Вода	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%

Окремо готують суспензію гідроксиетилцелюлози у гліцерині. Додають цю суспензію у водяний розчин, перемішують протягом 20-30 хвилин до утворення однорідного гелю.

В отриманий гель додають магнію хлорид (або магнію гліцерофосфат у прикладі 4 або магнію цитрат у випадку прикладу 5).

Окремо розігрівають полісорбат-20 до температури 40-45°C, додають отдушку і перемішують до утворення однорідної суміші протягом 10 хвилин.

Отриману суміш додають до гелю і перемішують до одержання однорідної суміші 20-30 хвилин. Отриманий гель фасують в туби з полімерного матеріалу.

Можливість здійснення лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною рота у формі рідкого засобу ілюструється прикладами сумішей, які представлені у таблиці 3.

Суміш у вигляді рідкого засобу виготовляють у такий спосіб.

Розігрівають необхідну кількість води в мірнику-дозаторі до 40-45°C і заливають у змішувач, куди додають гліцерин, натрію хлорид, натрію метасилікат, калію метасилікат, натрію сахаринат. Суміш перемішують до утворення прозорого розчину протягом 20-30 хвилин. В окремій ємності при перемішуванні розчиняють парабени в пропиленгліколі, потім цей розчин додають в основний змішувач і перемішують до одержання прозорого розчину.

Таблиця 3

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4
	концентрація, мас. %			
Гліцерин	5	12	20	30
Пропиленгліколь	20	12	10	5
Магнію хлорид	5,9	4,1	2,5	-
Магнію цитрат	-	-	-	1,9

Продовження таблиці 3

Натрію хлорид	1,3	1,0	0,5	0,2
Натрію метасилікат	0,4	0,3	0,2	0,06
Калію метасилікат	0,15	0,1	0,06	0,02
Натрію лаурилсульфат	0,5	0,8	1,2	-
Полісорбат-20	0,8	0,6	0,5	1,2
Метилпарабен	0,15	0,18	0,2	0,24
Пропилпарабен	0,05	0,06	0,07	0,08
Натрію сахаринат	0,25	0,2	0,12	0,1
Отдушка	0,1	0,12	0,2	0,25
Вода	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%

Далі суміш охолоджують до температури 20-25°C і додають магнію хлорид (або магнію цитрат у випадку приклада 4). Перемішують до одержання прозорого або слабко опалесцювального розчину.

Окремо розігрівають полісорбат-20 до температури 45-50°C, додають отдушку, перемішують до утворення однорідної суміші 10 хвилин і додають в отриману на попередньому етапі суміш. Суміш перемішують до одержання прозорого або слабко опалесцювального розчину 20 хвилин.

Додають натрію лаурилсульфат, перемішують 20 хвилин і розливають у пластикові пляшки.

Ефективність лікувально-профілактичних гелів, виготовлених відповідно до винаходу, була перевірена на групі добровольців з метою оцінки мінералізуючої дії. Використовувались суміші згідно прикладів 1-3 з таблиці 2. Для порівняння був використаний гель, виготовлений у відповідності зі згаданим вище аналогом (RU 2311168 С2, МПК 8 А61К 8/97, 2007). Рецептuru цього гелю наведена у таблиці 4.

Таблиця 4

Компонент	Концентрація, мас. %
Гліцерин	10
Сорбітол	10
Ксилітол	14
Гідроксиетилцелюлоза	2,2
Магнію хлорид	0,12
Кальцію гліцерофосфат	1,2
Полісорбат-20	0,9
Камедь гуара	0,1
Отдушка	0,4
Вода	До 100%

У клінічному дослідженні брали участь 4 групи по 7 осіб. Вибіралося особи у віці 18-21 року (тобто з мінералізацією зубів, що завершилася), які мають мінімум 20 природних зубів зі збереженою коронкою. Під час експерименту була проведена подвійна оцінка показників: до початку дослідження і після закінчення дослідження через 3 тижні. Випробувані користувалися гелями. Методика застосування: гелі наносилися на попередньо висушені зуби за допомогою індивідуальної назубної капи на 15 хвилин, після закінчення строку капи знімалися, зуби зрошувалися водою.

Дослідження проводилися методом кислотної біопсії емалі по В.К.Леонтьеву, В.А.Дістель (1975), який полягає у нанесенні на емаль строго визначеної кількості демінералізуючої рідини, забору її через певний проміжок часу і наступному визначенні кількості кальцію та фосфору у кислотному демінералізаті. Кількісний аналіз елементів у кислотному біоптаті здійснювали методом спектрофотометрії.

Підсумкові середні значення результатів підвищення змісту кальцію і фосфору в емалі зубів у групах обстежуваних (за даними кислотної біопсії), моль/л представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

Гелі	До застосування гелю		Через 3 тижні	
	кальцій	фосфор	кальцій	фосфор
Приклад 1	0,43	0,26	1,13	0,62
			Збільшення кальцію в 2,63 Збільшення фосфору в 2,38	
Приклад 2	0,43	0,32	0,87	0,48
			Збільшення кальцію в 2,02 Збільшення фосфору в 1,5	
Приклад 3	0,78	0,46	1,13	0,69
			Збільшення кальцію в 1,45 Збільшення фосфору в 1,5	
Аналог	0,58	0,37	0,67	0,42
			Збільшення кальцію 1,16 Збільшення фосфору в 1,14	

Дані проведених досліджень свідчать про мінералізуючу здатність всіх досліджуваних паст, але у різному ступені.

Максимальне збільшення змісту кальцію і фосфору відзначається у випадку застосування гелю за прикладом 1, гірше результати у групах, де використовували гелі згідно прикладів 2 і 3. Найменше збільшення кальцію та фосфору зареєстровано у випадку використання гелю - аналога. Таким чином, за результатами клінічного випробування можна зробити висновок про те, що обробка поверхні емалі зубів сумішми, що містять комплекс, який складається із джерел магнію, натрію, кремнію і калію в кількості 1-11 мас. %, дозволяє збільшити ступінь її мінералізації.

Визначення карієсогенності зубного нальоту здійснювалося за методикою запропонованої J.L.Hardwick (1960). Як кольоровий індикатор використовувався метиленовий червоний. Поверхню емалі обробляли 1% розчином глюкози на 2 хвилини з наступною аплікацією барвника 0,1%-ного

водяного розчину метиленового червоного з експозицією в 1 хвилину. При зміні кольору барвника з жовтого на червоний реакція розцінюється як позитивна, що свідчить про зниження рН зубного нальоту і його карієсогенних властивостей. При відсутності зміни кольору реакція вважалася негативною.

Макрогістохімічне і бактеріологічне дослідження зубного нальоту на поверхні емалі зубів нижньої щелепи хворих, які користувалися гелями згідно прикладів 1-3, показало відсутність карієсогенності нальоту і зниження числа стрептококів і стафілококів.

Отже, створено вискоєфективну і доступну лікувально-профілактичну суміш для ремінералізації твердих тканин зубів, яка також завдяки відсутності фтористих сумішей може бути рекомендована особам з проявом флюорозу, захворюваннями ендокринної системи для профілактики карієсу та некаріозних поразок.