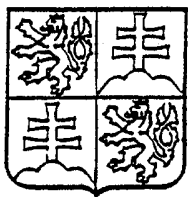


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03992-91.F

(13) A3

(22) 20.12.91

(32) 20.12.90, 25.11.91

(31) 90/631232, 91/794783

(33) US, US

(40) 15.07.92

5(51) A 61 K 7/16,
33/42,
//(A 61 K 33/42,
31:025)

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

(72) Gaffar Abdul, Princeton, New Jersey, US
Afflitto John, Brookside, New Jersey, US
Joziak Marilou T., South River, New Jersey, US

(54) Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene

(57) Vynález se týká ústních přípravků proti tvorbě zubního kamene jako jsou zubní pasty, gely, zubní prášky, ústní vody, bonbony a žvýkačkové gumy, které obsahují azacykloalkan difosforečnou kyselinu (AAP) a syntetický anionický polymer, který působí ke zvýšení účinnosti AAP proti tvorbě zubního kamene.

006180

JAD
PROPERTY
AGENCY

PRIL

kamene

Vynález se týká přípravků proti tvorbě zubního kamene, které jsou určeny k aplikaci na zuby a které účinně omezují tvorbu zubního kamene.

Zubní pasty a ústní vody se vyrábějí a prodávají s tím, že obsahují sloučeniny, udržující zdraví zubů, spolu se sloučeninami, které zuby očišťují a osvěžují dech. Pro příklad je možno uvést, jak se úspěšně v prostředcích k čištění zubů a ústních vodách již mnoho let používají fluoridy, které zuby vytvrzují a omezují tvorbu zubního kazu, triclosan a extrakt sanquinaria (krvavec toten) byly do čisticích přípravků použity za účelem omezení tvorby zubního povlaku. Pro omezení tvorby kamene a povlaku byly doporučeny azacykloalkan-2,2-difosforečné kyseliny (AAP), zejména azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP), a jejich soli (také označovány jako AAP a AHP), protože mají schopnost rozpouštět nebo bránit tvorbě jinak špatně rozpustných vápenatých úsad na zubech. V prostředcích na čištění zubů je spolu s fluoridy a pyrofosfáty známo použití syntetických anionických polymerních polykarboxylátů (SAPP), jako jsou kopolymery maleinanhydridu nebo kyseliny maleinové s vinylmethyletherem.

Dále jsou uvedeny patentové spisy, které se dotýkají složek přípravku podle vynálezu.

Patenty USA č. 3 941 772 a 3 988 443 se zabývají azacyklo-alkan-2,2-difosforečnými kyselinami a jejich použitím v zubních pastách a ústních vodách, kde působí proti tvorbě kamenů a povlaků.

Patenty USA č. 4 323 551, 4 515 772, 4 627 977 a 4 931 273 se zabývají SAPP, tedy kopolymery maleinanhydridu nebo kyseliny

maleinové s vinylmethyletherem (Gantrez^R) v prostředcích na čištění zubů. Podobně v přihláškách Evropského patentu 8 9114192.1 a 89 200 710.5 a amerických přihláškách 07/505 628, 07/547 641 a 07/547 642 (v těch se také uvádí triclosan použitý v přípravcích na čištění zubů jako antibakteriální činidlo, zabraňující úsadám povlaku na zubech) se používá SAP jako pří-
davek k SAPP.

Podle patentu USA č. 4 022 880 se používá triclosan v pří-
pravcích na čištění zubů jako antibakteriální činidlo, spolu
se zdrojem zinkových iontů, a německý OLS 35 32 860 popisuje
použití triclosanu v přípravcích na čištění zubů spolu se slou-
čeninou mědi.

Z tohoto přehledu vyplývá, že AAP, AHP, SAP (včetně SAPP)
a triclosan jsou v prostředcích k čištění zubů známé, a to jak
použití těchto látek samotných, tak ve dvousložkových směsích,
není však známé použití AAP, SAP a triclosanu společně, nebo
použití AAP a SAP společně.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je ústní přípravek proti tvorbě zubní-
ho kamene, který je tvořen rozpouštědlem nebo bází přípravku,
které jsou použitelné pro ústní dutinu, a obsahuje proti tvorbě
zubního kamene účinné množství azacykloalkan-2,2-difosforečné
sloučeniny (AAP), která je použitelná pro ústní dutinu, a kte-
rá je vybrána ze skupiny sloučenin vzorce I, kde R je vybráno
ze skupiny, která je tvořena vodíkem a alkyly s 1 až 3 atomy
uhlíku, a n je číslo v rozmezí 3 až 5, a její soli, použitelné
pro ústní dutinu, a ve vodě rozpustného nebo ve vodě botnající-
ho syntetického anionického polymeru (SAP), který brání růstu
krystalů hydroxyapatitu a má molekulární hmotnost v rozmezí
1000 - 2 000 000 v množství, které působí ke zvýšení účinnosti
AAP proti tvorbě zubního kamene v popsaném přípravku. Ve srov-
nání s dosavadním stavem je popsána směs nová. Významné zlepše-

ní účinnosti bránění tvorbě zubního kamene sloučeniny AAP, které je způsobeno použitím SAP v ústním přípravku je překvapivé z toho důvodu, že působení SAP samotného proti tvorbě zubního kamene v takových přípravcích je nevýznamné. Zvýšení účinnosti je výrazné, často o více než 30 %, a to jak při testování in vitro, kdy se měří srážení hydroxyapatitu z přesycených roztoků na pevný povrch v čase, tak i při testování in vivo, kdy se určuje reálná tvorba zubního kamene.

I když SAPP a další SAP sloučeniny podle vynálezu účinně inhibují růst krystalů hydroxyapatitu, nemusí z tohoto důvodu účinně bránit tvorbě kamene. Vysvětlení je možno podat na základě dvou protikladných jevů. Jedním z nich je skutečnost, že krystaly hydroxyapatitu narůstají na čelních plochách. Anionické polymery se adsorbují na růstové plochy a tak inhibují růst krystalů na adsorbčních centrech; před pokrytím SAP existují na krystalech různorodé růstové plochy. Tento protikladný jev závisí také na velikosti molekul anionického polymeru, kdy větší molekuly brání adsorbci SAP a pokrytí všech růstových center krystalů hydroxyapatitu.

Vyšší účinek vynálezu je založen na významné schopnosti AAP pokrýt růstová centra (která nejsou dosažitelná pro SAP), a to spolu s účinností AAP samotného na inhibici růstu krystalů.

Sloučenina AAP, nebo azacykloalkan-2,2-difosforečná sloučenina v přípravku podle vynálezu je pro ústní dutinu použitelná kyselina fosforečná nebo její sůl. V případě solí se jedná obvykle o sodné nebo draselné soli, které by měly být rozpustné ve vodě. Jestliže se používá sůl, pak je výhodné, když je jeden nebo více vodíků fosforečných hydroxylových skupin nahrazen požadovaným alkalickým kovem, například sodíkem. Kyselá forma AAP má vzorec I, kde R je vybráno ze skupiny tvořené vodíkem a alkyly s 1 až 3 atomy uhlíku a n je číslo od 3 do 5. S výhodou je R vodík a n je rovno 5, kdy vzniká azacyklohepty-

lový kruh. I když mohou být v přípravku podle vynálezu použity soli popsanych difosforečných kyselin, a i když kyselá forma může být úplně nebo částečně konvertována do solné formy přímo v některých ústních přípravcích, obecně se podle vynálezu preferuje kyselá forma AAP.

Je nutno upozornit na skutečnost, že použitá AAP by měla být "použitelná pro ústní dutinu". V kontextu tohoto vynálezu se jedná o látku, která by měla být nejedovatá, neměla by škodit ústům, zubům a žvýkacím gumám, a měla by mít přijatelnou chuť. Musí být také schopná smísení s ostatními složkami při přípravě příslušného ústního přípravku. Bylo zjištěno, že popsané AAP těmito požadavkům vyhovují.

Syntetický anionický polymer (SAP), který je druhou hlavní složkou ústních přípravků podle vynálezu, zvyšuje působení AAP proti tvorbě zubního kamene. SAP a SAPP mohou také způsobit inhibici účinnosti alkalického fosfatázového enzymu, který na druhé straně může mít negativní vliv na polyfosfáty, jako např. pyrofosfát, který může být jako prostředek proti tvorbě zubního kamene, spolu s AAP, použit v popsanych směsích. Takové SAPP a jejich komplexy s kationickými germicidy a kovy, jako je zinek a hořčík, byly popsány v patentech USA 3 429 963, 3 956 480, 4 138 477, 4 152 420, 4 183 914 a 4 627 977.

Polymer, který inhibuje růst krystalů hydroxyapatitu, je obecně syntetický anionický polymer, včetně např. oligomerů, homopolymerů, kopolymerů dvou nebo tří monomerů, ionomerů, blokových kopolymerů, očkovaných kopolymerů, síťovaných polymerů, síťovaných kopolymerů, a podobně. Tento polymer je ve vodě (slinách) rozpustný, nebo botnající, tedy hydratovatelný nebo tvořící hydrogel. S výhodou tento polymer má střední molekulovou hmotnost od 1000 do 2 000 000, s výhodou od 1000 do 1 000 000, lépe 2000, 2500 nebo 6000 do 100 000, 200 000 nebo 500 000 a nejlépe od 6000 do 100 000.

SAP obsahuje obvykle nejméně jednu acidickou skupinu, jako jsou sulfonová, fosforitá nebo karboxylová, lépe fosforečná nebo karboxylová nebo jejich sůl, například amonná sůl nebo sůl alkalického kovu, a může také obsahovat nejméně jednu organickou skupinu, s výhodou ale obsahuje řadu kyselých i organických skupin. Organické skupiny mají s výhodou vzorec $-(X)_n-R$, kde X je O, N, S, SO, SO₂, P, PO nebo Si nebo podobně, R je hydrofobní alkyl, alkenyl, acyl, aryl, alkaryl, aralkyl, heterocykl nebo jejich inertně substituované deriváty, a n je rovno nule, jedné nebo větší. Za "inertně substituované deriváty" se zde považují deriváty, které mají substituenty na R takové, které obecně nejsou hydrofilní a výrazně neomezují požadované působení SAP na omezení růstu hydroxyapatitu. Příslušné organické skupiny jsou popsány v britském patentu č. 2 235 133 A, který je zde uveden pro srovnání. SAP obsahují takové organické skupiny, které umožňují, aby polymer byl rozpustný ve vodě, nebo botnající ve vodě. Jestliže SAP je zesíťovaný polymer, s vyšší molekulovou hmotností, tak může být v polymeru zesíťovaná více hydrofobní část.

S výhodou je SAP anionický polymer, který je tvořen řetězcem nebo kostrou z opakujících se jednotek, kde každá z nich obsahuje nejméně jeden atom uhlíku a s výhodou nejméně jednu, přímo nebo nepřímo navázanou monovalentní acidickou skupinu. Také může obsahovat nejméně jednu přímo nebo nepřímo vázanou monovalentní organickou skupinu, která je geminálně, vicinálně nebo jiným způsobem (což je méně výhodné) vázaná na atomy, s výhodou atomy uhlíku, v řetězci do té míry, že je SAP ve vodě rozpustný nebo botnající. Méně výhodné je, když polymer obsahuje acidické skupiny a/nebo organické skupiny a/nebo jiné divalentní atomy nebo skupiny, a to jako spojky v polymerním řetězci spolu s atomy uhlíku nebo jako jejich náhrada, nebo jako zesíťující složka v polymeru.

Je samozřejmé, že všechny příklady nebo popsané SAP podle

vynálezu, které neobsahují jak acidické, tak i organické skupiny, mohou být, je-li to potřebné, chemicky modifikovány známými způsoby tak, aby byly získány požadované SAP, které obsahují oba druhy těchto skupin, s výhodou více těchto skupin. Je vhodné, aby jednotky, které se opakují v polymerním řetězci nebo jeho kostře, obsahující kyselé skupiny, tvořily nejméně 10 %, lépe nejméně 50 %, a nejlépe 80 % až 95 % nebo 100 % hmotnostních polymeru.

Podle doporučeného provedení podle vynálezu je SAP tvořen opakujícími se jednotkami polymeru, ve kterých je jedna nebo více fosforečných acidických skupin vázáno na jeden nebo více atomů uhlíku v řetězci polymeru. Jsou charakterizovány tím, že mají polymerizované jednotky vzorce II, kde M a M_1 jsou vodík, alkalický kov nebo amonná skupina a jsou stejné nebo různé. Nejvhodnější příklad takových SAP je polyvinylfosforečná kyselina, která je tvořena jednotkami vzorce III, která neobsahuje organické skupiny (např. $-CH_3$). Taková organická skupina je však v poly(1-fosfonopropenu), který má jednotky vzorce IV. Jiná SAP, která obsahuje fosforečnou kyselinu je poly-beta styren fosforečná kyselina, která je tvořena jednotkami vzorce V, kde Ph je fenylová skupina, fosforečná kyselá skupina a fenylová organická skupina jsou vázány na vicinálních atomech uhlíku v řetězci, nebo to může být kopolymer beta styren fosforečné kyseliny s vinyl fosfonylchloridem, který má jednotky vzorce V střídány nebo náhodným způsobem spojeny s jednotkami vzorce III, nebo to může být poly alfa styren fosforečná kyselina, která je tvořena jednotkami vzorce VI, kde acidické a organické skupiny jsou geminálně vázány na řetězec.

Tyto styrenové polymery fosforečné kyseliny a jejich kopolymery s jinými ethylenickými nenasycenými monomery mají obecně molekulovou hmotnost v rozmezí od 2000 do 30 000, s výhodou od 2500 do 10 000. Takové "inertní" monomery neovlivňují výrazně funkci žádného kopolymeru, který se podle vynálezu používá jako SAP.

Jako příklady SAP, které obsahují fosforité a/nebo sulfonové acidické skupiny, mohou být polymery a kopolymery s obsahem skupin nebo částí odvozených od polymerů vinylových nebo allylových fosfinických a/nebo sulfonových kyselin. Ty mohou být substituovány na 1- nebo 2- (nebo 3-) atomu uhlíku v organické skupině, například v takové, která má vzorec $-(X)_n-R$ jak bylo popsáno dříve, do takového stupně, odkud je SAP ve vodě rozpustný nebo ve vodě botnající. Mohou být použity směsi těchto monomerů, také to mohou být kopolymery těchto látek s jedním nebo více polymerizovatelnými ethylenickými nenasyčenými monomery, jaké byly popsány dříve, se zřetelem na syntetické anionické polymerní polykarboxyláty. Je nutno upozornit na to, že v těchto a jiných SAP je obvykle pouze jedna acidická skupina vázána na daný atom uhlíku nebo jiný atom v polymerní kostře nebo větvení. Jako SAP mohou být použity také polysiloxany, které obsahují nebo jsou upraveny tak, že mohou obsahovat vázané kyselé nebo organické skupiny. Stejně účinné jako SAP jsou ionomery, které obsahují nebo jsou modifikovány obsahem skupin, které mají zlepšenou schopnost uvolnění a zachytu. Ionomery jsou popsány na stranách 546 - 573 publikace Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Third Edition, Supplement Volume, John Wiley and Sons, Inc., Copyright 1984, kdy je zde tento odkaz použit pro příklad.

Popsané SAPP se s výhodou používají jako částečně nebo úplně neutralizované, vodorozpustné nebo ve vodě botnající soli alkalických kovů (nebo amonné soli), ale mohou být použity také ve formě volných kyselin. S výhodou se jedná o kopolymery 4:1 až 1:4 maleinanhydridu nebo maleinové kyseliny s jiným polymerizovatelným ethylenickým nenasyčeným monomerním, který je velmi výhodně methylvinylether, a tento kopolymer má molekulovou hmotnost v rozmezí od 5000 do 2 000 000, s výhodou od 30 000 - 1 500 000, lépe 50 000 - 1 100 000, a nejlépe 50 000 - 100 000, určeno osmometrií tlaku par. Preferované rozmezí molekulových hmotností, určené gelovou permeační chromatografií

s použitím polyethylen glykolového standardu, je od 500 000 - 1 500 000, lépe 1 000 000 - 1 100 000, tj. okolo 1 090 000. Použitelné SAPP dodává GAF Gantrez jako AN 169, AN 139, AN 119 a S-98, farmaceuticky čisté. Tyto SAPP měly výrobcem uvedené molekulové hmotnosti 750 000, 500 000, 250 000 a 70 000, ale gelovou permeační chromatografií (se standardem polyethylen-glykol) bylo zjištěno, že S-97, farmaceuticky čistý, má molekulovou hmotnost 1 000 000 - 1 100 000, kdy nižší molekulová hmotnost 70 000 byla určena osmometrií tlaku par. Uvedené látky jsou všechno lineární kopolymery, ale mohou být nahrazeny alespoň z části (1 % a více) síťovanými polymery, prodávanými pod ochrannou známkou Carbopol od B.F. Goodrick, např. Carbopol 934, 940 a 941.

Kromě samotných SAP, mohou být použity také směsi, například s polymerními polykarboxyláty, jinými SAPP nebo jinými SAP, jako jsou polysulfonáty, polysulfáty a polyfosfonáty, typicky (ale není to nutné) v množství, které není větší než polovina obsahu SAPP. Různé polymery tohoto druhu mohou být připraveny reakcí ethylenické nenasycené organické kyseliny, jako je kyselina maleinová, krotonová, sorbová, alfa-chlorosorbová, skořicová, mukonová, itakonová, citrakonová, mesakonová, glutakonová, akonitová, angelová, umbelová nebo fumarová, nebo jejich anhydrid, s příslušnou polymerizovatelnou ethylenickou nenasycenou karboxylovou, sulfonovou, sírovou nebo fosforečnou kyselinou, která obsahuje aktivovanou dvojnou vazbu uhlík-uhlík a nejméně jednu karboxylovou, sulfonovou, sulfátovou nebo fosforečnou skupinu. Další olefinické monomery, které jsou kopolymerizovatelné s popsány kyselinami nebo anhydridy jsou vinylacetát, vinylchlorid, dimethylmaleát a podobné nenasycené monomery, a takto připravené kopolymery budou obsahovat dostatečný podíl acidických skupin nebo neutralizovatelných acidických skupin, které způsobí, že polymer bude ve vodě rozpustný nebo botnající. Některé z těchto polykarboxylátových kopolymerů jsou popsány v patentech USA

č. 4 138 477 a 4 183 914 a zahrnují kopolymery maleinanhydridu se styrenem, isobutylenem nebo vinylethyletherem, polyakrylovou, polyitakonovou a polymaleinovou kyselinou, a sulfoakrylovými oligomery s relativně nízkou molekulovou hmotností, jako je Uniroyal ND-2.

I když je Gantrez preferovaným SAPP, podle vynálezu mohou být v přípravcích použity, jako SAPP nebo jako náhrada části, karboxyvinylové polymery, jaké jsou popsány v patentech USA 3 711 604, 3 911 904, 3 919 409, 3 935 306 a 3 980 767, kde jsou použity jako součást zubních past. Takové látky jsou Carbopoly, uvedené dříve, které jsou polymery polyakrylové kyseliny síťované s malou částí polyallylsacharozy nebo polyallylpentaerythritolu, použitými jako síťovací činidlo. Namísto těchto polymerů může být použit polykarbophil, který je tvořen polyakrylovou kyselinou, síťovanou divinylglykolem.

Se zřetelem na SAPP, je možno shrnout, že takové polymery, které mají dostatečný podíl karboxylů nebo neutralizovaných karboxylů, tak že jsou rozpustné ve vodě nebo ve vodě botnající, jsou v popisovaných ústních přípravcích nejúčinnější, a také budou zvyšovat působení AAP proti tvorbě zubního kamene.

SAP, které mohou být použity v ústních přípravcích, které jsou zde popisovány, a mohou zvyšovat aktivitu ~~AAAP~~ AAP proti tvorbě zubního kamene, jsou popsány v britském patentu 2 235 133 A, kde jsou popsány jako činidla se zvýšeným antibakteriálním účinkem (AEA). Tato přihláška je zde uvedena pro srovnání a podobně jsou zde uvedeny také podstaty různých jiných patentů, přihlášek a publikací, které se vztahují ke zmíněnému provedení.

Antibakteriální nekationické difenyl ethery, jako jsou halogenované a hydroxysubstituované ethery, s výhodou triclosan, se v doporučovaných směsích podle vynálezu používají pro

své vlastnosti bránění tvorbě zubního povlaku (prevence bakteriálního růstu na zubech). Triclosan je popsán v patentu USA 4 002 880, německém CLS 3 532 860 a přihláškách Evropského patentu 0161 898, 0161 899 a 0220 890. Jedná se o 2,4,4'-trichloro-2-hydroxy-difenyl ether, a je to známá látka, která účinně omezuje růst mikroorganismů, zejména bakterií. Jiná taková použitelná sloučenina je např. 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo-difenyl ether.

Jiné důležité aktivní složky preferovaného provedení podle vynálezu jsou zdroje fluoridových iontů, které dodávají směsem schopnost vytvrzovat zuby a pomáhají omezovat tvorbu zubního kazu. Zdroj fluoridových iontů je obvykle anorganická sůl, která je úplně nebo částečně rozpustná ve vodě. Takový zdroj je charakterizován schopností uvolňovat fluoridové ionty ve vodě, a jsou relativně inertní k ostatním složkám ústních přípravků. Mezi zdroje fluoridových iontů patří rozpustné fluoridy alkalických kovů, jako jsou draselné nebo sodné fluoridy, fluoridy mědi, jako fluorid mědný, fluoridy cínu, jako fluorid cínatý, fluorokřemičitan amonný, fluorozirkonát sodný, fluorozirkonát amonný, monofluorofosfát sodný, mono-, di- a tri-fluorofosfáty hlinité, a fluorované sodno-vápenaté pyrofosfáty. Fluoridy alkalických kovů a cínu, jako jsou sodné a cínaté fluoridy, a monofluorofosfát sodný (MFP) a jejich směsi jsou preferované.

Jiná důležitá složka uvedených přípravků, kromě zubních prášků, žvýkacích gum a bonbonů, je voda. V zubních pastách a podobných přípravcích, pastách a gelech, se používá vodný základ, v ústních vodách a podobných tekutých přípravcích se používá vodné médium, které často obsahuje alkohol. Použitá voda může být městská voda a její tvrdost může být až 300, případně až 500 ppm, vyjádřeno jako uhličitán vápenatý, ale doporučuje se, aby tvrdost nebyla vyšší než 100 nebo 150 ppm, a nejlépe je používat vodu s nulovou tvrdostí, nebo deionizo-

vanou vodu, kdy je nejvhodnější voda ozářená před tím, než se smíchá s ostatními složkami ústních přípravků.

Tekuté přípravky podle vynálezu, jako jsou ústní vody, profesionální prostředky k vytvrzování zubů a směsi proti zubnímu povlaku, mají kapalně médium, ve kterém jsou aktivní složky proti tvorbě zubního kamene dispergovány a/nebo rozpuštěny, tvořené vodou a často směsí vody a alkoholu, kdy preferovaný alkohol je ethanol. Ve většině těchto přípravků se s výhodou používá povrchově aktivní činidlo, a to jako detergent. V přípravcích mohou být další složky a také některé nečistoty nebo vedlejší produkty z komerčně dodávaných složek.

V případě past, gelů, tuhých a částečně tuhých přípravků podle vynálezu, jako jsou zubní pasty, gely, zubní prášky, žvýkací gumy a bonbony, se používá stejná báze nebo pojivo jako u běžných prostředků, které neobsahují AAP a SAP. V případě zubních past a gelů tato báze sestává z: vody; smáčedla, jako je glycerin, sorbitol, mannitol, propylenglykol a/nebo polyethylenglykol; čisticího činidla, jako je oxid křemičitý, uhličitán vápenatý, fosforečnan trivápenatý, fosforečnan dvojjápenatý a/nebo nerozpustný metafosfát sodný (kdy se preferují jemné částice oxidu křemičitého); a povrchově aktivního činidla, jako je laurylsulfát sodný, sodná sůl N-kokosových kyselin, N-methyl taurát, N-lauroylsarkosinát sodný, nebo jiný obdobný detergent. Ztužovadlo, které je s výhodou přírodní nebo syntetická guma, jako je karagén nebo hydroxymethyl celuloza, nebo křemičité ztužovadlo (jako je pěňný silikagel) nebo směsi těchto ztužovadel se často používá ke zvýšení viskozity připravované pasty nebo gelu, v případě gelu pak může působit jako gelotvorné činidlo. Kromě uvedených ztužovadel se mohou použít další známá ztužovací nebo gelatační činidla místo uvedených činidel, a také mohou být použita další čisticí činidla, smáčedla a povrchově aktivní činidla. Základem zubních prášků je většinou

čisticí činidlo, s určitým množstvím povrchově aktivního činidla. Základ pro žvýkací gumu může být elastomer typu, normálně používaného ve žvýkacích gumách, např. zapot, guma nebo kaučuk, a bonbony mohou mít jako základ tvrdý cukr nebo kandovaný základ, ale preferovaný je sorbitol, gumový materiál, želatina, umělé sladidlo jako sacharin nebo aspartam.

Různé ústní přípravky podle vynálezu často obsahují přísady, které je činí více přijatelnými pro uživatele a účinnějšími při použití. Protože přípravky jsou určeny pro používání v ústech, často obsahují příchutě a sladidla, kdy se používají mátové příchuti, jako je peppermint a spearmint, a sacharin a aspartam jsou přední umělá nebo syntetická sladidla. Dodatečné přísady mohou být určeny k tomu, aby dodaly přípravku další požadované vlastnosti a zvýšily požadované účinky přípravků. Například může být použit pyrofosfát sodný, aby se snížila tvorba povlaku a kamenů, pufry mohou být přidány za účelem úpravy pH, bělicí činidla se mohou používat také, a ochranné prostředky, barvy a pigmenty stejně tak.

Podíly aktivních složek ve směsích podle vynálezu by měly být v určitých rozmezích, aby bylo dosaženo žádaných účinků proti tvorbě zubního kamene. Poměr SAP k AAP musí být takový, aby SAP výrazně zvýšil účinek AAP proti tvorbě zubního kamene. Tento výrazný účinek může být měřen in vivo, kdy zlepšení by mělo být nejméně 10 % a lepší, a to v snížení tvorby kamene na lidských zubech nebo zubech primátů, ve srovnání s tvorbou kamene v případě, že se SAP nepoužije, ale pouze se použije AAP. Proto například když se použije směs, která neobsahuje ani AAP, ani SAP, vzniká 8,7 jednotek kamene na primátech, s použitím technik popsanych v Colloids and Surfaces, 26 (1987) 109-121, od autorů Gaffar a kol.; Použití AHP ve stejné zubní pastě sníží tvorbu kamene na 5,7 jednotek, a experimentální směs, která obsahuje Gantrez S-97 polykarboxylát jako SAP, a AHP, sníží tvořené kameny na

5,4 jednotky nebo méně. S výhodou je toto snížení nejméně 20 %, lépe nejméně 30 %. Za určitých podmínek je možno dosáhnout redukci na 3,7 jednotek, tedy o 67 %. Místo použití uvedených testů in vivo, může být použit test in vitro, kdy se měří čas ukládání hydroxyapatitu z přesyceného roztoku fosfátu vápenatého na substrát, s použitím kontrolního pokusu (vodný roztok fosfátu vápenatého), srovnávacího (vodný roztok fosfátu vápenatého s AAP) a testovacího pokusu (vodný roztok fosfátu vápenatého plus AAP a SAP). Při tomto testu je od testovaného roztoku požadováno zdržení tvorby hydroxyapatitu nejméně o 10 minut ve srovnání se srovnávacím roztokem. Tento test in vitro je detailně popsán v Recent Advances in the Study of Dental Calculus (IRL Press) na stranách 155-173. Vhodnost tohoto testu in vitro byla ověřena paralelním testováním in vivo, tak že test může být použit k určení účinnosti různých přípravků proti tvorbě zubního kamene. Uvedený článek i text zde jsou uvedeny pro úplnost.

Protože tvorba zubního kamene je úměrná ukládání kamenů na zubech a protože se jedná o prekursorů zánětlivosti a gingivitis, ústní přípravky, které jsou účinné proti tvorbě zubního kamene na zubech, mohou pomoci při bránění gingivitis a tak pomoci omezit ztrátu zubů. Z tohoto důvodu mají uvedené přípravky význam při zlepšování zdraví zubů, spolu s tím, že z kosmetického hlediska se zuby udrží hladké, čisté a světlé, bez úsad a kamene.

Podíly AAP a SAP v přípravku proti tvorbě zubního kamene podle vynálezu jsou běžně v rozmezí od 1:50 do 50:1, kdy vhodnější poměr je 1:30 až 5:1, ještě vhodnější jsou 1:10 - 3:1, např. 1:8, 1:5, 1:1 a 2:1. Obvykle se nepoužívá více než 3 až 5 % AAP i SAP v prostředcích podle vynálezu, a nejméně 0,01 % AAP a nejméně 0,1 % SAP se musí použít k dosažení požadovaných účinků. V zubních pastách, gelech a práškových výrobcích se obsah AAP a SAP pohybuje obvykle v rozmezí

0,2 - 2 % AAP a 0,2 - 3 % SAP, s výhodou 0,5 - 1,5 % a 0,3 až 1 %, lépe v rozmezí 0,8 - 1,2 %, resp. 0,3 - 0,7 %. Pro ústní vody podle vynálezu se obsah AAP a SAP pohybuje obvykle v rozmezí 0,01 - 2 % AAP a 0,01 - 3 % SAP, s výhodou 0,1 - 2 %, resp. 0,1 - 3 %, lépe 0,3 - 1,5 %, resp. 0,1 - 1 % a nejlépe 0,3 - 0,7 % a resp. 0,2 - 0,5 %.

Pokud se v popsanych pripravcich pouziva triclosan, a to pro svoji aktivitu proti tvorbe povlaku, jeho podil je bezně v rozmezí 0,01 - 1 %, lépe 0,3 - 0,6 % a s výhodou 0,03 - 0,3 %, kdy v zubnich a ustnich pripravcich se pouziva 0,3 - 1 %, resp. 0,01 - 0,06 %. Jestliže je pouzit zdroj fluoridovych iontu, z duvodu působení na tvrdost zubu a proti tvorbe zubního kazu, jeho podil v ustnich pripravcich je bezně v rozmezí 0,01 - 0,5 %, vztaženo na obsah fluoridovych iontu, což odpovídá 0,02 - 1 % fluoridu sodného. S výhodou je obsah zdroje fluoridovych iontu (jako iontu fluoru) v rozmezí 0,02 až 0,3 %, což odpovídá 0,04 - 0,6 % fluoridu sodného, lépe je tento obsah v rozmezí 0,1 - 0,2 % zdroje iontu, což odpovídá 0,2 - 0,4 % fluoridu sodného.

Množství a obsah ostatních složek ústních přípravků nemají přímý vliv na aktivitu přípravků proti tvorbe zubního kamene a povlaku tak, jako AAP, SAP, triclosan a zdroj fluoridovych iontu, jak bylo uvedeno výše, ale často se používají při přípravě běžných ústních přípravků stejných nebo podobných typů. Zde jsou uvedeny z duvodu poskytnutí představy o kompletním složení přípravků proti tvorbe zubního kamene.

Zubní pasty a gelové prostředky k čištění zubu podle vynálezu s výhodou obsahují 15 - 45 % smáčedla, s výhodou 20 až 35 % smáčedla, a to je s výhodou vybráno ze skupiny tvořené glycerinem, sorbitolem, mannitolem, propylenglykolem a polyethylenglykoly. Složka k očišťování zubu je obsažena v množství 10 - 40 %, lépe v rozmezí 10 - 25 %, toto činidlo

je s výhodou jemný oxid křemičitý určený k čištění zubů. Tyto zubní pasty a gely také s výhodou obsahují 0,2 - 3 % povrchově aktivního činidla, lépe je koncentrace povrchově aktivního činidla v rozmezí 0,5 - 2 %, a povrchově aktivní činidlo by mělo být činidlo použitelné pro omývání zubů, jako je laurylsulfát sodný, nebo jiné anionické detergenty, jako N-lauroyl sarkosinát sodný, a/nebo N-lauroyl sodný, N-methyl taurát, amfoterní detergent, například na betainové bázi, nebo neionický detergent, jako jsou kondenzační produkty vyšších alkoholů s 8 - 20 atomy uhlíku s 1 nebo 3 až 16 nebo 20 moly ethylenoxidu, nebo neionický detergent typu Pluronic^R, např. Pluronic L-44. Množství ztužovačů je s výhodou v rozmezí 0,5 - 8 %, lépe 1 - 5 % a tužidlo je s výhodou směs organické gumy, jako je karagén a jemně rozptýleného oxidu křemičitého, jako je pěněný oxid křemičitý, kdy křemičité ztužovačlo je použito často ve větším množství.

Různé příměsi jsou přítomny obvykle v celkovém množství menším než 10 %, a často jejich množství je celkově 0,1 až 5 %. Běžně se jedná o příchutě, barviva, antioxidanty, ochranné prostředky, dekorativní složky, perleťová činidla, baktericidy, pufrы, antienzymatická aditiva a fyziologicky účinná chladiva jako je menthol. V rovnováze se prostředek udržuje vodou a její podíl je obvykle v rozmezí 20 - 70 %, s výhodou v rozmezí 35 - 55 %, například 45 %.

Zubní pasty a gelové prostředky k čištění zubů mohou být plněny v běžných kovových nebo plastických tubách, v pístových dávkovačích, tlakových aerosolových dávkovačích nebo jiných vhodných nádobách, které s výhodou jsou dávkovacího typu. Jestliže nádoba je plastická, a přípravek k čištění zubů obsahuje triclosan, pak je vhodné, aby přípravek obsahoval limonen nebo jiný stabilizační terpen v příchuti nebo jako další přísadu, za účelem stabilizace triclosanu proti možnému rozkladu v důsledku styku s plastem při zvýšené

teplotě skladování. Triclosan se nerozkládá všemi plasty, ale často je vhodné, aby stabilizátor byl v prostředku použit v množství, které triclosan bezpečně stabilizuje.

Ústní vody podle vynálezu nemusí obsahovat žádné další složky, kromě AAP, SAP, alkoholu a vody, kdy v některých případech se alkohol nepoužívá. Jestliže se alkohol používá, pak jeho koncentrace je běžně v rozmezí 3 - 30 %, s výhodou 5 - 20 %, kdy stabilita přípravku je dosažena vodou a přísadami, spolu s AAP a SAP. Ústní vody mohou také obsahovat další aktivní složky, které byly dříve uvedeny u zubních past a gelů, a obvykle mohou být používány ve stejném nebo menším množství, s tím, že běžně se nepoužívají složky k očišťování zubů a množství smáčedla, jestliže se používá, může být sníženo jeho množství, když množství povrchově aktivního činidla a vody udrží stabilitu směsi, kdy je možno použít malé množství přísad, jako jsou barviva a chuťové přísady. Pokud ústní voda obsahuje 0,1 - 2 % AAP, 0,1 - 2 % SAP a 2 - 30 % ethanolu, pak například obsah vody může být v rozmezí 0,6 až 97,8 %, a když obsahuje 0,5 - 1,5 AAP, 0,3 - 1 % SAP a 5 až 20 % ethanolu, obsah vody může být v rozmezí 77,5 - 94,2 %.

V případě zubních prášků mohou být podíly AAP, SAP a povrchově aktivního činidla stejné, jako u zubních past, a součástí těchto přípravků je složka k očišťování zubů a přísady, jako u zubních past. Tyto přípravky mohou obsahovat také zdroj fluoridů a triclosan v takových množstvích, v jakých jsou použity v zubních pastách a stejně tak mohou být použity další zubní přípravky, jako jsou pyrofosfáty.

Tekuté přípravky k vytvrzování zubů, které mohou být profesionálně nanášeny na zuby, kapalně přípravky proti tvorbě zubního povlaku, které mohou být nanášeny obdobně, nebo jimi mohou být zuby "omývány", mají podobné složení jako ústní vody, ale také obsahují zdroj fluoridových iontů (často ve stejném, nebo větším množství než v případě zubních

past a ústních vod s obsahem fluoru) a triclosan (také v množství obdobném jako zubní pasty a ústní vody). Žvýkáci gumy a bonbony mohou obsahovat také stejná množství AAP a SAP jako zubní pasty, mohou ale nemusí obsahovat zdroj fluoridových iontů, povrchově aktivní činidlo, triclosan a přísady, často ve stejném množství jako v případě zubních past. Obsah vody a obsah smáčedla se určí takový, aby byl získán výrobek ve formě žvýkatelné gumy nebo pomalu se rozpouštějícího bonbonu.

Příprava prostředků k čištění zubů podle vynálezu je poměrně jednoduchá, protože obecně pořadí přidavku různých složek do těchto směsí není kritické, nebo pouze velmi málo. Nejprve se připraví směs veškeré (nebo téměř veškeré) vody, ve které je rozpuštěné povrchově aktivní činidlo, a dále se vmíchá triclosan, následně pak další vodorozpustné složky a složky ve vodě nerozpustné, jsou-li použity. Jestliže je to žádoucí, pak se nejprve míchají lipofilní složky a tato směs se pak přidá k hydrofilní směsi, potom se vmíchá materiál nerozpustný ve vodě, a to v případě zubních past a gelů. Tento postup je typický pro přípravu zubních past a čistících gelů, s tím, že triclosan, pokud se používá, se přidá do vodního roztoku povrchově aktivního činidla v prvním stupni přípravy.

Příprava ústních vod je zvlášť jednoduchá, protože v těchto případech se smísí ethanol a voda a různé rozpustné složky se potom přidají do tohoto vodně-alkoholického roztoku, kdy povrchově aktivní činidlo a triclosan se do roztoku vmíchají nejprve (v případě, že jsou použity). Zubní prášek může být připraven pouhým smícháním různých práškovitých složek. Profesionální přípravky k vytvrzování zubů a prostředky proti tvorbě zubního povlaku mohou být připraveny postupem, popsaným pro ústní vody. Příprava žvýkacích gum a bonbonů se může provádět stejnými způsoby, jaké se používají při výrobě

těchto produktů, kdy aktivní složky se s výhodou přidají obvykle skoro na konci výrobního postupu, a to zejména když výroba probíhá za zvýšené teploty, aby se zmenšily ztráty působením tepla.

Všechny postupy přípravy popsaných směsí mohou být prováděny při běžné teplotě, kromě určitých postupů přípravy gum a bonbonů, které obsahují AAP a SAP, kdy je vhodné zahřívání omezit, je-li to možné.

Použití přípravků podle vynálezu je snadné, inhibice tvorby zubního kamene probíhá již při běžném používání přípravků s obsahem AAP a SAP. Zuby se očišťují zubní pastou nebo gelem, ústní dutina se vymývá ústní vodou, prostředek k vytvrzování zubů a přípravky proti tvorbě zubního povlaku se nanášejí na zuby tamponem nebo vymýváním ústní dutiny, gumy se žvýkají a bonbony se nechávají pomalu rozpouštět ve slinách v ústech. Ve všech těchto případech použití přípravků podle vynálezu (nebo jejich jednotlivých složek) způsobí snížení tvorby zubního kamene na zubech. Zuby budou čistší, bělejší, jasnější, vývoj kamene bude omezen, a dojde ke zlepšení zdravotního stavu zubů a předchází se tak gingivitis. Jestliže se používá triclosan v těchto směsích, pak se zabráňuje také tvorbě zubního povlaku, jestliže se používají oxidační činidla, jako jsou peroxidy, pak budou zuby ještě více bílé, a to vzhledem k vybělení zbytků jídla a ostatních skvrn.

Zlepšení stavu zubů, jak bylo uvedeno, je možno pozorovat zrakem a také při lékařském vyšetření, a to po opakovaném působení jednoho nebo více přípravků podle vynálezu, pro nejlepší výsledek by se měly přípravky aplikovat pravidelně, nejméně jednou denně, lépe dvakrát denně, po dobu nejméně měsíce, raději však déle. V ideálním případě by toto působení mělo být průběžné, mělo by trvat měsíce, případně roky, jako se běžné zubní pasty a ústní vody používají deně nebo dva-

krát denně takovými uživateli, kteří o své zuby dbají. Proto dochází zejména při pravidelném používání těchto přípravků s obsahem fluoridů k žádoucímu vytvrzování zubů (pokud nejsou aplikovány profesionální přípravky k vytvrzování zubů).

Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené příklady popisují vynález, ale neomezují jeho rozsah. Pokud není uvedeno jinak, pak všechny díly a procentické obsahy uvedené v popisu, příkladech a patentových nárocích, jsou hmotnostní a uvedené teploty jsou ve stupních Celsia. Molekulové hmotnosti SAPP jsou v popisu a nárocích uvedeny jako hodnoty určené metodou osmometrie tlaku par, tak jak udává výrobce, pokud není uvedeno, že se jedná o určení pomocí gelové permeační chromatografie (se standardem polyethylenglykol).

Příklad 1

Zubní pasta

Složka	% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)	1,0
Sorbitol, 70% aktiv., vodný roztok (22,5 hm %)	32,1
Glycerin	11,0
Carrageenan gum (karagén)	0,5
Fluorid sodný	0,24
(1) Gantrez S-97, farmaceuticky čistý (SAPP)	0,5
Laurylsulfát sodný	1,2
(2) Zeodent 113	17,0
(3) Syloid 244	3,0
Pěnový oxid křemičitý (ztužovadlo)	0,3
Sacharin	0,06
Příchuť (terpeny a máta)	1,0
Voda (deionizovaná)	<u>32,1</u>
	100,0

- (1) Lineární kopolymer maleinanhydridu a vinylmethyletheru, s molekulovou hmotností 1 090 000 (gelovou permeační chromatografií proti polyethylenglykolu), výroba GAF Corp.
- (2) Křemičitý prostředek k čištění zubů, výrobce J.M.Huber Corp.
- (3) Křemičité tužidlo

Zubní pasta popsaného složení byla připravena způsobem, popsaným dříve, obdobným běžnému způsobu výroby zubních past, a byla testována in vivo na účinek proti tvorbě zubního kamene, a to ve srovnání se základní zubní pastou, která neobsahovala AHP a Gantrez S-97, které byly nahrazeny stejným množstvím deionizované vody, a se srovnávací zubní pastou, která neobsahovala pouze Gantrez S-97. Použita byla testovací metoda, která byla již dříve popsána, a která byla publikována autory Gaffar a kol. v článku uvedeném v 26. Volume Colloids and Surfaces (1987) na stranách 109 - 121, kdy se použilo dvanáct testovacích zvířat (primátů). Zuby čtyř zvířat byly ošetřovány pastou s experimentálním složením, zuby čtyř dalších zvířat byly ošetřovány základní pastou a zuby čtyř zbývajících zvířat byly ošetřovány srovnávací pastou. Čištění se provádělo jednou denně po dobu jedné minuty, trvalo po dobu šesti týdnů, po této době bylo provedeno měření tvorby kamene. Výsledky měření jsou úměrné tvorbě zubního kamene na povrchu zubů testovaných zvířat. Při těchto testech byla pro základní pastu naměřena hodnota 8,7, pro srovnávací 5,7 a pro experimentální 3,8. Z toho vyplývá, že použití zubní pasty s obsahem pouze AHP (bez SAPP) způsobuje snížení tvorby kamene o 35 %, ale při přidavku 0,5 % SAPP, což je experimentální zubní pasta, dochází ke zlepšení o dalších 33 % oproti srovnávací zubní pastě (vzhledem k hodnotám 5,7, resp. 3,8), nebo k 63 % redukci vzhledem k základní zubní pastě, vzhledem ke zlepšení hodnoty o 3,0 při srovná-

vací a dalšímu zlepšení o 1,9 u experimentální pasty, a toto zlepšení nastává přesto, že SAPP má zanedbatelný vliv na snížení tvorby kamene ve směsi, která neobsahuje AHP.

Popsaná zubní pasta také působí vytvrzování zubů, a to vzhledem k obsahu zdroje fluoridových iontů (fluorid sodný), a je účinná jako prostředek k očišťování zubů, vzhledem k obsahu povrchově aktivního činidla a křemičitého čistícího prostředku. Pokud se do složení přidá 0,3 % triclosanu (přídatkem do směsi povrchově aktivního činidla a vody), zubní pasta bude mít také výrazné protipovlakové vlastnosti. Pokud ve směsi nebude použit fluorid sodný, pak se ztrácí schopnost vytvrzování zubů, ale zůstává zachována, vzhledem ke kombinaci AHP a SAPP, schopnost bránit tvorbě zubního kamene.

V uvedeném složení může být Zeodent 113 nahrazen jiným typem Zeodentu jako čistícího činidla a/nebo jiným prostředkem k očišťování zubů, jako je fosforečnan dvojjápenatý, uhličitán vápenatý, nerozpustný metafosfát sodný a fosforečnan trojjápenatý, ale dává se přednost křemičitým činidlům s jemnými částicemi, které jsou méně náchylné rušit působení AHP proti tvorbě zubního kamene. Laurylsulfát sodný může být nahrazen jiným detergentem, vhodným pro ústní dutinu, jako jsou jiné alkylsulfáty alkalických kovů s 8 až 12 atomy uhlíku, s výhodou 10 - 18 a lépe s 12 až 16 atomy uhlíku v alkyly. Jinak mohou být použity místo laurylsulfátu sodného jiné anionické, neionické a amfoterní detergenty, např. monoglycerid sodný kokosového tuku, lineární tridecylbenzensulfonát sodný, N-lauroylsarkosinát sodný, N-lauroyl, N-methyl taurát, ester kyseliny myristové s 1,2-dihydroxypropan sulfonátem, kondenzační produkt C_{12-15} lineárního alkoholu a 7 molů ethylenoxidu, kondenzační produkt C_{14-15} lineárního alkoholu s cca 11 moly ethylenoxidu, Pluronic F-68, Pluronic L-44, laurylamonium betainsulfonát a Standapol AB-45, a to buď

samotné, nebo ve směsích. Systém ztužovadel může být nahrazen jinými ztužovadly, jako je rohovníková guma, hydroxymethylceluloza, Laponity a algináty. Namísto systému smáče-
del glycerin/sorbitol je možno použít propylenglykol, polypropylenglykol a/nebo mannitol, a použitý fluorid může být monofluorofosfát sodný, fluorid cínatý, fluorosilikát sodný nebo fluorid vápenatý. Místo sacharinu, jako umělého sladidla, je možno použít aspartam, příchuť může být úplně nebo částečně na bázi limonenu a může obsahovat menthol nebo jiná fyziologická chladiva, dodávající pastě zvláštní přitažlivost.

Běžný požadavek na čisticí činidla a všechny ostatní látky ve směsi, aby neobsahovaly částice větší než 5 mikrometrů efektivního průměru, lépe by neměly být s obsahem velkého podílu částic nad 2 mikrometry, aby nedocházelo k poškrábání zubní skloviny při čištění zubů. Pokud se směs neaplikuje pod tlakem, je možno připustit částice většího průměru. Pro jiné varianty přípravků podle vynálezu, jako jsou tablety, které mohou obsahovat známá tabletační činidla, jako jsou jíly nebo stearát hořečnatý, je vhodné dodržovat limity nerozpustných částic v dříve uvedených mezích.

Je-li potřebné vyrobit gelovitou látku uvedeného složení, která má být průhledná nebo průsvitná, pak je nutno použít jako čisticí prostředek Syloid nebo podobný typ, který má přibližně stejný index lomu, jako prostředí gelotvorného média a vody. Takové čisticí prostředky jsou koloidní oxidy křemičité.

Různě modifikovaná složení zde popsána jsou efektivní prostředky proti tvorbě zubního kamene, jako jsou zubní pasty, gely atd., pokud se použijí stejné AAP a SAP, jsou účinné také když se použijí jiné AAP a SAP, sulfonáty, fosfináty, fosfonáty nebo karboxyláty k nahrazení látek v popisu uvede-

ných. Podobně takové směsi i uvedená směs jsou použitelné pro omezení tvorby zubního kamene lidí, kteří si čistí zuby s pomocí takových směsí. Nejlepší výsledky se dosahují, když se čištění zubů provádí dvakrát denně nejméně jednu minutu, lépe dvě minuty a toto čištění se provádí po dobu nejméně měsíce, raději déle, nejlépe stále. V různých popsáných směsích mohou být přítomny další přísady, jako jsou vodorozpusťné polyfosfáty alkalických kovů, např. pyrofosfát sodný, které dodávají směsem další žádoucí vlastnosti, jako je účinnost proti tvorbě šťavelanových kamenů atd. Na rozdíl od pyrofosfátu sodného, který může být napadán ústními enzymy a může být chráněn fluoridem a SAPP proti enzymatické deaktivaci, AAP je stabilní vůči těmto enzymům a nevyžaduje stabilizátor. Jestliže je použit pyrofosfát v přípravku, a to za účelem bránění tvorby kamenů, pak použitý SAPP spolu s AAP působí jak na zvýšení účinnosti bránění tvorbě zubního kamene, a také stabilizuje pyrofosfát proti působení enzymů (zdroj fluoridu působí podobným stabilizujícím účinkem, a to v případě, že se zdroj fluoru ve směsi použije).

Příklad 2

Ústní voda

Složka	% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)	0,5
Gantrez S-97, farmaceuticky čistý (SAPP)	0,25
Glycerin	1,0
Fluorid sodný	0,05
(4) Neionický detergent	1,0
Příchuť	1,0
Sacharin	0,03
Voda	<u>96,17</u>
	100

(4) Pluronic F-108 nebo F-127, výroba BASF Wyandotte, Inc.

Ústí voda uvedeného složení byla připravena smísením složek dohromady, kdy vznikl prostředek pro osvěžení dechu a po kterém jsou zuby méně náchylné k tvorbě zubního kamene, a to když se prostředek opakovaně používá, s výhodou měsíc a déle, dvakrát denně.

Při změně složení, kdy je nahražen Gantrez S-97 přípravkem Luviform FA-139 (BASF), je získán prostředek s efektivním účinkem proti tvorbě zubního kamene. Také je vhodné nahradit 15 % vody stejným hmotnostním množstvím ethanolu (95 %), který pomáhá rozpustit složky lépe, a také má lepší rozpouštěcí schopnost pro organické látky ve slinách a na zubech. Dále může být, za účelem čištění ústní dutiny a povrchu zubů, v ústní vodě použito povrchově aktivní činidlo v množství 0,2 - 0,5 % (s výhodou laurylsulfát sodný), a 0,03 - 0,3 % triclosanu, z důvodu účinku proti tvorbě zubního povlaku.

Za účelem určení stupně zlepšení účinku proti tvorbě zubního kamene AHP díky použití SAPP, byly provedeny testy in vitro podle metody popsané v Recent Advances in the Study of Dental Calculus (IRL Puss), na stranách 155-173. V tomto testu se měří čas, potřebný k tvorbě hydroxyapatitu (jako důležité součásti zubního kamene) na hladkém, tvrdém povrchu, z přesyceného roztoku fosforečnanu vápenatého, a tento čas je nepřímě úměrný účinnosti proti tvorbě zubního kamene přísady proti tvorbě zubního kamene. V roztocích fosfátu vápenatého byly použity zředěné roztoky aditiv, aby bylo možno postřehnout vliv zředění přípravku slinami a rozdíl v působení zředěných roztoků. V kontrolním pokusu, aby byla určena nulová linie, nebyla použita aditiva (pro přípravu přesyceného roztoku byla použita pouze voda), bylo zjištěno, že hydroxyapatit vzniká po 17 minutách. Pokud se použije 0,0025 % Gantrezu S-97, farmaceuticky čistý, začal vznikat hydroxyapatit po 18 minutách, takže "zlepšení" byla

prodleva zanedbatelné jedné minuty. Pokud bylo použito 0,0003 % azacykloheptan-2,2-difosforečné kyseliny, bez přípravku Gantrez S-97, začal vznikat hydroxyapatit po 30 minutách, a když bylo použito 0,0005 % AHP, tak bez použití SAPP vznikaly první krystaly po 41 minutách, kdy z obou časů je možno usuzovat na zlepšení bránění tvorby zubního kamene. Když byl použit SAPP v množství 0,0025 % a AHP v množství 0,0003 %, tak se čas tvorby prodloužil na 41 minut, což je zlepšení o 10 minut vzhledem k součtu časů 0,0003 % AHP (13 minut) a SAPP (1 minuta) vůči kontrolnímu roztoku přesyceného fosfátu vápenatého (17 minut). Vztaženo k času se jedná o zlepšení o více než 70 %. Zlepšení, které nastává při použití 0,0005 % AHP a 0,0025 % SAPP bývá vyšší, protože teprve po 82 minutách dochází ke vzniku úsad hydroxyapatitu. To znamená zvýšení o 40 minut ve srovnání s 25 minutami, nebo zlepšení o 160 %. Z výsledků těchto testů je zřejmé, že použití AAP a SAPP v přípravcích podle vynálezu vykazuje významné zlepšení účinnosti těchto směsí proti tvorbě zubního kamene.

Výsledky uvedených pokusů jsou shrnuty v tabulce I.

Veličina	Tabulka I					
	číslo pokusu a obsah složek					
	<u>2A</u>	<u>2B</u>	<u>2C</u>	<u>2D</u>	<u>2E</u>	<u>2F</u>
Přesycený vodný roztok fosfátu vápenatého	100	99,9975	99,9997	99,9995	99,9972	99,9970
Gantrez S-97 100% aktivní základ	0	0,0025	0	0	0,0025	0,0025
AHP	0	0	0,0003	0,0005	0,0003	0,0005
Čas tvorby hydroxyapatitu (minut)	17	18	30	41	41	82
Posun tvorby hydroxyapatitu (%)	-	-	-	-	71	160

Příklad 3

Žvýkáci guma

Složka	% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)	0,2
Gantrez S-97, farmaceuticky čistý (SAPP)	0,25
Sorbitol/mannitol směs (50:50)	35,0
Příchuť, + 0,03 %sacharinu	2,0
Zapotový základ	20,0
Pojivo (škrob)	10,0
Plnivo (talek)	<u>32,55</u>
	100,0

Tato žvýkáci guma je účinná pro zabránění tvorby zubního kamene, když se žvýká denně, s výhodou několikrát denně. Také je účinné, když se podíly AHP k SAPP mění o ± 10 , 20 a 30 %, kde v těchto mezích zůstává zachována účinnost uvedená v popisu. Pro nejlepší účinek proti tvorbě zubního kamene by měla být guma žvýkána jednou nebo vícekrát denně jednu nebo více minut po dobu nejméně jednoho měsíce.

Příklad 4

Bonbony

Složka	% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)	0,20
Gantrez AN 119 (SAPP)	0,25
Sorbitol	98,00
Sacharin	0,15
Stearát hořečnatý (tabletační činidlo)	0,40
Emulgátor (Polysorbát 20)	<u>1,00</u>
	100,0

Bonbony uvedeného složení byly připraveny tavením sorbitolu a rozpuštěním/dispergováním ostatních složek v této látce, a potom se směs ochladila na běžnou teplotu a ztuhla. Takto připravené bonbony jsou účinné proti tvorbě zubního kamene na zubech, pokud jsou používány nejméně jednou denně

po dobu jednoho měsíce, s výhodou se používají dvakrát denně po dobu dvou nebo více měsíců a tak je účinek proti tvorbě zubního kamene výraznější.

Kromě sorbitolu jako základu mohou být použity jiné cukry a sladké alkoholy, jako je například mannitol, sacharoza a glukóza, nebo jejich směsi, a v tom případě se dosahuje podobných výsledků. Pro bonbony může být použit případně jiný základ, jako jsou gumy a želatiny, podíly aktivních složek se mohou zvýšit, a to až na 1 % AAP a SAPP. Triclosan může být použit také, a to v množství 0,1 až 0,6 %.

Příklad 5

Zubní prášek

Složka	% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)	1,0
Gantrez S-97, farmaceuticky čistý (SAPP)	1,0
Laurylsulfát sodný	0,5
Zeodent 113	<u>97,5</u>
	100,0

Zubní prášek uvedeného složení byl připraven smícháním složek směsi ve vhodném práškovém mísiči. V doporučené směsi může být použito také 0,2 - 0,8 % příchuti, s výhodou mátové, např. peppermint nebo spearmint, a ve směsi účinné proti tvorbě povlaku se také použije triclosan v koncentraci 0,1 až 0,6 %, např. 0,3 %.

Připravený zubní prášek dobře působí při čištění zubů a je účinný při omezení tvorby zubního kamene, který může způsobit podráždění ústní dutiny. Jestliže se v prášku použijí triclosan, pak působí proti bakteriálnímu růstu, který způsobuje nevzhledné a škodlivé povlaky. Zubní prášek by se měl používat pravidelně, nejméně dvakrát denně, jeden měsíc a raději déle.

Příklad 6

Zubní pasta s výrazným účinkem proti tvorbě zubního kamene		
Složka		% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)		1,0
Sorbitol, 70% aktiv., vodný roztok		32,1
Glycerin		11,0
Carrageenan (karagén)		0,5
Fluorid sodný		0,24
Polyvinylfosforečná kyselina (PVPA, m.hmot. cca 10 000)		1,2
Laurylsulfát sodný		1,2
(2) Zeodent 113		17,0
(3) Syloid 244		3,0
Pěnový oxid křemičitý (ztužovadlo)		0,3
Sacharin		0,06
Příchuť (terpeny a máta)		1,0
Deionizovaná voda		<u>32,1</u>
		100,0
(2) Křemičitý prostředek k čištění zubů, výrobce J.M.Huber Corp.		
(3) Křemičité tužidlo		

Příklad 7

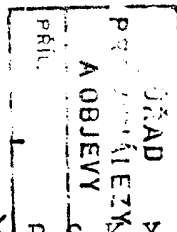
Ústní voda s výrazným účinkem proti tvorbě zubního kamene		
Složka		% hmot.
Azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP)		0,5
PVPA (mol. hmot. = 10 000)		0,25
Glycerin		1,0
Fluorid sodný		0,05
(4) Neionický detergent		1,0
Příchuť		1,0
Sacharin		0,03
Voda		<u>96,17</u>
		100,0

(4) Pluronic F-108 nebo F-127, výroba BASF Wyandotte Inc.

Popsané výrobky, připravené podle uvedených receptů, mohou být modifikovány záměnou aktivních a přídavných složek za jiné, které byly popsány dříve, mohou být změněna množství těchto látek v mezích, které zde byly uvedeny také a budou tímto způsobem připraveny účinné přípravky proti tvorbě zubního kamene. Různé výrobky, které mohou být zcela rozdílných druhů, mohou mít úplně jiné vlastnosti (mohou mít různé fyzikální vlastnosti), mají pH v rozmezí 6 až 11, s výhodou 7 až 9, nebo 10, např. 7 až 8 při 1% roztoku nebo disperzi ve vodě při 25 °C. Podobným způsobem mohou být připraveny různé jiné přípravky pro aplikaci na zuby, jako jsou činidla k vytvrzování zubů, gelové čisticí prostředky a přípravky proti tvorbě povlaku, dále prostředky k vytvrzování zubů se zdrojem fluoridu, jako je 0,5 % fluoridu sodného, a přípravky proti tvorbě povlaku s obsahem triclosanu, např. 0,3 % v gelech a 0,03 % v ústních vodách a přípravcích proti tvorbě zubního povlaku. Přípravky s dobrou účinností proti tvorbě zubního kamene je možno získat podle uvedených příkladů také, když se AHP nahradí azacyklohexan-2,2-difosforečnou kyselinou, nebo AAP uvedeného vzorce, kde n je 3 a R je ethyl, nebo příslušnou sodnou solí, a když SAPP je kterýkoli ze zde popsaných výrobků Gantrez nebo je jiná vhodná SAP.

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 Č K Y

1. Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene, který je tvořen rozpouštědlem nebo bází přípravku, které jsou použité pro ústní dutinu, a obsahuje proti tvorbě zubního kamene účinné množství v rozmezí 0,01 až 5 % hmotnostních azacykloalkan-2,2-difosforečné sloučeniny (AAP), která je použitelná pro ústní dutinu, a je vybraná ze skupiny sloučenin vzorce I, kde R je vybráno ze skupiny, která je tvořena vodíkem a alkyly s 1 až 3 atomy uhlíku, a n je číslo v rozmezí 3 až 5, a jejich solí, použitelná pro ústní dutinu, a od 0,1 % do 5 % hmotnostních ve vodě rozpustného nebo ve vodě botnajícího syntetického anionického polymeru (SAP) s molekulovou hmotností v rozmezí od 1 000 do 2 000 000, který působí ke zvýšení účinnosti AAP v přípravku proti tvorbě zubního kamene.
2. Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 1, kde přípravek je zubní pasta, gel, zubní prášek, ústní voda, tvrdidlo zubů, přípravek proti tvorbě zubního povlaku, žvýkací guma nebo bonbon a poměr AAP k SAP je v rozmezí 1:50 až 50:1.
3. Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že AAP je azacykloheptan-2,2-difosforečná kyselina nebo její vodorozpustná sůl (AHP) a SAP je polymerní karboxylát, sulfonát, fosfinát, fosfonát nebo siloxan.
4. Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že SAP je syntetický anionický polykarboxylát (SAPP) s molekulovou hmotností v rozmezí od 5 000 do 2 000 000.

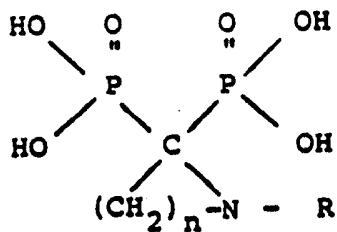
5. Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že AAP je aza-cykloheptan-2,2-difosforečná kyselina nebo její vodoroz-pustná sůl (AHP), SAPP je kopolymer maleinanhydridu nebo kyseliny maleinové s polymerizovatelným ethylenickým ne-nasyceným monomerem nebo sůl takového kopolymeru, a po-měr AHP k SAPP je v rozmezí od 1:10 do 3:1.
6. Ústní přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 5, který je zubní pasta, gel, zubní prášek nebo ústní voda, v y z n a č u j í c í s e t í m , že AHP je azacyklo-heptan-2,2-difosforečná kyseliny a SAPP je vodorozpustná sůl lineárního kopolymeru maleinanhydridu nebo kyseliny maleinové s vinylmethyletherem, která má molekulovou hmotnost v rozmezí 30 000 až 1 500 000.
7. Přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že AAP je aza-cykloheptan-2,2-difosforečná kyselina (AHP) a SAP je polyvinylfosforečná kyselina nebo polyvinylfosfonát, která má molekulovou hmotnost 1 000 až 1 000 000.
8. Přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 7, který je zubní pasta, gel nebo zubní prášek, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,2 až 2 % AHP a 0,2 až 3 % SAP.
9. Zubní pasta nebo gel působící proti tvorbě zubního ka-mene podle bodu 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,5 až 1,5 % AHP a 0,3 až 1 % SAP.
10. Zubní pasta nebo gel působící proti tvorbě zubního kame-ne podle bodu 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,5 až 15 % azacykloheptan-2,2-difosforečné kyseliny, 0,3 až 1 % vodorozpustné soli alkalického kovu

lineárního kopolymeru maleinanhydridu nebo kyseliny maleinové s vinylmethyletherem, s molekulovou hmotností v rozmezí od 50 000 do 1 100 000, dále od 0,02 do 1 % fluoridu sodného, od 10 do 25 % jemného křemičitého prostředku k čištění zubů, od 20 do 35 % glycerinu a/nebo sorbitolu jako smáčedla, od 0,5 do 8 % gumového nebo křemičitého ztužovačla, od 0,5 do 2 % povrchově aktivního činidla a 35 až 55 % vody.

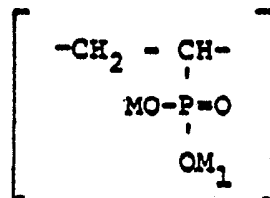
11. Zubní pasta nebo gel proti tvorbě zubního kamene podle bodu 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,5 až 1,5 % azacykloheptan-2,2-difosforečné kyseliny, od 0,3 do 1 % vodorozpustné polyvinylfosforečné kyseliny nebo polyvinylfosfonátu, které mají polymerní skupiny vzorce II, kde M a M_1 jsou vodík, alkalický kov nebo amonná skupina a jsou stejné nebo různé, mají molekulovou hmotnost v rozmezí 6 000 až 100 000, dále obsahuje 0,02 až 1 % fluoridu sodného, 10 až 25 % jemného křemičitého prostředku k čištění zubů, 20 až 35 % glycerinu a/nebo sorbitolu jako smáčedla, 0,5 až 8 % gumového nebo křemičitého ztužovačla, od 0,5 do 2 % povrchově aktivního činidla a 35 až 55 % vody.
12. Zubní pasta proti tvorbě zubního kamene podle bodů 10 nebo 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,2 až 0,6 % triclosanu a působí proti zubnímu povlaku.
13. Přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 3 ve formě ústní vody, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,1 až 2 % AHP a 0,01 až 3 % SAP v kapalném vodném roztoku.

14. Ústní voda proti tvorbě zubního kamene podle bodu 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,1 až 2 % azacykloheptan-2,2-difosforečné kyseliny, 0,1 až 3 % sodné soli lineárního kopolymeru malein-anhydridu nebo kyseliny maleinové s vinylmethyletherem o molekulové hmotnosti v rozmezí 50 000 až 1 100 000, 5 až 20 % ethanolu a 75,0 až 94,8 % vody.
15. Ústní voda proti tvorbě zubního kamene podle bodu 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,1 až 2 % azacykloheptan-2,2-difosforečné kyseliny, 0,1 až 3 % polyvinylfosforečné kyseliny nebo polyvinylfosfonátu, který má polymerní skupiny vzorce II, kde M a M_1 jsou vodík, alkalický kov nebo amonná skupina a jsou stejné nebo různé, s molekulovou hmotností 6 000 až 100 000, dále obsahuje 5 až 20 % ethanolu a 75,0 až 94,8 % vody.
16. Ústní voda proti tvorbě zubního kamene podle bodu 14 nebo 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,1 až 0,6 % triclosanu.
17. Způsob zamezení tvorby zubního kamene na zubech, v y z n a č u j í c í s e t í m , že na zuby se aplikuje přípravek podle bodu 1 v množství zabraňujícím tvorbě zubního kamene.
18. Způsob podle bodu 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přípravek aplikovaný na zuby je zubní pasta, gel, zubní prášek, ústní voda, tvrdidlo zubů, přípravek proti tvorbě zubního povlaku, žvýkáci guma nebo bonbon, poměr AAP k SAP je v rozmezí 1:50 až 50:1 a přípravek se na zuby aplikuje opakovaně.

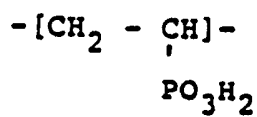
19. Způsob podle bodu 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přípravek aplikovaný na zuby je zubní pasta nebo gel, který obsahuje 0,8 až 1,2 % azacykloheptan-2,2-difosforečné kyseliny, 0,3 až 0,7 % sodné soli lineárního kopolymeru maleinanhydridu nebo kyseliny maleinové s vinylmethyletherem, o molekulové hmotnosti v rozmezí 30 000 až 1 500 000, dále 0,02 až 1 % fluoridu sodného, 10 až 25 % jemného křemičitého prostředku k čištění zubů, 20 až 35 % glycerinu a/nebo sorbitolu jako smáčedla, 0,5 až 2 % povrchově aktivního činidla, které je syntetický organický detergent, a 35 až 55 % vody, a přípravek se na zuby aplikuje nejméně jednou denně nejméně jeden měsíc.
20. Způsob podle bodu 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přípravek aplikovaný na zuby je ústní voda, která obsahuje 0,3 až 1,5 % azacykloheptan-2,2-difosfonové kyseliny, 0,1 až 1 % sodné soli lineárního kopolymeru maleinanhydridu nebo kyseliny maleinové s vinylmethyletherem, s molekulovou hmotností 50 000 až 1 500 000, dále obsahuje 5 až 20 % ethanolu a 77,5 až 94,2 % vody, a přípravek se na zuby aplikuje nejméně jednou denně nejméně jeden měsíc.
21. Přípravek proti tvorbě zubního kamene podle bodu 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že SAPP má molekulovou hmotnost 1 000 000 až 1 100 000, určenou gelovou permeační chromatografií s použitím polyethylenglykolu jako standardu.
22. Ústní voda působící proti tvorbě zubního kamene podle bodu 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se používá SAPP, který má molekulovou hmotnost 1 000 000 až 1 100 000, určenou gelovou permeační chromatografií s použitím polyethylenglykolu jako standardu.



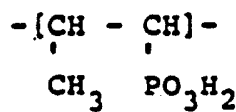
I



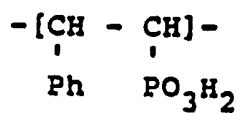
II



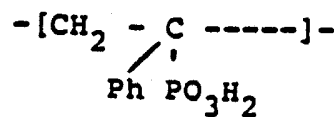
III



IV



V



VI

PRIL
PROVILEVY
GRAD
0 7 11 9 2
0080
0 0 6 1 9 0 0
12