



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 170 079** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 7/16, C 07 C 39/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98107654/14, 18.09.1996

(24) Дата начала действия патента: 18.09.1996

(30) Приоритет: 22.09.1995 US 60/004,196

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2000

(46) Дата публикации: 10.07.2001

(56) Ссылки: FR 2646601 A1, 09.11.1999. EP
0492998 A1, 01.07.1992. WO 92/00721 A1,
23.01.1992. US 5043154 A, 27.08.1991.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.04.1998

(86) Заявка РСТ:
US 96/15017 (18.09.1996)

(87) Публикация РСТ:
WO 97/10800 (27.03.1997)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская 25, стр.3,
ООО "Городисский и Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель: СТРИНГЕР Орум Д. (US),
БРАМС Джон К. (US), СУБРАМАНИАН Малати
(US), КЕЛЛИ Эрнст Э. (US)

(73) Патентообладатель:
КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **АНТИМИКРОБНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ
ОБРАЗОВАНИЯ ЗУБНОГО НАЛЕТА И СОЕДИНЕНИЕ**

(57)

Изобретение относится к медицине, а
именно стоматологии. Композиция для
перорального применения содержит
нерастворимый в воде некатионный
антибактериальный фенол, содержащий
алкильную или циклоалкильную группу,
предпочтительно трет-бутил, во втором
положении относительно гидроксильной
группы и заместители в 4-м или 5-м положении
(или в обоих), один из которых может быть
фенилом, или 2'3'- и/или 4'-замещенным
алкилом, или циклофенилом, или один из 4-го
и 5-го заместителей (или оба эти

заместителя) может быть алкилом или
циклоалкилом, причем один является
трет-бутилом или фенантроном, содержащим
гидроксильный заместитель во 2-м или 3-м
положении и алкильные или циклоалкильные,
предпочтительно трет-бутильные заместители
в других положениях, отличных от 2-го и
3-го, и по крайней мере в одном из других
колец, а также новые антибактериальные
алкилированные фенолы. Композиция
позволяет снизить зубной налет, а также
обладает высокой антимикробной
активностью. 7 с.п. ф-лы, 10 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 170 079** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 7/16, C 07 C 39/06**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **98107654/14, 18.09.1996**
(24) Effective date for property rights: **18.09.1996**
(30) Priority: **22.09.1995 US 60/004,196**
(43) Application published: **27.02.2000**
(46) Date of publication: **10.07.2001**
(85) Commencement of national phase: **22.04.1998**
(86) PCT application:
US 96/15017 (18.09.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/10800 (27.03.1997)
(98) Mail address:
**129010, Moskva, ul. B. Spasskaja 25, str.3,
OOO "Gorodisskij i Partnery", N.G.Lebedevoy**

(71) Applicant:
KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)
(72) Inventor: **STRINGER Orum D. (US),
BRAMS Dzhon K. (US), SUBRAMANIAN Malati
(US), KELLI Ehrnst Eh. (US)**
(73) Proprietor:
KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **ANTIBACTERIAL COMPOSITION FOR ORAL USE AND PREVENTION OF DENTAL DEPOSIT FORMATION AND COMPOUND**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, stomatology. SUBSTANCE: composition for oral use has water-insoluble noncationic antibacterial phenol containing alkyl or cycloalkyl group, preferably tert.-butyl, at position 2 relatively to hydroxyl-group and substituents at position 4 or/and 5 being one of that can be phenyl or 2', 3'- and/or 4'-substituted alkyl or cyclophenyl or one of substituents at position 4 and 5 (or both substituents) can

be alkyl or cycloalkyl. One of that is tert.-butyl or phenanthrene containing hydroxyl substituent at position 2 or 3 and alkyl or cycloalkyl but preferably tert.-butyl substituents at other positions distinction from position 2 and 3 and at least by one of other rings and new antibacterial alkylated phenols also. EFFECT: decreased dental deposition, high antibacterial activity. 7 cl, 10 tbl

Изобретение относится к антибактериальным композициям для орального применения против образования зубного налета; а также к композициям, содержащим новый важный компонент против образования зубного налета, включающий по существу нерастворимое в воде некатионное антибактериальное алкилированное соединение фенола, которое подробнее описано ниже; и к выбранной группе таких соединений, которые являются новыми.

Зубной налет является мягким отложением, которое образуется на зубах в противоположность зубному камню, который является твердым кальцинированным отложением на зубах. В отличие от зубного камня зубной налет может образовываться на любой части поверхности зуба, включая, в частности, край десны. Следовательно, будучи невидимым, он повинен в появлении гингивита.

В связи с этим, крайне желательно включать в композиции для перорального применения антимикробные (антибактериальные) агенты, которые, как известно, снижают образование зубного налета.

Катионные антибактериальные материалы, такие как хлоргексидин, бензотонийхлорид и цетилпиридинийхлорид, широко исследовались в качестве антибактериальных агентов против образования зубного налета. Однако они обычно неэффективны при использовании с анионными материалами. С другой стороны, некатионные антибактериальные материалы могут быть совместимы в композициях для перорального применения с анионными компонентами.

Однако композиции для перорального применения обычно представляют собой смесь многих компонентов, и даже такие типичные нейтральные материалы как увлажнители могут нежелательно влиять на эффективность данных композиций.

В качестве антибактериальных агентов в композициях для перорального применения очень эффективно использовали такие галогенированные гидроксифенильные эфиры как триклозан. Однако желательно иметь возможность использования негалогенированных агентов, которые были бы высоко эффективны и, возможно, даже эффективнее триклозана.

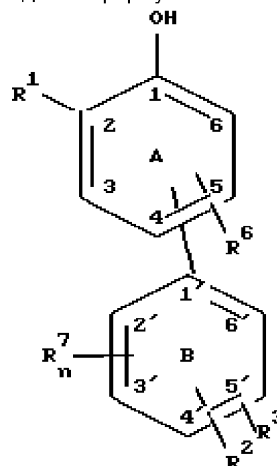
Фенол и алкилзамещенные фенолы являются хорошо известными и широко применяемыми антимикробными агентами. Тимол (2-изопропил-5-метилфенол) является активным антимикробным агентом, используемым в препаратах для полоскания рта, выпускаемых в промышленности, но его антимикробная активность считается относительно низкой и, возможно, недостаточной, например его активность составляет лишь малую часть от активности триклозана. До настоящего времени препараты, альтернативные триклозану, с существенно большей активностью против образования зубного налета, чем тимол или моноалкилфенолы, и сравнимой или большей активностью, чем активность триклозана, недоступны.

Целью данного изобретения является получение композиции для перорального применения с существенной эффективностью против образования зубного налета,

содержащей некатионные фенольные антибактериальные агенты, обладающие активностью против образования зубного налета для перорального применения (АА) как препараты, альтернативные триклозану. Другим объектом изобретения являются алкилфенольные АА, которые являются целиком углеводородами, за исключением одной ОН группы, и обладают пероральной антимикробной активностью, в 100 или более раз большей, чем активность тимолола, например такой же, как активность триклозана, или более. Еще одним объектом изобретения является получение таких АА, которые имеются или наличие которых в природе можно предположить, например растительный материал и др. Еще одним объектом изобретения являются новые АА. Другие объекты и преимущества изобретения будут ясны из описания.

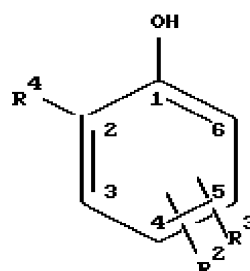
В соответствии с некоторыми аспектами данное изобретение относится к композиции против образования зубного налета для перорального применения, включающей пригодный для перорального применения наполнитель и эффективное против образования зубного налета количество по крайней мере одного по существу водонерастворимого некатионного моногидрокси АА, имеющего одну из следующих далее формул:

I.

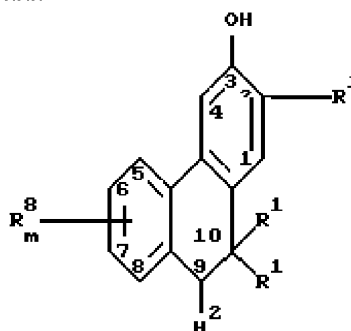


или

II.



или



где R^1 является (1) C_{1-8} n-алкилом, необязательно частично или полностью замещенным C_{3-6} циклоалкилами или C_{1-7} боковыми алкильными цепями, или (2) C_{3-6} циклоалкилом, необязательно частично или полностью замещенным C_{1-7} боковыми алкильными цепями или C_{3-6} циклоалкилами;

кольцо В и R^6 формулы I являются взаимозаменяемыми заместителями кольца А формулы I в 4 и 5 положениях, и R^6 является H или R^1 ; и

(1) R^2 и R^3 формулы являются взаимозаменяемыми заместителями в 4' и 5' положениях кольца В в формуле I, и в формуле II заместителями в 4 и 5 положениях; R^2 является R^1 и R^3 является H или R^1 ; или

(2) в кольце В R^3 в 5'-положении является H, R^2 в 4'-положении является R^7 , R^8 независимо является H или R^1 в положениях 2' и/или 3', и $n=2$;

R^4 в формуле II является (1) трет-бутилом или C_{3-8} n-алкилом, необязательно частично или полностью замещенным C_{3-6} циклоалкилами, или C_{1-7} боковыми алкильными цепями, или (2) C_{3-6} циклоалкилом, необязательно частично или полностью замещенным C_{1-7} боковыми алкильными цепями или C_{3-6} циклоалкилами; и

R^8 в формуле III независимо является H или R^1 в положениях 5, 6, 7 и/или 8 и $m=4$.

Кроме того, обнаружено, что в огромном большинстве случаев агенты АА одной из приведенных выше формул, включающие трет-бутил в качестве по крайней мере одного, а предпочтительно двух (или даже более) из R^1 и R^4 заместителей, имеют высокую и неожиданно превосходную антимикробную активность.

Это изобретение основано, по крайней мере частично, на следующих открытиях:

1. Замещение трет-бутилом по ортоположению незамененного фенола может усиливать антимикробную активность в 10 раз.

2. Второй трет-бутильный заместитель в 4 (пара-) положении ортозамещенного трет-бутилом фенола (формула II) может усиливать антимикробную активность еще в 10 раз.

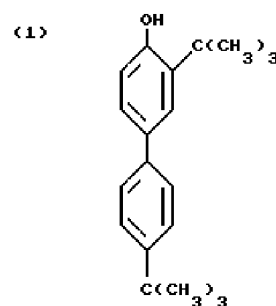
3. Замещение трет-бутилом в боковой фенильной группе фенилфенола (формула I), например, замещение 2-трет-бутил-5-фенилфенола с получением 2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)-фенола аналогичным образом усиливает активность еще в 10 раз.

Таким образом, например, 3-фенилфенол (3-гидроксибифенил) обладает активностью, немного меньшей, чем активность тимолола против *A. viscosus*, обычного компонента зубного налета. С другой стороны, наблюдаемая активность 2-трет-бутил-5-фенилфенола (3-гидрокси-4-трет-бутилбифенила) в 50 раз выше, чем активность тимолола, а наблюдаемая активность 2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)фенола (3-гидрокси-4,4'-ди-трет-бутилфенила) в 100 раз выше активности тимолола.

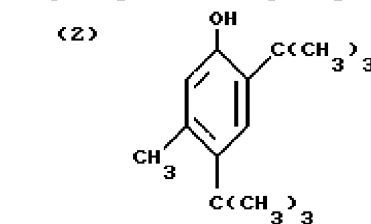
Как здесь описано, другие алкилфенольные АА также обладают

повышенным антибактериальным действием, предотвращающим или снижающим образование зубного налета.

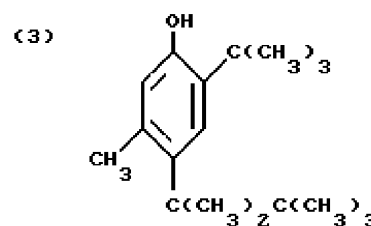
Фенолы, приведенные ниже, имеют активность, по меньшей мере в 10 раз превышающую активность тимолола.



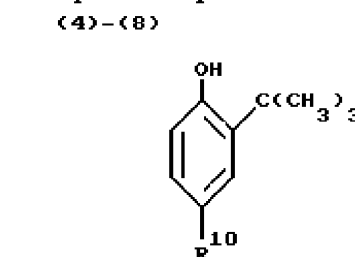
2-трет-бутил-4-(4'-трет-бутилфенил)фенол



2,4-ди-трет-бутил-5-метилфенол



2-трет-бутил-4-(1,1,2,2-тетраметилпропил)-5-метилфенол



2-трет-бутил-4- R^{10} -фенол,

где (4) $R^{10} = -C(CH_3)_3$ (трет-бутил)

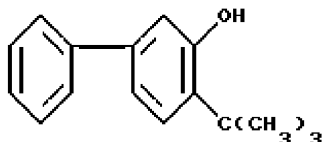
(5) $R^{10} =$ фенил

(6) $R^{10} = -C(CH_3)_2CH_2CH_3$ (1,1-диметилпропил)

(7) $R^{10} = -C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ (1,1-диметилбутил)

(8) $R^{10} = -C(CH_3)_2C(CH_3)_3$ (1,1,2,2-тетраметилпропил) и

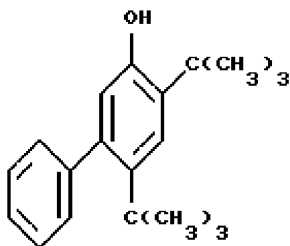
(9)



2-трет-бутил-5-фенилфенол

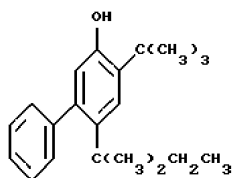
Уровень активности фенолов, приведенных ниже, в 100 раз больший, чем уровень активности тимола. Это уровень активности триклозана.

(10)



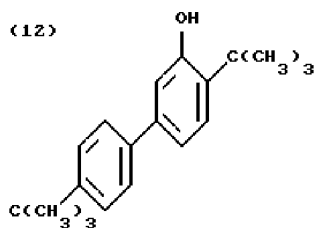
2,4-ди-трет-бутил-5-фенилфенол

(11)



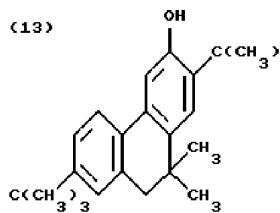
2-трет-бутил-4-(1,1-диметилпропил)-5-фенилфенол

(12)



2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)фенол

(13)



2-трет-бутил-3-гидрокси-10,10-диметил-9,10-дигидрофенантрен

Указанные выше АА соединения (1)-(13) входят в объем АА агентов, определяемых формулами I, II и III; и понятно, что соединения, включающие указанные варианты по природе, количеству и положениям заместителей R^1 - R^4 и R^6 - R^8 , могут быть использованы в качестве АА агентов, например:

- 2-метил-5-(4'-циклопропилфенил)фенол,
- 2-октил-5-(4'-циклогексилфенил)фенол,
- 2-циклогексил-5-(4'-изопропилфенил)фенол

л,

- 2,4-диизопропил-5-фенилфенол,
- 2,4-дидипропропил-5-фенилфенол,
- 2,4-диметил-5-фенилфенол,
- 2-трет-бутил-5-(4'-изопропилфенил)фенол,
- 2-трет-бутил-4-(4'-циклогексилфенил)фенол

л,

2-трет-бутил-4-(1,1-диметилоктил)-5-фенилфенол,

2-(1-циклопропилбутил)-4-трет-бутил-5-фенилфенол,

5

2,4-диизогексилфенол,

2,4-дидипропропилфенол,

2-изопропил-4-фенилфенол,

2-циклобутил-4-фенилфенол,

2-этил-4-фенилфенол,

10

2-изооктил-5-фенилфенол,

2-циклопропил-5-фенилфенол,

2-метил-5-фенилфенол,

2-(1-трет-бутилгексил)-5-фенилфенол,

2,4-ди-трет-бутил-5-изопропилфенол,

15

2-трет-бутил-4-изопропил-5-этилфенол,

2-изопропил-4-трет-бутил-5-бутилфенол,

2-(4'-трет-бутилциклогексил)-4-метил-5-амилфенол,

2-(1,1-диметилпропил)-4-трет-бутилфенол,

2-(1-циклобутилгексил)-4-октилфенол,

2-трет-бутил-3-гидрокси-10,

20

10-ди-трет-бутил-9, 10-дигидрофенантрен,

2-(1,1-диметилпропил-3-гидрокси-10,

10-дидипрогексил-9, 10-дигидрофенантрен.

Хотя 2-трет-бутил-5-фенилфенол

25

(3-гидрокси-4-трет-бутил- бифенил) известен, в литературе не сообщается о его применении в качестве антимикробного агента. То же касается многих других соединений, описанных приведенными выше формулами, например формулами I и II. Как описано ниже, многие из АА агентов являются новыми соединениями.

30

Повышение антимикробной активности, достигаемое в соответствии с данным изобретением, в основном, включает использование разветвленных цепей, в предпочтении линейным, селективно расположенных заместителей, увеличенного количества заместителей и/или содержания углерода в алкильных заместителях.

35

Улучшенная антимикробная активность явилась неожиданной, в частности, принимая во внимание указание обратного в известном уровне техники. Например, в С.М. Suter, Chem. Rev. 28, 269-299 (1941) при обсуждении фенольных коэффициентов алкилфенолов v.B.typhosus и Staph.aureus указано: (а) "положение алкильной группы не имеет значения" и (б) "орто- и

45

пара-втор-бутилфенолы имеют фенольный коэффициент 28, и разветвление боковой углеродной цепи такое, как в третбутилфеноле, снижает эффективность примерно до 20" (стр. 272), а также (в)

50

"общим является то, что первичные алкилфенолы с линейными цепями более эффективны, чем их изомеры" (стр. 273), (г) "Сделан вывод, что изобутильные соединения, вероятно, являются менее эффективными, чем их н-бутильные изомеры", а также (д) "Что касается алкилфенолов, разветвление углеродной цепи снижает их эффективность" (стр. 275). Микроорганизмы, использованные в указанных выше исследованиях, являются отличными от тех, которые обычно накапливаются в полости рта.

60

Evans и др., J. Periodontol. 48, 156-162 (1977), в статье "Действие антисептических фенолов против образования зубного налета in vitro" указывают "обнаружено, что 3,5,4-трибромсалициланилид является эффективным против A. viscosus, A.naesslundii, S.mutans и S.sanguis, для

дибромсалицила обнаружено, что он эффективен против *A. viscosus*. Другие фенолы (гексилрезорцинол, тимол, фенилфенол и фенолсульфонат цинка) не ингибируют рост или образование зубного налета *in vitro*".

Понятно, что в приведенных выше формулах I, II и III агентов АА в композициях для перорального применения данного изобретения используют C_{1-7} и C_{1-8} боковые цепи и *n*-алкилы от метила до гептила и октила и C_{3-6} циклоалкилы от циплопропила до циклогексила. АА обычно имеют молекулярный вес (м.в.) примерно от 175 до 500, предпочтительно примерно от 190 до 350, более предпочтительно примерно от 210 до 310. В композициях данного изобретения для перорального применения используют АА в нетоксическом, эффективном против образования зубного налета количестве обычно в диапазоне примерно 0,003-5%, предпочтительно примерно 0,005-3%, более предпочтительно примерно 0,02-1%. рН композиций данного изобретения для перорального применения может изменяться примерно от 4,0 до 9,0.

Для повышения стабильности и еще большего усиления антибактериальной активности АА в композицию для перорального применения можно включить агент, усиливающий антибактериальное действие (АЕА). Использование АЕА в комбинации с водонерастворимыми некатионными антибактериальными соединениями известно в практике, например в патентах США N 5188821 и 5192531. Агент АЕА является органическим веществом, которое содержит группу, улучшающую доставку, и группу, увеличивающую удерживание. Используемая здесь группа, улучшающая доставку, относится к группам, посредством которых АЕА агент (несущий АА соединение) присоединяется или действительно связывается адгезионно, когезионно или каким-либо другим образом с поверхностями во рту (например, с зубами и десной), доставляя таким образом к данным поверхностям активное соединение. Органическая группа, повышающая удерживание, обычно гидрофобная, присоединяет или по-другому связывает АА с АЕА, промотируя таким образом удерживание АА в АЕА и косвенно на поверхностях рта. Повышенное удерживание АА на поверхностях рта в результате увеличивает замедление роста зубного налета на этих поверхностях.

АЕА предпочтительно является анионным полимером, включающим основную цепь или скелет, содержащий повторяющиеся звенья, каждое из которых предпочтительно содержит по крайней мере один атом углерода и предпочтительно по крайней мере одну, прямо или не напрямую присоединенную моновалентную группу, улучшающую доставку, и по крайней мере одну, прямо или не напрямую присоединенную моновалентную группу, повышающую удерживание, присоединенные к атомам в цепи, предпочтительно углеродным геминально, смежно или другим образом, что менее предпочтительно.

АЕА может быть простым соединением, предпочтительно полимеризующимся мономером, более предпочтительно полимером, включая, например, олигомеры,

гомополимеры, сополимеры двух или более мономеров, йономеры, блок-сополимеры, привитые сополимеры, поперечно-сшитые полимеры и сополимеры и подобные. АЕА может быть природным или синтетическим, водонерастворимым или предпочтительно растворимым в воде (слюне) или набухающим (гидратируемым, образующим гидрогель) со средним молекулярным весом примерно от 100 до 5000000, предпочтительно примерно от 1000 до 1000000, более предпочтительно примерно от 25000 до 500000.

В случае полимерных АЕА для максимального увеличения доставки и удерживания АА на поверхностях рта желательно, чтобы повторяющиеся звенья в полимерной цепи или основная цепь, содержащая кислотные группы, увеличивающие доставку, составляли по крайней мере около 10%, предпочтительно по крайней мере около 50%, более предпочтительно по крайней мере около 80-95% или 100% от веса полимера.

Обычно АЕА содержит по крайней мере одну группу, улучшающую доставку, которая предпочтительно является кислотной группой, такой как сульфоновая, фосфиновая или более предпочтительно фосфоновая или карбоксильная или их соль, например солью щелочного металла или аммония, и по крайней мере одну группу, повышающую удерживание, типичные группы имеют формулу $-(X)_n-R$, где X представляет собой O, N, S, SO, SO₂, P, PO или Si и подобные, R представляет собой гидрофобный алкил, алкенил, ацил, арил, алкарил, аракил, гетероцикл или его производные с инертными заместителями, а *n* = 0 или 1, или более. Под "инертными заместителями" имеют в виду заместители в R, которые обычно являются негидрофильными и существенно не влияют на желаемую функцию АЕА улучшать доставку АА и удерживание его на поверхностях полости рта. Такие заместители включают галогены, например Cl, Br, I, карбоксигруппу и подобные. Примеры таких групп показаны в табл. 1.

Предпочтительно, чтобы АЕА был природным или синтетическим анионным полимерным поликарбоксилатом с молекулярным весом примерно от 1000 до 5000000, предпочтительно, примерно от 30000 до 5000000.

Обычно используют синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты в форме свободных кислот или предпочтительно в виде частично (а более предпочтительно полностью) нейтрализованных водорастворимых солей щелочных металлов (например, калия и предпочтительно натрия) или аммония. Предпочтительными являются сополимеры от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризующимся этиленненасыщенным мономером, предпочтительно метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид с молекулярным весом (м.в.) примерно 3000-100000, наиболее предпочтительно примерно 30000-500000. Эти сополимеры можно приобрести, например, как Gantrez®, AN139 (м.в. 500000), AN119 (м.в. 250000); и предпочтительно фармацевтический S-97 Pharmaceutical Grade (м.в. 70000) от GAF Corporation.

Другие полимерные поликарбоксилаты,

содержащие группы, повышающие удерживание, или модифицированные такими группами и применимые в практике данного изобретения, включают 1:1 сополимеры малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксиэтил-метакрилатом, N-винил-2-пирролидоном или этиленом (последний, например, доступен от Monsanto EMA® N 1103, м.в. 10000 и Grade 61) и 1:1 сополимеры акриловой кислоты с метил- или гидроксиэтилметакрилатом, метил- или этилакрилатом, изобутилметакрилатом, изобутилвиниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном.

Дополнительные полимерные поликарбоксилаты, содержащие группы, повышающие удерживание, или модифицированные такими группами, применяемые в практике данного изобретения, включают сополимеры малеинового ангидрида со стиролом, изобутиленом или этилвиниловым эфиром, полиакриловой, полиитактоновой и полималеиновой кислотами и сульфонакриловыми олигомерами с м.в. ниже 1000, доступными в виде Uniroyal® ND-2.

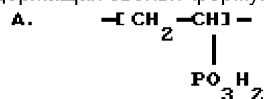
Подходящими для использования в настоящем изобретении являются полимеризованные карбоновые кислоты, олефиненасыщенные или этилененасыщенные, содержащие активированную углерод-углеродную двойную олефиновую связь, которые легко полимеризуются вследствие ее наличия в мономерной молекуле, в альфа- или бета-положении относительно карбоксильной группы, или как часть конечной метиленовой группы. Примерами таких кислот являются акриловая, метакриловая, этакриловая, альфа-хлоракриловая, кротоновая, бета-арилоксипропионовая, собриновая, альфа-хлорсорбиновая, коричная, бета-сторилакриловая, муконовая, итаконовая, цитраконовая, мезаконовая, глутаконовая, аконитовая, альфа-фенилакриловая, 2-бензилакриловая, 2-циклогексилакриловая, ангеликовая, умбеликовая, фумаровая, малеиновая кислоты и их ангидриды. Различные другие олефиновые мономеры, сополимеризующиеся с такими карбоксильными мономерами, включают винилацетат, винилхлорид, диметилмалеат и подобные. Соплимеры содержат достаточно групп солей карбоновых кислот для растворимости в воде.

Полезными в практике настоящего изобретения являются также, так называемые карбоксивиниловые полимеры. Они доступны коммерчески, например, под торговыми марками Carbopol® 934, 940 и 941 от B.F.Goodrich, эти продукты состоят из коллоидного водорастворимого полимера полиакриловой кислоты, сшитой посредством примерно 0,75-2,0% полиаллилсахарозы или полиаллилпентаэритрита в качестве сшивающего агента, часто имеющие м.в. до 4-5 миллионов или более.

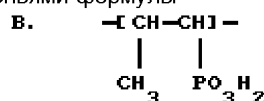
Примерами АЕА, содержащих фосфиновые и/или сульфоновые кислотные группы, улучшающие доставку, являются полимеры и сополимеры, содержащие звенья или части, полученные полимеризацией винил- или аллил-фосфиновой и/или сульфоновой кислот, замещенных, если нужно, по 1, или 2, или 3 атому углерода органической группой,

повышающей удерживание, например группой формулы $-(X)_n-R$, которая определена выше. Можно использовать смеси этих мономеров и их сополимеры с одним или более инертными полимеризующимися этиленненасыщенными мономерами, такими как мономеры, указанные выше при описании подходящих для использования синтетических анионных полимерных поликарбоксилатов.

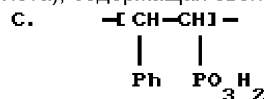
Примером полимера, содержащего повторяющиеся звенья, в которых одна или более фосфиновых кислотных групп, улучшающих доставку, соединены с одним или более атомами углерода в полимерной цепи, является поли(фосфиновая кислота), содержащая звенья формулы



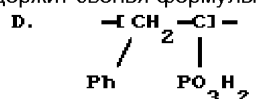
которая может быть АЕА, даже если не содержит группу, повышающую удерживание. Однако группа последнего типа будет присутствовать в поли(1-фосфонопропене) со звеньями формулы



Предпочтительным полимером, содержащим фосфиновую кислоту, для использования в данном изобретении является поли(бета-стиролфосфиновая кислота), содержащая звенья формулы



где Ph является фенилом, фосфиновая группа, улучшающая доставку, и фенильная группа, повышающая удерживание, присоединены по соседним атомам углерода в цепи или сополимер бета-стиролфосфиновой кислоты с винилфосфонилхлоридом, имеющим звенья формулы C, чередующиеся или хаотично связанные со звеньями приведенной выше формулы I, или поли(альфа-стиролфосфиновая кислота) содержит звенья формулы



в которой группы, улучшающие доставку и удерживание, являются концевыми в цепи.

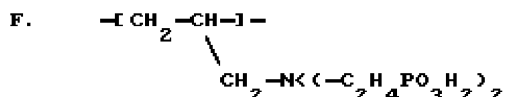
Эти полимерные стиролфосфиновые кислоты и их сополимеры с другими инертными этиленненасыщенными мономерами обычно имеют молекулярные веса в диапазоне примерно от 2000 до 30000, предпочтительно примерно от 2500 до 10000.

Другие полимеры, содержащие фосфиновые группы, включают, например, фосфонированный этилен со звеньями формулы



где n может быть, например, целым числом или иметь значение, дающее молекулярный вес полимера, например, около 3000; и натрий[бутен-4,4-дифосфонат)], имеющий звенья формулы

и поли[аллил-бис-(фосфоноэтил)амин],
имеющий звенья формулы



Другие фосфонированные полимеры, например поли(аллилфосфоацетат), фосфонированный полиметакрилат и др., и геминально дифосфонированные полимеры, раскрытые в публикации Европейского патента 0321233, также полезны в практике настоящего изобретения, необходимо обеспечить наличие в них указанных выше органических групп, улучшающих удерживание, или модифицировать их соответствующим образом.

Полисилоксаны, содержащие группы, улучшающие доставку и удерживание, или модифицированные соответствующим образом, такие как жидкие силиконовые масла, например дифенил- или ди(C₁-C₄) алкилполисилоксаны и в особенности диметилполисилоксан, можно также использовать в практике настоящего изобретения.

Эффективными в данном случае являются также иономеры, содержащие группы, улучшающие доставку и удерживание, или модифицированные соответствующим образом. Иономеры описаны на страницах 546-573 в Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3-е издание, дополнительный том, John Wiley & Sons, Inc. copyright 1984, которая включена сюда в качестве ссылки. Эффективными в данном случае являются также полиэферы, полиуретаны и синтетические и природные полиамиды, включая протеины и протеиновые материалы, такие как коллаген, полиаргинин и другие полимеризованные аминокислоты, содержащие группы, улучшающие доставку и удерживание, или модифицированные соответствующим образом.

Применяемый АЕА включает в композиции настоящего изобретения в весовых количествах примерно от 0,05 до 5%, предпочтительно примерно от 0,1 до 3%.

Линейные дегидратированные полифосфатные соли можно необязательно использовать в данном изобретении в качестве агентов против образования зубного камня. Они хорошо известны и обычно применяются в виде их полностью или частично нейтрализованных водорастворимых солей щелочных металлов (например, калия или предпочтительно натрия) или аммония и любых их смесей. Примеры таких солей включают гексаметафосфат натрия, триполифосфат натрия, трикислый моносодийпирофосфат, дикислый динатрийпирофосфат, кислый тринатрийпирофосфат, тетранатрийпирофосфат, соответствующие соли калия и подобные. В настоящем изобретении их можно использовать в композициях для перорального применения в весовом количестве примерно 0,1-3%, обычно 1-2,5%, более типично 1,5-2%, в частности 2%.

Особенно желательными агентами против

образования зубного камня являются тетра(щелочной металл)пирофосфаты, такие как тетранатрий- и тетракалий-пирофосфаты и их смеси.

В композициях для перорального применения, когда присутствуют как АЕА, так и пирофосфат, весовое соотношение АЕА и пирофосфатных ионов обычно составляет примерно от 1,6:1 до 2,7:1, предпочтительно примерно от 1,7:1 до 2,3:1, более предпочтительно примерно от 1,9:1 до 2:1.

Может также быть желательным включение в композицию для перорального применения данного изобретения фторид-ионов, являющихся эффективным многофункциональным агентом, обеспечивающим антикариесное действие или увеличение твердости зубов, и необязательно в сочетании с АЕА, ингибирование гидролиза ферментами слюны полифосфатного агента, когда он используется против образования зубного камня.

Количество включенного в композицию источника фторид-ионов или компонента, обеспечивающего фтор, может быть таково, чтобы обеспечить примерно от 25 до 5000 млн.д. фторид-ионов.

Эти соединения могут быть слаборастворимы в воде или полностью водорастворимы. Они отличаются своей способностью высвобождать фторид-ионы в воде при, по существу, полном отсутствии нежелательных реакций с другими соединениями композиции для перорального применения. Эти материалы включают неорганические соли фториды, такие как растворимые соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например фторид натрия, фторид калия, фторид аммония, фторид кальция, фторид одновалентной меди, фторид цинка, фторид бария, монофторфосфат натрия, моно- и ди-фторфосфат алюминия и фторфосфат натрия-кальция. Предпочтительны фториды щелочных металлов и олова, такие как фториды натрия и двухвалентного олова, монофторфосфат натрия (MFP) и их смеси.

Количество соединения, обеспечивающего фтор, в некоторой степени зависит от типа соединения, его растворимости и типа композиции для перорального применения, но это должно быть нетоксическое количество, обычно от 0,0005 до 3% в препаративной форме. Можно использовать любое подходящее минимальное количество такого соединения, но предпочтительно использовать достаточное количество соединения, высвобождающее примерно 300-2000 млн.д. фторид-иона, более предпочтительно 800-1500 млн.д.

Обычно, в случае использования фторидов щелочных металлов, этот компонент присутствует в количестве до 2 вес.% от веса композиции и предпочтительно в количестве примерно 0,05-1%, как правило примерно 0,2-0,35% для фторида натрия. В случае монофторфосфата соединение может присутствовать в количестве примерно 0,1-3%, как правило примерно 0,76 вес.%.

Композиция для перорального применения данного изобретения может быть раствором ингредиентов, таким как раствор для полоскания рта, или это может быть полутвердый препарат, такой как зубная паста или гель для чистки зубов, который может

содержать от 0 до 75% полирующего агента, или жевательная резинка, или твердая таблетка, или подобное.

Гелеобразные препараты для перорального применения содержат кремниевый полирующий материал, включающий кристаллический диоксид кремния с размером частиц примерно до 5 мк, силикагель, коллоидный диоксид кремния или комплексный аморфный алюмосиликат щелочного металла.

Когда используют визуально прозрачные или непрозрачные гели, особенно полезны полирующие агенты коллоидного диоксида кремния, такие как твердые агенты под торговой маркой Sylox®, например Sylox 15, или под торговой маркой Syloid®, например Syloid 72 и Suloid 74, или под торговой маркой Zeodent®, например Zeodent 113, или комплексы алюмосиликатов щелочных металлов (это диоксид кремния, содержащий в своей матрице оксид алюминия), так как они совместимы с гелеобразной текстурой и имеют индексы рефракции, близкие к индексам рефракции систем "желирующий агент - жидкость" (включая воду и/или увлажнитель), обычно используемых в средствах для чистки зубов.

В рамках данного изобретения, в котором композиция для перорального применения является гелем или пастой, присутствует пригодный для перорального применения наполнитель, включая водную фазу с увлажнителем, который предпочтительно является глицерином, или сорбитом, или алкиленгликолем, таким как полиэтиленгликоль или пропиленгликоль, причем вода обычно присутствует в количестве примерно 15-40 вес. %, а глицерин, сорбин и/или алкиленгликоль (предпочтительно, пропиленгликоль) обычно вместе составляют 20-75 вес.% от веса композиции для перорального применения, более типично, примерно 25-60%.

Когда композиция для перорального применения является, по существу, полутвердой или пастой, такой как зубная паста (зубной крем), наполнитель средства для чистки зубов содержит пригодный для зубов полирующий материал, такой как бикарбонат натрия или нерастворимый в воде полирующий материал, такой как метафосфат натрия, метафосфат калия, трикальцийфосфат, дегидрированный дикальцийфосфат, безводный дикальцийфосфат, пирофосфат кальция, карбонат кальция, силикат алюминия, гидратированный оксид алюминия, диоксид кремния, бентонит и их смеси друг с другом и с небольшими количествами твердых полирующих материалов, таких как кальцинированный оксид алюминия и силикат циркония. Предпочтительные полирующие материалы включают диоксид кремния, нерастворимый метафосфат натрия, дикальцийфосфат, пирофосфат кальция и гидратированный оксид алюминия, а также бикарбонат натрия.

Полирующий материал обычно присутствует в композициях гелей, кремов или паст в весовых концентрациях примерно 10-75%, предпочтительно примерно 10-30% в геле и примерно 25-75% в креме или пасте.

Зубные пасты или средства для чистки зубов в виде крема, как и средства в виде

геля, обычно содержат природный или синтетический загуститель или желирующий агент в количестве примерно от 0,1 до 10%, предпочтительно 0,5-5%.

Подходящие загустители или желирующие агенты включают Ирландский мох (Irish moss), йота-караген, каппа-караген, трагакант, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксиэтилпропилцеллюлозу, гидроксибутилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и натрийкарбоксиметилцеллюлозу.

В рамках данного изобретения, когда композиция для перорального применения является, по существу, жидкой, такой как средство для промывки или полоскания рта, носитель обычно представляет собой водоспиртовую смесь. Обычно весовое соотношение воды и спирта составляет примерно от 3:1 до 10:1 и предпочтительно примерно от 4:1 до 6:1. Спирт является нетоксическим спиртом, таим как этанол или изопропанол. Может присутствовать увлажнитель, такой как глицерин, сорбит или алкиленгликоль, например полиэтиленгликоль или предпочтительно пропиленгликоль, в количестве примерно 10-30 вес.%. Препараты для полоскания рта обычно содержат примерно 50-85% воды, примерно 0-20 вес.% нетоксического спирта и примерно 10-40 вес.% увлажнителя.

В композициях настоящего изобретения используют органические поверхностно-активные агенты для достижения повышенного профилактического действия, обеспечения тщательного и полного диспергирования АА в полости рта и получения композиций, более пригодных с косметической точки зрения. Органический поверхностно-активный материал предпочтительно является анионным, неионным или амфолитическим материалом по своей природе, предпочтительно использовать в качестве поверхностно-активного агента детергент, который придает композиции поверхностно-активные и пенообразующие свойства. Примерами подходящих поверхностно-активных анионных агентов являются водорастворимые соли моноглицеридмоносульфаты высших жирных кислот, такие как натриевая соль моносульфатированного моноглицерида жирных кислот гидрированного кокосового масла, высшие алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия, алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия, высшие алкилсульфонаты, эфиры высших жирных кислот и 1,2-дигидроксипропансульфоната, и по существу насыщенные высшие алифатические ациламиды соединений низших алифатических аминокислот, такие как соединения, имеющие 12-16 углеродов в жирной кислоте, алкильные или ацильные радикалы и алкоилтаурины и подобные. Примерами упомянутых последними амидов и тауратов являются N-лауроилсаркозин и соли натрия, калия и этаноламина с N-лауроил-, N-миристоил- или N-пальмитоилсаркозином, которые, по существу, не должны содержать мыла, или аналогичные соединения высших жирных кислот, а также N-метил-N-кокоил(или

олеил-, или пальмитоил-)таурины. Использование саркозинатов в композициях настоящего изобретения для перорального применения часто является преимущественным, так как эти материалы демонстрируют продолжительное и заметное действие по ингибированию образования кислоты в полости рта вследствие разрушения углеводов, в дополнение к действию, снижающему растворимость зубной эмали в кислых растворах.

Примерами водорастворимых неионных поверхностно-активных веществ являются продукты конденсации этиленоксида с различными реакционноспособными соединениями, содержащими водород и имеющими длинные гидрофобные цепи (например, алифатические цепи примерно с 12-20 атомами углерода), продукты конденсации которых ("этоксамеры") содержат гидрофильные полиоксиэтиленовые части, такие как продукты конденсации полиэтиленоксида с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами, многоатомными спиртами (например, сорбитанмоностеаратом) и полипропиленоксидом (например, материалы Pluronic®).

Примеры полиоксамеров, используемых в настоящем изобретении, включают блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена со средним молекулярным весом примерно от

3000 до 5000 и предпочтительно со средним молекулярным весом примерно от 3500 до 4000, содержащие около 10-80% гидрофильных полиоксиэтиленовых групп от веса сополимера. Предпочтительным полиоксамером, используемым в настоящем изобретении, является Pluronic F127 (торговая марка), блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена с молекулярным весом примерно 4000.

Можно также использовать любые подходящие ароматические и подслащающие материалы. Примерами подходящих ароматических агентов являются ароматические масла, например масло мяты колосовой, мяты перечной, грушанки, сассафраса, клевера, шалфея, эвкалипта, корицы, лимона и апельсина, и метилсалицилат. Подходящие

подслащающие агенты включают сахарозу, лактозу, мальтозу, ксилит, цикламат натрия, периллартин, метиловый эфир аспартилфенилаланина, сахарин и подобное. Подходящим количеством ароматизатора и подслащающего агента (каждого или обоих) является примерно 0,1-5% или более от веса препарата.

Агенты, применяемые для снижения чувствительности зубов, такие как хлорид стронция, нитрат калия и цитрат калия, также можно включать в композиции настоящего изобретения для перорального применения в концентрациях примерно 0,1-10 вес. %.

В композиции настоящего изобретения для перорального применения можно включить также различные другие материалы, в том числе отбеливающие агенты, такие как пероксид мочевины и пероксид водорода, консерванты, такие как бензоат натрия, соединения хлорофилла и/или аммонированные материалы, такие как мочевины, диаммонийфосфат и их смеси. При

наличии этих добавок их включают в композиции в количествах, которые не оказывают существенного нежелательного действия на требуемые свойства и характеристики.

5 Композиции настоящего изобретения для перорального применения можно получать подходящим смешиванием ингредиентов. Например, при получении растворов для полоскания рта АА диспергируют в смеси ингредиентов, например спирта, увлажнителей, поверхностно-активных агентов и АЕА, а затем добавляют и смешивают соли, такие как фторид натрия и фосфат калия, и ароматизатор. После этого ингредиенты перемешивают в вакууме в течение 15-30 минут. Затем фасуют полученный раствор.

10 Средства для чистки зубов готовят аналогичным образом, дополнительно добавляя загуститель и полирующий агент на предварительной или последней стадии. В предпочтительном применении композиции настоящего изобретения для перорального применения, такой как средство для чистки зубов, его систематически в течение жизни чистят зубную эмаль при помощи щетки каждый второй или третий день, предпочтительно 1-3 раза в день при pH 4,5-10, обычно примерно 5,5-9, предпочтительно примерно 6-8, на протяжении по крайней мере 2 недель и до 8 недель или более. После каждого применения средство для чистки зубов удаляют обычно посредством ополаскивания водой. Жидкости для полоскания рта удаляют или споласкивают аналогичным образом.

30 Композиции данного изобретения можно включать в таблетки, или в жевательные резинки, или в другие продукты, например, посредством подмешивания в теплую резиновую основу или покрывая внешнюю поверхность резиновой основы, примерами которой является jelutone, каучуковый латекс, винилитовые смолы и др., желателен с общеизвестными пластификаторами или смягчающими агентами, сахаром или другими подслащающими агентами, или углеводами, такими как глюкоза, сорбит и подобные.

40 Наполнитель или носитель в таблетке или облатке является некариогенным твердым водорастворимым многоатомным спиртом (полиолом), таким как маннит, ксилит, сорбит, малит, гидрированный крахмальный гидролизат, лизацин, гидрированная глюкоза, гидрированные дисахариды или гидрированные полисахариды в количестве примерно 90-98% от общего веса композиции. Твердые соли, такие как бикарбонат натрия, хлорид натрия, бикарбонат калия или хлорид калия, могут полностью или частично заменить полиоловый носитель.

55 В препарат для таблеток или облаток можно включить смазывающие агенты в небольшом количестве, примерно 0,1-5 вес. %, с целью облегчения процесса изготовления как таблеток, так и облаток. Подходящие смазывающие агенты включают растительные масла, такие как кокосовое масло, стеарат магния, стеарат алюминия, тальк, крахмал и Carbowax®.

60 Препараты облаток содержат примерно 2% смолы в качестве барьерного агента для обеспечения блестящей поверхности в противоположность таблеткам, которые имеют

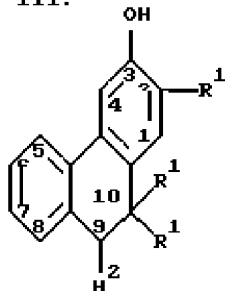
гладкие края. Подходящие некариогенные смолы включают капа-караген, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, Gantrez® и подобные.

Облатка или таблетка необязательно может быть покрыта специальным материалом, таким как воски, шеллак, карбоксиметилцеллюлоза, сополимер полиэтилена/малеинового ангидрида или капа-караген, для дополнительного повышения времени, в течение которого таблетка или облатка растворяется во рту. Покрытые таблетки или лепешки растворяются медленно, обеспечивая постепенное выделение активных ингредиентов в течение 3-5 минут. Вследствие этого состав твердой дозированной таблетки и облатки данного изобретения обеспечивает относительно более длительный период контакта зубов в полости рта с активными ингредиентами.

В табл. 10 перечислены категории АА агентов. Категория I включает АА, которые, как показано, в 100 или более раз более активны, чем тимол. То есть они сравнимы с триклозаном по эффективности против образования зубного налета или даже более эффективны. Категория II включает АА с меньшей активностью, например в 10-50 раз большей активности тимолом.

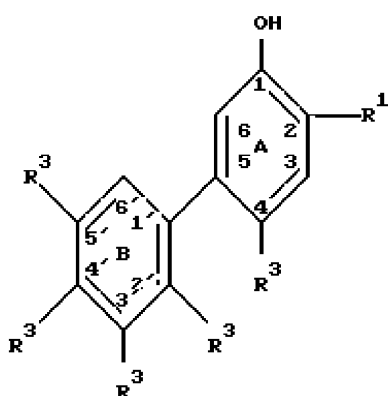
Другой аспект данного изобретения относится к соединениям категории I, которые отличаются тем, что имеют одну из следующих формул:

III.



или

IV



где R¹ является (1) C₁₋₈ н-алкилом, частично или полностью замещенным C₃₋₆ циклоалкилами или C₁₋₇ боковыми алкильными цепями, или (2) C₃₋₆ циклоалкилом, необязательно частично или полностью замещенным C₁₋₇ боковыми алкильными цепями или C₃₋₆ циклоалкилами; и

R³ независимо является водородом или R¹ при условии, что, когда R³ в кольце А

формулы IV является водородом, по крайней мере один R³ в кольце В является R¹.

Предпочтительным соединением формулы III является 2-трет-бутил-3-гидрокси-10, 10-ди-трет-бутил- 9, 10-дигидрофенантрен. Предпочтительными соединениями формулы IV являются следующие:

2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)фенол, 2,4-ди-трет-бутил-5-фенилфенол и 2-трет-бутил-4-(1,1-диметилпропил)-5-фен

илфенол. Общая методика синтеза используемых в данном изобретении алкилированных фенольных антибактериальных агентов.

АА агенты данного изобретения, некоторые из которых можно найти в природе, синтетически получают путем реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу в соответствии с общими способами синтетической органической химии. Таким образом, фенольное соединение, например фенол, 3-фенилфенол, 4-фенилфенол или 9,10-дигидро-3-гидрокси-10, 10-диметилфенантрен, обрабатывают RX, где R представляет собой алкильную часть, а X является галогенидом или другой подходящей уходящей группой, в присутствии подходящего катализатора Фриделя-Крафтса, например хлорида алюминия или хлорида трехвалентного железа, либо без растворителя или в растворителе, например метилхлориде, дисульфиде углерода или нитробензоле. Обработка фенольного соединения одним эквивалентом RX дает преимущественно моноалкилзамещенный в ортоположении относительно гидроксила фенол. Обработка фенольного соединения двумя эквивалентами RX дает ди- или полиалкилфенолы. Можно также проводить постадийное многократное алкилирование. Несимметрично замещенные полиалкилфенолы можно получить, исходя из 3-алкилфенола. Следует отметить, что при диалкилировании бифенилфенолов объемными алкилами, например трет-бутилом, первый алкил вводят в ортоположение относительно гидроксила, в то время как замещение вторым алкилом происходит по боковому фенилу. Эти способы проиллюстрированы синтезами 2-трет-бутил-5-фенилфенола и 2-трет-бутил-5-(4-трет-бутилфенил)фенола, приведенными ниже как примеры 1 и 2 соответственно.

Для получения 2,4-ди-трет-бутил-5-фенилфенола, 3-нитрофенилфенол алкилируют двумя молями трет-бутилхлорида в соответствии со способом, описанным выше. Нитрогруппу полученного 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенилфенола удаляют каталитическим гидрированием с последующим диазотированием и восстановлением соли диазона анилином (см. N.Porowska, W.Polaczkowa и S.Kwiatkowska, Roczn. Chem., 44 (2), 375 (1970)).

Орто-, мета- и пара-моно-н-алкил-замещенные фенолы предпочтительно получают следующим образом. Алкилгалогенид R'X, где R' является на одну метиленовую группу короче, чем требуемая алкильная цепь R, и реагирует с магнием, образуя соответствующий реактив Гриньяра R'MgX. Он реагирует с орто-, мета- или пара-анисовым альдегидом, давая

2-гидроксиалкиланизол. Гидроксильную группу удаляют гидрированием над палладием-на-угле в кипящем циклогексене, получая н-алкил-замещенный анизол. Требуемый н-алкил-замещенный фенол получают отщеплением метильной группы от анизола при обработке трибромидом бора (J. Weinstock и др., J. Med. Chem., 30, 1166 (1987)).

Аналогичное алкилирование можно проводить, заменяя RX в предыдущем описании подходящим олефином.

Для определения способности активных веществ убивать за короткий период времени (например, 2 минуты) применяют тест SIKT (Short Interval Kill Test), на который ссылаются в примерах, моделируя условия полоскания рта раствором против образования зубного налета. В этом тесте, который описан в патенте США N 5275805, колонка 11, строки 10-28, описание которого включено сюда, контрольный и тестируемый образцы смешивают с предварительно полученным инокулятом *S. sanguis*, *S. mutans* и *S. viscosus* (10^6 - 10^7 колониеобразующих единиц (кое/мл), обеспечивая 2 минуты контакта, затем систему нейтрализуют, дополнительно ингибируя антибактериальную активность, и подсчитывают выжившие бактерии, применяя методику подсчета на планшете (plate count methodology). Снижение количества "кое" относительно водного контроля является основой для выражения антибактериальной активности тестируемых агентов, а именно % уничтожения по сравнению с соответствующим плацебо или контролем.

В тесте МИК (минимальная концентрация ингибирования), на который ссылаются в Примерах, определяет минимальную концентрацию в млн.д. или mM агента AA, при которой рост бактерий (те же 3 вида, содержащиеся в зубном налете, используемые в тесте SIKT) полностью ингибируется посредством AA. Исследуют антибактериальную активность при концентрациях AA меньше и больше МИК. Этот МИК тест также описан в патенте США N 5275805, колонка 11, строки 54-68, описание которого включено сюда.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют природу настоящего изобретения, но понятно, что изобретение не ограничено ими. Все количества и пропорции, на которые ссылаются в описании и в приложенной формуле изобретения, являются весовыми, если не указано по-другому.

Пример 1

2-трет-бутил-5-фенилфенол
(3-гидрокси-4-бутил-бифенил)

Суспензию 0.8 г хлорида алюминия в 50 мл безводного метилхлорида перемешивают в атмосфере безводного азота при 5-15%, при этом добавляют по капле раствор 17 г 3-фенилфенола и 24 мл трет-бутилхлорида в 50 мл безводного метилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, затем оставляют стоять при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь выливают на 150 г льда/воды и встряхивают. Органическую фазу отделяют, а водный остаток дважды экстрагируют порциями по 50 мл метилхлорида. Объединенные органические растворы дважды промывают порциями воды по 50 мл, 50 мл насыщенного водного раствора хлорида

натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток помещают в 150 мл гексана. После стояния при комнатной температуре 3-гидрокси-4-трет-бутилфенил кристаллизуется из раствора. Его выделяют фильтрованием и затем перекристаллизовывают из порций по 100 мл пентана до тех пор, пока его точка плавления не станет постоянной. Получают вещество в виде белого кристаллического соединения с выходом 6.8 г, т.пл. 86-87°C. Исходные гексановые фильтраты после нескольких перекристаллизаций из пентана также дают сбор кристаллов: 1.1 г 2-трет-бутил-5-(4'-третбутилфенил) фенола, т.пл. 143-145°C. Дополнительные 1.12 г этого вещества получают хроматографией остатков маточной жидкости.

Пример 2

2-трет-бутил-5(4'-трет-бутилфенил)фенол

Смесь 25 г 3-фенилфенола (3PP) в 100 мл трет-бутилхлорида перемешивают в атмосфере безводного азота и недолго нагревают. Смесь оставляют немного остыть и добавляют 1 г безводного хлорида алюминия сразу одной порцией. Через 1.5 часа добавляют порцию 15 мл трет-бутилхлорида с последующим добавлением 0.8 г хлорида алюминия. Смесь перемешивают 45 минут при кипячении с обратным холодильником, затем добавляют порцию 200 мл хлороформа. Раствор выливают в 200 мл воды и смесь встряхивают. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют 100 мл хлороформа. Объединенные органические слои (300 мл) промывают последовательно, порциями по 100 мл каждая, 6 н. соляной кислоты (2х), воды, 5% водного бикарбоната натрия, воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический раствор обезвоживают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток помещают в 150 мл кипящего гексана. Раствор охлаждают до тех пор, пока не закончится кристаллизация. Смесь фильтруют и сырой продукт промывают холодным гексаном и оставляют сушиться на воздухе, получая 29 г белого твердого вещества. Сырой продукт снова перекристаллизовывают из гексана, получая 22.3 г аналитически чистого 2-трет-бутил-5(4'-трет-бутилфенил)фенола в виде белого кристаллического соединения с выходом, т.пл. 145-147°C.

Элементный анализ:

рассчитано: C 85.06%, H 9.28%;

найдено: C 84.74%, H 9.55%.

ИК спектроскопия и протонный ЯМР подтверждают указанную структуру.

Примеры 3 и 4 приведены в табл. 2.

Результаты МИК теста для жидкого средства для чистки зубов приведены в табл. 3.

В этом МИК тесте препарат данного изобретения (пример 3) демонстрирует антибактериальную активность, равную активности препарата триклозана (пример 4) относительно *S. sanguis* и *S. mutans* и в два раза большую, чем активность плацебо относительно *S. sanguis*.

Результаты SIKT для жидкого средства для чистки зубов приведены в табл. 4.

В контроле количество присутствующих бактерий равно 10^4 клеток/мл. При сравнении наличие 10-15 клеток считают как 100%

поражение. SIKT тесты показывают, что антибактериальная активность препарата настоящего изобретения (пример 3) обеспечивает 100% поражение и активность препарата триклозана (пример 4), по существу, такая же.

Пример 5

Препарат для перорального применения, содержащий 3-гидрокси-4,4'-ди-трет-бутилбифенил (2-трет-бутил-5-(4'-третбутилфенил)фенол) (см. табл. 5).

Пример 6

Зубная паста, содержащая 3-гидрокси-4,4'-ди-трет-бутилбифенил (см. табл. 6).

Указанный препарат можно модифицировать, заменив некоторое количество или целиком Zeodent 115, полирующий агент на основе диоксида кремния и загуститель на основе диоксида кремния Sylodent 15 бикарбонатом натрия, нерастворимым метафосфатом натрия, дикальцийфосфатом, пиродифосфатом кальция, гидратированным оксидом алюминия и их смесями.

В следующих примерах 7, 8 и 9 тесты проводят в неразбавленных растворах активного агента АА в 98.5% этаноле (EtOH), который не проявляет антибактериальных свойств при тестируемых концентрациях.

Пример 7

Результаты теста на минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) (см. табл. 7).

В этом тесте обнаружено, что 2,4-ди-трет-бутилфенол во много раз превосходит тимол, существенно превосходит триклозан в отношении *S. mutans* и немного менее активен, чем триклозан, в отношении *A. viscosus* и *S. sanguis*.

Пример 8

Тестируют 2-трет-бутил-5-фенол и 2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)фенол *in vitro* в отношении некоторых штаммов бактерий, типичных, как обнаружено, для зубного налета человека. Экспериментальные результаты теста на минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) приведены в табл. 8.

Этот тест показывает, что агент (1) существенно более активен, чем любой другой агент, а агент (2) существенно более активен, чем триклозан, относительно *S. sanguis* и *S. mutans* и во много раз превосходит тимол относительно всех трех штаммов.

Пример 9

Результаты SIKT теста (неразбавленный раствор 3-гидрокси-4,4'-ди-трет-бутилбифенила = 2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил) фенола) относительно *A. viscosus*. (см. табл. 9).

Каждое АА соединение приготовлено в 98.5% EtOH. При концентрациях в конечных тестируемых растворах EtOH сам по себе не проявляет каких-либо антибактериальных свойств. Плацебо является препаратом, который не содержит активных агентов, например только EtOH. Эти тесты показывают, что заявляемый АА обладает в два раза большей антибактериальной активностью относительно *A. viscosus* по сравнению с триклозаном.

В табл. 10 перечислены предпочтительные

АА данного изобретения в двух категориях. Указаны предсказанные значения МИК в мМ, а также для некоторых из них указаны найденные значения. Кроме того, приведены значения МИК для тимолола и триклозана.

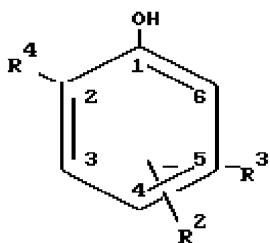
- 5 Предсказание величин МИК основано на приведенных выше ссылках авторов на результаты их исследований и других критериях, включая типы, размеры, количества и положения заместителей, их структуру (линейные, разветвленные, циклические, алкилы) и др. Соединения, перечисленные в категории I, являются новыми соединениями формул III и IV, попадающими в объем изобретения, и имеют предсказанные антибактериальные
- 10 активности в 100 раз больше активности тимолола и значения МИК ниже примерно 0.4 мМ. Соединения, перечисленные в категории II, некоторые из которых известны, имеют предсказанные антибактериальные
- 15 активности в 10-50 раз больше активности тимолола и значения МИК выше примерно 0.4 мМ. Экспериментальные значения МИК ("найденно") для одного АА из категории I и двух АА из категории II подтверждают относительно консервативно предсказанные значения, будучи, по существу, равными или
- 20 значительно меньшими (например, 0.0022 против 0.038 в категории I и 0.043 против 0.12 в категории II) и, следовательно, эти агенты даже значительно более антибактериально активны относительно
- 25 *A. viscosus*, чем предсказано. В табл. 10 показано также, что все перечисленные АА имеют существенно меньшие МИК (предсказанные и найденные), чем тимол, и что найденное значение МИК соединения категории II
- 30 2-трет-бутил-4-(4'-трет-бутилфенил)фенола составляет приблизительно одну десятую от соответствующего значения для триклозана, и что предсказанные значения МИК 2,4-ди-трет-бутил-5-фенилфенола и
- 35 2-трет-бутил-4-(1,1-диметилпропил)-5-фенилфенола даже ниже, чем соответствующее значение 2-трет-бутил-4-(4-трет-бутилфенил)фенола и сравнимы с величиной МИК триклозана.

Данное изобретение раскрыто с учетом его предпочтительных вариантов, понятно, что для специалиста очевидны вариации и модификации, которые следует включить в область данной заявки и приложенной формулы изобретения.

Формула изобретения:

- 50 1. Антимикробная композиция для перорального применения для предотвращения образования зубного налета, включающая пригодный для перорального применения наполнитель и эффективное
- 55 против образования зубного налета количество, по крайней мере, одного по существу не растворимого в воде некатергического антибактериального агента (АА) формулы

60



где R^2 является C_{3-6} циклоалкилом, необязательно частично или полностью замещенным C_{1-7} алкильными боковыми цепями или C_{3-6} циклоалкилами;

R^4 является (1) трет-бутилом или C_{3-8} н-алкилом, необязательно частично или полностью замещенными C_{3-6} циклоалкилами или C_{1-7} алкильными боковыми цепями, или (2) C_{3-6} циклоалкилами, необязательно частично или полностью замещенными C_{1-7} алкильными боковыми цепями или C_{3-6} циклоалкилами;

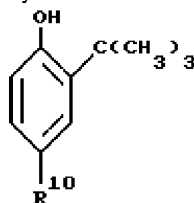
R^3 является H или R^2 .

2. Антимикробная композиция для перорального применения для предотвращения образования зубного налета, включающая пригодный для перорального применения наполнитель и эффективное против образования зубного налета количество

2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)фенола.

3. Антимикробная композиция для

перорального применения для предотвращения образования зубного налета, включающая пригодный для перорального применения наполнитель и эффективное против образования зубного налета количество, по крайней мере, одного по существу не растворимого в воде некатионового антибактериального агента (АА) формулы



где R^{10} выбирают из группы, включающей - $C(CH_3)_3$ (трет-бутил),

- $C(CH_3)_2CH_2CH_3$ (1,1-диметилпропил),

- $C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ (1,1-диметилбутил) и $C(CH_3)_2(CH_3)_3$ (1,1,2,2-тетраметилпропил).

4. Соединение, представляющее собой 2-третбутил-5-(4'-трет-бутилфенил)фенол.

5. Соединение, представляющее собой 2,4-ди-трет-бутил-5-фенилфенол.

6. Соединение, представляющее собой 2-трет-бутил-4(1,1-диметилпропил)-5-фенилфенол.

7. Соединение, представляющее собой 2-трет-бутил-3-гидрокси-10,10-диметил-9,10-дигидрофенантрен.

Таблица 1

-n	X	$-(X)_n-R$
0	---	метил, этил, пропил, бутил, изобутил, трет-бутил, циклогексил, аллил, бензил, фенил, хлорфенил, ксилил, пиридил, фуранил, ацетил, бензоил, бутирил, терефталойл.
1	O	этоксид, бензилоксид, тиацетоксид, феноксид, карбоэтоксид, карбобензилоксид.
	N	этиламино, диэтиламино, пропиламино, бензиламино, бензоиламидо, фенилацетамидо.
	S	тиобутил, тиаизобутил, тиааллил, тиобензил, тиофенил, тиопропионил, фенилтиоацетил, тиобензоил.
	SO	бутилсульфоксид, аллилсульфоксид, бензилсульфоксид, фенилсульфоксид.
	SO ₂	бутилсульфонил, аллилсульфонил, бензилсульфонил, фенилсульфонил.
	P	диэтилфосфинил, этилвинилфосфинил, этилаллилфосфинил, этилбензилфосфинил, этилфенилфосфинил.
	PO	диэтилфосфиноксид, этилвинилфосфиноксид, метилалилфосфиноксид, метилбензилфосфиноксид, метилфенилфосфиноксид.
	Si	триметилсилил, диметилбутилсилил, диметилбензилсилил, диметилвинилсилил, диметилалилсилил.

Таблица 2

Жидкая композиция для чистки зубов	Плацебо	Пример 3	Пример 4
Ингредиенты	(г)	(г)	(г)
Глицерин (99.7% загрузка)	20.000	20.000	20.000
Сорбит (70% загрузка)	20.000	20.000	20.000
Пропиленгликоль	0.500	0.500	0.500
Лаурилсульфат натрия	1.500	1.500	1.500
Gantarez (13.2% хранение) S97	15.150	15.150	15.150
Триклозан			0.300
2,4-ди-трет-бутилфенол		0.300	
Фторид натрия	0.243	0.243	0.243
Вода	18.300	18.000	18.000
Агент для вкуса и запаха	1.000	1.000	1.000
pH 7.00			

Таблица 3

	Образцы бактерий (МИК в млн.д.)		
	A.viscosus	S.sanguis	S.mutans
Плацебо	7.80	7.80	3.90
Триклозан (Пример 4)	3.90	3.90	3.90
2,4-ди-трет-бутилфенол (Пример 3)	7.80	3.90	3.90

Таблица 4

	СИКТ (% поражения)
Триклозан (Пример 4)	92
2,4-ди-трет-бутилфенол (Пример 3)	80

Таблица 5

Ингредиенты	%
Сорбит (70%)	10.00
Глицерин (99.7%)	10.00
Этанол (95%)	15.00
Пропиленгликоль	15.00
Лаурилсульфат натрия	0.50
Tauranol (97%)*	0.25
Pluronic F127*	0.25
Мятный вкусовой агент	0.10
3-гидрокси-4,4'-ди-трет-бутилбифенил	0.30
Вода	48.60
Всего	100

*Метилкокоилтаурат натрия, торговая марка.

**Блок-сополимер полиоксипропилен/полиоксиэтилен,
М.В.4000, торговая марка.

Таблица 6

Ингредиенты	%
3-гидрокси-4,4'-ди-тет-бутилбифенил	0.30
Монофторфосфат натрия	0.19
Пропиленгликоль	30.00
Глицерин (99.7%)	10.00
Zeodent 115*	20.00
Сорбит (70%)	25.00
Вода	7.61
Sylodent 15**	2.00
Лаурилсульфат натрия	0.50
Pluronic F127	0.50
Tauranol (97%)	0.50
Вкусовой агент	1.00
K ₂ HPO ₄	0.50
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0.80
Диоксид титана	0.50
Йота-караген***	0.30
Натрийсахарин	0.30
Всего	100.00

*Полирующий агент на основе диоксида кремния, торговая марка.

**Загуститель на основе диоксида кремния, торговая марка.

***Загуститель, стабилизатор.

Таблица 7

Образцы бактерий (МИК в млн.д.)

	A.viscosus	S.sanguis	S.mutans
2,4-ди-трет-бутилфенол	1.95	1.95	0.98
Тимол	15.60	15.60	31.25
Триклозан	0.50	0.98	1.95

Таблица 8

Образцы бактерий (МИК в млн.д.)

	A.viscosus	S.sanguis	S.mutans
(1) 2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил) фенол	0.061	0.0305	0.122
(2) 2-трет-бутил-5-фенол	0.976	0.976	0.976
Тимол	31.25	62.5	31.25
Триклозан	0.976	1.95	1.92

Таблица 9

Агент	% поражения относительно плацебо
0.03% Триклозан	21.0
0.03% 3-гидрокси-4,4'-ди-трет-бутилбифенил	58.5

Таблица 10

МИК (мм) относительно *A. viscosus*

Фенол	Предсказано	Найдено
Тимол	1.7	2.0
Триклозан	-	0.02
Категория I (Предск. 100X отн. тимола)		
2-трет-бутил-5-(4'-трет-бутилфенил)	0.038	0.0022
2,4-ди-трет-бутил-5-фенил	0.025	-
2-трет-бутил-4-(1,1-диметилпропил)-5-фенил	0.031	-
2-трет-бутил-3-гидрокси-10,10-диметил-9,10-дигидрофенантрен	0.038	
Категория II (Предск. 10-50X отн. тимола)		
2,4-ди-трет-бутил	0.19	0.20
2-трет-бутил-4-(4'-трет-бутилфенил)	0.16	
2-трет-бутил-4-фенил	0.12	
2-трет-бутил-5-фенил	0.12	0.043
2,4-ди-трет-бутил-5-метил	0.17	
2-трет-бутил-4-(1,1-диметилпропил)	0.099	
2-трет-бутил-4-(1,1-диметилбутил)	0.098	
2-трет-бутил-4-(1,1,2,2-тетраметилпропил)	0.11	
2-трет-бутил-4-(1,1,2,2-тетраметилпропил)-5-метил	0.10	