

P0104653.

72.664/SZE

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

33104

A2

KIVONAT

Nehezen oldódó kalciumsók finomrészecskés szuszpenziói és
ezek felhasználása fogápolószerekben

Vízben alig oldódó kalciumsók szuszpenziói, amelyeket folyékony közegben, előnyösen vízben lévő foszfátok, fluoridok és fluorofoszfátok közül választanak ki, ahol a kalciumsó elsődleges részecskéinek átmérője 5-50 nm és hosszuk 10-150 nm, és ahol a szuszpenzió tömegszázalékra nézve legalább 0,01 %-ban vízben oldható tenzidet vagy vízben oldható, az agglomeráció ellen stabilizáló polimert tartalmaz. A szuszpenziók a fogak tisztítására és ápolására szolgáló összetételek újraásványosító komponenseként alkalmazhatók.

2001. 11. 28.

DS.

72.664/SZE

A2

Nehezen oldódó kalciumsók finomrészecskés szuszpenziói és
ezek felhasználása fogápolószerekben

A találmány a nehezen oldódó kalciumsók finomrészecskés szuszpenzióival foglalkozik, amelyek részecskéi nanométeres mérettartományuk miatt és agglomerációval szembeni stabilitásuk alapján a fogápolószerekben különösen jól alkalmazhatók.

A kalcium foszfátsóit hosszú ideje mind dörzskomponensként, mind a fogzománc újraépülésének elősegítőjeként a fogtisztító szerek és a fogápolószerek receptjeiben alkalmazzák. Ez különösen a hidroxipatitra és a fluoroapatitra, valamint az amorf kalcium-foszfátra és a brushitra érvényes. De a kalcium-fluoridot a fogtisztító szerek alkotórészeként és fogzománc megerősítéséhez és a fogszuvasodás megelőzéséhez szintén már sok helyen leírták.

A fenti anyagok felhasználhatósága a kívánt újra-ásványosodásban döntő mértékben függ ezeknek a vízben nehezen oldódó és a fogápolószerekben diszpergált komponenseknek részecskeméretétől. Ezért indítványozható, hogy ezeket a nehezen oldódó kalciumsókat finomabb eloszlásban alkalmazzuk.

A szakirodalomban a túlérzékeny fogak fogápolószerei ismertek [DE-A-2134862 számú szabadalmi bejelentés], ami finomrészecskés hidroxilapatitot ($\text{Ca}_5[(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$) tartalmaz, de

melynek részecskeméretét 6-8 μm -nek adták meg, mivel őrléskor finomabb szemcseméret alig érhető el.

A frissen kicsapódott és még amorf, vagy finomkristályos kalciumsók fogfelszínekre juttatásának érdekében már olyan tisztított komponensekből álló fogápolószereket is javasoltak, melyek egy feloldott Ca-sót és egy másik feloldott foszfátot, vagy fluoridot tartalmaznak, és amelyeket röviddel felhasználásuk előtt egyesítenek - vagy amelyeket egymás után alkalmaznak. Az ilyen alkalmazások hátránya nyilvánvaló, mivel a felhasználónak a két terméket egymás után kell alkalmaznia, vagy röviddel a felhasználás előtt egyesítenie kell. Az egyes csapadékos összetételek a friss kicsapás következtében még amorf kalcium-foszfátot vagy kalcium-fluoridot tartalmaznak, tárolás közben öregednek, bennük kristályok fejlődnek ki és ezek nagyobb másodlagos részecskékké állnak össze. Ezzel az újraásványosítási hatásuk csökken, és a diszperzió stabilitása veszélybe kerül.

A feladat ezért a nehezen oldható kalciumsók szuszpenzióinak biztosítása, melyek részecskemérete nanométeres tartományban található, és amelyek tömörödés ellen kellően védettek.

A szakirodalomban leírtak amorf kalciumsókat [WO 94/04460 A1 szabadalmi bejelentés] és ezeknek a fogak újraásványosodásában való alkalmazását közzétették. A szakirodalomban [EP 786245 A1 számú szabadalmi bejelentés] olyan 0,05-1,0 μm -es részecskeméretű hidroxilapatitot is leírtak, melyet őrléssel

állítottak elő. A szakirodalomból olyan hidroxilapatit összetétel is ismeretes [WO 98/18719 számú szabadalmi bejelentés], melyben a hidroxilapatit részecskék átmérője 10-20 nm, miközben a részecskék hossza 50-100 nm, és például fogpasztákban alkalmazhatók. Az ilyen nagyon híg szuszpenziók többlépéses szűrési folyamatban bekonzentrálással nyerhetők.

A szakirodalomban megismerhetjük [EP 0499299 A2 számú szabadalmi bejelentés] azokat a kristályos gyógyszeralapanyagokat, melyek nagysága kisebb mint 100 nm, és amelyek felszínén tenzidből vagy egy polimer védőkolloidból felépülő felületmódosító is található. A szervetlen stabilizálót tartalmazó, kicsapási eljárással előállítható, nehezen oldódó só nem nyilvánvaló. Nanométeres tartományú alig agglomerálódó részecskék szuszpenziójának előállítását a szakirodalomból ismerhetjük [WO 96/34829 A1 számú szabadalmi bejelentés], mely szuszpenziót folyékony közegben említésre méltó oldékonyságot nem mutató előanyag részecskékből, felületblokkoló anyagok jelenlétében, állítanak elő. Egy másik megvalósítási formában az amorf vagy részlegesen kristályos nanorészecskéket tartalmazó szőtt felületblokkoló anyagok jelenlétében viszik szuszpenzióba. A felületblokkoló anyagok közé tartoznak a (poli)karbonsavak és a nemionos tenzidek is. Az alkalmas részecskék oxid(hidrát)ként, szulfidként, szelenidként, telluridként és foszfidként fordulnak elő, melyek hidrolizálható sókból vagy fémorganikus vegyületekből vízfelvétellel vagy a pH megfelelő változtatásával kicsaphatók. A kal-

cium-foszfátok vagy -fluoridok, vagy ilyen tartalmú szuszpenziók fogápolószerekben történő alkalmazása nem ismert.

Most vált ismeretessé, hogy a vízben nehezen oldódó kalciumsók nagyon finom részecskék formájában a kicsapás során vagy röviddel azután szuszpenziókban is stabilizálhatók, ha a kicsapást agglomerációt gátló anyagok jelenlétében végzik, vagy a diszperziót az agglomerációt gátló anyagok jelenlétében ismételt diszpergálják.

A jelen találmány tárgyköre ezért vízben alig oldódó kalciumsók szuszpenzióira vonatkozik, amelyeket folyékony közegben lévő foszfátok, fluoridok és fluorofoszfátok közül választunk ki, ahol a kalciumsó vízben alig oldódik, és a szuszpenziók azzal jellemezhetők, hogy a kalciumsó elsődleges részecskéinek átmérője 5-50 nm és hosszuk 10-150 nm, és ahol a szuszpenzió tömegszázalékra nézve 0,01 %-ban vízben oldható tenzidet vagy vízben oldható, az agglomeráció ellen stabilizáló polimert tartalmaz.

Az alig oldható, illetve vízben kevésbé oldódó sók közé azokat értjük, melyek vízben, illetve folyékony szuszpenziós közegben kevesebb mint 1 g/l (20 °C-on) koncentrációban képesek feloldódni. Az előnyben részesített sók közé a kalcium-hidroxi-foszfát ($\text{Ca}_5[\text{OH}(\text{PO}_4)_3]$), illetve a hidroxilapatit, a kalcium-fluorofoszfát ($\text{Ca}_5[\text{F}(\text{PO}_4)_3]$), illetve a fluorapatit, a F-el dotált hidroxilapatit, melynek általános képlete $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F})$, és a kalciumfluorid (CaF_2) illetve fluorit (földpát) tartozik.

Folyékony közegként, melyben a kalciumsó diszpergálható, első vonalban a víz felel meg. Vizes szuszpenzióból például szű-

réssel vagy centrifugálással izolált kalciumsó részecskéket szerves oldószerben is ismételten diszpergálhatunk és ezzel ugyancsak nanométeres tartományú elsődleges részecskékhez jutunk, amelyek agglomerációra alig hajlamosak. Az alkalmas szerves folyékony közeg példái a következők: vízben oldódó, alacsonyabb rendű alkoholok és glikol, polietilén-glikol, glicerín vagy ezek egymással vagy vízzel alkotott keverékei.

Az elsődleges részecskék alatt itt krisztallitokat, azaz a megnevezett kalciumsók egykristályait értjük. A részecskék átmérőjeként itt a legkisebb átmérőt, hosszként a kristályrészecske legnagyobb átmérőjét, illetve a pálcika alakú krisztallitok hosszát kell értenünk. Ahol az átlagos részecskeátmérőről van szó, ott az átlagos térfogati értéket értjük.

A jelen találmány szerint vízben oldható tenzidek közé tartozónak tartjuk az összes felületaktív anyagot, melyek 8-22 szénatomos lipofil alkil-, alkenil- vagy acilcsoporton keresztül kapcsolódnak és egy hidrophil, ionos vagy nem-ionos csoporttal rendelkeznek, melyek a tenzid vízben való oldhatóságát 1 g/l (20 °C) koncentrációban biztosítják. Anionos tenzidként például a C₈-C₁₈ alkálilkarbonsavak (szappanok), alkil-(C₁₂-C₁₈) kénsavfélésterek (alkilszulfát), alkilpoliglikoléter-kénsavfélésterek (éterszulfát), szulfoborostyánkősav-mono C₈-C₁₈-alkilészterek (szulfoszukcinát), alkilszulfonsavak (alkánszulfonát), C₁₂-C₁₈-aciloxietánszulfonsavak (izetianát), C₁₂-C₁₈-acilaminoalkánszulfonsavak (taurid), N-C₁₂-C₁₈ acilszarkozin (szarkozinát), alkilpoliglikolkarbonsavak

(éterkarboxilát), alkil-(poliglikoléter)-foszforsavészterek (alkil-(poliglikoléter)-foszfát) alkáli- vagy ammóniumsói alkalmasak.

A kationos tenzidek alkalmas példái a következők: alkil-trimetil-ammónium-klorid, alkil-dimetil-benzil-ammónium-klorid, alkilpiridiniumklorid, alkil-dimetil-hidroxietil-ammónium-klorid, acilimidazolinium-metoszulfát és aciloxietil-trimetilammónium-klorid.

Az ikerionos tenzidek alkalmas példái a következők: betain-tenzidek, mint például alkil-dimetil-karboximetil-betain és acil-aminoalkil-dimetil-karboximetil-betain.

Ionos tenzidként az amfoter jellegűek is megfelelnek, mint például az alkilaminopropán-karbonsav.

Különösen előnyben részesítjük a nem-ionos tenzideket, elsősorban a lipidek etilénoxidos átalakulási termékeit mozgékony hidrogénatommal. Az ilyen tenzidek alkalmas példái a következők: a 6-60 M etilénoxid és lineáris zsíralkoholok, zsírsavak, zsír-aminok, zsírsavmonogliceridek, szorbitán-zsírsavmonoészterek, alkilfenolok, cukor-zsírsavmonoészterek, metilglükózid-zsírsavmonoészterek, valamint zsírsavmonoetanolamidok reakciótermékei. A további előnyben részesített alkalmas nem-ionos tenzidek az alkil(oligo)glükózidok, melyek a glükóz és a C₈-C₁₈-zsíralkoholok reakciójában keletkeznek, vagy a butil-(oligo)-glükózid és zsíralkoholok acetilezési reakciójában hozzáférhetők. Az előnyben részesített alkil-(oligo)-glükózid például a közepes oligomerizáltságú (1-2 glükózidcsoport) alkil-(C₈-C₁₆)-glükózid. Az ilyen termékek például a kereskedelemben Plantacare®1200 vagy

Plantacare®600 néven kaphatók. A további előnyben részesített nem-ionos tenzidek a besűrített ricinusolaj keverékek etoxilezésével állíthatók elő, melyek például a besűrített ricinusolaj és 30, 40 vagy 60 mól etilénoxid reakciójában kaphatók.

Végül az aminosav és a cukor-zsír-savészterek nem-ionos tenzidként szintén megfelelnek.

A vízdékony védőkolloid polimerek alatt nagy molekulatömegű vegyületeket értünk, melyek a nanorészecskék felületére adszorbeálódnak, és úgy módosíthatók, hogy koagulációjuk és agglomerációjuk meggátolható. A megfelelő védőkolloid polimerek közé például a természetes vízben oldódó polimerek, mint például a zselatin, a kazein, az albumin, a keményítő, a növényi gumik és a természetes vízben oldhatatlan anyagok vízben oldódó származékai tartoznak, mint például a cellulózészter (metilcellulóz, hidroximetilcellulóz, karboximetilcellulóz), a hidroxietil-keményítők vagy a hidroxipropil-guár.

A szintetikus vízben oldható polimerek, melyek védőkolloidként alkalmazhatók, például a következők: polivinilalkohol, polivinilpirrolidon, poliakrilsavak és mások.

A találmány szerinti szuszpenziókat a vizes oldatokból kicsapási reakciókkal vízben oldható kalciumsókká alakítjuk, és ehhez vízben oldható foszfátok vagy fluoridok vizes oldatait használjuk fel, valamint a kicsapás vízben oldható tenzidek vagy vízben oldható védőkolloid polimerek jelenlétében történik. Ez például úgy mehet végbe, hogy tenzideket vagy a védőkolloidot, a

vízben oldható foszfát vagy fluorid sóoldatot, vagy a kalciumsók oldatát a reakció előtt adagoljuk a rendszerhez. Alternatívaként a vizes tenzid vagy védőkolloid oldatba a vizes kalciumoldatot a foszfát vagy fluorid sóoldattal együtt adagoljuk.

Egy további előállítási variáns lényege, hogy a kicsapást egy vízben oldható kalciumsó és egy sztöchiometrikusan megfelelő arányban lévő vízben oldható foszfátsó erősen savas oldatából (kevesebb mint $\text{pH} = 3$) vizes alkáliával vagy ammóniával vízben oldódó tenzid vagy vízben oldódó védőkolloid polimerek jelenlétében végezzük el.

A nehezen oldódó kalciumsók koncentrációi a találmány szerinti szuszpenziókban 1-40 tömeg% tartományt fognak át, ezért mennyiségük egyrészt az előállításuknál a vízben oldható só koncentrációjával, másrészt a kicsapási reakció termékének bekonzentrálásával, például szűréssel vagy centrifugálással, vagy víztartalmuk ledesztillálásával, anélkül növelhető, hogy a tenzidek vagy a védőkolloidok hatása ezzel elveszne.

A tenzidek vagy a védőkolloidok koncentrációi a vízben nehezen oldódó kalciumtartalomra nézve a vizes szuszpenziókban például 0,1-20 tömeg%, előnyösen 0,1-10 tömeg%. Egy előnyben részesített megvalósítási formában a kalciumsók tömegére nézve a jelen találmány szerinti szuszpenzió 1-40 tömeg% nehezen oldódó kalciumsót és a stabilizáláshoz 0,1-10 tömeg% vízben oldódó tenzidet vagy vízben oldódó védőkolloid polimert tartalmaz.

Az agglomerálódás ellen a stabilizáláshoz az előnyben részesített megfelelő tenzidtartalom a kalciumsók tömegére nézve

1-10 tömeg% nem-ionos tenzidet jelent. A nem-ionos tenzidek közül különösen előnyösnek bizonyultak az alkil-C₈-C₁₆-(oligo)-glükózidok és a keményített ricinusolajak etoxilátjai. Ezek a stabilizáláshoz a védőkolloid polimerekkel együtt is alkalmazhatók.

A találmány szerinti szuszpenziók más folyékony közegekben történő előállításához célszerűen a találmány szerinti vizes szuszpenziókból indulhatunk ki, a vizes fázisból ezeket szűréssel vagy centrifugálással elkülönítjük, a nanorészecskéket adott esetben megszáritjuk, és az utóbbi folyamat termékét szerves oldószerben ismételten felvesszük. A tenzidek vagy védőkolloidok ismételt adása nem szükséges, mivel az agglomerálódás megakadályozásához a nanorészecskék felszínén a stabilizátorok szükséges mennyiségben abszorbeálódtak. Az ilyen szuszpenziók részecskéinek finomsága és stabilitása a vizes szuszpenziók ezen paramétereivel egybevetethetők. Egy további lehetőség abban rejlik, hogy a vizes szuszpenzió egy magas forráspontú oldószerrel, például glicerinnel, keverhető, és a víz desztillációval eltávolítható. A fogápolószeres esetében a szerves folyékony közegek közé mindenek előtt a glicerín és ennek szorbittal, és adott esetben vízzel alkotott folyékony elegye tartozik.

A találmány szerinti, különösen a hidroxilapatitból, fluorapatitból és kalciumfluoridból álló szuszpenziók a fogak tisztítására és ápolására szolgáló összetételek előállításához újraásványosító komponensként alkalmazhatók. Mivel különösen finom részecskékből állnak, ezért fogzománcot erősítő és a sérüléseket,

valamint a dentin-csatornákat lezáró ismert hatásuk különösen gyorsan és teljes mértékben végbemegy. A fog tisztítására és ápolására szolgáló összetételek ennél fogva paszta, folyékony krém, gél vagy szájöblítők formájában fordulhatnak elő. A folyékony készítményekben a találmány szerinti szuszpenziók könnyen eloszlanak, és a kalciumsók stabilan diszperzióban maradnak, valamint ülepedésre nem hajlamosak.

Ugyanakkor az egyik előnyben részesített megvalósítási formában a kovasavat, políryananyagokat, nedvességtartó anyagokat, kötőanyagokat és aromákat tartalmazó fogpaszták a találmány szerinti szuszpenzióban 0,1-5 tömeg%-ban, a hidroxilapatitból, fluorapatitból és kalcium-fluoridból álló csoportból választott kalciumsót tartalmaznak.

A fog tisztítására és ápolására szolgáló készítmények az ilyen készítményekre jellemző szokásos komponenseket és segédanyagokat a fentieknek megfelelően a szokásos mennyiségben tartalmazhatják. Például a fogpasztáknál ezek a komponensek a következők:

tisztító és polírtetek, mint kréta, kovasav, alumínium-hidroxid, alumíniumszilikát, kalcium-pirofoszfát, nem oldódó nátrium-metafoszfát vagy műgyantapor,
nedvességtartó anyagok, mint például glicerin, 1,2-propilén-glikol, szorbit, xilit és polietilén-glikol,
kötőanyagok és állagbiztosítók, mint például természetes és mesterséges vízben oldódó polimerek és természetes anyagok vízben oldódó származékai, például cellulózéter, réteg-

szilikát, finomrészecskés kovasavak (aerogél-kovasavak, pirogén kovasavak)

aromák, például mentaolaj, fodormenta olaj, eukaliptusz olaj, ánizsolaj, ánizskapor olaj, köményolaj, mentil-acetát, fahéjaldehid, anetol, vanillin, timol, valamint ezek és természetes, valamint szintetikus aromák keverékei,

édesítők, mint például szacharin-nátrium, nátrium-ciklamát, aszpartám, Acesulfan K, Steviosid, monellin, glicirrhicin, dulcin, laktóz, maltóz vagy fruktóz,

konzerválóanyagok és antimikrobiális anyagok, mint például p-hidroxibenzoesav-észter, nátrium-szorbát, triklozán, hexaklórfen,

fenil-szalicilsav-éter, timol és így tovább,

pigmentek, mint például titán-dioxid, vagy a csíkok színezéséhez pigment színanyagokat,

pufferelő szerek, például elsődleges, másodlagos vagy harmadlagos alkilfoszfátok, citromsav/Na-citrát,

a sebeket gyógyító vagy a gyulladásokat megakadályozó anyagok, mint például allantoin, karbamid, azulen, pantenol, acetilszalicilsavszármazékok, növényi kivonatok, vitaminok, például retinol vagy tokoferol.

A következő példák a találmány részletesebb megvilágítására szolgálnak.

Példák

1. A nehezen oldódó kalciumsók szuszpenzióinak előállítása

1.1. A hidroxilapatit szuszpenzió előállítása kicsapással és ismételt felvétellel

50,86 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$ -t VE-vízben feloldottunk és az oldatot 200 ml-re feltöltöttük. Ehhez 10 g Plantacare 1200® -at adtunk. Ezután 60 ml 25 % ammóniaoldatot addig adagoltunk, míg a pH értéke a 12-t elérte.

17 g ammónium-hidrogénfoszfátot VE-vízben oldottunk és az oldatot 200 ml-re kiegészítettük. Ehhez 10 g Plantacare 1200®-t adtunk. Ezután 60 ml 25 % ammóniaoldattal kiegészítettük.

Mindként oldatot 75° C-ra helyeztük és erősen összekevertük. Miután egy óráig kevertük, a csapadékot lecentrifugáltuk, többször vízzel mostuk, és végül vízben felvettük, így 5 tömeg%-os hidroxilapatit szuszpenzióhoz jutottunk. A részecskék mérete 4-10 nm x 60 -130 nm (átmérő x hossz). (VE = teljesen sómentesített).

1.2. A hidroxilapatit szuszpenzió előállítása kicsapással (pH-változtatással) és betöményítéssel

25,43 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$ -t VE-vízben feloldottunk és az oldatot 100 ml-re feltöltöttük. Éppen így 8,5 g ammónium-hidrogénfoszfátot VE-vízben feloldottunk és 100 ml-re kiegészítettük. Az oldatok egyesítése közben nagymennyiségű csapadék keletkezett. A szuszpenzióhoz 37 %-os sóoldatot addig csöpögtettünk, amíg pH 2-nél a csapadék teljesen feloldódott. Majd 200 ml VE-

vízből, 200 ml 25 % ammónia oldatból és a 20 g Cremophor RH 60®-ból (BASF, ricinusolaj + 60 EO) álló oldatot állítottunk elő. Ehhez az oldathoz 0 °C-on apatit oldatot csöpögtettünk, így csapadékot kaptunk. Az ammónia feleslegét desztillációval eltávolítottuk és végül dialízissel nitrátmentesítettük. Rotációs bepárlóval 10 tömeg%-os betöményített hidroxilapatitos szuszpenziót kaptunk. A részecskék átmérője 30 nm (térfogat-átlagolt). (A meghatározás az össz-részecsketérfogat átlagolásával Micro-Trac 3.150 Ultrafine Particle Analyzer 150- készülékkel történt).

1.3. A hidroxilapatit szuszpenzió előállítása az 1.2 példa alapján (CaCl₂-ből kiindulva):

11,95 kalcium-kloridot VE-vízben feloldottunk és az oldatot 100 ml-re feltöltöttük. Éppen így 7,4 g ammónium-hidrogénfoszfátot VE-vízben feloldottunk és az oldatot 100 ml-re kiegészítettük. Az oldatok egyesítése közben nagymennyiségű csapadék keletkezett. A szuszpenzióhoz 37 %-os sóoldatot addig csöpögtettünk, amíg pH 2-nél a csapadék teljesen feloldódott. Majd 200 ml VE-vízből, 200 ml 25 % ammónia oldatból és a 20 g Cremophor RH 60®-ból (BASF, ricinusolaj + 60 EO) álló oldatot állítottunk elő. Ehhez az oldathoz 0 °C-on apatit oldatot csöpögtettünk, így csapadékot kaptunk. Az ammónia feleslegét desztillációval eltávolítottuk és végül dialízissel nitrátmentesítettük. Rotációs bepárlóval 10 tömeg%-os betöményített hidroxilapatitos szuszpenziót kaptunk. A részecskék átmérője 10-30 nm x 20-50 nm (átmérő x hossz).

1.4. A hidroxilapatit szuszpenzió előállítása az 1.2 példa alapján, melyhez Arlatone 289-et (BASF) adtunk

A 20 g Cremophor RH 60 helyett 35 g Arlatone 289-et adtunk. Az így kapott hidroxilapatit szuszpenzió átlag részecskemérete 40 nm (Micro-Trac 3.150 Ultrafine Particle Analyzer).

1.5. A hidroxilapatit szuszpenzió előállítása glicerinen:

0,3 mól kalcium-kloridot 2000 ml VE-vízben feloldottunk és hőmérsékletét 25 °C-ra beállítottuk. Ammónia oldattal a pH-t 12-re beállítottuk. Erőteljes keverés közben a 25 °C-ra és ammóniával pH 10-re beállított 0,18 mólos ammónium-hidrogén foszfát oldatot 400 ml VE-vízhez lassú csepegtetéssel hozzáadtuk. A reakciót 20 óráig végeztük, majd 3 g Cremophor RH 60® oldatot adtunk (40 tömeg% VE-vízben) és mechanikus energia segítségével (keverés, ultrahang) diszpergáltuk. Ezután a szuszpenziót többször lecentrifugáltuk, majd 1 %-os vizes Cremophor RH 60® oldattal, végül etanollal mostuk. A legvégén az anyagot 100 ml glicerinen felvettük. Ebben a glicerines szuszpenzióban a hidroxilapatit részecskék nagysága 5-20 nm x 10-70 nm (átmérő x hossz).

1.6. A fluorral dotált hidroxilapatit szuszpenzió előállítása glicerinen

0,3 mól kalcium-kloridot 2000 ml VE-vízben feloldottunk és hőmérsékletét 25 °C-ra beállítottuk. Az ammóniaoldattal a pH-t 12-re beállítottuk. Ehhez 50 ml VE-vízben oldott 2,27 g ammó-

nium-fluoridot adtunk. Erőteljes keverés közben a 25 °C-ra és ammóniával pH 10-re beállított 0,18 mólos ammónium-hidrogén-foszfát oldatot lassú csepegtetéssel hozzáadtuk 400 ml VE-vízhez. A reakciót 20 óráig végeztük, majd 3 g Cremophor RH 60® oldatot adtunk (40 tömeg% VE-vízben) és mechanikus energia segítségével (keverés, ultrahang) diszpergáltuk. Ezután a szuszpenziót többször lecentrifugáltuk, majd 1 %-os vizes Cremophor RH 60® oldattal, végül etanollal mostuk. A legvégén az anyagot 100 gliceriben felvettük. Így a $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F})$ részecskékből álló glicerines szuszpenzióhoz jutottunk, melyben a részecskék nagysága 5-20 nm x 10-70 nm (átmérő x hossz).

1.7 A kalcium-fluorid szuszpenzió előállítása kicsapással

11,95 g vízmentes CaCl_2 -t VE-vízben feloldottunk és az oldatot 100 ml-re kiegészítettük. Az egyik megvalósítási formában 200 ml VE-vizet, 35 g Arlatone 289-et (BASF), valamint 15 g ammónium-fluoridot összekevertünk. Miden oldatot 0 °C-ra lehűtöttünk és az első oldatot erős keverés közben a másikhoz hozzáadtuk. A képződött diszperziót rotációs evaporátorban 70 °C-on 10 tömeg% szilárdanyag tartalomig betöményítettük. Végül az anyagot dialízissel mostuk. Így olyan kalcium-fluorid szuszpenziót kaptunk, melyben a részecskék átlag mérete (térfogati tömeg) 20 nm.

2. Kalciumsó nanorészecskéket tartalmazó fogkrémek

Recept-példa	2,1	2,2
Sident® 8	10,0 tömeg%	10,0 tömeg%
Sident® 22S	7,0 tömeg%	7,0 tömeg%
Sipernat® 320DS	0,8 tömeg%	0,8 tömeg%
CaF ₂ -szuszpenzió, 1.7. példa	5,0 tömeg%	-
Hidroxilapatit-szuszenzió, 1.1. példa	-	5,0 tömeg%
Polywachs 1550	2,0 tömeg%	2,0 tömeg%
Texapon K 1296	1,5 tömeg%	1,5 tömeg%
Titandioxid	1,0 tömeg%	1,0 tömeg%
Cekol 500 T	1,0 tömeg%	1,0 tömeg%
Na-fluorid	0,33 tömeg%	0,33 tömeg%
Na-benzoát	0,25 tömeg%	0,25 tömeg%
Aroma	1,0 tömeg%	1,0 tömeg%
Tagat S	0,2 tömeg%	-
Na-szacharinát	0,15 tömeg%	0,15 tömeg%
Trinátrium-foszfát	0,10 tömeg%	0,10 tömeg%
Szorbit (70 % vízben)	31,0 tömeg%	31,0 tömeg%
Víz	add. 100 tömeg%	add. 100 tömeg%

A következő, kereskedelemben kapható termékeket használtuk fel:

Plantaren®1200	C ₁₂ -C ₁₆ -zsíralkohol-oligo-(1,4)-glükózid körülbelül 50 tömeg% vízben előállító: HENKEL KGaA
Cremophor®RH 60	Ricinusolaj(hidratált)-poli(60)-glikol éter előállító: BASF
Arlatone®289	Ricinusolaj(hidrált)-poli(54)-glikoléter előállító: Atlas Chemie (ICI)
Sident®8	szintetikus, amorf kovasav, BET 60 m ² /g döngölt sűrűség: 350 g/l előállító: DEGUSSA
Sident®22 S	Hidrogélkovasav, BET 140 m ² /g döngölt sűrűség: 100 g/l Hersteller: DEGUSSA
Polywachs® 1550	Polietilénglikol, MG : 1550 lágylási pont 45 - 50 °C előállító: RWE / DEA
Texapon®K 1296	Nátrium-lauril-szulfát por előállító: HENKEL KGaA
Cekol®500 T	Nátrium-karboximetilcellulóz viszkozitás (2 % vízben, Brookfield LVF, 20 °C) : 350 - 700 mPas szállító: Nordmann-Rassmann
Tagat® S	Polioxietilén-(20)-glicerilmonosztearát előállító: Tego Cosmetics (Goldschmidt)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Vízben alig oldódó kalciumsók szuszpenziói, amelyeket folyékony közegben lévő foszfátok, fluoridok és fluorofoszfátok közül választunk ki, ahol a kalciumsó vízben nem, vagy alig oldódik, és a szuszpenziók azzal jellemezhetők, hogy a kalciumsó elsődleges részecskéinek átmérője 5-50 nm és hosszuk 10-150 nm, és ahol a szuszpenzió tömegszázalékra nézve 0,01 %-ban vízben oldható tenzidet vagy vízben oldható, az agglomeráció ellen stabilizáló polimert tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti szuszpenziók, melyek 1-40 tömeg% nehezen oldódó kalciumsót és a stabilizáláshoz a nehezen oldódó kalciumsókra nézve 0,1-10 tömeg% vízben oldódó tenzidet vagy vízben oldódó védőkolloid polimert tartalmaznak.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti szuszpenziók, melyek a stabilizáláshoz a nehezen oldódó kalciumsókra nézve 1-10 tömeg% nem-ionos tenzidet tartalmaznak.

4. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szuszpenziók előállítására, azzal jellemezve, hogy a kicsapási eljárás a vízben oldódó kalciumsó és a vízben oldódó foszfát vagy fluorid sók vízes oldatából úgy történik, hogy a kicsapást vízben oldódó tenzidek vagy vízben oldódó védőkolloid polimerek jelenlétében hajtják végre.

5. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szuszpenziók előállítására, azzal jellemezve, hogy a kicsapást egy vízben oldható kalciumsó és egy sztöchiometrikusan megfelelő

arányban lévő vízben oldható foszfátsó erősen savas oldatából (kevesebb mint $\text{pH} = 3$) vizes alkáliával vagy ammóniával vízben oldódó tenzid vagy vízben oldódó védőkolloid polimerek jelenlétében végezzük el.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szuszpenziók alkalmazása a fogak tisztítására és ápolására szolgáló összetételek újraásványosító komponenseként.

7. Kavasav-polieranyagokat, nedvességtartó anyagokat, kötőanyagokat és aromákat tartalmazó fogpaszták, melyek az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szuszpenzióban 0,1-5 tömeg%-ban, az amorf kalcium-foszfátból, hidroxilapatitból, fluorapatitból és kalcium-fluoridból álló csoportból választható finomrészecskés kalciumsót tartalmaznak.

2011.11.28.
DS.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az E.B.C. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-930; Fax: 34-24-313