



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **322065**

(13) **B1**

(51) Int Cl.

A61K 8/21 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

Patentstyret

| | | | | | |
|------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|-------|
| (21) | Søknadsnr | 20042027 | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | |
| (22) | Inng.dag | 2004.05.14 | (85) | Videreføringsdag | |
| (24) | Løpedag | 2004.05.14 | (30) | Prioritet | Ingen |
| (41) | Alm.tilgj | 2005.11.15 | | | |
| (45) | Meddelt | 2006.08.07 | | | |
| (73) | Innehaver | IN 2 GROUP AS , Smedsvingen 49, 1395 HVALSTAD, NO | | | |
| (72) | Oppfinner | Gunnar Rølla, Bygdøy allé 56 A, 0265 OSLO, NO Per Thrane, Smedsvingen 49, 1395 HVALSTAD, NO | | | |
| (74) | Fullmektig | Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO | | | |

| | | |
|------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse | Oral sammensetning |
| (56) | Anførte publikasjoner | NO B19844037 Hughes, J. A. et. al. "The protective effect of fluoride treatments against enamel erosion in vitro." J. of Oral Rehabilitation. 2004. 31; 357-363. Van Rijkom, H. et. al. "Erosion-inhibiting effect of sodium fluoride and titanium tetrafluoride treatment in vitro." Eur. J. Oral Sci. 2003. 111; 253-257. Sorvari, R. et. al. "Effect of fluoride varnish and solution on enamel erosion in vitro." Caries Res. 1994. 28; 227-232 US 2 946 725 |
| (57) | Sammendrag | |

Foreliggende oppfinnelse omfatter en sammensetning, fremgangsmåte og anvendelse for å inhibere tannerosjon, hvori sammensetningen omfatter vandig løsning av flussyre i en konsentrasjon på 0,05-2,00%.

Foreliggende oppfinnelse omhandler en sammensetning som skal inhibere tannerosjon.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

5 Foreliggende oppfinnelse omhandler orale sammensetninger som inneholder fluorid i egnede konsentrasjoner. Det har overraskende blitt funnet at fortynnet flussyre påført på mineralisert tannvev ved pH 2,5-4,5 reduserer deres løselighet til opptil 90%, når disse deretter eksponeres for erosive syrer. De orale sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor formulert for å redusere
10 løselighet av tenner og forhindre eller stoppe utviklingen av tannerosjoner.

Tannerosjoner representerer tap av mineralisert tannvev (emalje, dentin og cement) formodentlig på grunn av overdrevent konsum av sure drikker, juicer eller frukter. I noen tilfeller som gjelder pasienter med spiseforstyrrelser, kan sterk syre fra magesekken nå munnhulen og forårsake alvorlige tannerosjoner. Mat- og
15 drikkevarer kan inneholde organiske eller svake uorganiske syrer som kan gi en pH så lav som 3 eller mindre på tannoverflatene, mens den sterke syren fra magesekken kan gi en pH på 1,5 eller lavere. Tenner er svært sterke og bestandige mot mekanisk slitasje, men løses opp og mister sine egenskaper ved pH nivåer under pH 5,5. Tannerosjoner er beslektet med tannkaries, som også er forårsaket av
20 organiske syrer. Når det gjelder karies, blir de organiske syrene dannet i små mengder av bakterier lokalisert på tannoverflatene (bakterielt plakk) under metabolisme av karbohydrater i kosten, spesielt sukrose. De dannede karieslesjonene er i områder som vanligvis er dekket med tannplakk (dvs. langs tannkjøttranden, mellom tennene og i tyggeflatenes sprekker (fissurer)). Kariesprosessen forløper
25 sakte og forårsakes av små syremengder. pH-nivåer under 5,5 vites å forårsake hull over tid, og i tanncement er den "kritiske pH" så høy som pH 6. Dette er på grunn av de kjemiske egenskapene hos cementen, som inneholder mer karbonat enn emalje og derfor har en høyere løselighet. Kariesprosessen produserer hull (dvs. lokalt tap av hårdvev under tannplakk), mens tannerosjoner involverer tap av
30 hårdvev over hele overflater. Tannerosjoner forårsakes av syrer som stammer fra dietten (eller fra magesekken) og involverer oftest tunge- og munnhuleflatene av fortennene, og okklusjonsflatene av jekslene, hovedsakelig kjevejekslene i underkjeven.

Tannkaries var tidligere et viktig offentlig helseproblem i den industrialiserte verden. Anvendelsen av fluoridprofylakse, hovedsakelig i form av fluorert tannpasta, har forbedret situasjonen merkbart, og tannkaries blir nå hovedsakelig funnet i høyrisikogrupper, som utgjør omtrent 10% av befolkningen i den industrialiserte verden. Tannerosjoner blir på den annen side funnet hos et stort antall tenåringer, som konsumerer store mengder av sure drikker. Det forekommer at noen individer har større motstand mot disse utfordringene enn andre, og ikke alle individene med høyt forbruk av sure drikker pådrar seg tannerosjoner. Fluoridtannpasta og andre konvensjonelle metoder egnet til å stoppe tannkaries, er ikke effektive mot tannerosjoner. Mekanismen for inhibering av karies med fluorid er nå velkjent. Det ble opprinnelig tenkt at fluorid virket utelukkende ved å redusere løseligheten av emalje i pH-området relatert til tannkaries (pH 5,5-4,5). Nå blir det imidlertid innsett at fluorid virker hovedsakelig ved re-mineralisering. Hvis fluoridioner er tilgjengelige i plakken under et pH-fall i plakk, blir kalsium og fosfat frigitt fra plakk, supermettet med hensyn til fluorapatitt (med bidrag av fluoridionene i plakk), og denne faste fasen blir utfelt på nytt på tannoverflaten, og eliminerer derfor mineraltapet. Denne remineraliseringen kan imidlertid bare forekomme ved pH over 4,5 og konvensjonelle fluoridmetoder er derfor ikke effektive når det gjelder tannerosjoner med opphav i pH-verdier under 4,5 som diskutert over.

20

BAKGRUNNSTEKNIKK

I tidligere teknikk blir fluoridmetoder uten unntak, laget som profylakse mot tannkaries. På et visst tidspunkt ble det antatt at fluorid inhiberte karies ved å redusere løseligheten av tannemalje.

25

Det har nå blitt klart demonstrert at dette ikke er et viktig aspekt ved mekanismen av fluorid i kariesprofylakse. Det ble vist at haiemalje, som består av bare fluorapatitt, viste karieslesjoner når den ble introdusert i den menneskelige munnhulen, i in situ forsøk i høy-karies-regime. Mange forsøk har blitt utført for å redusere emaljeløselighet, vanligvis ved pH 4,5. Et annet hyppig anvendt forsøksdesign var å måle ervervelse av fluorid på overflaten og i dybden av tannemalje. Det ble imidlertid observert at det ikke eksisterte noen forbindelse mellom overflatefluorid og dens kliniske effekt (Murrey). Det ble rapportert at et syrlig fosfluoridpreparat var i stand til å avsette store mengder fluorid i emaljeoverflaten, men ingen tilsvarende overbevisende forbedret kariesinhibisjon

30

ble funnet, selv om noen positive resultater ble rapportert. Det var imidlertid ikke gitt noen referanse til en sammensetning for å inhibere tannerosjoner. Dette problemet ble tidligere relatert til mennesker (for det meste gårdsarbeidere) som arbeidet på appelsin- eller sitronplantasjer og var antatt å spise store mengder av slike frukter.

Tinn(II)fluorid representerer et spesielt tilfelle. Det ble observert at tinn(II)fluorid i tannpastaer og i vandig løsning reduserte løseligheten av emalje ved pH 4,5 (U.S. Patent nr 2.946.725) og det ble antatt at dette var forårsaket av den lave pH i tannpastaen, som var på grunn av at tinn(II)ioner ble hydrolysert ved dannelse av SnOH og frigivelse av H⁺. Tinn(II)pyrofosfat ble tilsatt som en ekstra kilde til Sn⁺⁺ ioner. Et krav ifølge patentet over var at en noe løselig tinn(II)forbindelse skulle tilsettes til tannpastaen for å oppnå en pH mellom 3,5 og 6. Det ble ikke gjort noen referanse til tannerosjoner. Tinn(II)fluorid tannpastaer blir fremdeles anvendt, men de lider under stabilitetsproblemer når det gjelder både fluorid- og tinn(II) ioner, og misfarging av tenner er et problem til og med i nye og forbedrede produkter (Perlich 1995).

In vitro studier viste at løsninger av tinn(II)fluorid viste avtakende pH ved lagring, og den reduserte pH-verdien reduserte løselighetsreduksjonen av emalje (Muhler J. dent. res.). Büyükyılmaz et al (1997) rapporterte at forbehandling av tenner med 1-4% vandige løsninger av titan tetrafluorid inhiberte løseligheten av emalje i saltsyre. Virkningen var foreslått å være på grunn av dannelse av en titanholdig "glasur" på emaljeoverflaten. US Patent 5.004.597 representerer en forbedring hvor stabiliteten av fluorid- og tinn(II)ioner i tannpasta blir forbedret. En tinn(II)fluoridholdig tannpasta som hevder å være i stand til å redusere utviklingen av tannerosjoner (Solidox syreblokk), har nylig blitt introdusert på det norske markedet. Imidlertid har tinn(II)fluoridpreparater visse ulemper; deres lagringsbestandighet er begrenset (på grunn av oksidasjoner av tinn(II)ioner), tinn(II)fluorid er dyrt, og det er kjent at misfarging av tenner utvikles i noen tilfeller under langtidsbruk av tinn(II)fluorid. Titan tetrafluorid er svært dyrt, og vandige løsninger utviser en lav pH og inneholder svært høye mengder fluorid. Ingen av disse referansene viste en sammensetning for å inhibere tannerosjon og anvendelse derav med fortynnet flussyre med en pH mellom 2,5 og 4,5 som aktive midler mot tannerosjoner.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse er basert på en ny metode ved hvilken løseligheten av tenner blir redusert og derfor forbedret, ut over det som er mulig ved anvendelse av fremgangsmåtene skissert ovenfor. Det har nå blitt funnet at

5 fortynnede vandige løsninger av flussyre reduserer løseligheten av tenner mot eroderende syrer merkbart, uten å ha noen av ulempene forbundet med metodene ovenfor.

Foreliggende oppfinnelse omfatter en sammensetning for å inhibere tannerosjon, som omfatter vandig løsning av flussyre i en konsentrasjon på 0,05% -

10 2,00% hvor pH-verdien i den vandige løsningen er mellom 2,5 og 4,5. Sammensetningen omfatter minst én av en fuktighetsbevarer, et bindemiddel, et fortykningsmiddel, ett eller flere slipemidler, en flytende fase inkludert en fuktighetsbevarer, en surfaktant og smaksstoff. Slipemidlet er silika, xerogeler, hydrogeler eller aerogeler. Slipemidlet er silika i en konsentrasjon på 3-75 vekt-%.

15 Den flytende fasen i foreliggende oppfinnelse omfatter fuktighetsbevareren i en konsentrasjon på 10-90 vekt-% av sammensetningen. Fuktighetsbevareren blir valgt fra cellulose, xantangummi, sorbitol, glyserol, propylenglykol, polypropylenglykol og polyetylenglykol. Bindemidlet og fortykningsmidlet er enhver av natriumkarboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, xantangummi, findelt silika, irsk

20 mose og syntetiske hektoritter i en konsentrasjon på 0,5-10 vekt-% av sammensetningen. Sammensetningen omfatter en anionisk surfaktant. pH-verdien i den vandige løsningen er mellom 2,5 og 4,5, foretrukket mellom 2,8 og 4,5. Sammensetningen omfatter minst én av en fuktighetsbevarer, et bindemiddel, et

25 fortynningsmiddel, ett eller flere slipemidler, en flytende fase som inkluderer en fuktighetsbevarer, en surfaktant og smaksstoff. Videre, er slipemidlet enhver av silika, xerogeler, hydrogeler og aerogeler, og slipemidlet er silika i en konsentrasjon 3-75 vekt-%. Den flytende fasen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fuktighetsbevareren i en konsentrasjon på 10-90 vekt-% av

30 sammensetningen. Fuktighetsbevareren blir valgt fra cellulose, xantangummi, sorbitol, glyserol, propylenglykol, polypropylenglykol og polyetylenglykol. Videre er bindemidlet og fortykningsmidlet enhver av natriumkarboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, xantangummi, findelt silika, irsk mose og syntetiske hektoritter i en konsentrasjon på 0,5-10 vekt-% av sammensetningen. Surfaktanten er anionisk.

Det har nå blitt funnet at dentale sammensetninger som består av fortynnet flussyre med pH 2,5-4,5 reduserer løseligheten av tannemalje i eroderende syrer (saltsyre ved pH 2,2 eller sitronsyre ved pH 3,5) merkbart (til 80% eller mer), selv etter en kort eksponering av menneskelige tenner for sammensetningene, før etterfølgende eksponering for eroderende syrer. Dette viser at disse sammensetningene tilveiebringer beskyttelse selv mot kraftige tannerosjoner forårsaket av spiseforstyrrelse hvorved sterk HCl kan nå munnhulen og tennene. Disse sammensetningene beskytter også mot enhver organisk eller uorganisk svak syre, som kan være til stede i drikker eller frukter. Sammensetningene inkluderer tannkremer, geler for topisk påføring, sugetabletter og væsker. De maksimale mengdene av fluorid som er nødvendig i sammensetningene er de konvensjonelle konsentrasjonene anvendt i slike sammensetninger, men harde tannvev (emalje, dentin og cement) er kjent for å være svært løselige i eroderende syrer. Observasjonene som fører til foreliggende oppfinnelse var derfor fullstendig uventede.

15

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGEN

Figur 1 beskriver løselighetsreduksjon av tenner i vandige løsninger.

DETALJERT BESKRIVELSE

De orale sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde oralt akseptable ingredienser i konvensjonelle mengder, avhengig av sluttformen av sammensetningen, dvs. om det er en tannkrem en gel eller en sugetablett. Et tannpulver vil vanligvis omfatte et slipemiddel rengjøringsmiddel i en mengde på fra 3-75 vekt-%. Egnede slipemidler er partikulære aluminaer, silika, xerogeler, hydrogeler og aerogeler, og utfelte partikulære silikaer, kalsium pyrofosfat, uløselig natrium metafosfat, kalsiumkarbonat, dikalsium ortofosfat, og mange andre.

25

Tannkremer inneholder vanligvis en flytende fase som omfatter vann og fuktighetsbevarere i mengder på 10-99 vekt-%. Typiske fuktighetsbevarere er sorbitol, glyserol, propylenglykol, polypropylenglykol og mange andre.

30

En lang rekke fortykningsmidler eller bindemidler blir anvendt i tannkremer inkludert natriumkarboksylmetylcellulose, hydroksyetylcellulose, findelt silika, xantangummi, irsk mose og syntetiske hektoritter. Mengden bindemidler vil vanligvis spenne fra 0,5-10 vekt-% av tannkremen.

En ytterligere konvensjonell ingrediens i en tannkrem er en organisk surfaktant. Anionisk surfaktant er vanligvis foretrukket på grunn av deres gode skummingsegenskaper. Natriumlaurylsulfat blir vanligvis valgt, men alkylarylsulfater, spesielt natriumdodekylbenzensulfonat kan anvendes i foreliggende oppfinnelse.

5 Forskjellige valgfrie ingredienser kan inkluderes ifølge oppfinnelsen, inkludert smaksstoffer, søtningsmiddel slik som natriumsakkarin, og hvitende middel slik som titandioksid, anti-plakk midler, og midler for å justere pH i tannkremen, som kan spenne fra 2,8-4,5. Slike midler for surgjøring inkluderer sitron-, eddik-, eller maleinsyrer og deres buffere, svake uorganiske syrer slik som fosfor- eller
10 flussyrer og sterke syrer som saltsyre og dens buffere.

En gel for topisk påføring ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde fra 1% til 0,1% F⁻, avhengig av om gelen er designet for ukentlig eller daglig anvendelse. Gelen inneholder et fortykningsmiddel slik som vannløselige salter, natriumkarboksymetylcellulose. Naturlige gummier slik som gummi arabicum kan for
15 eksempel også anvendes som fortykningsmidler i geler. Konsentrasjonen av fortykningsmiddel er vanligvis fra 1-2%. Et søtningsmiddel slik som xylitol eller sakkarin kan tilsettes i mengder på henholdsvis 5-10% eller 0,2-0,3%, samt et smaksstoff. En sugetablett ifølge foreliggende oppfinnelse skulle inneholde 0,25 mg F⁻ og 100 mg sitronsyre, og i tillegg 400 mg xylitol, et smaksstoff og
20 nødvendige bestanddeler opp til 0,6 g.

Forsøk

Uttrukne tenner ble rengjort og forbehandlet i 5 min med 0,01% HCl for å eliminere forskjeller i løselighet mellom de individuelle tennene, og deretter be-
25 handlet med fortynnet flussyre. Tennene (vanligvis 6 paralleller) ble deretter eksponert for 0,1M sitronsyre eller 0,01% HCl i 30 min, og frigivelsen av kalsium til syren ble målt ved atomabsorpsjon. Tennene behandlet med flussyre ble sammenlignet med kontrolltenner (vanligvis 6) som bare ble eksponert for vann. Resultatene er gitt i Fig. 1. Det kan sees at behandlingen med 0,1% flussyre ga en
30 løselighetsreduksjon på 20% av kontrollene, mens 1% flussyre ga en løselighetsreduksjon på nær 80%. Tenner behandlet med 0,4% tinn(II)fluorid ble inkludert for sammenligning.

Eksempel 1

En gel med den følgende sammensetning ble laget:

| Ingrediens | % |
|--------------------------|-------|
| Silika fortykningsmiddel | 50% |
| Xantangummi | 0,1% |
| Natriumsakkarin | 0,23% |
| Xylitol | 5% |
| Kardemommeolje | 1% |
| Flussyre | 0,3% |
| Vann ad. | 100% |

Eksempel 2

5 En tannkrem med den følgende sammensetning ble laget:

| | |
|-----------------------------|-------|
| Silika slipemiddel | 60% |
| Sorbitolsirup (70% sol.) | 25% |
| Xantangummi | 1% |
| Natriumsakkarin | 0,25% |
| Natriumlaurylsulfat | 1,0% |
| Smaksstoff (Kardemommeolje) | 1,0% |
| Flussyre | 0,1% |
| Vann ad. | 100% |

Eksempel 3

En tannpasta ifølge foreliggende oppfinnelse (%)

| | |
|----|---------------------------------------|
| | Silika slipemidler: 56 |
| 10 | Sorbitol (70% sol.): 21 |
| | Natriumlaurylsulfat: 1,5 |
| | Xantangummi: 0,875 |
| | Titandioksid: 0,5 |
| | HCl (37%): 0,15 |
| 15 | F ⁻ : 0,15% |
| | Sitronsyrebuffer pH 3,0, 0,1M ad. 100 |

Referanser:

- Muhler et al.: J.dent. Res. 1952: 31: 756-60
- Ellingsen et al. Scand.J.dent.res. 1982: 90: 9-13
- Perlich et al. J.Clin.dent. 1995, VI: 54-58
- 5 White: J.Clin.dent. 1995, VI: 29-36.
- Rolla og Saxegaard: J. dent. Res 1990 69: 412-418
- Rolla: Acta Odontol.Scand. 1988: 46 341-345.
- Brudevold et al, J.dent.Res 1967, 37 Sn kan redusere F opptak
- Murrey: Fluorides in caries prevention, Wright and Sons ltd. 1976 side 129.
- 10 Büyükyılmaz et al. Eur J Oral Sci 1997: 1.05: 473-77
- Crisp Practitioner 1974; 212: 525-35
- Miles et al. J. Can. Dent. Ass. 1985; 10: 750-60
- Levinson NY J. Dent. 1986; 56: 90-4
- Gilmore et al. Brit.Dent J 1993; 175: 368-72
- 15 Meurman et al. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1994;78: 583-9
- Meurman and Frank; Caries Res. 1991; 25: 1-6

Patenter

- Rolla et al US Patent nummer 5.096.702 5/1992
- 20 Norris et al. U.S patent.nummer 2.946.725 7/1960
- Grigor et al. US patent nummer 5.833.952 11/1998

Patentkrav

1. Sammensetning for å inhibere tannerosjon,
karakterisert ved at sammensetningen omfatter vandig løsning av
5 flussyre i en konsentrasjon på 0,05% - 2,00%, hvor pH-verdien i den vandige
løsningen er mellom 2,5 og 4,5.

2. Sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at pH-verdien i den vandige løsningen er mellom 2,8
10 og 4,5.

3. Sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at den vandige løsningen av flussyre er i en
konsentrasjon på 0,1% - 1%.

154. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-3,
karakterisert ved at sammensetningen omfatter minst én av en
fuktighetsbevarer, et bindemiddel, et fortykningsmiddel, ett eller flere slipemidler,
en flytende fase inkludert en fuktighetsbevarer, en surfaktant og smaksstoff.

205. Sammensetning ifølge krav 4,
karakterisert ved at slipemidlet er enhver av silika, xerogeler, hydro-
geler og aerogeler.

- 25 6. Sammensetning ifølge krav 5,
karakterisert ved at slipemidlet er silika i en konsentrasjon på 3-75
vekt-%.

7. Sammensetning ifølge krav 4,
30 karakterisert ved at den flytende fasen omfatter fuktighetsbevareren i
en konsentrasjon på 10-90 vekt-% av sammensetningen.

8. **Sammensetning ifølge krav 4, karakterisert ved at fuktighetsbevareren velges fra cellulose, xantangummi, sorbitol, glyserol, propylenglykol, polypropylenglykol og polyetylglykol.**

5 9. **Sammensetning ifølge krav 4, karakterisert ved at bindemidlet og fortykningsmidlet er enhver av natriumkarboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, xantangummi, findelt silika, irsk mose og syntetiske hektoritter i en konsentrasjon på 0,5-10 vekt-% av sammensetningen.**

10

10. **Sammensetning ifølge krav 4, karakterisert ved at surfaktanten er en anionisk surfaktant.**

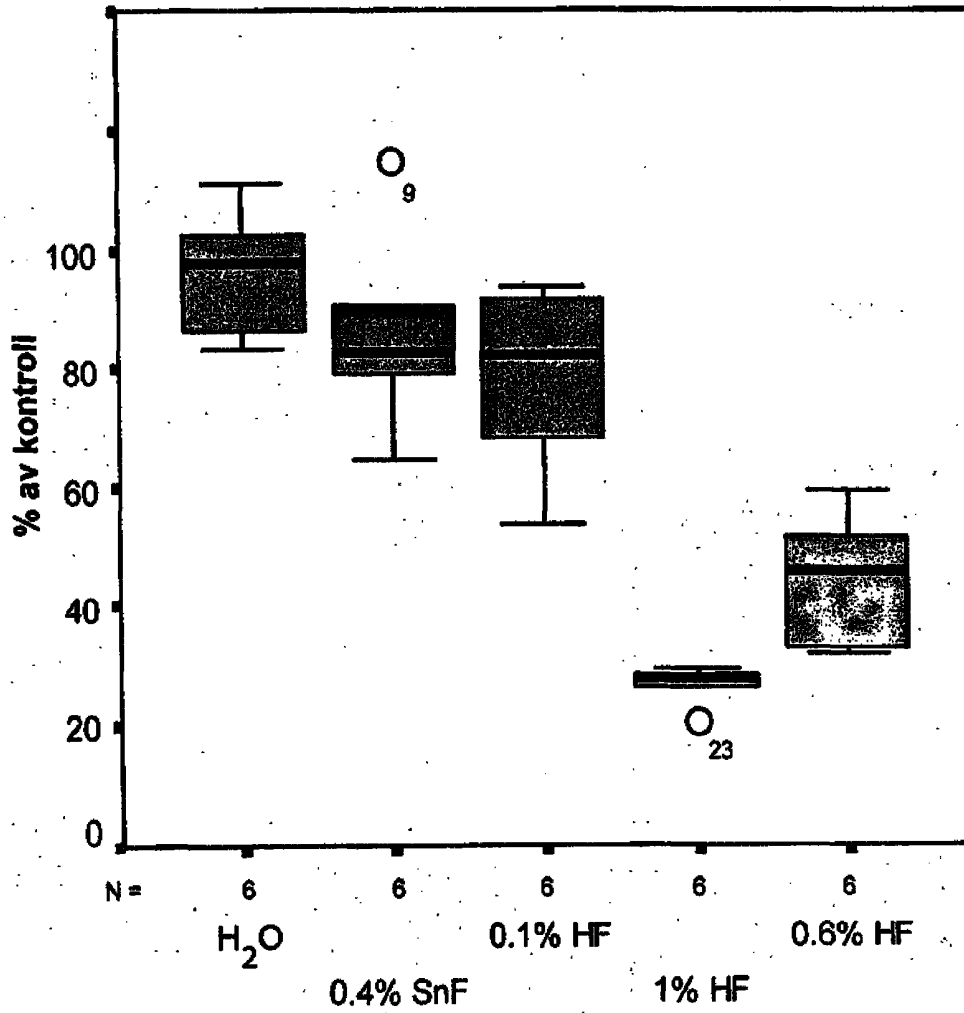


Fig. 1