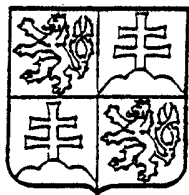


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03994-91.J

(13) A3

5(51) A 61 K 7/16

(22) 20.12.91

(32) 20.12.90

(31) 90/631302

(33) US

(40) 15.07.92

(71) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, New York, New York, US

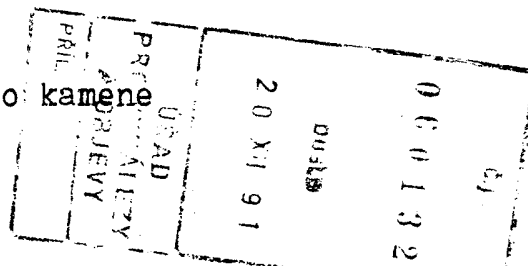
(72) Gaffar Abdul, Princeton, New Jersey, US
Afflitto John, Brookside, New Jersey, US
Smith Sahar F., Bordentown, New Jersey, US

(54) Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene

(57) Ústní přípravek jako je zubní pasta (včetně gelu nebo krému), ústní voda, bonbon, žvýkací guma nebo zubní prášek, který obsahuje látku bránící tvorbě zubního kamene obsahující li-neární molekulárně dehydratovanou polyfosfátovou sůl a inhibitor enzymatické hydrolýzy polyfosfátových solí ve slinách, tvořený syntetickým polymerním vinylfosfátem. Dále může být přítomen zdroj fluoridových iontů jako další inhibitor enzymatické hydrolýzy uvedené poly-fosfátové soli.

Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene

Oblast techniky



Vynález se týká ústního přípravku, který obsahuje látku bránící tvorbě zubního kamene a inhibitor její hydrolýzy.

Dosavadní stav techniky

Zubní kámen je tvrdý útvar, který vzniká na zubech. Běžná abrazivní činidla se uplatňují proti rychlé tvorbě těchto úsad, ale běžná abraziva nestačí odstranit všechny úsady kamenu na zubech. Kámen se tvoří na zubech úsadou fosfátů vápníku v pokožce a mezibuněčné matrici povrch zubů a počíná dostatečně pevným spojením agregátů, které tak začínají být odolné vůči deformaci. Dosud není zcela jasný způsob, jakým vzniká z vápníku a ortofosfátů krystalický materiál, známý jako hydroxyapatit (HAP). Obecně se uznává, že při vyšších syceních, tedy nad kritickým saturačním limitem, je prekursorem krystalického HAP amorfni mikrokrytalický fosfát vápenatý. "Amorfni fosfát vápenatý" je podobný hydroapatitu, ale odlišuje se od něj v atomové struktuře, morfologii částic a stechiometrickém složení. Záznam RTG difrakce amorfniho fosfátu vápenatého vykazuje široké píky, typické pro amorfni materiály, kterým chybí atomové uspořádání, charakteristické pro všechny krystalické materiály, včetně HAP. Je zřejmé, že činidla, která efektivně narušují krystalický růst HAP, budou účinně působit jako prostředky proti tvorbě zubního kamene. Předpokládaný mechanismus, jak působí prostředek proti tvorbě zubního kamene podle vynálezu, je takový, že se zvyšuje bariéra aktivací energie a tak se inhibuje transformace amorfniho fosfátu vápenatého na HAP.

Z literárních studií je možno pozorovat, že existuje vztah mezi schopností sloučeniny bránit růstu krystalů HAP "in vitro" a její schopností bránit kalcifikaci "in vivo" s tím, že taková sloučenina je stabilní a inertní vůči slinám a jejich složkám.

Běžně je známo, že ve vodě rozpustné hexametafosfáty, tripolyfosfáty a pyrofosfáty a podobné, jsou účinné lapače vápenných a hořečnatých iontů, jejich inhibitory, vazebná a/nebo chelatační činidla a jsou účinné inhibitory tvorby HAP in vitro. V patentu USA č. 4 515 772 z 7.5.1985 jsou autory Parran a kol. popsány a nárokovány ústní směsi proti tvorbě zubního kamene s obsahem zdroje fluoridových iontů a rozpustných fosfátů alkalických kovů. V tomto patentu je uvedena řada použití a vlastností polyfosfátů pro ústní směsi.

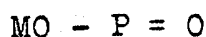
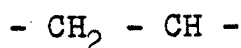
Ve zmíněném patentu a v dalších patentech USA 4 627 877 (9.12.1986, Gaffar a kol.) a USA 4 806 340 (21.2.1989, Gaffar a kol.) se uvádí, že lineární, molekulárně dehydratované polyfosfáty (tj. hexametafosfáty, tripolyfosfáty, pyrofosfáty, atd.) se v ústní dutině a/nebo slinami z podstatné části hydrolyzují enzymy ze slin (fosfatázou) na orthofosfáty, které jsou neúčinné jako inhibitory tvorby HAP.

V patentech USA 4 627 977 a 4 806 340 se úspěšně aplikují polymerní polykarboxylát a zdroj fluoridových iontů pro omezení hydrolyzy lineárních molekulárně dehydratovaných polyfosfátů, používaných jako činidla proti tvorbě zubního kamene, působením fosfatázy ze slin. Polykarboxylát brání hydrolyze pyrofosfátů alkalickou fosfatázou; zdroj fluoridových iontů brání hydrolyze pyrofosfátů kyselou fosfatázou a pyrofosfatázou.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je směs, která obsahuje v množství, účinném proti tvorbě zubního kamene nejméně jednu lineární molekulárně dehydratovanou polyfosfátovou sůl jako vlastní činidlo proti tvorbě zubního kamene, a účinné množství inhibitoru enzymatické hydrolyzy tohoto činidla ve slinách, tvořeného až 4 % syntetického anionického polyvinylfosfonátu,

který má polymerní skupiny



a průměrnou molekulovou hmotnost 1000 a větší, kde M a M_1 je vodík, alkalický kov nebo amonná skupina, a kde M a M_1 jsou stejné nebo různé.

Molekulová hmotnost těchto polyvinylfosfonátů je stanovena na základě viskozity nebo měření rozptylu světla.

Syntetické anionické polyvinylfosfonáty byly dříve popsány v USA patentu 3 429 963 (autor Shedlovsky). Tento patent však nepopisuje použití těchto polyvinylových fosfonátů pro inhibici hydrolýzy lineárních polyfosfátů slinami.

Podle dalšího význaku vynálezu je nárokována ústní směs, která zabráňuje transformaci amorfního fosfátu vápenatého na HAP krystalickou strukturu, tvořící součást zubního kamene.

Dále je podle vynálezu popsán vylepšený způsob inhibice tvorby zubního kamene.

Lineární molekulárně dehydratované polyfosfátové soli, jako jsou hexametafosfáty, tripolyfosfáty a pyrofosfáty, které se používají jako známá činidla proti tvorbě zubního kamene, se obecně používají ve formě úplně, nebo částečně neutralizované soli nebo směsi solí alkalických kovů (např. sodných nebo draselných) nebo amonných solí. Vhodné příklady těchto látek jsou hexametafosfát sodný, tripolyfosfát sodný, dihydropyrofosfát disodný, monohydropyrofosfát trisodný a pyrofosfát tetrasodný a podobné; například mohou lineární molekulárně dehydratované polyfosfáty obsahovat od 2 do 125 atomů fosforu. Tyto látky se obecně používají v rozpustných

ústních směsích, a to v množství přibližně od 0,1 do 7 % hm., s výhodou od 2 do 6 %. Jak bylo již uvedeno, tyto soli se jako činidla proti tvorbě zubního kamene používají podle US pat. č. 4 627 977 a 4 806 340.

V případě použití pyrofosfátových solí se doporučuje použití směsi pyrofosfátu tetradraselného a pyrofosfátu tetrasodného, kdy pyrofosfát tetradraselný se používá v dominantním množství. Pokud se používá samotný pyrofosfát tetrasodný, pak určité množství může zůstat nerozpuštěné, a tak působí ústní směs drsným, skřípavým dojmem. Z tohoto důvodu je vhodná kombinace 4,3 % až 7 % hm. směsi pyrofosfátu tetradraselného a pyrofosfátu tetrasodného, kdy pyrofosfátová tetradraselná sůl je použita v dominantním množství a "skřípavost" se tak výrazně omezí. Doporučovaný poměr tetradraselné a tetrasodné soli je v rozmezí od 4,3:2,7 do 6:1, zejména v poměru 4,5:1,5. Takto může být množství pyrofosfátu tetradraselného v rozmezí od 4,3 % do 7 % buď samotného, nebo s použitím až 2,7 % pyrofosfátu tetrasodného. Podle jiného provedení se použije menší účinné množství pyrofosfátu tetrasodného v množství 0,1 až 2 %, které se úplně rozpustí. Podle vynálezu je možné použít také pyrofosfáty alkalických kovů, dvojjazné, v množství od 0,1 % do 0,4 %, nebo do 1 % hm.

Polyvinylfosfonáty mohou být použity ve vodorozpustné kyselé formě, nebo ve formě solí (včetně solí kyselých). Soly jsou soli alkalických kovů, s výhodou sodné nebo draselné, nebo soli amonné, vodorozpustné. Polymer má střední molekulovou hmotnost nejméně 1000, typicky v rozmezí 1000 až 1 000 000, nejlépe v rozmezí 6000 až 100 000. Může být polymerován z vinylfosfonylchloridu polymerací volnými radikály běžným polymeračním postupem. Polyvinylový fosfonát se používá v množství, které účinně inhibuje enzymatickou hydrolyzu slinami lineárního molekulárně dehydratovaného fosfonátu, v množství až 4 % hmotnostních. Obecně se ve směsích používá v množství od 0,05 % do 4 %, lépe od 0,05 % do 3 %, s výhodou 0,05 % až

2 %, lépe 0,1 až 2 % hmotnostních. Množství nejméně 1 % hm. se typicky používá ve směsích pro čištění zubů, tedy směsí, které obsahují zubní abraziva a používají se k očišťování zubů, jako např. zubní pasty (gelové i krémovité) a prášky. Množství, které přesahuje 4 % hmotnostní, se používají za účelem ztužení nebo tvorby gelu.

K polyvinylfosfonátovým inhibitorům hydrolýzy polyfosfátů enzymy alkalické fosfatázy se slin může být přidán zdroj fluoridových iontů, který zabraňuje hydrolýze kyselými fosfatázními a pyrofosfatázními enzymy ze slin. Tato látka se s výhodou používá, a také omezuje tvorbu zubního kazu.

Zdroj fluoridových iontů nebo sloučeniny, které fluor uvolňují, jsou známy jako prostředky proti tvorbě zubního kazu a také tímto způsobem působí v provedení podle vynálezu. Tyto sloučeniny mohou být částečně nebo úplně rozpustné ve vodě. Jsou charakteristické schopností uvolňovat ionty fluoru ve vodě a nezpůsobují žádné nežádoucí reakce s dalšími složkami ústní směsi. Mezi tyto látky patří anorganické fluoridové soli, jako jsou rozpustné soli alkalických kovů, soli kovů vzácných zemin, například fluorid sodný, fluorid draselný, fluorid amonný, fluorid vápenatý, mědné fluoridy jako fluorid měďný, fluorid zinečnatý, fluorid barnatý, fluorokřemičitan sodný, fluorokřemičitan amonný, fluorozirkonát sodný, monofluorofosfát sodný, mono- a difluorofosfát hlinitý, a fluorované sodno-vápenaté pyrofosfáty. S výhodou se používají fluoridy cínu a zejména fluoridy alkalických kovů, jako je fluorid sodný a monofluorofosfáty alkalických kovů (MFP), jako je MFP sodný, a jejich směsi.

Množství fluorové sloučeniny, pokud se používá, závisí na některých vlastnostech této látky, jako je druh sloučeniny, její rozpustnost a druh ústního přípravku; musí však být použita v netoxickém množství, obecně v rozmezí 0,005 až 3 % v přípravku. V přípravcích pro čištění zubů, tj. v gelech,

zubních pastách nebo zubních prášcích je pomocí těchto sloučenin snadno dosaženo množství až 2000 ppm fluoru v přípravku. Mohou být použita libovolná množství těchto sloučenin, ale s výhodou se používá množství, které je schopno uvolnit 300 až 2000 ppm, lépe 800 až 1500 ppm fluoridových iontů. Typicky se v případě fluoridů alkalických kovů a fluoridů cínu používá tato sloučenina v množství až 2 % hm., vztaženo ke hmotnosti přípravku, s výhodou v rozmezí od 0,05 % do 1 %. V případě monofluorofosfátu sodného může být tato sloučenina použita v množství od 0,1 % do 3 %, lépe okolo 0,76 %.

V ústních přípravcích, jako jsou ústní vody, bonbony nebo žvýkací gumy, se fluorová sloučenina, je-li použita, typicky používá v množství dostačujícím k uvolnění až 500 ppm, s výhodou 25 až 300 ppm hmotnostních fluorového iontu. Obecně je množství těchto sloučenin v rozmezí 0,005 až 1 % hmotnostních.

V určitých vysoce preferovaných přípravcích podle vynálezu může být ústní přípravek v tekuté formě, jako jsou ústní vody nebo přípravky k výplachu ústní dutiny. V takových přípravcích se jedná o směs alkohol-voda, která výhodně obsahuje smáčedlo, jak je popsáno dále. Obecně se hmotnostní poměr vody k alkoholu pohybuje v rozmezí od 1:1 do 20:1, s výhodou od 2:1 do 10:1, lépe od 4:1 do 6:1. Celkové množství směsi voda - alkohol v přípravcích tohoto druhu je typicky v rozmezí od 70 % do 99,9 % hmotnostních přípravku.

Hodnota pH těchto kapalných i dalších přípravků je obecně v rozmezí od 4,5 do 9, typicky od 5,5 do 8. Hodnota pH je s výhodou v rozmezí od 6 do 8,0. Je pozoruhodné, že směsi podle vynálezu mohou být aplikovány v ústech při pH nižším než 5 bez významné dekalifikace nebo jiného poškození zubní skloviny. Hodnota pH může být upravena kyselinou (např. kyselinou citronovou nebo benzoovou), nebo zásadou (např. hydroxidem sodným) nebo pufrem (s použitím citrátu sodného, benzoátu, karbonátu nebo bikarbonátu, hydrogenfosfátu dvojsodného, dihydro-

genfosfátu sodného, atd.).

V dalších vhodných případech provedení podle vynálezu může být ústní přípravek v pevném nebo pastovitém stavu, jako je zubní prášek, tablety nebo zubní pasta (tj. gel nebo pasta). Tyto ústní přípravky pevné nebo pastovité konzistence obsahují vhodné, ve vodě nerozpustné látky k očištění zubů. Příklady těchto čisticích látek jsou metafosfát sodný, metafosfát draselný, fosforečnan trojvápenatý, dihydratovaný fosforečnan dvojvápenatý, dehydratovaný fosforečnan dvojvápenatý, pyrofosforečnan vápenatý, orthofosfát hořečnatý, fosfát trojhořečnatý, uhličitan vápenatý, křemičitan hlinitý, křemičitan zirkonu, křemičitá čisticí činidla, bentonit a jejich směsi. Další vhodné čisticí materiály jsou zvláštní termosetické pryskyřice, popsané v patentu USA 3 070 510 z 15.12.1962, jako jsou melamin-, fenol- a močovino-formaldehydy a zesíťované polyepoxydy a polyestery. Vhodné čisticí materiály obsahují krystalický oxid křemičitý s částicemi o velikosti až 5 mikrometrů, s hlavním podílem částic velikosti 1,1 mikronů, velikostí povrchu až 50 000 cm²/g, silikagel nebo koloidní oxid křemičitý, a komplexní amorfnní aluminosilikáty alkalických kovů.

Pro přípravu průhledných, průsvitných nebo opalescentních gelů s použitím křemičitých čisticích činidel je možno použít koloidní silikagely, jaké jsou prodávány pod obchodní značkou SYLOID jako Syloid 72 a Syloid 74, Zeodent jako Zeodent 113 a Zeodent 115, nebo pod obchodní značkou Santocel jako Santocel 100 a aluminosilikátové komplexy alkalických kovů nebo silikagel s obsahem oxidu hlinitého, jako je Zeo 49A nebo Zeo 49B, protože mají refrakční index blízký vodě a/nebo látkám běžně používaným v prostředcích pro čištění zubů.

Mnoho tzv. "ve vodě nerozpustných" čisticích látek jsou látky anionického charakteru, a také často obsahují

malé množství rozpustné látky. Tak může být nerozpustný metafosfát sodný zpracován všemi vhodnými způsoby, jak je popsáno v publikaci Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, Volume 9, 4. vydání, str. 510-511. Formy nerozpustného metafosfátu sodného, které jsou známy jako Madrellova sůl a Kurrolova sůl jsou další příklady vhodných látek. Tyto metafosfátové soli jsou v několika minutách rozpustné ve vodě, a proto se běžně uvádějí jako nerozpustné metafosfáty (IMP). Jsou přítomny v malém množství v rozpustných fosfátech jako nečistoty, obvykle v množství do 4 % hmotnostních. Množství rozpustného fosfátového materiálu, o kterém se předpokládá, že je to rozpustný trimetafosfát sodný (v případě nerozpustného metafosfátu), může být sníženo nebo eliminováno promytím vodou. Nerozpustný metafosfát alkalického kovu se používá v práškové formě, kdy částice nad 37 mikrometrů jsou přítomny v množství menším než 1 %.

Čisticí materiál se obecně používá v tuhých nebo pastovitých směsích, v hmotnostní koncentraci od 10 do 99 %. S výhodou se používá v množství od 10 % do 75 % v zubní pastě a od 70 % do 99 % v zubním prášku.

V zubní pastě může být tekutá součást tvořena vodou a smáčedlem obecně v množství od 10 % do 90 % hmotnostních přípravku. Příklady vhodných smáčedel jsou glycerin, propylenglykol, sorbitol, polypropylenglykol a/nebo polyethylenglykol (např. 400 - 600). Výhodné jsou také tekuté směsi vody, sorbitolu a glycerinu. V průhledných gelech, kde je důležitou vlastností refrakční index, se s výhodou používá 3 až 30 % hm. vody, 0 až 80 % hm. glycerinu a 20 až 80 % hm. sorbitolu.

Zubní pasty (krémy a gely) obsahují typicky přírodní nebo syntetické ztužovací nebo gelotvorné činidlo v množství od 0,1 % do 10 %, s výhodou od 0,5 % do 5 % hmotnostních.

Vhodné ztužovací činidlo je syntetický hektorit, syntetický koloidní silikát alkalického kovu a hořčíku, dostupný například jako Laponit (např. CP, SP 2002, D), který prodává Laporte Industries Limited. Analýzou Laponitu D je zjištěno (hm. %) přibližně 58 % SiO_2 , 25,4 % MgO , 3,05 % Na_2O , 0,98 % Li_2O a stopy vody a kovů. Jeho skutečná specifická hmotnost je 2,53 a objemová hmotnost při 8 % vlhkosti je 1,0 g/ml.

Další vhodná gelotvorná činidla jsou irský mech, gum tragacanth, škrob, polyvinylpyrrolidon, hydroxyethylpropylcelulóza, hydroxybutylmethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza (např. dostupná jako Natrosol), sodná karboxymethylcelulóza, xanthan a koloidní silikagel jako Syloid (např. 244). Jak bylo uvedeno dříve, ztužovací nebo gelotvorné vlastnosti může mít také syntetický anionický polyvinylfosfonát. Koloidní silikagel jako je jemný Syloid (např. 244) je také vhodné ztužovací činidlo.

Ústní přípravky jsou, jak je běžné, prodávány nebo jiným způsobem distribuovány ve vhodných označených obalech. Proto nádobka s ústní vodou má nadpis, který ji popisuje a uvádí návod k použití; zubní pasta, krém nebo gel bude obvykle ve stlačitelné tubě, běžně hliníkové, olovené nebo plastové, nebo v jiném obalu, ze kterého se obsah vytlačuje nebo pumpuje, a ten má značku s popisem, například, že se jedná o zubní pastu, gel nebo zubní krém.

Organická povrchově aktivní činidla jsou používána ve směsích podle vynálezu za účelem dosažení vyššího profylaktického působení, spočívajícím v úplném rozptýlení činidla omezujícího tvorbu kamene v celé ústní dutině způsobuje, že rozpustné složky jsou více kosmeticky vhodné. Organická povrchově aktivní činidla jsou s výhodou anionická, neionická nebo amfolytická, dává se přednost použití takového

povrchově aktivního činidla, které má detergentní vlastnosti a doplňuje tak detergentní a pěnotvorné vlastnosti přípravku. Vhodné příklady anionických povrchově aktivních činidel jsou vodorozpustné soli monoglycerid monosulfátů vyšších mastných kyselin, jako je sodná sůl monoglycerid monosulfátu hydrogenovaných mastných kyselin z kokosového oleje, vyšší alkylsulfoacetáty esterů dihydroxy propansulfonátu a vyšších mastných kyselin, a zejména nasycené vyšší alifatické acylamidy nižších alifatických aminokarboxylových kyselin se 12 až 16 atomy uhlíku v mastné kyselině, alkylovém nebo acylovém radikálu, a podobně. Příklady posledně uvedených amidů jsou N-lauryl sarkosin, a sodná, draselná a ethanolaminová sůl N-lauryl, N-myristoyl nebo N-palmitoyl sarkosinu, které nesmí obsahovat mýdlo nebo podobné látky z mastných kyselin. Použití těchto sarkosinátových sloučenin v ústních přípravcích podle vynálezu je zvláště výhodné, protože tyto látky vykazují prodloužený a výrazný účinek na inhibici tvorby kyselin v ústní dutině štěpením uhlovodíků a v kyselých roztocích se méně rozpouštějí v zubní sklovině. Příklady vodorozpustných neionických povrchově aktivních látek jsou kondenzační produkty ethylenoxidu s různými sloučeninami s obsahem reaktivního vodíku, které mají dlouhý hydrofobní řetězec (např. alifatický řetězec s 12 až 20 atomy uhlíku), kdy kondenzační produkty ("ethoxamery") obsahují hydrofilní polyoxyethylenové jednotky, jako jsou kondenzační produkty poly(ethylenoxid) s mastnými kyselinami, mastnými alkoholy, mastnými amidy, polyalkoholy (např. sorbitan monostearát) a polypropylenoxid (například blokové kopolymery materiálů Pluronic).

Do ústních přípravků podle vynálezu může být použita řada dalších látek, jako jsou bělicí činidla, ochranné látky, silikony, chlorofylové sloučeniny, další činidla proti tvorbě zubního kamene a/nebo amonná činidla jako je močovina, diamoniumfosfát a jejich směsi.

Tyto přísady, pokud jsou použity, se vpracují do přípravku v množství, které neovlivní podstatným způsobem požadované vlastnosti. Je nutno nepoužívat významná množství zinku, hořčíku a dalších kovových solí a látek, které by mohly tvořit komplexy s aktivními složkami přípravku podle vynálezu.

Dále mohou být používány všechny vhodné aromatizační a sladící přísady. Příklady vhodných aromatizačních přísad jsou aromatické oleje, jako jsou mátové oleje, libavkový olej, sasafrasový olej, hřebíčkový olej, šalvějový, eukalyptový, majoránkový, skořicový, citronový a pomerančový olej a methylsalicylát. Vhodná sladidla jsou sacharóza, laktóza, maltóza, sorbitol, xylitol, cyklamát sodný, perillartin, APM (aspartyl fenyl alanin, methylester), sacharin a podobné. Aromatická činidla a sladidla mohou být v přípravku použita v množství 0,1 % až 5 %, nebo více.

V doporučeném provedení podle vynálezu ústní přípravek podle vynálezu, jako ústní voda nebo prostředek k čištění zubů, který obsahuje popsany polyfosfát a inhibitorovou směs v množství, které efektivně brání tvorbě zubního kamene na povrchu zubů, se s výhodou aplikuje pravidelně na zubní sklovinu, například každý druhý nebo třetí den, nebo s výhodou jednou až třikrát denně, při pH od 4,5 do 9, obecně od 5,5 do 8, s výhodou od 6 do 8; nejméně po dobu 2 týdnů až 8 týdnů nebo stále.

Přípravky podle vynálezu mohou být vpracovány do bonbónů nebo žvýkacích gum nebo jiných výrobků, například vmícháním do teplého gumového základu, nebo povlečením vnějšího povrchu gumy, což mohou být například jeluton, kaučukový latex, vinyltové pryskyřice, atd., případně s běžnými plastifikátory nebo změkčovadly, cukrem nebo jinými sladidly nebo karbohydráty jako je glukóza, sorbitol a podobné.

Příklady provedení vynálezu

Na následujících příkladech je uvedena podstata vynálezu. Všechna množství a díly zde uvedené jsou hmotnostní, teplota je uvedena ve stupních Celsia, pokud není uvedeno jinak.

Příklad 1

Inhibice alkalické fosfatázy s použitím PVPA a PVME

Reakční směs byla připravena s obsahem 0,05 dílu E.Coli alkalické fosfatázy v celkovém objemu 0,5 ml, s 100 mM tris-HCl tlumiče, pH 8,0, ve které byla konečná koncentrace 0,5 mM pyrofosfátu tetrasodného. Reakce probíhala při 37 °C, po různou dobu po přidání pyrofosfátu. U polyvinylfosfonátu, mol. hmotnost 10 000 (PVPA), nebo polymerního polykarboxylátu, polyvinyl methyl ether/maleinanhydridu, dostupné od GAF Company jako Gantrez S-97 (PVME/MA), kde byla uvedena molekulová hmotnost okolo 70 000 (osmometricky), ale kde byla stanovena molekulová hmotnost 1 090 000 (gelovou permeační chromatografií) byla hodnota pH upravena na hodnotu 8,0, dříve než byla tato látka v množství 0,5 % dodána do reakční směsi. Reakce byla ukončena přidáním 0,5 ml 20% chladné kyseliny trichlorooctové (TCA). Množství uvolněného orthofosfátu je uvedeno v tabulce I a je vypočteno následujícím způsobem.

Z každého molu hydrolyzovaného iontu pyrofosfátu (PPi) se uvolní dva moly orthofosfátů podle rovnice:

množství hydrolyzovaného PPi (g) =

$$\frac{\text{Molekulová hmotnost } P_2O_7}{2 \times \text{molekulová hmotnost } PO_4} \times \text{množství vzniklého } PO_4 \text{ (g)}$$

Tabulka I
Množství hydrolyzovaného pyrofosfátu

Reakční čas (min)	bez inhibitoru	+PVME	+PVPA
4,0	20,53	7,94	4,62
8,0	27,04	7,92	5,28

Z údajů je možno usuzovat, že PVPA inhibuje alkalickou fosfatázu více, než PVME/MA.

Příklad 2

Účinek proti tvorbě zubního kamene in vivo

Voda a uvedené roztoky byly testovány na krysích zubních kamenech, výsledky jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II
Střední povrch kamene

<u>Činidlo</u>	<u>Index pokrytí $\pm$ standardní odchylka</u>	<u>% změny</u>
A. Voda	61,8 ($\pm$ 10,4)	
B. 6,2 % $K_4P_2O_7$ 1 % PVPA + 0,24 % NaF	27,8 ($\pm$ 8,6)	- 55%

Z údajů je zřejmé, že činidlo B působí účinně proti tvorbě kamene in vivo.

Studie tvorby zubního kamene krys byla prováděna následujícím způsobem:

Samečci 21 dní starých odstavených Sprague-Dawley krys byly náhodně rozděleni do skupin po 12 kusech. Zvířata byla krmena stravou pro tvorbu zubního kamene (dieta č. RC-16) a deionizovanou vodou během celého pokusu, ad libitum. Před začátkem pokusu byla všechna zvířata naočkována suspenzí S. mutans (6715) a A. viscosus (OMZ-105-NYL) za účelem nákazy

tvorbou zubního kamene. Zvířata byla podrobena působení jednou denně (mimo víkendů) 0,2 ml roztoku, s použitím automatické pipety.

Experimenty byly prováděny tak, že činidla byla označena kódy a obsluhující osoby nebyly s těmito kódy seznámeny. Po 21 dnech pokusu byla zvířata usmrcena a čelisti byly připraveny k hodnocení standardní metodou (SPI TOX 626). Hmotnost zvířat byla stanovena na začátku pokusu a v době usmrcení. Zubní kámen na čelistních a mandibulárních kvadrantech každé krysy byl určen metodou autorů Briner a Francis, uvedené v "Calcified Tissue Research", vol. 11, str. 10 - 22, 1973, která popisuje skutečný povrch zubního kamene (CSS I). Statistická analýza dat byla provedena s použitím ANOVA plus the Student - Newman - Keuls Test.

Příklad 3

Byly připraveny zubní pasty následujícího složení:

	<u>Díly</u>			
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
Voda (deionizovaná)	42,42	27,46	26,14	20,12
Glycerin	25,00	10,00	10,00	25,00
Sorbitol	-	25,00	25,00	-
Polyethylenglykol 600	-	3,00	3,00	-
Pyrofosfát tetrasodný	2,0	1,50	-	-
Pyrofosfát tetradraselný	-	4,50	-	-
Tripolyfosfát sodný	-	-	6,00	-
Hexametafosfát sodný	-	-	-	6,00
Xanthan	1,00	-	-	1,00
Sodná karboxyethyl celulóza	-	1,20	1,20	-
Křemičité tužidlo (Syloid 244)	3,00	-	-	3,00
PVPA	0,50	0,50	1,00	0,50
Monofluorfosfát sodný	0,76	✓	0,76	0,76
Fluorid sodný	-	0,24	-	-
Oxid křemičitý kombinovaný s aluminou (Zeo 49B)	21,50	-	-	-

Koloidní silikagel (Zeodent 113)	-	23,00	23,00	-
Pyrofosfát vápenatý	-	-	-	40,00
Benzoát sodný	0,50	0,50	0,50	0,50
Oxid titaničitý	0,50	0,30	0,30	0,30
Sacharin sodný	0,30	0,30	0,30	0,30
Příchuť	1,00	1,00	1,00	1,00
Laurylsulfát sodný	1,20	1,20	1,20	1,20
Hydroxid sodný (50%)	0,32	0,30	0,60	0,32

Příklad 4

Byly připraveny následující ústní vody:

	Díly	
	<u>A</u>	<u>B</u>
Ethylalkohol	10,00	10,00
Glycerin	10,00	10,00
Sacharin sodný	0,03	0,03
Blokový kopolymer Pluronic F 108	2,00	2,00
Pyrofosfát tetrasodný	2,00	1,00
Pyrofosfát tetradsodný	-	1,00
Pyrofosfát dvojsodný	-	0,10
PVPA	0,05	0,05
Monofluorfosfát sodný	0,15	0,15
Příchuť	0,40	0,40
Voda	do 100,00	do 100,00

Příklad 5

Bonbony

Cukr	78 až 98
klíčkový sirup	1 až 20
Aromatický olej	0,1 až 1,0
Tabletovací činidlo	0,1 až 5
Polyfosfát	0,1 až 5
PVPA	0,05 až 3
NaF	0,01 až 0,05
Voda	0,01 až 0,2

Příklad 6

Žvýkáci guma

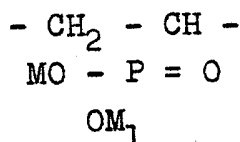
Gumový základ	10 až 50
Pojivo	3 až 10
Plnivo	5 až 80
(sorbitol, mannitol nebo jejich kombinace)	
umělé sladidlo	0,1 až 5
PVPA	0,1 až 5
NaF	0,01 až 0,05
Příchut'	0,1 až 5

Průmyslová využitelnost

Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene podle vynálezu je možno použít jako součást zubních past, gelů, ústních vod a jiných tekutin určených k vymývání ústní dutiny, žvýkacích gum, bonbonů a podobně, kdy působí proti tvorbě zubního kamene.

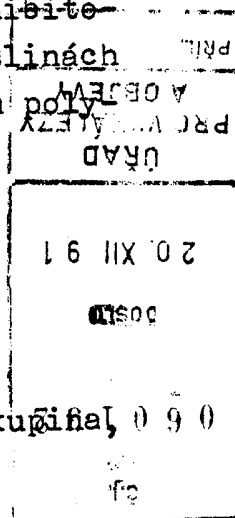
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Ústní přípravek inhibující transformaci amorfního fosfátu vápenatého na HAP krystalickou strukturu související s tvorbou zubního kamene v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje v rozpouštědle použitelném pro ústní dutinu účinné množství nejméně jedné lineární molekulárně dehydratované polyfosfátové soli jako prostředku proti tvorbě zubního kazu a účinné množství inhibitoru enzymatické hydrolýzy uvedeného prostředku ve slinách v množství do 4 % tvořeného syntetickým anionickým vinylfosfonátem, který má polymerní skupiny



a střední molekulovou hmotnost 1000 a větší;
 kde M a M₁ jsou vodík, alkalický kov nebo amonná skupina,
 a kde M a M₁ jsou stejné nebo různé.

2. Ústní přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyvinylfosfát je použit v množství 0,05 až 4 % hmotnostních.
3. Ústní přípravek podle bodu 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyvinylfosfonát má molekulovou hmotnost od 1000 do 1 000 000.
4. Ústní přípravek podle bodu 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyvinylfosfonát má molekulovou hmotnost od 6000 do 100 000.
5. Ústní přípravek podle bodu 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyvinyl fosfonát je použit v množství 0,05 až 3 % hmotnostních.



6. Ústní přípravek podle bodu 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství polyvinylfosfonátu je 0,1 až 2 % hmotnostních.
7. Ústní přípravek podle bodů 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je použita v množství 0,1 až 7 % hmotnostních.
8. Ústní přípravek podle bodů 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je vybrána ze skupiny sestávající z hexametafosfátů, tripolyfosfátů, pyrofosfátů a jejich směsí.
9. Ústní přípravek podle bodů 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je vybrána ze skupiny sestávající z pyrofosfátu tetrasodného, pyrofosfátu tetradraselného a jejich směsí.
10. Ústní přípravek podle bodů 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je použita v množství 4,3 až 7 % hmotnostních a je tvořena směsí pyrofosfátu tetradraselného a pyrofosfátu tetrasodného, kdy množství pyrofosfátu tetradraselného je větší než množství pyrofosfátu tetrasodného.
11. Ústní přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je pyrofosfát tetrasodný použitý v množství 0,1 až 2 % hmotnostních.
12. Ústní přípravek podle bodu 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je tripolyfosfát.
13. Ústní přípravek podle bodu 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyfosfátová sůl je hexametafosfát.

14. Ústní přípravek podle bodu 1 nebo 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že rozpouštědlo je tvořeno směsí 10 až 90 % hmot. kapalného rozpouštědla tvořeného vodou a smáčedlem a gelotvorného činidla v množství 0,1 až 10 % hmot. a kde je použito 10 až 75 % hmot. ve vodě nerozpustného čistícího činidla vhodného pro zuby; tento ústní přípravek je zubní pasta.
15. Ústní přípravek podle bodu 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že čistící činidlo je tvořeno křemičitým čistícím prostředkem.
16. Ústní přípravek podle bodu 1 nebo 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že rozpouštědlo je tvořeno 70 až 99,9 % hmot. směsí voda-alkohol, kde hmotnostní poměr vody k alkoholu je od 1:1 do 20:1, kdy tento ústní přípravek je ústní voda.
17. Ústní přípravek podle bodů 1 nebo 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že obsahuje zdroj fluoridových iontů v množství dostatečném k uvolnění netoxického množství 25 až 2000 ppm fluoridových iontů, jako prostředku proti zubnímu kazu a jako další inhibitor enzymatické hydrolýzy činidla proti tvorbě zubního kazu.
18. Ústní přípravek podle bodu 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zdroj fluoridových iontů je vybrán ze skupiny sestávající z fluoridů alkalických kovů a monofluorfosfátů alkalických kovů.
19. Ústní přípravek podle bodu 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zdroj fluoridových iontů je fluorid sodný.

20. Způsob inhibice tvorby zubního kamene v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se na zuby působí látkou
bránící tvorbě zubního kamene tvořenou ústním pří-
pravkem podle bodu 1 nebo 2 a ústní přípravek má pH
v rozmezí 4,5 až 9.
21. Způsob inhibice tvorby zubního kamene v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se na zuby působí látkou
bránící tvorbě zubního kamene tvořenou ústním pří-
pravkem podle bodu 17 a ústní přípravek má pH v roz-
mezí 4,5 až 9.