

P0600590

30073

KÖZZÉTÉVE

Csökkent összehúzó hatású, cinktartalmú fogápoló szer

A₂

K I V O N A T

A találmány tárgya stabil, cinktartalmú vizes orális készítmény, amely csökkent csípősségű, és a készítmény cinksó, anionos polikarboxilát polimer és egy pirofoszfát-só keveréke, amelynek a készítmény fogyasztója számára csökkent az összehúzó hatása.

U

Csökkent összehúzó hatású, cinktartalmú fogápoló szer

A találmány tárgya a rossz szájízt csökkentő, közelebbről kisebb összehúzó hatású, leheletfrissítő orális szája-poló készítmény rossz szájíz kezelésére, amely cink- és pirofoszfát-sók kombinációjából áll.

A rossz szájízt (halitózist) a bomlasztó mikroorganizmusok idézik elő a foglepedék megfelelő komponensein, a nyálkahártyához tapadó bomlástermékeken és a nyáltermelő sejteleme-ken, amelyek illékony kénvegyületeket, elsősorban hidrogén-szulfidot, metil-merkaptánt és metil-szulfid nyomokat termelnek.

Az irodalomból, pl. a 4,138,477 és 5,000,944 sz. USA szabadalmi leírásokból ismert cinksók beiktatása orális fogápoló termékekbe a rossz szájíz csökkentésére. Azonban a cinksók összehúzó hatása a fő hátránya ezen orális fogápoló termékek alkalmazásának, mert kellemetlen csípős ízt idéznek elő a szájban.

A 4,138,477 sz. USA szabadalmi leírásban cinksó-tartalmú orális készítményt írnak le, amelynek csökkent a csípőssége, ez a készítmény cink-só és karbonsav, szulfonsav és/vagy foszfonsav csoportokat tartalmazó anionos polimer reakciójából képződött cink-polimer komplexet tartalmaz.

Az 5,000,944 sz. USA szabadalmi leírás olyan cinktartalmú, fogkőellenes orális terméket ír le, amely lényegében mentes a csípősségtől, és fő hatóanyagként legalább kb. 50 %-os vízzoldékonyságú cink/polifoszfát komplexet tartalmaz, amely cink-só és kálium- vagy nátrium-polifoszfát-só reakciójából képződik oly módon, hogy a cink-sót polifoszfát oldatban, pl.

pirofoszfátban, tripolifoszfátban, hexametafoszfátban és ezek kombinációjában oldják fel.

A cink/polifoszfát komplex sók hátránya, hogy bár az összehúzó hatás lényegesen csökken, a cink- és polifoszfát-sókat tartalmazó fogápoló készítmények hajlamosak az instabilitásra, tárolás során polikristályos tömbök képződnek, és ez feltehetően a cink-polifoszfát komplex kristályainak aggregációjából ered. Ezeket a tömböket szabad szemmel lehet látni, jelentős keménységgel rendelkeznek, így a cink/polifoszfát kristályok spontán képződése igen nem kívánatos és káros a fogászati termék fogyasztó általi elfogadása szempontjából. Ezért szükséges olyan eszköz kidolgozása, amellyel úgy javíthatók a cinksókat tartalmazó fogászati termékek stabilitási és csípősségi tulajdonságok szempontjából, hogy jobban elfogadhatók legyenek a termékek a fogyasztó számára.

A jelen találmány tárgya stabil, vizes, orális, csökkent összehúzó hatású orális fogápoló készítmény rossz szájíz kezelésére, ez a készítmény olyan orálisan elfogadható oldószerből áll, amely cinksókból, anionos polikarboxilát polimerből és pirofoszfát-sóból keletkező komplexet tartalmaz, amely beépül az orális készítménybe.

Az alábbiakban kimutatjuk, hogy az orális fogápoló készítményben levő cink - anionos polikarboxilát polimer - pirofoszfát komplex váratlanul stabil, csökkent csípősségű, a fogyasztó által jobban elfogadható terméket eredményez.

A találmány szerint a cink/anionos polikarboxilát polimer/pirofoszfát komplex képzéséhez alkalmazott cinkion forrás az orális készítményben általában egy cinksó, amely teljesen

vagy részben oldódik vízben, pl. cink-nitrát, cink-szulfát, cink-citrát, cink-klorid, előnyösen cink-citrát. A cinksó általában a találmány szerinti orális készítményben kb. 1 – 5 tömeg%, előnyösen kb. 1,5 – 3 % tömeg% koncentrációjú.

A cink/anionos polikarboxilát polimer/pirofoszfát komplex képzéséhez használt anionos polikarboxilát polimereket általában szabad sav vagy előnyösen részben vagy teljesen semlegesített, vízdékony alkálifém-, pl. kálium-, előnyösen nátrium- vagy ammóniumsó formájában alkalmazzuk. Előnyösek a maleinsavanhidrid vagy sav másik polimerizálható, etilénesen telítetlen monomer, előnyösen metil-viniléter/maleinsavanhidrid 1:4 – 4:1 arányú kopolimerjei, melyeknek molekulatömege kb. 30.000 – 1.800.000, még előnyösebben kb. 30.000-től kb. 700.000-ig terjed. Az ilyen kopolimerek hozzáférhetők az ISP Corporation-től Gantrez védjegyzett termék néven, pl. AN 139 (molekulatömeg 500.000), AN 119 (m.t. 250.000); S-97 Pharmaceutical Grade (m.t. 700.000), AN 169 (m.t. 1.200.000 – 1.800.000) és AN 179 (m.t. 1.800.000 felett), ahol az előnyös kopolimer az S-97 Pharmaceutical Grade (molekulatömege 700.000).

Az anionos polikarboxilát polimert olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely hatásosan képezi az orális készítményben a cink-polimer-pirofoszfát komplexet. Az anionos polikarboxilát polimer az orális készítményben kb. 0,1 – 10 tömeg%, előnyösen kb. 0,2 – 3,0 tömeg% mennyiségben használjuk.

A cink/anionos polimer/pirofoszfát komplexek előállításához használt pirofoszfát sók dialkáli- vagy tetraalkálifém-pirofoszfát-sók, pl. $\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ és

$K_2H_2P_2O_7$. A jelen találmány szerinti orális készítményben levő pirofoszfát-sók koncentrációja kb. 1 – 5 tömeg%, előnyösen kb. 0,5 – 3 tömeg%.

A találmány szerinti fogápoló készítmény előállításához a cinksó anionos polikarboxilát polimert és pirofoszfát sót használjuk az orális készítményben, amely olyan oldószert tartalmaz, amely vízből, nedvesítőszerből, felületaktív anyagból és polírozószerből áll.

A nedvesítőszer általában nedvesítőszer, pl. glicerín, szorbités polietilén-glikol elegye, mely utóbbi molekulatömeg 200-1000, de más nedvesítőszer elegyeket vagy egyszerű nedvesítőszeret is alkalmazhatunk. A nedvesítőszer tartalom kb. 10 – 80 tömeg%, előnyösen 30 – 50 tömeg%. A víztartalom kb. 10 – 25 tömeg%.

A fogápoló készítményben használhatunk szervetlen sűrítőszeret is, ahol káliumsókat használunk, pl. szilícium-dioxid porokat, pl. kabozilt, amely a Cabot Corporation terméke, valamint sűrítő szilícium-dioxidokat, pl. a Crosfield Chemicals Sorbosil TC-15 nevű termékét vagy a W.R. Grace Sylox 15 nevű termékét.

A találmány szerinti orális készítményben használhatunk szerves, természetes és szintetikus eredetű gumi sűrítőszeret. Ilyen sűrítőszer pl. a karragénan (ír moszat), xantángumi, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, keményítő, polivinil-pirrolidon, hidroxietil-propil-cellulóz, hidroxibutil-metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz és hidroxietil-cellulóz. A találmány szerinti készítményben a szerves sűrítőszer koncentrációja kb. 0,25 – 2 tömeg%, előnyösen kb. 0,5 – 1 tömeg%.

A találmány szerinti orális fogápoló készítményben használhatunk felületaktív anyagot, amely habzó tulajdonságokat biztosít a készítménynek. A felületaktív anyag előnyösen anionos, pl. hosszú szénláncú alkil-szulfátok, pl. kálium- vagy nátrium-lauril-szulfát, hosszú szénláncú zsírsav-monoglicerid-monoszulfátok, pl. hidrogénezett kókuszdióolaj-zsírsavak monoszulfatált monogliceridje, alkil-aril-szulfonátok, pl. nátrium-dodecil-benzolszulfonát, hosszú szénláncú zsírsav-szulfoacetátok, 1,2-dihidroxi-propánszulfonát hosszú szénláncú zsírsav-észterei, és rövid szénláncú alifás amino-karbonsavak lényegében telített, hosszú szénláncú alifás acil-amidjai, pl. a zsírsavban, az alkil- vagy acilcsoportban 12-16 szénatomos megfelelő származékok. Utóbbi amidok lehetnek pl. N-lauroil-szarkozin, és az N-lauroil-, N-mirisztoil- vagy N-palmitoil-szarkozin sói. A felületaktív anyag általában kb. 0,5 - 5,0 tömeg% koncentrációban van jelen az orális készítményben.

A találmány szerinti orális készítményben dörzsanyag is használható, előnyös dörzsanyagok a szilícium-tartalmú anyagok, pl. szilícium-dioxid. Előnyös szilícium-dioxid a kicsapott, amorf, hidratált szilícium-dioxid, pl. Sorbosil AC-35 (Crosfield Chemicals) vagy Zeodent 115 és Zeodent 165 (Huber Company), de egyéb dörzsölőanyagok is alkalmazhatók, pl. nátrium-metafoszfát, kálium-metafoszfát, trikálcium-foszfát, kalcium-foszfát-dihidrát, vízmentes dikalcium-foszfát, kalcium-pirofoszfát, magnézium-ortofoszfát, kalcium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, alumínium-oxid-trihidrát, alumínium-szilikát, kalcinált alumínium-oxid és bentonit. Az orális készítményben

levő dörzsölőanyag koncentrációja rendszerint 5 – 40 tömeg% körüli, előnyösen 10 – 30 tömeg%.

A találmány szerinti orális készítményben levő egyéb komponensek lehetnek pigment, édesítőszer, ízesítőszer és konzerváló szer. A fehér fogkrém készítményekben a pigment titán-dioxid, rutil, melyek aránya rendszerint 0,5 – 1,25 tömeg%, előnyösen 0,75 – 1 tömeg%. Az édesítőszer tartalma rendszerint megfelel a mesterséges vagy szintetikus édesítőszerekének, és ezek normális aránya kb. 0,1 – 1 tömeg%, előnyösen 0,3 – 0,5 tömeg%. Az íztartalom, amely előnyösen vegyes fodormenta/mentol íz, rendszerint 0,5 – 2 tömeg%, előnyösen 0,5 – 1,5 tömeg%. Az F.D. & C. fokú festékek megfelelő mennyiségben alkalmazva a kívánt színt szolgáltatják. Az egyéb komponensek vagy segédanyagok a káliumsó-tartalmú fogápoló szerekben rendszerint nem haladják meg a 10 tömeg%-ot, gyakran 5 tömeg%-nál alacsonyabb tartalmúak, és lehetnek akár 0 %-osak is.

A találmány szerinti orális készítmény előállítására a cinksót hozzáadjuk víz, nedvesítőszer és anionos polikarboxilát polimer elegyéhez, és a szokott keverővel addig diszpergáljuk, ameddig megjelenésében sima szuszpenziót nem kapunk. Ezen a ponton pirofoszfát-sót is adagolhatunk, előnyösen előre feloldva, vizes oldat formájában. Ekkor más vízoldékony komponenst, pl. fluoridsót és édesítőszert, pl. nátrium-szacharint is hozzáadhatunk. Az elegyet felmelegíthetjük 100-110°F-ra, és 10-30 percig keverve homogén gélfázist kapunk. Az elegyet vákuum-mixerbe helyezzük. A dörzsölőanyagot hozzáadjuk és 10-30 percig nagy sebességgel keverjük vákuumban 5-100 Hgmm,

előnyösen 5-50 Hgmm nyomáson, és így homogén elegyet kapunk. A felületaktív anyagot és az ízesítőszert a péphez adjuk, majd további 10-20 percig 5-50 Hgmm vákuumnál keverjük. A kapott termék stabil csípősséggel rendelkező, normális fogpasztának vagy gélnak megfelelő összetételű fogápoló –készítmény, amelynek pH-ja 5-8, előnyösen 6,5-7,5, pl. 7, és íze kielégitő.

Az alábbi példával tovább illusztráljuk a találmányt korlátozó jelleg nélkül. A használt mennyiségek tömegek.

PÉLDA

Az alábbi táblázatban felsorolt komponensek összekeverésével kapjuk a vizes fogápoló készítményt:

Komponens	Tömeg%
ionmentes víz	17,54
cink-citrát-trihidrát	2,00
Gantrez S-97 (13%-os oldat)	11,54
PEG 600	3,00
glicerin	11,50
karragénan	0,400
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	0,60
szorbit (70 %-os oldat)	24,60
nátrium-szacharin	0,300
tetranátrium-pirofoszfát	2,0
titán-dioxid	1,00
nátrium-fluorid	0,32
szilícium-dioxid	22,20
nátrium-hidroxid (50 %-os oldat)	0,60
ízesítőanyag	1,20
nátrium-lauril-szulfát	1,20
Összesen	100,00

A fogápoló szert lezárt műanyag csőben 8 hétig 40°F-on, szobahőmérsékleten, 105°F-on és 120°F-on tárolva kristályos anyag keletkezését nem vettük észre.

A fogápoló készítmény fogaszthatóságát és csípősségét egy ízsakértő értékeli ki a csípősség és az íz elfogadhatósága szempontjából, összevetve egy kereskedelmi, nem összehúzó hatású, antibakteriális fogápoló készítménnyel, amely nem tartalmazott cinkiont, és egy olyan kereskedelmi fogápoló készítménnyel, amely csípős és 2 tömeg% cink-citrátot tartalmaz.

Az ízsakértő a fogápoló készítményt csökkent összehúzó hatásúnak minősítette.

Ezzel szemben, ha a példa szerinti fogápoló készítményt állítjuk elő, amelyben a cink-citrátot 1 tömeg% tetranátrium-pirofoszfáttal és 7 tömeg% nátrium-tripolifoszfáttal együtt beépítettük a fogápoló készítménybe, és az anionos polikarboxilát polimer Gantrez S-97-et nem építettük be, a készítmény csökkent csípősségű volt, de 15 napon belül, szobahőmérsékleten műanyagcsőben tárolva nem kívánatos kristályok keletkeztek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Stabil, cinktartalmú vizes, csökkent összehúzó hatású orális készítmény, amely készítmény orálisan elfogadható oldószerből áll, amely egy cinksóból, anionos polikarboxilát polimerből és egy pirofoszfát-sóból álló komplexet tartalmaz oldószerben, ahol a készítmény használója csökkent összehúzó hatást tapasztal.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a cinksó cink-citrát.
3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a pirofoszfát-só tetranátrium-pirofoszfát vagy tetrakálium-pirofoszfát.
4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az anionos polikarboxilát polimer vinil-éter/maleinsavanhidrid kopolimer.
5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítményben levő kopolimer koncentrációja kb. 0,1 – 10 tömeg%.
6. A 4. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítményben levő cinksó koncentrációja kb. 1 – 5 tömeg%.
7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítményben levő pirofoszfát-só koncentrációja kb. 0,5 – 3 tömeg%.
8. Eljárás csökkent összehúzó hatású, stabil, cinktartalmú orális készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy orálisan elfogadható oldószert állítunk elő, amely vizes és nedvesítőszert tartalmaz, és összekeverünk egy cinksót, egy anionos polikarboxilát polimert és egy pirofoszfát sót az oldószerrel, cink/anionos polikarboxilát/pirofoszfát komplex képzésére, melynek eredményeképpen a készítmény fogyasztója csökkent összehúzó hatást tapasztal.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol a cinksó cink-citrát.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol a pirofoszfát só tetranátrium-pirofoszfát vagy tetrakálium-pirofoszfát.

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol az anionos polikarboxilát polimer egy vinil-éter/maleinsavanhidrid kopolimer.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a készítményben levő kopolimer koncentrációja 0,1 – 10 tömeg%.

13. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol a készítményben levő cinksó koncentrációja 1 – 5 tömeg%.

14. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol a készítményben levő pirofoszfát-só koncentrációja 0,5 – 3,0 tömeg%.

Colgate-Palmolive Company

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

rajzi melléklet
v