

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 916053 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 916053

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
A61K 7/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.12.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.12.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.06.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.12.1990 US 631302

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Colgate-Palmolive Company, 300 Park Avenue, New York, NY 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gaffar, Abdul, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Afflitto, John, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Smith, Sahar F., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Oraallinen koostumus hammaskiveä vastaan

Oral komposition mot tandsten

Kiven muodostumista ehkäisevä suuseos - Oral komposition
mot sten

5 Tämä keksintö koskee kiven muodostumista ehkäisevää ainet-
ta sisältäviä suuseoksia.

10 Kivi on kova, mineraloitunut kerääntymä, jota muodostuu
hampaiden pinnoille. Säännöllinen hampaiden harjaaminen
auttaa ehkäisemään näiden kerääntymien nopeaa kasvua, mut-
ta säännöllinenkään hampaiden harjaaminen ei riitä poista-
maan kokonaan hampaiden pinnoille muodostuneita kivike-
15 rääntymiä. Kiveä muodostuu hampaiden pinnoille, kun kal-
siumfosfaattikiteitä alkaa kerääntyä hammasplakin kalvolle
ja solunulkoiseen matriisiin ja ne tiivistyvät yhteen si-
ten, että kerääntymistä muodostuu kovia ja kestäviä. Ta-
paa, jolla kalsium ja ortofosfaatti varsinaisesti muodos-
tavat kiteisen materiaalin nimeltään hydroksiapatiitti
(HAP), ei vielä ole täysin selvitetty. Yleisesti uskotaan
20 kuitenkin, että korkeamman kyllästysasteen vallitessa,
toisin sanoen kriittisen kyllästysrajan yläpuolella, ki-
teisen HAP:n edeltäjä on amorfinen tai mikrokiteinen kal-
siumfosfaatti. "Amorfinen kalsiumfosfaatti" eroaa kuiten-
kin hydroksiapatiitista atomirakenteen, partikkelimorfolo-
25 gian ja stoikiometrian suhteen. Amorfisen kalsiumfosfaatin
röntgenkaaviossa on amorfisille aineille tyypillisiä le-
veitä huippuja, ja siitä puuttuu kaikille kiteisille ai-
neille, HAP mukaan lukien, tyypillisiä kauas kantavia ato-
mijärjestyspiirteitä. Onkin selvää, että aineet, jotka
30 tehokkaasti häiritsevät HAP:n kidekasvua, ovat tehokkaita
kiven muodostumista ehkäiseviä aineita. Tämän keksinnön
kiven muodostumista ehkäisevän aineen mekanismiksi kiven
muodostumisen estämiseksi on ehdotettu sitä, että akti-
vointienergian raja nousee, estäen täten edeltävän amorfis-
35 sen kalsiumfosfaatin muuttumista HAP:ksi.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että yhdisteen kyvyllä eh-
käistä HAP-kiteiden kasvua in vitro ja sen kyvyllä ehkäis-

tä kalkkiutumista in vivo ovat yhteydessä toisiinsa, edellyttäen tietenkin, että tällainen yhdiste on vakaa ja inertti syljelle ja sen komponenteille.

5 Alalla on tunnettu, että vesiliukoiset haksametafosfaatit, tripolyfosfaatit ja pyrofosfaatit ja vastaavat ovat tehokkaita kalsium- ja magnesiumioneja rajoittavia, estäviä, sekvestroivia ja/tai kelatoivia aineita, sekä tehokkaita HAP-muodostuksen estoaineita in vitro. Parranin et al. US-
10 patentissa 4,515,772, julkaistu 7. toukokuuta 1985, käsitellään kiven muodostumista ehkäiseviä suuseoksia, jotka sisältävät fluoridi-ionilähteen ja liukoisia dialkali-metallipyrofosfaatteja. Lukuisat alalla tunnetut ja tässä patentissa viitteenä käytetyt julkaisut osoittavat, että
15 polyfosfaateille on ehdotettu monia käyttötapoja ja toimintoja tähän mennessä ehdotetuissa suuseoksissa.

Tosin, kuten osittain yllä mainitussa patentissa ja Gaffarin et al. US-patentissa 4,627,877, julkaistu 9. joulukuuta 1986, sekä Gaffarin et al. US-patentissa 4,806,340,
20 julkaistu 21. helmikuuta 1989, lineaariset molekyyllisesti dehydratoidut polyfosfaatit (esim. heksametafosfaatit, tripolyfosfaatit, pyrofosfaatit jne.), joutuessaan suuonteloon ja/tai sylkeen, hydrolysoituvat yleensä sylkientsyymien (fosfataasin) vaikutuksesta ortofosfataaseiksi,
25 jotka ovat tehottomia HAP-muodostuksen estoaineita.

US-patenttien 4,627,977 ja 4,806,340 mukaan polymeerisen polykarboksylaatin ja fluoridi-ionilähteen käytön avulla
30 vältyttiin menestyksellä sylkifosfataasien lineaarisille molekyyllisesti dehydratoiduille polyfosfaattisille kiven muodostumista ehkäiseville aineille aiheuttama hydrolyysi. Polykarboksylaatti siis estää emäksisen fosfataasin aiheuttamaa pyrofosfaatin hydrolysoitumista; fluoridi-ionilähde
35 estää happaman fosfataasin ja pyrofosfataasin aiheuttamaa pyrofosfaatin hydrolysoitumista.

Tämän keksinnön tavoitteena on estää entistä tehokkaammin

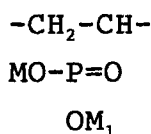
sylkientsyymien vaikutus polyfosfaattisiin kiven muodostumista ehkäiseviin aineisiin ei-polykarboksylaattisella polymeerillä.

5 Tämän keksinnön toisena tavoitteena on esilletuoda suuseos, joka estää amorfisen kalsiumfosfaatin muuttumisen HAP-kiderakenteeksi, kuten yleensä kiven muodostumisen yhteydessä tapahtuu.

10 Tämän keksinnön eräs tavoite on esilletuoda parempi menetelmä kiven muodostumien ehkäisemiseksi.

Keksinnön muut tavoitteet ja edut ilmenevät seuraavassa selityksessä.

15 Keksintö koskee tietyiltä osin suuseosta, joka sisältää suussa käytettäväksi hyväksyttävässä muodossa oleva, tehokkaasti kiven muodostumista ehkäisevän määrän ainakin yhtä lineaarista molekyyllisesti dehydratoitua polyfosfaattisuolaa pääasiallisena kiven muodostumista ehkäisevänä
20 aineena, ja tehokkaan määrän estoainetta mainitun aineen hydrolysoitumisen estämiseksi syljessä, enintään noin 4% synteettistä anionista polyvinyylifosfonaattia, jossa on toistuvia ryhmiä



25 ja jonka molekyyllipaino on keskimäärin noin 1 000 ja enemmän, ja jossa M ja M₁ ovat vety, alkalimetalli tai ammonium, ja jossa M ja M₁ ovat saman- tai erilaisia.

30 Tällaisten polyvinyylifosfonaattien molekyyllipainot saadaan selville viskositeetti- tai valonsirontamittauksilla. Synteettisiä anionisia polyvinyylifosfonaatteja on aiemmin käsitelty kiven muodostumista ehkäisevinä aineina Shedlovskyn US-patentissa 3,429,963. Kyseisessä patentissa ei
35

kuitenkaan käsitellä polyvinyylifosfonaattiaineen käyttöä estämään lineaarisille polyfosfaateille syljen aiheuttamaa hydrolyysiä.

5 Lineaariset molekyylisesti dehydratoidut polyfosfaattisuolat, kuten heksametafosfaatit, tripolyfosfaatit ja pyrofosfaatit, jotka toimivat tässä yhteydessä kiven muodostumista ehkäisevinä aineina, ovat tunnettuja ja niitä käytetään yleensä kokonaan tai osittain neutraloidun, vesiliu-

10 koisen alkalimetallin muodossa (kuten kalsium tai natrium) tai ammoniumsuoloina, ja näiden mahdollisina seoksina. Esimerkkejä ovat natriumheksametafosfaatti, natriumtripolyfosfaatti, dinatriumdihappopyrofosfaatti, trinatriummonohappopyrofosfaatti ja tetranatriumpyrofosfaatti ja

15 vastaavanlaiset; lineaariset molekyylisesti dehydratoidut polyfosfaatit voivat esimerkiksi sisältää noin 2-125 fosforiatomia. Niitä käytetään yleensä suoraan suuseoksissa noin 0,1-7 paino-%, edullisesti 2-6 paino-%. Kuten aiemmin on mainittu, näitä suoloja on käsitelty kiven muodostumista ehkäisevinä aineina US-patenteissa 4,627,977 ja

20 4,806,340.

Kun pyrofosfaattisuolaa käytetään, on edullista käyttää tetrakaliumpyrofosfaatin ja tetranatriumpyrofosfaatin se-

25 osta, jossa tetrakaliumpyrofosfaatti muodostaa hallitsevan määrän. Kun pelkästään tetranatriumpyrofosfaattia käytetään, voi osa siitä jäädä liukenematta, jolloin suuseos näyttää ja tuntuu rakeiselta. Kun siis edullista yhdistelmää, noin 4,3-7 paino-%, tetrakaliumpyrofosfaattia ja tetranatriumpyrofosfaattia käytetään, on hallitseva osa tetrakaliumpyrofosfaattisuolaa ja rakeisuus vähenee huomattavasti. Tetrakalium- ja tetranatriumsuolojen välinen suhde on edullisesti välillä noin 4,3:2,7 ja noin 6:1, erityisesti 4,5:1,5. Tetrakaliumpyrofosfaattia on edullisesti

30 noin 4,3-7% pelkästään tai yhdessä korkeintaan 2,7% tetranatriumpyrofosfaatin kanssa. Eräessä vaihtoehtoisessa edullisessa suoritusmuodossa käytetään vähemmän kiven muodostumista ehkäisevää tetranatriumpyrofosfaattia, kuten

35

esimerkiksi noin 0,1-2 paino-%, joka liukenee hyvin. Tämän keksinnön erään aspektin mukaan seokseen sisältyy myös haluttaessa dialkalimetallipyrofosfaattia, esimerkiksi noin 0,1-0,4 paino-% tai noin 1,0 paino-%.

5

10

15

20

25

Polyvinyylifosfonaattia voi olla läsnä vesiliukoisessa happomuodossa, tai suolamuodossa (happosuolat mukaan lukien). Suoloihin kuuluvat alkalimetalli-, edullisesti natrium- ja kalium-, tai vesiliukoiset ammoniumsuolat. Polymeerin keskimääräinen molekyylipaino on vähintään noin 1 000, tyypillisesti noin 1 000 - noin 1 000 000, ja edullisimmin noin 6 000 - noin 100 000. Se voidaan polymeroida vinyylifosfonyylikloridista vapaalla radikaalipolymeroinnilla alalla tunnetun menetelmän mukaan. Polyvinyylifosfonaattia käytetään sellainen määrä, joka estää tehokkaasti entsyymaattisen, syljen aiheuttaman lineaarisen molekyylisesti dehydratoidun polyfosfaatin hydrolysoitumisen ja joka määrä on korkeintaan noin 4 paino-%. Sitä käytetään yleensä seoksissa noin 0,05-4 paino-%, yleensä noin 0,05-3 paino-%, edullisesti 0,05-2 paino-%, edullisemmin 0,1-2 paino-%. Vähintään noin 1 paino-% vastaavia määriä käytetään yleensä hammastahnaseoksissa, joilla tarkoitetaan suussa käytettäviä seoksia, jotka yleensä sisältävät hampaidenkiillotusainetta ja joita käytetään hampaidenpesun yhteydessä, esimerkiksi geeli- ja voidemaiset hammastahnat ja jauheet. Yli 4% suurempia määriä voidaan käyttää sakeutus- tai hyytelöimistarkoitukseen.

30

35

Emäksisten fosfataasisylkientsyymien aiheuttamaa polyfosfaattihydrolyysiä estävän polyvinyylifosfonaatin lisäksi myös fluoridi-ionilähde estää happamien fosfataasi- ja pyrofosfataasisylkientsyymien aiheuttamaa hydrolyysiä. Tätä ainetta tulee edullisesti olla läsnä ja se vähentää myös kariksen syntyä.

Fluoridi-ionilähde, tai fluoria sisältävät yhdisteet, joita voi olla läsnä yhdistettynä entsyyminestoaineena, tunnetaan alalla karieksenvastaisina aineina ja ne toimivat

tällaisina aineina myös tämän keksinnön yhteydessä. Nämä yhdisteet voivat olla jonkin verran vesiliukoisia tai täysin vesiliukoisia. Niiden ominaisuuksia ovat kyky vapauttaa fluoridi-ioneja vedessä, eivätkä ne reagoi ei-toivottusti suuvalmisteen muiden yhdisteiden kanssa. Näihin aineisiin kuuluvat epäorgaaniset suolat, kuten liukoiset alkalimetalli-, emäksiset maametallisuolat, esimerkiksi natriumfluoridi, kaliumfluoridi, ammoniumfluoridi, kalsiumfluoridi, kuparifuoridi, kuten kuprofluoridi, sinkkifuoridi, bariumfluoridi, natriumfluorosilikaatti, ammoniumfluorosilikaatti, natriumfluorosirkonaatti, natriummonofluorofosfaatti, natriummonofluorofosfaatti, alumiini-mono- ja difluorofosfaatti, ja fluorattu natriumkalsiumpyrofosfaatti. Tinafluoridit ja etenkin alkalimetallifluoridit, kuten natriumfluoridi ja alkalimetallimonofluorofosfaatti (MFP), kuten natrium-MFP ja sen seokset, ovat edullisia.

Fluoria sisältävän yhdisteen määrä, kun läsnä, riippuu tietyssä määrin kyseessä olevasta yhdisteestä, sen liukoisuudesta ja suuvalmistetyypistä, mutta määrän tulee olla myrkytön, yleensä noin 0,005-3% valmisteesta. Hammasvalmisteessa, esimerkiksi geelissä, voiteessa, tahnassa tai jauheessa, tällaisen yhdisteen määrää pidetään sopivana, kun siitä vapautuu korkeintaan noin 2 000 ppm F-onia valmisteiden painosta laskettuna. Mitä tahansa sopivaa minimimäärää tällaisesta yhdisteestä voidaan käyttää, mutta yhdistettä tulee edullisesti olla sellainen määrä, että siitä vapautuu noin 300-2000 ppm, edullisemmin noin 800-1500 ppm fluoridi-onia. Alkalimetallifluoridien ja stannofluoridien kohdalla tätä komponenttia on tyypillisesti läsnä korkeintaan 2 paino-% valmisteesta, ja edullisesti alueella noin 0,05-1 paino-%. Natriummonofluorofosfaatin kohdalla yhdistettä käytetään noin 0,1-3%, tyypillisemmin noin 0,76%.

Suuvalmisteissa, kuten suuvesissä, pastilleissa ja purukumeissa fluoria sisältävää yhdistettä, kun läsnä, on yleen-

sä riittävä määrä, jotta siitä vapautuisi korkeintaan noin 500 ppm, edullisesti noin 25-300 ppm fluoridi-onia painosta laskettuna. Tällaista yhdistettä käytetään yleensä noin 0,005-1,0 paino-%.

5

10

Tämän keksinnön eräissä erittäin edullisissa muodoissa suuseos on pääasiassa nestemäinen, kuten suuvesi tai suuhuuhde. Tällaisen valmisteen väliaine on tyypillisesti vesi-alkoholiseos, joka sisältää edullisesti kosteuttavaa ainetta, kuten seuraavassa kuvataan. Veden ja alkoholin painosuhte on yleensä välillä noin 1:1 ja noin 20:1, edullisesti noin 2:1 - 10:1, ja edullisemmin noin 4:1 - 6:1. Vesi-alkoholiseoksen kokonaismäärä tämantyyppisessä valmisteessa on yleensä noin 70-99,9 paino-%.

15

20

25

Tällaisen nesteen tai muun tämän keksinnön valmisteen pH on yleensä alueella noin 4,5-9, ja tyypillisesti noin 5,5-8. pH on edullisesti noin 6-8,0. On huomattava, että tämän keksinnön seoksia voidaan käyttää suunpuoleisesti jopa pH-arvoissa alle 5 aiheuttamatta kuitenkaan huomattavaa kalkin poistoa tai hammasemalin vaurioitumista. pH:ta voidaan säätää hapolla (esim. sitruunahapolla tai bensoehapolla) tai emäksellä (esim. natriumhydroksidilla) tai puskurilla (natriumsitraatilla, bensoaatilla, karbonaatilla, tai bikarbonaatilla, dinatriumvetyfosfaatilla, natriumvetyfosfaatilla jne.).

30

35

Tämän keksinnön eräissä muissa halutuissa muodoissa suuseos voi olla pääosin kiinteä tai tahnamainen, kuten hammasjauhe, tabletti tai hammastahna (geeli tai voide mukaan lukien). Tällaisen kiinteän tai tahnamaisen suuseoksen väliaine sisältää yleensä hampaita varten käytettäväksi hyväksyttävää, veteen liukenematonta kiillotusainetta. Esimerkkejä tällaisista kiillotusaineista ovat veteen liukenemattomat natriummetafosfaatti, kaliummetafosfaatti, trikalsiumfosfaatti, dihydrattu dikalsiumfosfaatti, anhydriin dikalsiumfosfaatti, kalsiumpyrofosfaatti, magnesium-ortofosfaatti, trimagnesiumfosfaatti, kalsiumkarbonaatti,

alumiinisilikaatti, sirkoniumsilikaatti, silikapitoinen kiillotusaine, bentoniitti ja näiden seokset. Muita sopivia kiillotusaineita ovat erityiset kuumassa kovettuvat hartsit, joita on kuvattu US-patentissa 3,070,510, 15. joulukuuta 1962, kuten melamiini-, fenoli- ja ureaformaldehydit ja silloitetut polyepoksidit ja polyesterit. Edullisina kiillotusaineina pidetään kiteistä silikaa, jonka partikkelikoko on korkeintaan noin 5 mikronia, keskimääräinen partikkelikoko korkeintaan noin 1,1 mikronia, ja jonka pinta-ala on jopa 50 000 cm²/g, silikageeliä tai kolloidista silikaa sekä amorfista alkalimetallialumiini-silikaattikompleksia.

Käytettäessä kirkkaita, läpikuultavia tai himmeitä geelejä, on kolloidisesta silikasta koostuva silikapitoinen kiillotusaine, kuten tavaramerkillä SYLOID, kuten Syloid 72 ja Syloid 74, Zeodent, kuten Zeodent 113 ja Zeodent 115, tai tavaramerkillä SANTOCEL, kuten Santocel 100, ja alkalimetallialumiini-silikaattikomplekseina tai silikasisältöisenä yhdistettynä alumiinina, kuten Zeo 49A tai Zeo 49B, myytävät aineet erityisen käyttökelpoisia, sillä niiden valontaitekerroin on lähes sama kuin veden ja/tai hammastahnassa käytetyn kostuttavan aineen.

Monet nk. "veteen liukenemattomista" kiillotusaineista ovat luonteeltaan anionisia ja sisältävät myös jonkin verran liukoista materiaalia. Liukenematon natriummetafosfaatti voidaan siis muodostaa millä tahansa sopivalla menetelmällä, kuten on kuvattu Thorpen kirjassa "Dictionary of Applied Chemistry", osa 9, 4. painos, sivut 510-511. Liukenemattoman natriummetafosfaatin muodot, jotka tunnetaan nimillä Madrellin suola ja Kurrolin suola, ovat lisäksi esimerkkejä sopivista materiaaleista. Nämä metafosfaattisuolat liukenevat vain hyvin vähän veteen, minkä vuoksi niitä yleensä pidetään liukenemattomina metafosfaatteina (IMP). Ne sisältävät pieniä määriä liukoista fosfaattimateriaalia epäpuhtauksina, yleensä muutaman prosentin verran, kuten korkeintaan 4 paino-%. Liukoisen fos-

faattimateriaalin määrää, jonka liukenemattoman metafosfaatin kohdalla uskotaan sisältävän liukoista natriumtri- metafosfaattia, voidaan vähentää tai poistaa haluttaessa kokonaan pesemällä vedellä. Liukenematonta alkalimetalli- metafosfaattia käytetään yleensä jauhemuodossa siten, että partikkelien koko korkeintaan noin 1%:ssa materiaalia on suurempi kuin noin 37 mikronia.

Kiinteissä tai tahnamaisissa seoksissa on yleensä noin 10-99 paino-% kiillotusainetta. Kiillotusainetta on edullisesti noin 10-75 paino-% hammastahnassa ja noin 70-99 paino-% hammasjauheessa.

Hammastahnan nestemäinen väliaine voi olla vettä ja kostuttavaa ainetta, jonka määrä on noin 10-90 paino-% valmistuksesta. Glyseriini, propyleeniglykoli, sorbitoli, polypropyleeniglykoli ja/tai polyetyleeniglykoli (esim. 400-600) ovat esimerkkejä sopivista kostuttavista aineista. Edullista on myös käyttää vedestä, glyseriinistä ja sorbitolista koostuvia nesteseoksia. Kirkkaissa geeleissä, joissa valontaitekerroin on tärkeä tekijä, käytetään edullisesti noin 3-30 paino-% vettä, noin 0-80 paino-% glyseriiniä ja noin 20-80 paino-% sorbitolia.

Hammastahnat (voiteet ja geelit mukaan lukien) sisältävät tyypillisesti noin 0,1-10 paino-%, edullisesti noin 0,5-5 paino-% luonnollista tai synteettistä sakeutinta tai hyytelöimisainetta. Eräs sopiva sakeutin on synteettinen hektiiriitti, synteettinen kolloidinen magnesiummalkalimetallisilikaattikompleksista koostuva savi, jota myydään esimerkiksi Laporte Industries Limited:in markkinoimana tuotteena Laponite (esim. CP, SP 2002, D). Laponite D:n analyyssiarvot ovat seuraavat (likimääräisiä paino-%-arvoja): 58,00% SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% Li₂O ja hieman vettä ja hivenen metalleja. Sen todellinen ominaispaino on 2,53 ja sen bulkkitiheys (g/ml, kosteuden ollessa 8%) on 1,0.

Muita sopivia hyytelöimisaineita ovat irlanninsammal, traganthtikumi, tärkkelys, polyvinyylipyrrolidoni, hydroksietyylipropyyliiselluloosa, hydroksibutyylimetyyliiselluloosa, hydroksi-
 5 propyyliiselluloosa, hydroksietyyliiselluloosa (esim. Natrosol), natriumkarboksimetyyliiselluloosa, ksantaani ja kolloidinen silika, kuten hienojakoinen Syloid (esim. 244). Kuten aiemmin on mainittu synteettinen anioninen polyvinyylifosfonaatti voi myös toimia sakeutus-
 10 tai hyytelöimisaineena. Kolloidinen silika, kuten hienojakoinen Syloid (esim. 244) on myös sopiva sakeutin.

On selvää, että suuvalmisteita myydään tai muulla tavalla jaellaan tavalliseen tapaan, merkityissä, sopivissa pak-
 15 kauksissa. Täten siis suuvesipullo on merkitty tekstillä, josta ilmenee suuveden tai suuhuuhteen sisältö ja lisäksi tuotteen käyttöohje; ja hammastahna, voide tai geeli on yleensä tuubissa, joka on usein alumiinia, päällystettyä
 20 lyijyä tai muovia, tai muussa puristettavassa, pumpattavassa tai paineistetussa annostelijassa, johon on merkitty hammastahnan, -geelin tai -voiteen sisältö.

Tämän keksinnön seoksissa käytetään orgaanisia pinta-aktiivisia aineita suojaavan vaikutuksen lisäämiseksi, kiven
 25 muodostumista ehkäisevän aineen täydellisen ja perusteellisen hajoamisen aikaansaamiseksi suuontelossa ja antamaan seoksille houkuttelevampi ulkomuoto. Orgaaninen pinta-aktiivinen materiaali on luonteeltaan edullisesti anioninen, ioniton tai amfolyyttinen, ja sen pinta-aktiivisena aine-
 30 na toimii edullisesti puhdistava aine, jonka antaa seokselle puhdistavia ja vaahtoamisominaisuuksia. Esimerkkejä sopivista anionisista pinta-aktiivisista aineista ovat korkeampi-
 35 arvoiset rasvahappomonoglyseridimonosulfaattisuolat, kuten hydrattujen kookosöljyrasvahappojen monosulfatoitujen monoglyseridien natriumsuola, 1,2-dihydroksi-
 propaanisulfonaatin korkeampi-
 arvoisten rasvahappoestereiden korkeampi-
 arvoisten alkyylisulfoasetaatit ja alempi-
 arvoisten alifaattisten aminokarboksyylihappoyhdisteiden pääasiallisesti tyydyttyneet korkeampi-
 arvoiset alifaatti-

set asyyliamidit, kuten sellaiset, joissa on 12-16 hiili-
 atomia rasvahapossa, alkyyli- tai asyyli- radikaaleja, ja
 vastaavanlaiset. Esimerkkejä viimeksi mainituista amideis-
 ta ovat N-lauroyylusarkosiini, ja N-lauroyyli-, N-myris-
 5 toyyli- tai N-palmitoyylisarkosiinin natrium-, kalium- ja
 etanoliamiinisuolet, joiden tulee olla pääasiallisesti
 saippuattomia tai vastaavanlaisia korkeampi- arvoisia rasva-
 happomateriaaleja. Näiden sarkosinaattiyhdisteiden käyttö
 tämän keksinnön suuseoksissa on erityisen edullista, sillä
 10 nämä aineet antavat pidemmän ja selvemmän vaikutuksen ha-
 ppon muodostumisen estämisessä suuontelossa hiilihydraat-
 tien hajoamisen vuoksi, ja lisäksi ne vaikuttavat vähentä-
 västi hammasemalin liukoisuuteen happoliuoksissa. Esimerk-
 kejä vesiliukoisista ionittomista pinta-aktiivisista ai-
 15 neista ovat etyleenioksidin ja sen kanssa reaktiivisten,
 erilaisten vetyä sisältävien yhdisteiden, joissa on pitkiä
 hydrofobisia ketjuja (esim. noin 12-20 hiiliatomia sisäl-
 tävät alifaattiset ketjut, kondensaatiotuotteet ("et-
 oksameerit"), jotka sisältävät hydrofilisiä polyoksiety-
 20 leeniosia, kuten poly(etyleenioksidin) ja rasvahappojen,
 rasva-alkoholien, rasva-amidien, polyhydristen alkoholien
 (esim. sorbitaanimonostearaatti) ja polypropyleenioksidin
 (esim. Pluronic-materiaalien möhkälekopolymeeri) konden-
 saatiotuotteet.

Monenlaisia muita materiaaleja voi sisällyttää tämän kek-
 sinnön suuvalmisteisiin, kuten vaalennusaineita, säilöntä-
 aineita, silikoneja, klorofylliyhdisteitä, muita kiven
 muodostumista ehkäiseviä aineita, ja/tai ammoniakki-
 30 pitoisia aineita, kuten ureaa, diammoniumfosfaattia ja
 näiden seoksia. Nämä apuaineet, mikäli niitä käytetään,
 lisätään valmisteisiin sellaisina määrinä, etteivät ne
 heikennä valmisteiden haluttuja ominaisuuksia. Merkittäviä
 määriä sinkkiä, magnesiumia ja muita metallisuoloja ja -
 35 materiaaleja, jotka voivat muodostaa komplekseja keksinnön
 aktiivisten komponenttien kanssa, tulee välttää.

Sopivia maku- tai makeutusaineita voidaan myös käyttää.

Esimerkkejä sopivista makuaineista ovat makua antavat öljyt, esimerkiksi spearminttu-, piparminttu-, talvikki-, sassafras-, mausteneilikka-, salvia-, eukalyptus-, meirami-, kaneli-, sitruuna- ja appelsiiniöljy sekä metyyylisalisylaatti. Sopivia makeutusaineita ovat sakkaroosi, laktoosi, maltoosi, sorbitoli, ksylitoli, natriumsyklamaatti, perillartiini, APM (aspartyylifenyylialaniini, metyyylies-
 5 teri) sakkariini ja vastaavanlaiset. Maku- ja makeutusaineita käytetään valmisteessa yleensä yhteenlaskettuna noin
 10 0,1-5% tai enemmän.

Tämän keksinnön edullisessa suoritusmuodossa tämän keksinnön mukaista suuseosta, kuten suuvettä tai hammastahnaa, joka sisältää kuvatun mukaisen yhdistelmän polyfosfaattia ja estoainetta siten, että se estää kiven muodostumista hampaiden pinnoilla, levitetään edullisesti säännöllisesti hammasemalille, kuten esimerkiksi joka toinen tai kolmas päivä tai edullisesti 1-3 kertaa päivässä, pH arvon ollessa noin 4,5-9, yleensä noin 5,5-8, edullisesti
 15 noin 6-8, vähintään 2-8 viikon ajan tai enemmän, koko elinajan.
 20

Tämän keksinnön seoksia voidaan sisällyttää pastilleihin tai purukumiin tai muihin tuotteisiin esim. sekoittamalla lämpimään perusmassaan tai päällystämällä perusmassan ulkopinnalle, joka perusmassa voi olla esimerkiksi kautsulateksi, vinyliittihartsit jne., edullisesti yhdessä tavanomaisten pehmenysaineiden, sokerin tai muiden makeutusaineiden tai hiilihydraattien, kuten glukoosin, sorbitolin
 25 ja vastaavien kanssa.
 30

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan edelleen tämän keksinnön luonnetta, mutta näiden esimerkkien tarkoituksena ei ole rajata keksintöä. Kaikki seuraavassa käytetyt määrät ja suhteet perustuvat painoon ja lämpötilat ovat Celsius-asteita, mikäli muuta ei mainita.
 35

Esimerkki 1

Emäksisen fosfataasin esto PVPA:lla ja PVME:lla

Valmistettiin reaktioseos, joka sisälsi 0,05 yksikköä E. Coli emäksistä fosfataasia 0,5 ml:n kokonaistilavuudessa ja 100 mM Tris-HCl-puskuria, pH 8,0, jossa tetranatrium-pyrofosfaatin lopullinen väkevyys oli 0,5 mM. Reaktio suoritettiin 37°C:ssa pyrofosfaatin lisäämisen jälkeen ja reaktioaikoja vaihdellen. Polyvinyylifosfonaatin, mol.paino 10 000 (PVPA), tai polymeerisen polykarboksylaatin, polyvinyylimetyylieetteri/maleiininianhydriin, jota GAF Company myy nimellä Gantrez-97 (PVME/MA) ja jonka mol.painoksi on ilmoitettu noin 70 000 (höyrypaineosmometrialla; mutta jonka molekyylipainoksi on määritetty noin 1 090 000 geelipermeaatiokromatografialla), pH-arvo säädetään arvoon 8,0 ennen yhdisteen lisäämistä reaktioseokseen 0,5% vastaavan määrän verran. Reaktio lopetetaan lisäämällä 0,5 ml 20%:sta kylmää trikloorietikkaa (TCA). Vapautuneen ortofosfaatin määrä on esitetty taulukossa 1 ja se on laskettu seuraavasti:

Kutakin moolia hydrolysoitunutta pyrofosfaatti-ionia (PPi) kohden vapautuu kaksi moolia ortofosfaatteja seuraavan yhtälön mukaan:

Hydrolysoitunut PPi, painosta laskettuna (g) =

$$\frac{P_2O_7:n \text{ molekyylipaino}}{2 \times (PO_4:n \text{ molekyylipaino})} \times \text{muodostunut } PO_4 \text{ (g)}$$

Taulukko 1

Keskimäärin hydrolysoitunut pyrofosfaatti (ug/ml)

Reaktioaika (min)	Verranne ilman		
	estoainetta	+PVME/MA	+PVPA
4,0	20,53	7,94	4,62
8,0	27,04	7,92	5,28

Yllä olevat arvot osoittavat, että PVPA toimii emäksisen fosfataasin estoaineena suuremmissa määrin kuin PVME/MA.

Esimerkki 2

Kiven muodostumista ehkäisevä vaikutus in vivo

Vettä ja mainittuja liuoksia testataan rotilla kivenmuodostumiskokeessa, jonka tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

Keskimääräinen kivipinta

Käsittely	Vakavuusaste +/- standardipoikkeama	% muutos
1	0,00 ± 0,00	0,00
2	0,00 ± 0,00	0,00
3	0,00 ± 0,00	0,00
4	0,00 ± 0,00	0,00
5	0,00 ± 0,00	0,00
6	0,00 ± 0,00	0,00
7	0,00 ± 0,00	0,00
8	0,00 ± 0,00	0,00
9	0,00 ± 0,00	0,00
10	0,00 ± 0,00	0,00
11	0,00 ± 0,00	0,00
12	0,00 ± 0,00	0,00
13	0,00 ± 0,00	0,00
14	0,00 ± 0,00	0,00
15	0,00 ± 0,00	0,00
16	0,00 ± 0,00	0,00
17	0,00 ± 0,00	0,00
18	0,00 ± 0,00	0,00
19	0,00 ± 0,00	0,00
20	0,00 ± 0,00	0,00
21	0,00 ± 0,00	0,00
22	0,00 ± 0,00	0,00
23	0,00 ± 0,00	0,00
24	0,00 ± 0,00	0,00
25	0,00 ± 0,00	0,00
26	0,00 ± 0,00	0,00
27	0,00 ± 0,00	0,00
28	0,00 ± 0,00	0,00
29	0,00 ± 0,00	0,00
30	0,00 ± 0,00	0,00
31	0,00 ± 0,00	0,00
32	0,00 ± 0,00	0,00
33	0,00 ± 0,00	0,00
34	0,00 ± 0,00	0,00
35	0,00 ± 0,00	0,00
36	0,00 ± 0,00	0,00
37	0,00 ± 0,00	0,00
38	0,00 ± 0,00	0,00
39	0,00 ± 0,00	0,00
40	0,00 ± 0,00	0,00
41	0,00 ± 0,00	0,00
42	0,00 ± 0,00	0,00
43	0,00 ± 0,00	0,00
44	0,00 ± 0,00	0,00
45	0,00 ± 0,00	0,00
46	0,00 ± 0,00	0,00
47	0,00 ± 0,00	0,00
48	0,00 ± 0,00	0,00
49	0,00 ± 0,00	0,00
50	0,00 ± 0,00	0,00
51	0,00 ± 0,00	0,00
52	0,00 ± 0,00	0,00
53	0,00 ± 0,00	0,00
54	0,00 ± 0,00	0,00
55	0,00 ± 0,00	0,00
56	0,00 ± 0,00	0,00
57	0,00 ± 0,00	0,00
58	0,00 ± 0,00	0,00
59	0,00 ± 0,00	0,00
60	0,00 ± 0,00	0,00
61	0,00 ± 0,00	0,00
62	0,00 ± 0,00	0,00
63	0,00 ± 0,00	0,00
64	0,00 ± 0,00	0,00
65	0,00 ± 0,00	0,00
66	0,00 ± 0,00	0,00
67	0,00 ± 0,00	0,00
68	0,00 ± 0,00	0,00
69	0,00 ± 0,00	0,00
70	0,00 ± 0,00	0,00
71	0,00 ± 0,00	0,00
72	0,00 ± 0,00	0,00
73	0,00 ± 0,00	0,00
74	0,00 ± 0,00	0,00
75	0,00 ± 0,00	0,00
76	0,00 ± 0,00	0,00
77	0,00 ± 0,00	0,00
78	0,00 ± 0,00	0,00
79	0,00 ± 0,00	0,00
80	0,00 ± 0,00	0,00
81	0,00 ± 0,00	0,00
82	0,00 ± 0,00	0,00
83	0,00 ± 0,00	0,00
84	0,00 ± 0,00	0,00
85	0,00 ± 0,00	0,00
86	0,00 ± 0,00	0,00
87	0,00 ± 0,00	0,00
88	0,00 ± 0,00	0,00
89	0,00 ± 0,00	0,00
90	0,00 ± 0,00	0,00
91	0,00 ± 0,00	0,00
92	0,00 ± 0,00	0,00
93	0,00 ± 0,00	0,00
94	0,00 ± 0,00	0,00
95	0,00 ± 0,00	0,00
96	0,00 ± 0,00	0,00
97	0,00 ± 0,00	0,00
98	0,00 ± 0,00	0,00
99	0,00 ± 0,00	0,0

A. Vettä $61,8 \pm 10,4$

В. 6,2% $K_4P_2O_7$,

1% PVPA

+ 0,24% NaF 27,8 ± 8,6

-55%

On selvää että käsittely B estää erittäin tehokkaasti ki-
ven muodostumista in vivo.

Kivenmuodostumiskoe rotilla suoritettiin seuraavasti:

Käytettiin kaksikymmentäyksi päivää vanhoja urospuolisia, vasta vieroitettuja Sprague-Dawley -rottia, jotka jaettiin umpimähkään 12 rotasta koostuviin ryhmiin. Eläimiä ruokittiin kiven muodostumista edistävällä ravinnolla (RC-16) ja deionisoidulla vedellä, mielinmäärin, koko kokeen ajan. Ennen kokeen aloittamista eläimet rokotettiin liuoksella, joka sisälsi S. mutans:ia (6715) ja A. viscosus:ta (OMZ-105-NYL), plakin ja kiven muodostumisen stimuloimiseksi. Rottia käsiteltiin kerran päivässä (viikonloppuja lukuunottamatta) 0,2 ml:lla liuosta automaattista pipettiä käyttäen.

Koe suoritettiin sokkona; käsittelyt olivat koodattuja, eikä kokeeseen osallistunut henkilökunta ollut tietoinen koodeista. Rotat uhrattiin 21 päivän käsittelyn jälkeen ja leuat valmisteltiin rutiinimenetelmillä (SPI TOX 626) tehtäviä mittauksia varten. Rotat punnittiin alussa ja uhruksen yhteydessä. Kiven muodostumista kunkin rotan sekä

ylä- että alaleuassa arvioitiin Brinerin ja Francisin menetelmän mukaan, joka menetelmä on raportoitu julkaisussa "Calcified Tissue Research", Vol. 11, sivut 10-22, 1973, ja jossa kuvataan kivipinnan vakavuusastetta (CSSI). Tulosten tilastollinen analyysi suoritettiin ANOVA- ja Student-Newman-Keuls -testeillä.

Esimerkki 3

Valmistettiin seuraavanlaisia hammastahnoja:

	A	B	C	D	
	Vesi (deionisoitu)	42,42	27,46	26,14	20,12
5	Glyseriini	25,00	10,00	10,00	25,00
	Sorbitoli (70%)	-	25,00	25,00	-
	Polyetyleeni- glykoli 600	-	3,00	3,00	-
10	Tetranatrium- pyrofosfaatti	2,0	1,50	-	-
	Tetrakalium- pyrofosfaatti	-	4,50	-	-
	Natriumtripoly- fosfaatti	-	-	6,00	-
15	Natriumheksa- metafosfaatti	-	-	-	6,00
	Ksantaani	1,00	-	-	1,00
	Natriumkarboksi- etyyliselluloosa	-	1,20	1,20	-
20	Silikapitoinen sakeutin (Syloid 244)	3,00	-	-	3,00
	PVPA	0,50	0,50	1,00	0,50
	Natriummono- fluorofosfaatti	0,76	-	0,76	0,76
25	Natriumfluoridi	-	0,24	-	-
	Silikaa sis. yhdist. alumiini (Zeo 49B)	21,50	-	-	-
	Kolloidinen silika (Zeodent 113)	-	23,00	23,00	-
30	Kalsiumpyrofosfaatti	-	-	-	40,00
	Natriumbensoaatti	0,50	0,50	0,50	0,50
	Titaanidioksidi	0,50	0,30	0,30	0,30
	Natriumsakkariini	0,30	0,30	0,30	0,30
	Makuaine	1,00	1,00	1,00	1,00
35	Natriumlauryyli- sulfaatti	1,20	1,20	1,20	1,20
	Natriumhydroksidi (50%)	0,32	0,30	0,60	0,32

Esimerkki 4

Valmistettiin seuraavanlaisia suuvesiä:

		A	B
	Etyylialkoholi	10,00	10,00
5	Glyseriini	10,00	10,00
	Natriumsakkariini	0,03	0,03
	Möhkälekopolymeeri Pluronic F 108	2,00	2,00
	Tetranatriumpyrofosfaatti	2,00	1,00
	Tetrakaliumpyrofosfaatti	-	1,00
10	Dinatriumpyrofosfaatti	-	0,10
	PVPA	0,05	0,05
	Natriummonofluorofosfaatti	0,15	0,15
	Makuaine	0,40	0,40
	Vesi	100:an asti	100:aan asti

15

Esimerkki 5

Pastilleja:

	Sokeri	78-98
	Maissisiirappi	1-20
20	Makua antava öljy	0,1-1,0
	Tabletin voiteluaine	0,1-5
	Polyfosfaatti	0,1-5
	PVPA	0,05-3
	NaF	0,01-0,05
25	Vesi	0,01-0,2

Esimerkki 6

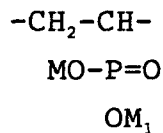
Purukumi:

	Perusmassa	10-50
30	Sideaine	3-10
	Täyteaine	5-80
	(sorbitoli, mannitoli tai niiden yhdistelmä)	
	Keinotekoinen makeutusaine	0,1-5
	Polyfosfaatti	0,1-5
35	PVPA	0,1-1,0
	NaF	0,01-0,05
	Makuaine	0,1-5

Keksintöä on kuvattu tiettyjen edullisten suoritusmuotojen avulla, ja alan tunteville on selvää, että näiden muunnoksia ja variaatioita voidaan myös käyttää poikkeamatta tämän keksinnön ulottuvuudesta ja oheisten patenttivaatimusten puitteista.

Patenttivaatimukset

1. Suuseos, t u n n e t t u siitä, että se estää kiven muodostumiseen normaalisti liittyvän amorfisen kalsiumfosfaatin muuttumista HAP-kiderakenteeksi ja että se sisältää, suussa käytettäväksi hyväksyttävässä väliaineessa, tehokkaasti kiven muodostumista ehkäisevän määrän ainakin yhtä lineaarista molekyylisesti dehydratoitua polyfosfaattisuolaa olennaisena kiven muodostumista ehkäisevänä aineena, tehokkaasti mainitun aineen syljessä tapahtuvaa entsyymaattista hydrolyysiä estävän määrän korkeintaan noin 4% synteettistä anionista polyvinyylifosfonaattia, jossa on toistuvia ryhmiä



ja jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 1 000 tai enemmän, ja jossa M ja M₁ ovat vety, alkalimetalli tai ammonium, ja jossa M ja M₁ ovat saman- tai erilaisia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 0,05-4 paino-% mainittua polyvinyylifosfaattia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainitun polyvinyylifosfonaatin molekyylipaino on noin 1 000 - 1 000 000.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainitun polyvinyylifosfonaatin molekyylipaino on noin 6 000 - 100 000.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 0,05-3 paino-% mainittua polyvinyylifosfonaattia.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 0,1-2 paino-% mainittua polyvinyylifosfonaattia.

7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 0,1-7 paino-% mainittua polyfosfaattisuolaa.

5 8. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu polyfosfaattisuola valitaan ryhmästä, johon kuuluvat heksametafosfaatit, tripolyfosfaatit, pyrofosfaatit ja näiden seokset.

10 9. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu polyfosfaattisuola valitaan ryhmästä, johon kuuluvat tetranatriumpyrofosfaatti, tetrakaliumpyrofosfaatti ja näiden seokset.

15 10. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 4,3-7 paino-% mainittua polyfosfaattisuolaa, joka on tetrakaliumpyrofosfaatin ja tetranatriumpyrofosfaatin seos, jossa tetrakaliumfosfaatin määrä on hallitseva tetranatriumpyrofosfaatin määrään nähden.

20

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu polyfosfaattisuola on tetranatriumpyrofosfaatti ja sen määrä on noin 0,1-2 paino-%.

25 12. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu polyfosfaattisuola on tripolyfosfaatti.

30 13. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu polyfosfaattisuola on heksametafosfaatti.

35 14. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu väliaine sisältää noin 10-90 paino-% nestemäistä väliainetta, joka sisältää vettä ja kostuttavaa ainetta ja noin 0,1-10 paino-% hyytelöimisainetta, ja noin 10-75 paino-% hampaisiin käytettäväksi

hyväksyttävää, veteen liukenematonta kiillotusainetta; ja että mainittu suuseos on hammastahna.

5 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu kiillotusaine on silikapitoinen kiillotusaine.

10 16. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että väliaine sisältää noin 70-99,9 paino-% vesi-alkoholi-seosta, jossa veden ja alkoholin painosuhte on välillä noin 1:1 ja noin 20:1, ja että mainittu suuseos on suuvesi.

15 17. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää fluoridi-ionilähteen, jonka määrä on riittävä antamaan myrkyttömän määrän noin 25-2 000 ppm fluoridi-ioneja, ja joka toimii kariesensvasta-
20 taisena aineena ja estää lisäksi mainitun kiven muodostumista ehkäisevän aineen entsyymaattista hydrolyysiä.

25 18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu fluoridi-ionilähde valitaan ryhmästä, johon kuuluvat alkalimetallifluoridi ja alkali-metallimonofluorofosfaatti.

30 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen suuseos, t u n n e t t u siitä, että mainittu fluoridi-ionilähde on natriumfluoridi.

20 20. Menetelmä hammaskiven muodostumisen ehkäisemiseksi, t u n n e t t u siitä, että hampaille levitetään kiven muodostumista ehkäisevä määrä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaista suuseosta, jonka pH on noin 4,5-9.

35 21. Menetelmä hammaskiven muodostumisen ehkäisemiseksi, t u n n e t t u siitä, että hampaille levitetään kiven muodostumista ehkäisevä määrä patenttivaatimuksen 17 mukaista suuseosta, jonka pH on noin 4,5-9.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
916053	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:	
☐ jatkuu kääntöpuolella	
Muu aineisto	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	EP-A-321233 A61K7/16	
A	GB-A-2227660 -11-	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
	Mina Kallanen	