(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 962588 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 962588

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^6)
A61K 7/16
A61K 7/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.12.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.06.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.08.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **19.12.1994 PCT/US1994/014662**

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

22.12.1993 US 171798

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SmithKline Beecham Corporation,** Corporate Intellectual Property, UW 2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Gallopo, Andrew Robert,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Ibrahim, Nadir Iskanda,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Mazzanobile, Salvatore,** 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
Hampaiden kiillotusaineita
Tandpoleringsämnen

Hampaidenvalkaisuvalmisteita – Tandblekningspreparat

Keksinnön suoja-ala

Tämä keksintö koskee systeemiä aitojen hampaiden ja hammasproteesien valkaisemiseksi. Valkaisu saadaan aikaan käyttämällä 5 - 25 painoprosenttia jonkin alkalimetallin tripolyfosfaattia jossakin hammaskäyttöön hyväksyttävässä kantoaineessa, mikäli sitä käytetään yksinään. Polyfosfaatti voidaan yhdistää johonkin yhdisteeseen, joka sisältää aktiivista happea ja/tai jotakin entsymaattista hydrolyyttistä ainetta; polyfosfaattia voi olla läsnä 1 - 25 painoprosenttia, kun se on yhdistetty yhteen näistä aineista tai molempiin. Tässä keksinnössä voidaan käyttää mitä tahansa suukäyttöön hyväksyttävää tai hammasproteeseihin sopivaa valmistemuotoa.

Keksinnön ala

Useat tekijät ovat myötävaikuttamassa hammaskiilteen värjäytymiseen, mutta kolmen tärkeimmän tekijän uskotaan olevan: i) plakin ja viinikivimatriisien muodostuminen hampaiden pinnalle, johon sitten tarttuu likaa, ii) tiettyjen lääkeaineiden nauttiminen hampaiden muodostumisen aikana ja iii) värjäytyminen, joka johtuu suuontelon haavautumisesta, minkä seurauksena veren hajoamistuotteita vuotaa hampaiden mineraloitumisalueelle hammaskiilteen muodostumisen aikana. Tämä keksintö koskee ensisijaisesti ensiksi mainittua tekijää eli hampaiden värjäytymistä, toisin sanoen luonnollista hampaiden pintaan kerääntyvää likaa.

Käsikaupassa olevia hampaidenvalkaisuvalmisteita on kehitetty vastauksena monien kosmeettiseen toiveeseen palauttaa pintaan tarttuneiden aineiden värjäämän hammaskiilteen kiilto; termiä vaalentaminen voidaan myös käyttää näiden tuotteiden mainostuksen ja myynnin yhteydessä. Vaikka kaikki hammastahnat ja suuvedet sisältävät jonkin verran puhdistus- ja kiillotusaineita, jotkin kiilteeseen tarttuneet kerrostumat saattavat olla vaikeasti poistettavissa kokonaan näillä aineilla tavallisissa käyttöolosuhteissa. Näitä valmisteita ei ehkä ole formuloitu käyttämällä ainemäärää tai -tyyppiä, joka vaaditaan koko sen tahra- ja värjäytymismäärän poistamiseksi, joka muodostuu hampaiden altistuessa liiallisesti värjääville aineille. Esimerkiksi tupakoiville kehittyy usein kiilteen värjäytymistä, koska sisäänhengitetyn savukkeen savun sisältämät terva-aineet ja hiukkaset kerääntyvät hampaiden pintaan. Lisäksi useat elintarvikkeet voivat tahrata tai värjätä hampaita, teen ollessa eräs esimerkkijuoma, jonka sisältämät tanniinit kerrostuvat hammaskiilteen pinnalle. Eräät lääkeaineet saattavat aiheuttaa likaantumista tai värjäytymistä tarttumalla hammaskiilteen

pintaan, vaikka tämä ei olekaan tavallinen yleissyy tämäntyyppiseen tahrautumiseen.

Nykyisin käytetään yleisesti kolmea lähestymistapaa hammaskiilteen valkaisemiseksi. Ne perustuvat hankausaineiden käyttöön, hapetusaineiden käyttöön tai jonkin hydrolysoivan kokonaisuuden, esimerkiksi entsyymiperustaisten tuotteiden, käyttöön tahraavan aineksen hajottamiseksi.

Yksi lähestymistapa on pohjimmiltaan lian fysikaalinen raaputtaminen irtoamisen aikaansaamiseksi. Tässä lähestymistavassa käytetään karkeampia hankausaineita, joita voidaan nimittää myös kiillotusaineiksi, kuin mitä hammastahnavalmisteissa tavallisesti käytetään. Suurin osa, jollei kaikki, näistä valmisteista on hammastahnoja, geelejä tai hammasjauheita, koska ne vaativat tiivistä kosketusta hampaiden kanssa. Ja onnistuneeseen lianpoistoon tarvitaan lisäksi harjausta tai vastaavanlaista raaputusta tai kiillottamista. Esimerkkejä sellaisista tuotteista ovat Smokers Topol, jota valmistaa Topol-Dep Corporation ja jota markkinoidaan tupakoitsijoille ja teen juojille keinona poistaa tupakoinnin ja teen tai vastaavien juomien nauttimisen aiheuttamaa tahraantumista.

Hapetusaineet edustavat laajimmalle levinnyttä ja yleisimmin käytettyä ainetta suunhoitovalmisteissa, joita markkinoidaan Yhdysvalloissa hammaskiilteen valkaisuaineina. Kaikki nämä tuotteet ovat tahnoja tai geelejä. Näissä tuotteissa esiintyy useimmiten ureaperoksidia, vetyperoksidia tai kalsiumperoksidia. Tällä hetkellä yli kolmeakymmentä sellaista tuotetta markkinoidaan Yhdysvalloissa käsikauppatavarana. Hapetusaineet vaikuttavat nähtävästi vapauttamalla jonkin radikaalin, joka hajottaa plakki/likakompleksin tuotteeksi, joka voidaan huuhtoa pois tai poistaa jollakin hankausaineella. Tällaiset käsittelyt vaativat koko lailla aikaa hyvään tulokseen pääsemiseksi; puolestatoista kahdeksaan vuorokauteen tai 2 - 3 kuukautta riippuen peroksidilähteestä ja sen pitoisuudesta.

Katalyyttiset systeemit ovat hiljattain palanneet suosioon ja niitä on pakattu ja markkinoitu vähittäiskaupan kautta rinnan muiden suunhoitotuotteiden kanssa. Ensisijaisena katalyyttinä käytetään proteolyyttisiä entsyymejä, erityisesti papaiinia. Ainakin yksi valmistaja on käyttänyt myös jotakin toista aktiivista ainetta, kuten sitruunahapposuolaa. Nämä tuotteet ovat tahnan tai geelin muodossa. Niiden väitetään valkaisevan hampaita poistamalla plakkia, johon lika on tarttunut.

Tämä keksintö tuo käyttöön ainutlaatuisen vaihtoehdon. Siinä käytetään jonkin alkalimetallin tripolyfosfaattisuolaa, valinnaisesti jonkin peroksidin ja/tai jonkin hydro-

lyyttisen aineen kanssa, lian irrottamiseksi ja hammaskiilteen valkaisemiseksi.

Yhteenveto keksinnöstä

Tämä keksintö koskee koostumusta, joka on tarkoitettu vähentämään tai poistamaan pintaan kerrostunutta likaa audoista hampaista tai hammasproteeseista ja joka käsittää hammaskäyttöön hyväksyttävän valmisteen, joka sisältää noin 5 - 25 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia.

Erään toisen aspektinsa mukaan tämä keksintö koskee koostumusta, joka on tarkoitettu vähentämään tai poistamaan pintaan kerrostunutta likaa aidoista hampaista tai hammasproteeseista ja joka käsittää hammaskäyttöön hyväksyttävän valmisteen, joka sisältää noin 1 - 25 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia, tehokkaan määrän jotakin aktiivisen hapen lähdettä ja/tai tehokkaan määrän jotakin entsymaattista hydrolyyttistä ainetta.

Lisäksi tämä keksintö koskee menetelmää pintaan kerrostuneen lian vähentämiseksi tai poistamiseksi aidoista hampaista tai hammasproteeseista, jossa menetelmässä hampaat tai hammasproteesit, joiden pinnalla on tahroja, saatetaan kosketukseen hammaskäyttöön hyväksyttävän koostumuksen kanssa, joka sisältää vähintään noin 5 - 15 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia.

Vielä erään toisen toteutusmuotonsa mukaan tämä keksintö koskee menetelmää pintaan kerrostuneen lian vähentämiseksi tai poistamiseksi hampaista tai hammasproteeseista, jossa menetelmässä mainitut hampaat tai hammasproteesit, joiden pinnalla on tahroja, saatetaan kosketukseen hammaskäyttöön hyväksyttävän koostumuksen kanssa, joka sisältää vähintään noin 1 - 25 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia ja tehokkaan määrän jotakin aktiivisen hapen lähdettä ja/tai tehokkaan määrän jotakin entsymaattista hydrolyyttistä ainetta.

Keksinnön yksityiskohtaiset toteutusmuodot

Tämän keksinnön painopisteenä on lian, joka on tarttunut hampaiden tai hammasproteesien pintaan tai kiinnittynyt hampaiden tai hammasproteesien pinnalla oleviin aineisiin, poistaminen. Tämän keksinnön avulla voidaan hoitaa aitoja hampaita tai hammasproteeseja, esimerkiksi tekohampaita. Tätä keksintöä voidaan käyttää myös estämään pintaan tarttuneen lian kasaantumista. Perusolemukseltaan kysymyksessä on pienten vastakerrostuneiden aineiden, olivatpa ne sitten likaa itseään tai matriiseja, joihin värjäävät ainekset voivat tarttua, pienten määrien poistaminen ajoittain.

Kerrostumien ehkäiseminen sinänsä ei ehkä ole tässä mukana, mutta sitä ei ole myöskään suljettu pois. Toisin sanoen hampaiden hoitaminen näillä valmisteilla saattaa jollakin tavalla estää lian tarttumista tai lian kiinnittymistä. Onko toinen näistä ilmiöistä tai molemmat tapahtumassa ei ole niin tärkeää kuin se, että käyttämällä säännöllisesti näitä valmisteita voidaan päästä tilaan, jossa käyttäjä ei voi havaita hampaidensa olevan tahraiset. Ja säännöllinen käyttö voi ehkäistä kysymyksessä olevan tilanteen uudelleen esiintymisen.

Termiä lika tai tahraantuminen käytetään vaihtoehtoisena värjäytymisen kanssa ja se tarkoittaa yleensä, että hammaskiilteen (tai proteesin) pinta on saanut ei-toivottavan tai epäluonnollisen värin, joka eroaa alla olevan kiilteen väristä. Nämä sanat ovat tarkoitetut merkitsemään samaa kuin mitä ne merkitsevät, kun niitä käytetään nykyisin suun- ja hampaidenhoidon alalla.

Nämä valmisteet ja tässä selitetyt menetelmät ovat suunnatut ihmisten käyttöön, mutta näitä valmisteita voidaan käyttää yhtä hyvin muihinkin lajeihin, esimerkiksi lemmikkieläinten hoitotuotteissa.

Tämän keksinnön tärkein aktiivinen komponentti on jokin vesiliukoinen alkalimetallitripolyfosfaatti. Tämän suolan natriummuoto on edullisin, vaikka edullisena toteutusmuotona voitaisiin yhtä hyvin käyttää kaliumsuolaa tai natrium- ja kaliumsekasuolaa. Kaikkia fyysikaalisia muotoja, esimerkiksi hydraatti- tai dehydratoitua muotoa, voidaan käyttää.

Tripolyfosfaattisuolan määrä on noin 5 - 15 paino-% valmisteesta, kun sitä käytetään yksinään kiinteässä valmisteessa, toisin sanoen kun kumpaakaan kahdesta muusta vaikuttavasta aineesta ei ole läsnä määritellyissä rajoissa. Kiinteitä valmisteita ovat tahna, geeli, jauhe ja vastaavat. Edullinen määrä mainittua suolaa, jälleen käytettynä yksinään kiinteässä valmisteessa, on noin 10 % (paino/paino).

Nestemäisissä valmisteissa, esimerkiksi suuvesissä tai suuhuuhteissa, tripolyfosfaattia voidaan käyttää 0,1 - 15 %:n (paino/paino) määrinä. Vielä edullisempi käyttömäärä on 1 - noin 10 % (paino/tilavuus) suuvedessä tai -huuhteessa.

Kun kiinteään valmisteeseen tai nestemäiseen valmisteeseen, kuten suuveteen, lisätään tripolyfosfaatin kanssa jotakin peroksiyhdistettä tai jotakin hydrolyyttistä entsyymiä, fosfaattia voidaan käyttää 1 - 25 %:n (paino/paino) määrinä kiinteissä valmisteissa ja noin 0,1 - 15 %:n (paino/tilavuus) määrinä nestemäisissä valmisteissa.

Edullinen määrä fosfaattia monikomponenttisissa kiinteissä valmisteissa on 5 - 10 % (paino/paino), edullisimmin noin 10 %.

Aktiivisen hapen lähde tarkoittaa ainetta, joka sisältää O-O-sidoksen, joka voi hajota, jolloin muodostuu aktiivinen happilaji (lajeja). Peroksidit ja vetyperoksidit ovat suositeltavimpia käytettäviksi tässä keksinnössä. Esimerkkejä edullisista peroksideista ovat epäorgaaniset peroksidit, kuten vetyperoksidi, alkalimetalliperkarbonaatit, kuten natrium-, kalium- ja kalsiumperkarbonaatti; natrium-, kalsium-, strontium-, barium-, sinkki- tai magnesiumperoksidi ja perboraatit. Myös epäorgaanisia yhdisteitä, jotka sisältävät kiteytymisvetyproksidia, kuten $2Na_2CO_3 \cdot 3H_2O_2$:ta ja $Na_4P_2O_7 \bullet nH_2O_2$:ta, voidaan käyttää. Lisäksi tässä voidaan käyttää useita orgaanisia peroksideja. Esimerkiksi sellaisia peroksiyhdisteitä kuten peretikkahappoa, bentsoyyliperoksidia, magnesiummonoperftalaattia, *m*-perklooribentsoehappoa ja kumyylihydroperoksidia voidaan käyttää tässä keksinnössä. Tämä on edustava luettelo eikä sitä ole tarkoitettu rajoittamaan millään tavalla tämän keksinnön toteuttamista kysymyksen ollessa aktiivisesta happiyhdisteestä.

Näiden aktiivisten happiyhdisteiden (AHY:t) pitoisuus eli tehokas määrä vaihtelee noin 0,01 %:sta 20 %:iin koostumuksen lopullisessa muodossa mitattuna juuri ennen kuin se joutuu kosketukseen hampaiden tai hammasproteesin kanssa. Nämä prosenttimäärät voidaan laskea painon perusteella, kun AHY on jokin kiinteä aine ja hammastahna on kiinteä aine. Jos AHY on nestemäinen ja hammastahna on kiinteä, prosenttimäärät perustuvat paino/paino-laskentaan. Samoin kun AHY on kiinteä aine ja se lisätään nestemäiseen aineeseen, s.o. suuveteen, prosenttimäärät perustuvat paino/tilavuus-laskentaan. Jos AHY ja valmis tuote ovat molemmat nestemäisiä, prosenttimäärä perustuu tilavuus/tilavuus-laskentaan. Mukavuuden vuoksi AHY:tä koskevan prosenttimäärän maininnan tässä tulisi ymmärtää sisältävän kaikki nämä neljä tapausta; ammatinharjoittajan tehtäväksi jää valita sopiva laskutapa sen perusteella, minkälaista valmistetta hän on formuloimassa.

Näihin valmisteisiin voidaan lisätä entsyymejä, jotka hajottavat proteiineja, lipidejä tai sokereita. Tässä sanontaa "entsymaattinen hydrolyyttinen aine" käytetään lyhennyksenä viittaamaan näihin entsyymityyppeihin. Nämä entsyymit tunnetaan hyvin entsymologian alalla. Niitä nimitetään tavallisesti proteaaseiksi, lipaaseiksi ja amylaaseiksi, vastaavassa järjestyksessä. Näiden entsyymien aktiivisuudesta ja niiden fysikaalisista ja biologisista ominaisuuksista on kirjoitettu lukemattomia julkaisuja ja katsauksia. Katso esimerkiksi "Advances in Enzymology and Related Subjects", John Wiley & Sons, Inc., kaikki painokset, ja "Methods in Enzymology", Academic Press,

New York, kaikki painokset.

Hydrolyyttinen aine voi käsittää yhden entsyymin tai tietyntyyppisen entsyymiseoksen tai vielä kahden tai kolmen entsyymityypin seoksen. Edullista on käyttää jotakin proteaasia yksinään yhdistettynä muuhun aktiiviseen aineeseen (aineisiin). Ja kaikkein edullisinta on käyttää ainoastaan yhtä proteaasia. Proteaasiin voitaisiin kuitenkin yhdistää jokin amylaasi tai lipaasi tai niitä molempia voitaisiin lisätä proteaasiin, jolloin saataisiin keino proteiinien, rasvojen ja sokereiden hajottamiseksi entsymaattisesti.

Kaikkia hydrolyyttisiä aineita voidaan yhdistää tripolyfosfaattiin ilman että ne vaikuttaisivat häiritsevästi näiden aineiden aktiivisuuteen tai fosfaatin itsensä aktiivisuuteen. Tietyt formulointiparametrit, kuten pH, saattavat vaikuttaa johonkin tiettyyn entsyymiin. pH:n tiedetään vaikuttavan entsyymiaktiivisuuteen. Jotkin entsyymit ovat esimerkiksi aktiivisempia pH:ssa, joka on alle 7, jotkin ovat aktiivisimpia neutraalissa pH:ssa ja toiset ovat aktiivisimpia pH:ssa, joka on korkeampi kuin 7. Kun formulaatioon käytetään jotakin määrättyä entsyymiä, on otettava huomioon pH, jossa kysymyksessä oleva entsyymi on aktiivisin. Ja lisäksi tuotteen käytönaikainen pH saattaa vaikuttaa entsyymin valintaan. Eräät alkalimetallitripolyfosfaatit, joita tässä keksinnössä voidaan käyttää, ovat stabiilimpia emäksisessä pH:ssa. Niinpä onkin edullista käyttää entsyymiä, joka säilyttää aktiivisuutensa, kun se altistuu emäksiselle pH:lle, tai suojata entsyymi jollakin tavoin, kuten kapseloimalla se tai sijoittamalla se erilliseen säiliöön yhdistettäväksi fosfaatin kanssa käyttöhetkellä.

Tietyt entsyymit, jotka vaativat toimiakseen raskasmetalli-ionin, eivät ehkä ole erityisen käyttökelpoisia tässä keksinnössä tripolyfosfaatin läsnäolon vuoksi. Mutta valmiste on mahdollista varustaa tällä ionilla käyttäen sitä pitoisuuksina, jotka ovat sopivia säilyttämään entsyymin aktiivisuuden vaikuttamatta häiritsevästi tripolyfosfaatin vaikutukseen värjäytymiin.

Eräässä toisessa toteutusmuodossa tiettyjä entsyymejä voidaan yhdistää aktiiviseen happikomponenttiin, jolloin saadaan hammastahna, jossa on kolme vaikuttavaa ainetta. Sellaiset hapetusaineet kuten peroksidit hajottavat entsyymejä, inaktivoivat ne, melko nopeasti. On kuitenkin havaittu, että eräiden entsyymien hajoamisnopeus ei ole niin suuri, että ne menettäisivät välittömästi, esimerkiksi alle minuutissa, hydrolyyttisen tehokkuutensa. Ja on havaittu, että tämä jäännösaktiivisuus on riittävä aikaansaamaan proteiinin ja muiden värjäytymien hydrolysoitumisen viiden - kymmenen minuutin kuluessa. Koska tämän keksinnön mukaiset menetelmät tavallisesti

suoritetaan yhdessä - kymmenessä minuutissa, keksintö koskee myös kolmiosaista valmistetta, jossa yhdistyvät tripolyfosfaatti, jokin aktiivisen hapen lähde ja jokin hydrolyyttinen aine, joka säilyttää käyttökelpoisen aktiivisuuden näissä aikarajoissa. Näitä suhteellisen stabiileja entsyymejä nimitetään tässä peroksidiaktiivisiksi entsyymeiksi.

Peroksidiaktiivinen entsyymi on mikä tahansa entsyymi, jolla on mitattavissa oleva aktiivisuus 3-prosenttisen (paino/tilavuus) vetyperoksidin vesiliuoksessa standardin mukaisessa lämpötilassa ja paineessa määritettynä sellaisilla kolorimetrisilla analyyseillä kuten Azocoll-menetelmällä, Tomarelli, R.M. et al., J. Lab. Clin. Med., 34, 428 (1949) tai dimetyylikaseiinimenetelmällä proteolyyttisen aktiivisuuden määrittämiseksi, kuten Yaun Lin et al. ovat kuvanneet julkaisussa J. Biol. Chem., 244:(4) 789-793, (1969).

Tällaisia stabiileja entsyymejä voidaan johtaa mistä tahansa kasvi- tai eläinlähteestä, mikrobi- ja nisäkäslähteet mukaanluettuina. Ne voivat olla neutraaleja, happamia tai emäksisiä entsyymejä. Proteolyyttisellä entsyymillä voi olla kyky osaksi tai kokonaan hydrolysoida peptidiamidisidoksia. Sellaisilla entsyymeillä voi myös olla jonkin verran luontaista lipolyyttistä ja/tai amylolyyttistä aktiivisuutta liittyneenä proteolyyttiseen aktiivisuuteen. Edullisia proteolyyttisiä entsyymejä ovat sellaiset, joissa ei olennaisesti ole sulfhydryyliryhmiä tai disulfidisidoksia, jotka läsnäollessaan saattavat reagoida aktiivisen hapen kanssa heikentäen vielä aktiivisen hapen aktiivisuutta sen lisäksi, mikä seuraa entsyymin sopimattomaan aikaan tapahtuvasta inaktivoitumisesta. Metalloproteaaseja, sellaisia entsyymejä, jotka sisältävät kahdenarvoisen metallin ionin, kuten kalsiumin, magnesiumin tai sinkin proteiiniin sitoutuneena, voidaan myös käyttää, edellä mainitulla edellytyksellä, että fosfaatti ei vaikuta sellaisten entsyymien aktiivisuuteen. Erään edullisemman peroksidistabiilien proteolyyttisten entsyymien ryhmän muodostavat seriiniproteaasit, erityisesti sellaiset, jotka on johdettu *Bacillus*- ja *Streptomyces*-bakteereista ja *Aspergillus*-homeista. Tästä ryhmästä edullisimpia entsyymejä ovat *Bacilluksista* johdetut emäksiset proteaasit, joita yleisesti ottaen kutsutaan subtilisiinientsyymeiksi. Viittaamme artikkeliin Deayl, L., Moser, P.W. ja Wildi, B.S., "Proteases of the Genus Bacillus. II alkaline Proteases", Biotechnology and Bioengineering, Vol. XII, ss. 213-249 (1970) ja Keay, L. ja Moser, P.W., "Differentiation of Alkaline Proteases from *Bacillus* Species", Biochemical and Biophysical Research Comm., Vol. 34, n:o 5, ss. 600-604, (1969). Subtilisiinientsyymit hajoavat kahdeksi alaluokaksi, subtilisiini A:ksi ja subtilisiini B:ksi. Subtilisiini A -ryhmässä on entsyymejä, jotka on johdettu sellaisista lajeista kuten *B. subtilis*, *B. licheniformis* ja *B. pumilis*. Tähän alaluokkaan kuuluvat organismit tuot-

tavat vähän tai ei ollenkaan neutraalia proteaasia tai amylaasia. Subtilisiini B -alaluokka muodostuu entsyymeistä, jotka ovat peräisin sellaisista organismeista kuten *B. subtilis*, *B. subtilis* var. amylosacchariticus, *B. amyloliquefaciens* ja *B. subtilis* NRRL B3411. Nämä organismit tuottavat neutraaleja proteaaseja ja amylaaseja tasolla, joka on lähes verrattavissa niiden emäksisen proteaasin tuotantoon. Lisäksi muita edullisia entsyymejä ovat esimerkiksi pankreatiini, trypsiini, kollaginaasi, keratinaasi, karboksylaasi, aminopeptidaasi, elastaasia ja aspergillopeptidaasi A ja B, pronaasi E (peräisin *S. griseuksesta*) ja dispaasi (peräisin *Bacillus polymyxasta*).

Edullisimpia proteaaseja ovat papaiini, bromeliini ja edellä mainitut eri subtilisiinit.

Entsyymien identifioiminen, erottaminen ja puhdistaminen on vanhaa taitoa. Yleisessä tiedekirjallisuudessa on esitetty monia identifiointi- ja eristämismenetelmiä entsyymien eristämiseksi, mukaanlukien sellaiset entsyymit, joilla on proteolyyttinen aktiivisuus ja proteolyyttinen/amylolyyttinen tai proteolyyttinen/lipolyyttinen sekaaktiivisuus. Tässä keksinnössä tarkastellut entsyymit voidaan saada helposti tunnetuilla menetelmillä kasvi-, eläin- tai mikrobilähteistä. Uusimmilla eli yhdistelmä-DNA-menetelmillä ennustetaan saatavan käyttöön uusia entsyymilähteitä tai entsyymityyppejä. Näiden vastalöydettyjen entsyymien tulisi katsoa sisältyvän tämän keksinnön alaan, mikäli ne täyttävät tässä asetetut stabiiliutta ja aktiivisuutta koskevat kriteerit.

Tätä keksintöä toteutettaessa on käytettävä tehokasta määrää entsyymiä. Vaadittu entsyymimäärä, joka tarvitaan tehokkaan hammastahnan aikaansaamiseksi, riippuu useista tekijöistä, mukaanlukien entsyymin luontainen aktiivisuus, pH, suolapitoisuus ja se, onko se yhdistetty johonkin peroksidiin, sen alttius peroksidihyökkäykselle. Perusmittapuuna ilmaistuna toimivan formulaation tulisi sisältää riittävästi entsyymiä, jotta saataisiin noin 0,001 - 5 ansoniyksikön aktiivisuus yhtä hoitokertaa kohti. Suurempiakin ja pienempiäkin määriä voidaan käyttää. Tässä mainittua pienemmät entsyymikonsentraatiot toimivat luultavasti apuna poistettaessa värjääviä pinta-aineita, erityisesti jos niitä käytetään proteesien puhdistukseen, ne kun voidaan ottaa suusta ja liottaa niitä pitemmän aikaa, kuten esimerkiksi yön yli. Koska entsyymivalmisteet ovat harvoin puhtaita, pitoisuuksia ilmoitettaessa paino/paino- tai paino/tilavuus-yksikköinä entsyymilähdettä odotetaan käytettävän määrinä, jotka ovat noin 0,003 - 15 % lopullisesta toimivasta valmisteesta. Tarkka määrä vaihtelee entsyymin puhtauden mukaan ja se joudutaan lopullisesti määrittämään valmiste-erittäin.

Nämä valmisteet muokataan muotoon, joka on turvallinen käytettäväksi suuontelossa ja jolla ei ole vahingollista vaikutusta vahingossa nieltynä. Suunhoitoala on kehittänyt runsaan varaston formulaatiotyyppejä ja identifioinut ja testannut pitkän listan aineosia, joita näissä valmisteissa voidaan käyttää turvallisesti ja tehokkaasti. Näiden valmisteiden muovaaminen tai valmistaminen ja niiden turvallinen pakkaaminen ja varastointi on myös hyvin dokumentoitu näillä aloilla.

Optimaalisten valkaisutulosten saamiseksi valmisteen pH:n tulisi käyttöhetkellä olla noin 7,0 - 9,0. Optimaalisiin puhdistustuloksiin päästään pH:lla noin 8 viitaten siihen, miten valmistetta käytetään hampaiden harjaamiseen suussa. Esimerkiksi hammastahnavalmiste laimenee harjattaessa suussa tavallisesti noin 1 plus 2 tai 1 plus 3 tilavuudella vettä/sylkeä. Niinpä esimerkiksi tahna tai geeli, joka on optimaalinen valkaisemisen kannalta, formuloidaan siten, että päästään pH:hon, joka on noin 7 - 9, kun sitä käytetään hampaiden harjaamiseen tai hoitamiseen. Valmisteen pH:n säätämiseen voidaan käyttää jotakin happoa tai emästä; suuvalmisteiden alaan perehtynyt osaa valita sen. Stabiiliuden kannalta optimaalinen pH kussakin valmisteessa ennen käyttöä voi vaihdella tässä mainitulta alueelta ja sillä voi olla erilainen optimi-pH täyteaineista ja apuaineista riippuen.

Vaikka valmisteiden muoto voi olla minkälainen tahansa, tiettyjen toteutusmuotojen ajatellaan aineosaseoksiin verrattuna tuottavan parempia ja nopeampi tuloksia ja ne ovat käyttäjäystävällisempiä. Valmisteet voidaan tuottaa esimerkiksi suuveden muodossa, purukumina, hampaidenpuhdistusaineena, kuten tahnana, geelinä tai jauheena, tai aktiivinen aine voidaan impregnoida hammastikkuun tai hammaslankaan. Applikaatteja ja suukappaleita voidaan myös käyttää eli valmisteita, jotka painetaan hampaisiin ja jätetään paikoilleen useiksi tunneiksi joko käyttäen päällyskalvoa niiden paikallaan pysymisen varmistamiseksi tai ilman sitä. Vaikka menetelmä voidaan toteuttaa ammatillisissa puitteissa, se on ensisijaisesti tarkoitettu itsehoitoon.

Lisäksi hoitokuuriin voi sisältyä kaksi tai useampia tällaisia valmisteita. Esimerkiksi suuvettä voidaan käyttää yhdessä hammastahnan kanssa, jolloin ne kumpikin sisältävät molemmat aineosat. Sellainen järjestely voi auttaa optimoimaan tämän suunhoitokäytännön tehon, etenkin sellaisilla kuluttajilla, jotka normaalisti käyttävät molempia tuotteita. Hammaslangan käyttö hammastahnan käytön yhteydessä voi sekin olla tehokas hoitokäytäntö.

Tässä keksinnössä käytettyjä valmisteita ajatellaan voitavan formuloida siten, että niitä voitaisiin käyttää tavalla ja ajankohtana, jonka kuluttaja normaalisti liittää ky-

symyksessä olevan muodon käyttöön. Esimerkiksi jos aktiiviset aineet olisivat suuvetenä, se voitaisiin formuloida siten, että käyttöohjeet olisivat sopusoinnussa suuvesien käytön tavallisen ja hyväksytyn käytännön kanssa. Sama koskee hammastahnoja, hammastikkuja tai hammaslankaa ja purukumeja. Tämän keksinnön toteuttamiseksi käytännössä ei pohdita minkäänlaisia aikaa koskevia erikoisvaatimuksia. Jos käytetään applikaattia eli suukappaletta, siitä seuraa välttämättä aineiden pitäminen hampaiden pinnalla jopa useita tunteja tai kauemminkin. Tämä on ainoa yhteys, jossa pitempiaikainen hoito on normi.

Edullisesti aktiivinen aine formuloidaan hammastahnaan, juoksevaan hammastahnaan tai geeliin. Niinpä esimerkiksi 10 % natriumtripolyfosfaattia (NTP) sekoitetaan muihin suukäyttöön hyväksyttäviin aineosiin tahnan tai geelin muodostamiseksi, joka pakataan tavalliseen tapaan. Kuluttaja panee sitten jonkin verran tätä geeliä tai tahnaa hammasharjaan ja harjaa hampaitaan jaksoittain, aivan kuten hän tekisi käyttäessään mitä tahansa muuta hammastahnaa. Useimmat hammaslääkärit ja tutkijat suosittelevat hampaiden harjaamista vähintään kolmen minuutin ajan harjauskertaa kohti maksimitulosten aikaansaamiseksi, vaikka tämä normi ei olekaan maailmanlaajuisesti sovittu. Vastaavaa standardia suositellaan käytettäessä instant-tahnoja ja -geelejä, vaikka muunkinlaisen käytännön ajatellaan tuottavan halutun tuloksen säännöllisesti, s.o. päivittäin, käytettäessä.

Mitä tahansa suukäyttöön hyväksyttävää kantoainetta tai kantoaineita voidaan käyttää sillä rajoituksella, että monenarvoiset metalli-ionit poistetaan tai niiden määrä minimoidaan, koska muutoin nämä ionit muodostaisivat kompleksin aktiivisen aineen kanssa ja saattaisivat tehdä sen ennenaikaisesti osaksi tai kokonaan tehottomaksi. Lisäksi hapettavia aineita ei pitäisi käyttää, jotta ne eivät reagoi pelkistävän aineen kanssa. Muuten molemmat aktiiviset aineet voidaan formuloida minkä tahansa yhteensopivien täyteaineiden kanssa, jotka myös ovat suuontelossa käytettäviksi hyväksyttäviä.

Suuvalmisteet

Hammastahnat

Hammastahnoja, nestemäisiä tahnoja, geelejä ja hammasjauheita varten tarkoitetut peruskoostumukset, joita tässä keksinnössä voidaan käyttää, sisältävät tavallisia kantoaineita, sideaineita, pinta-aktiivisia aineita, kostutusaineita, väriaineita, pigmenttejä, plakinmuodostusta ehkäiseviä aineita, bakteerien kasvua ehkäiseviä aineita, bioadheesiotyyppisiä aineita, hankausaineita, kariesta ehkäiseviä aineita, maunparannusaineita, makeutusaineita, täyteaineita ja vastaavia, joita voidaan käyttää tahno-

jen ja jauheiden valmistuksessa. Geelit ja tahnat sisältävät vettä tai ne voivat olla vedettömiä.

Hampaiden hankausaineita voidaan käyttää näiden aktiivisten aineiden kanssa keinona materiaalien, joihin fosfaatti on vaikuttanut, poistamiseksi. Klassisia esimerkkejä hampaiden hankausaineista ovat kalsiumpyrofosfaatti, piidioksidihankausaineet, alumiinioksidi, liukenemattomat metafosfaatit, hiukkasmaiset kuumassa kovettuvat polymeerihartsit ja natriumbikarbonaatti. Patentti- ja tiedekirjallisuus on täynnä esimerkkejä sellaisista hankausaineista. Eräs sellainen esimerkki on US-patentti 4 822 599, jossa luetellaan sarja hammastahnoissa käytettäviä hankausaineita ja viitataan kaupallisiin lähteisiin ja niiden valmistusta koskevaan kirjallisuuteen. Useimpia, jollei kaikkia hampaiden hankausaineita on saatavilla kaupallisista lähteistä.

Valitun hankausaineen tulisi olla yhteensopiva aktiivisen fosfaattiaineen kanssa samoin kuin kaikkien lisäaineiden, jotka voivat olla aktiivisia omalla tavallaan, kuten fluoridi-ionit ja bakteereja tuhoavat aineet. Mutta kuten on asianlaita minkä tahansa muun tahnan, geelin tai jauheen kohdalla, hankausaineen valintaan voivat vaikuttaa seuraukset jonkin yksittäisen hankausaineen yhdistämisestä johonkin toiseen apuaineeseen. Esimerkiksi jos fluoridi-ioneja ja kalsiumpyrofosfaatti-ioneja on määrä sisällyttää näihin valmisteisiin, pyrofosfaatti tulisi muuttaa sen γ-faasista sen ß-faasiksi kuumentamalla γ-faasi 700 - 900 °C:seen, kuten US-patentissa 3 112 247 neuvotaan. Myös eräät kvaternaariseen ammoniumiin perustuvat bakteerienvastaiset aineet saattavat olla yhteensopimattomia joidenkin piidioksidihankausaineiden kanssa. Piidioksidi on eräs edullinen hankausaine tähän tuotteeseen.

Hankausainepitoisuudet voivat kattaa erittäin laajan alueen. Kuvataan valmisteita, joissa hankausaineen pitoisuus on 5 - 80 paino-% hankausaineesta riippuen. Toinen pitoisuusalue on 10 - 50 % valitusta hankausaineesta riippuen. Tässä edullisinta hankausainetta, piidioksidia, käytetään 10 - 20 paino-%:n määrinä.

Näihin valmisteisiin voidaan sisällyttää jokin fluoridi-ionien lähde. Fluoridi-ionien lähteitä on lukemattomia. Katso esimerkiksi US-patentti 3 535 421, jossa luetellaan lukuisia suoloja, joita voidaan käyttää hampaidenhoitoalalla. Vaikka mitä tahansa näistä lähteistä voitaisiin käyttää, natriumfluoridi, tinafluoridi ja natriummonofluorifosfaatti ovat osoittautuneet edullisimmiksi ionilähteiksi useimmissa hammastahnoissa.

Fluoridi-ioneja lisätään rutiininomaisesti hammastahnoihin määränä, joka riittää

tuottamaan jopa 3500 ppm, edullisesti 1100 ppm fluoridi-ioneja. Kun valmiste formuloidaan sellaiseksi, että fluoridi-ioni on yksi valmisteen komponenteista, mutta se sekoitetaan muihin komponentteihin käyttöhetkellä, fluoridi-ionilähde tulisi säätää ylöspäin määräksi, joka riittää tuottamaan konsentraation, joka on enintään 3500 ppm, mutta edullisesti 1100 ppm, tuotteessa, kun sitä käytetään.

Mitä tulee muihin komponentteihin, hammastahnoissa käytetään tavallisimmin maunparannusaineita, väriaineita, makeutusaineita, kostutusaineita, sakeutusaineita, sideaineita ja pinta-aktiivisia aineita.

Maku saadaan aikaan lisäämällä pieni määrä jotakin maunparannusainetta; tämä aineosa jättää myös suuhun raikkauden tunnun. Lukemattomia mintunmakuisia maunparannusaineita on saatavilla hammastahnoissa käytettäviksi ja alalla tiedetään kuinka valita maunparannusaine ja testata ostohalukkuutta sen osalta. Maunparannusaineita käytetään totunnaisesti noin 0,1 - 5 paino-%.

Väriaineita, lakkoja ja titaniumdioksidia käytetään totunnaisesti hammastahnoissa antamassa väriä; kun kysymyksessä on titaniumdioksidi, saadaan valkoinen tahna tai jauhe. Näitä aineita on laajalti saatavilla, niitä on usein käytetty sellaisissa valmisteissa ja hammasalan ammattilaiset tuntevat ne hyvin. Väriaineita on tavallisesti läsnä 0,1 - 5 %:n pitoisuuksina.

Makeutusaineita lisätään totunnaisesti lisäämään ostohalukkuutta. Nykyisin käytetään niin kutsuttuja keinotekoisia makeutusaineita useimpien sokereiden ja muiden makeutusaineiden mahdollisen kariogeenisuuden välttämiseksi. Esimerkkejä nykyisin käytössä olevista ei-kariogeenisista makeutusaineista ovat sakkariini, aspartaami, *D*-tryptofaani, dihydrokalkonit, syklamaatit, ksylitoli ja asesulfaami. Makeutusaineita on noin 0,1 - 5 % valmisteesta.

Kostutusaineita lisätään geeleihin ja tahnoihin estämään niiden kuivumista niiden joutuessa alttiiksi ilmalle, ja ne antavat "kostean" tunnun suuhun hampaita harjattaessa. Eräät kostutusaineet, esimerkiksi sorbitoli, koetaan makeiksi. Esimerkkejä yhdisteistä, joita voidaan käyttää kostutusaineina hammastahnoissa, ovat moniarvoiset alkoholit, kuten glyseriini, sorbitoli ja polyeteeniglykolit. Sorbitoli (tavallisesti 70 % sorbitoli/vesi) ja glyseriini ovat edullisimpia. Tahnoissa ja geeleissä käytetään tavallisesti yhtä tai kahta kostutusainetta noin 20 - 40 %:n määrinä.

Sideaineita ja sakeutusaineita voidaan lisätä fysikaalisen kiinteyden aikaansaami-

seksi tahnoissa, geeleissä ja nesteytetyissä tahnoissa. Esimerkkejä näistä ovat kumit, kuten ksantaani- ja arabikumi, karrageeni, selluloosat, kuten karboksimetyyliselluloosa, polyoksialkyylipolymeerit, kuten Pluronics-polymeerit, PVP-materiaalit ja eräät polymeerit, joista esimerkki on karboksivinyylipolymeerit (Gantrez ja vastaavat). Näiden polymeerien, ja kenties joidenkin muidenkin, ylimääräisenä etuna on, että niiden adhesiivisuus, jonka vuoksi niitä voidaan käyttää sideaineina, voi palvella myös lisätarkoituksessa tehostamassa tarttumista hampaiden pintaan ja siten sitomassa aktiivisia aineosia hampaisiin pitemmäksi ajaksi. Gantrez on eräs esimerkki polyakryylikarboksylaattimateriaalista, jolla on tällainen kaksoistarkoitus.

Sideaineita lisätään tavallisesti 0,1 - 5,5 paino-%:n määrinä.

Pinta-aktiivisia aineita lisätään normaalisti hammastahnoihin auttamaan jätteiden poistamisessa. Näissä valmisteissa voidaan käyttää kaikkiin luokkiin kuuluvia pinta-aktiivisia aineita, anionisia, kationisia, amfoteerisia, ionoitumattomia ja kahtaisioniperustaisia pinta-aktiivisia aineita. Näitä yhdisteitä ja hampaidenhoitoalalla käyttökelpoisimpia yhdisteitä on dokumentoitu laajalti kirjallisuudessa. Viittaamme US-patenttiin 4 822 599, jossa on yksityiskohtainen luettelo käyttökelpoisista pinta-aktiivisista aineista. Pinta-aktiivisia aineita on saatavilla keneltä tahansa kaupalliselta valmistajalta tai niitä voidaan valmistaa hyvin dokumentoiduilla menetelmillä.

Pinta-aktiivisia aineita käytetään normaalisti noin 0,5 - 5 %:n määrinä tahnoissa ja geeleissä, mutta niitä voidaan käyttää suurempina pitoisuuksina joissakin hammasjauheissa. Pinta-aktiivisia aineita voidaan käyttää myös geeliyttämisaineina.

Hengityksenraikastusaineita (esim. natriumbikarbonaattia) voitaisiin sisällyttää mukaan joko fosfaattivalmisteeseen tai lisänä, kuten edellisessä kappaleessa kuvattiin, toisin sanoen kaksikammioisessa pakkauksessa.

Applikaatit voivat olla tehokas keino tahrojen poistamiseksi tämän keksinnön mukaisesti. Niitä voidaan valmistaa taikinamaisena tai tahmeana aineena, jota voidaan helposti muovata hampaiden mukaiseksi. Se voidaan sitten puristaa käsin hampaita vasten sellaisenaan tai panna muovikehykseen, joka pannaan suuhun ja purraan hampaisiin ja jätetään paikalleen joksikin aikaa, esimerkiksi 15 - 30 minuutiksi. Kun applikaatti poistetaan, värjäytymisen aiheuttava lika lähtee sen mukana. Applikaatti heitetään sitten pois.

Aktiivinen aine (aineet) voidaan formuloida suuvedeksi tai yhtä hyvin suuhuuhteek-

si. Suuvesi tai -huuhde sisältää enintään 95 % vettä, enintään 30 % alkoholia, maunparannusainetta, moniarvoisia alkoholeja, kariesta ehkäiseviä aineita, plakinpoistoaineita, makeutusaineita, väriaineita ja lakkoja, ja joissakin tapauksissa säilytysainetta, ja riittävästi vettä tilavuuden täydentämiseksi. Aktiivinen aine voitaisiin myös sisällyttää tällä hetkellä olemassa oleviin valmisteisiin kuten Cepacoliin (Lakeside Pharmaceuticals), Plaxiin (Pfizer), Listerineen (Warner-Lambert), Scope'iin (Procter & Gamble) ja vastaaviin.

Aktiivisen fosfaatin pitoisuus näissä tuotteissa voisi olla noin 1 - 15 % (paino/tilavuus), edullisesti 1 - 5 %. Jotakin AHY:tä voitaisiin sekoittaa fosfaattiin tai se voisi olla erillisessä säiliössä yhdistettäväksi fosfaattia sisältävään valmisteeseen käyttöhetkellä. Samoin jokin entsyymi voitaisiin sekoittaa fosfaattiin tai pakata erikseen sekoitettavaksi fosfaattiin käyttöhetkellä. Jos kaikkien aineosien on määrä olla suuveden tai -huuhteen muodossa, voidaan harkita entsyymin pakkaamista erikseen. Mikä tahansa näistä aineosista voidaan pakata jauheena sekoitettavaksi ja sitten laimennettavaksi johonkin nesteeseen, joka sisältää toisen aineosan tai muut aineosat, juuri ennen käyttöä.

Tekohampaiden liotus- ja puhdistusliuos voidaan myös valmistaa näitä kahta aktiivista ainetta käyttäen. Sellaisten valmisteiden ajatellaan sisältävän vettä, jotakin pinta-aktiivista ainetta, jotakin kuohutusainetta ja muita valinnaisia aineosia. Tällöin hammasproteesi otettaisiin suusta ja pantaisiin liuokseen, joka sisältää tripolyfosfaattisuolaa, ja sitä liotettaisiin useita tunteja, sitten joko harjattaisiin suositellulla hammastahnalla tai yksinkertaisesti huuhdeltaisiin ja pantaisiin takaisin suuhun. Fosfaattitehoaineen pitoisuus olisi tässä noin 1 - 20 %.

Seuraavat esimerkit esitetään keksinnön havainnollistamiseksi eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa keksinnön suoja-alaa.

Esimerkki 1

<u>Hampaita valkaisevan hammastahnan formulointi</u>

Valmistettiin hammastahna esimerkkinä tämän keksinnön toteuttamismuodoista käyttäen taulukoissa 1 ja 2 esitettyä aineosaprofiilia ja prosenttimääriä.

Taulukko 1
(10/15 % NTP)

Aineosa	**Pitoisuus (paino/paino-%)**	
Vesi, deionoitu	28,402	23,402
Sorbitoli, 70%	26,410	26,410
Hankaava piidioksidi	14,00	14,00
Natriumtripolyfosfaatti (NTP)	10,00	15,00
Glyseriini	10,000	10,000
Sakeuttava piidioksidi	4,00	4,00
Polyeteeniglykoli 400, NF	3,00	3,00
Natriumlauryylisulfaatti	1,150	1,150
Titaniumdioksidi	0,995	0,995
Natriumsakkariini	0,20	0,20
Ksantaanikumi	0,800	0,800
Maunparannusaine	0,800	0,800
Natriumfluoridi	0,243	0,243
Yhteensä	**100,00**	**100,00**

Taulukko 2
(10 % NTP ja vetyperoksidia)

Aineosa	**Osa A**	**Osa B**
Sorbitoliliuos (USP 70%)	23,0901	---
Glyseriini 99,5%, USP	10,000	88,00
PEG 8	3,00	---
Piidioksidi (Zeofree 153)	4,500	
Piidioksidi (Zeodent 113)	10,000	---
Titaniumdioksidi	1,447	---
Natriumlauryylisulfaatti NF	1,150	---
Sakkariini, natriumjauhe USP	0,40	---
Natriumbentsoaatti, NF	0,100	---
Ksantaanikumi	0,700	---
Natriumtripolyfosfaatti	20,000	---
Natriumhydroksidi 50% liuos	0,9000	---
Carbopol 974P	---	2,000
Vetyperoksidi (35%)	---	10,000
Maunparannusaine (määrää ei tule ylittää)	1,5	
Vesi	qs	
Yhteensä	**100,00**	**100,00**

Nämä kaksi valmistetta pakataan säiliöihin, jotka jakelevat saman tilavuuden kumpaakin; osan A ja osan B suhde 1:1 käsittää tuotteen, joka on tarkoitettu hampaiden tai hammasproteesin harjaamiseen.

Taulukko 3
(5 % NTP valinnaisesti papaiinin kanssa)

Aineosa	**Pitoisuus (paino/paino-%)**	
Vesi, deionoitu	28,402	28,302
Sorbitoli, 70%	31,410	31,410
Hankaava piidioksidi	14,00	14,00
Natriumtripolyfosfaatti (NTP)	5,00	5,00
Glyseriini	10,000	10,000
Sakeuttava piidioksidi	4,00	4,00
Polyeteeniglykoli 400, NF	3,00	3,00
Natriumlauryylisulfaatti	1,150	1,150
Titaniumdioksidi	0,995	0,995
Natriumsakkariini	0,200	0,200
Ksantaanikumi	0,800	0,800
Maunparannusaine	0,800	0,800
Natriumfluoridi	0,243	0,243
Papaiini		0,100
Yhteensä	**100,00**	**100,00**

Esimerkki 2

Hampaiden valkaisu mitattiin seuraavalla menetelmällä:
Valkaisu määritettiin käyttäen muunnosta systeemiin, jota normaalisti käytetään hampaidenhoitovalmisteiden alalla hammastahnojen hankaustehon määrittämiseksi.

Naudan leukoja saatiin paikallisesta teurastamosta ja hampaat vedettiin irti natiivissa tilassaan; mitään esipuhdistusta ei suoritettu. Hampaat asennettiin telineeseen hammasakryylin avulla, jotta ne saatiin sopimaan kolorimetrin ja harjauslaitteen formaattiin; alla on yksityiskohtainen kuvaus. Ensimmäinen harjaus suoritettiin Crest Regular -hammastahnalietteellä ja keskikovalla Oral B40 -hammasharjalla. Sitten määritettiin lähtö-L-arvo kolorimetrilla (Hunter). Tämä merkittiin lähtövalkoisuusarvoksi. Kulumiskoelaitteen valmistaja oli Ramè-Hart, Mountain Lakes, New Jersey. Tätä konetta on usein käytetty hampaanhoitovalmisteiden hankauskyvyn testaamiseen. Hammasharjat asennettiin paikalleen ja hampaat ja harjat sovitettiin kohdakkain. Tahnan ja veden 1:3 -liete kaadettiin maljoihin ja harjaaminen käynnistettiin

kaikkiaan kuudeksi tunniksi. Liete vaihdettiin uuteen aina tunnin kuluttua. 3 ja 6 tunnin kohdalla määritettiin L-arvot. Tämä tehtiin huuhtelemalla ensin hampaat deionoidulla vedellä, sitten asettamalla ne suljettuun säiliöön 100-prosenttiseen kosteuteen 1 tunniksi, sitten ottamalla lukema kolorimetrista, jolloin saatiin 3 tunnin ja 6 tunnin L-arvo.

Hammastahnalietteistä testattiin niiden valkaisuteho. Esimerkkiliete valmistettiin seuraavasti:

Plasebo valmistettiin käyttäen taulukossa 1 lueteltuja aineosia, mutta ilman NTP:tä. Osaan siitä lisättiin NTP:tä, joko 5, 10 tai 15 prosenttia ja NTP:tä ja perustahnaa sekoitettiin, kunnes ne olivat täysin yhtyneet. Tämän valmisteen eli siis NTP:tä sisältävän valmisteen pH oli noin 8,5. Kun valmistettiin lietteitä, joiden pH oli korkeampi, käytettiin 3M NaOH:ta pH:n säätämiseen, ja kun pH:n oli määrä olla alhaisempi, käytettiin 3M HCl:ää. Kaikki lietteet käytettiin välittömästi. Tulokset osoittivat, että 10 %:n tai suurempi NTP-pitoisuus valkaisi tehokkaammin hampaat plaseboperustahnaan verrattuna ja että parhaat tulokset saatiin, kun pH oli noin 8,0.

Patenttivaatimukset

1. Koostumus pintaan kerrostuneiden tahrojen vähentämiseksi tai poistamiseksi aidoista hampaista tai hammasproteeseista, **tunnettu** siitä, että se on hammaskäyttöön hyväksyttävä valmiste, joka sisältää noin 5 - 15 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia.

2. Koostumus pintaan kerrostuneiden tahrojen vähentämiseksi tai poistamiseksi aidoista hampaista tai hammasproteeseista, **tunnettu** siitä, että se on hammaskäyttöön hyväksyttävä valmiste, joka sisältää noin 1 - 25 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia, tehokkaan määrän jotakin aktiivisen hapen lähdettä ja/tai tehokkaan määrän jotakin entsymaattista hydrolyyttistä ainetta.

3. Menetelmä pintaan kerrostuneiden tahrojen vähentämiseksi tai poistamiseksi aidoista hampaista tai hammasproteeseista, **tunnettu** siitä, että menetelmässä hampaat tai hammasproteesit, joiden pinnassa on tahroja, saatetaan kosketukseen hammaskäyttöön hyväksyttävän koostumuksen kanssa, joka sisältää vähintään noin 5 - 15 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia.

4. Menetelmä pintaan kerrostuneiden tahrojen vähentämiseksi tai poistamiseksi aidoista hampaista tai hammasproteeseista, **tunnettu** siitä, että mainitut hampaat tai hammasproteesit, joiden pinnassa on tahroja, saatetaan kosketukseen hammaskäyttöön hyväksyttävän koostumuksen kanssa, joka sisältää vähintään noin 1 - 25 paino-% jotakin vesiliukoista alkalimetallitripolyfosfaattia, tehokkaan määrän jotakin aktiivisen hapen lähdettä ja/tai tehokkaan määrän jotakin entsymaattista hydrolyyttistä ainetta.