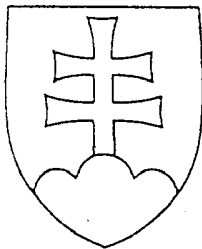


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) 101-93

(13) A3

5(51) A 61 K 7/16

(22) 17.02.93

(32) 13.07.90

(31) 552 399

(33) US

(40) 06.10.93

(71) THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY, Cincinnati, US;

(72) NELSON Dennis George Anthony, West Chester, US;
SMITHERMAN Herbert Charles, Cincinnati, US;

(54) Zmes pre ústnu hygienu

(57) Vynález sa týka zmesi pre ústnu hygienu, ktorá obsahuje účinné množstvo zdroja azacykloalkán-2, 2-difosfonátového iónu ako činidla proti zubnému kameňu, účinné množstvo protibakteriálneho činidla a toxikologicky prijateľný orálny nosič.

Zmes pre ústnu hygienu

Oblasť techniky.

Vynález sa týka zmesi pre ústnu hygienu ako sú zubné čistiace prostriedky, ústne vody, pastilky, žuvačky apod., ktoré sú určené k prevencii proti narastaniu zubného kameňa a bakteriálneho povlaku na zuboch.

Doterajší stav techniky.

Zubný kameň je usadenina, ktorá sa vytvára na povrchu zubov na okrajoch pri ďasnách. Značnou mierou sa zubný kameň vytvára hlavne na miestach v blízkosti ústia slinných žliaz, napríklad na povrchu spodných zadných zubov v miestach prilahlých k jazyku a na vonkajšom povrchu spodných prvých a druhých stoličiek ako aj na okrajových (distálnych) plochách ďalších stoličiek.

Starší zubný kameň sa skladá z anorganických látok, ktoré sú tvorené prevažne fosforečnanom vápenatým usporiadaným do hydroxyapatitovej kryštalickej mriežkovej štruktúry, podobne ako je tomu u kostí, skloviny a zubnej drene. Je tu prítomná tiež organická časť, ktorá sa skladá z uvoľnených epitelových buniek, leukocytov, slinných usadenín, zvyškov potravy a rôznych baktérií.

Akonáhle sa utvorí vyzretý zubný kameň, stáva sa viditeľne bielym alebo nažltlým, ak sa nesfarbí alebo neodfarbí niektorými vonkajšími činidlami. Okrem toho, že starší zubný kameň je nevzhľadný a z hľadiska estetického nežiadúci, je jeho usadzovanie stálym zdrojom porušovania slizníc ďasien.

Bolo navrhnutých veľa chemických a biologických činidiel za tým účelom, aby sa spomalilo vznikanie zubného kameňa, alebo aby sa už vzniknutý zubný kameň odstránil. Občasné mechanické odstraňovanie zubného kameňa u zubného lekára je samozrejým rutinným zubárskym opatrením.

Pri chemickom prístupe ku zpomaleniu tvorby zubného kameňa býva zvyčajne snaha zamedziť rastu kryštalov a/alebo vytvoriť cheláty s iónom vápnika, čím sa predchádza vzniku zubného kameňa, a/alebo sa už vzniknutý vyzretý zubný kameň rozruší tak, že sa odstráni vápnik.

Povlaky na zuboch obsahujú nahromadené baktérie a vedľajšie bakteriálne zplodiny. tieto povlaky lpia húževnato na nepravidelných a prerušovaných miestach, napr. na drsných povrchoch zubného kameňa, na okrajoch ďasien apod. Pri chemickom spôsobe potierania zubných povlakov sa zvyčajne používa protibakteriálnych prostriedkov.

U.S. patent 4 885 155, Parran a Sakkab, udelený 5. decembra 1989, sa týka ústnych zmesí obsahujúcich pyrofosforečnany, ktoré majú ochranný účinok proti vzniku zubného kameňa.

Ako vyplýva z ďalej uvádzaného rozboru literatúry, existuje neustála snaha po získaní prostriedkov proti zubnému kameňu. Chemické zloženie zubného kameňa je však bohužiaľ veľmi podobné minerálnemu zloženiu zdravých zubov (jedná sa predovšetkým o hydroxyapatit vápenatý), takže veľa látok, ktoré môžu napádať a odstraňovať zubný kameň, by tiež súčasne mohlo nežiadúco narušovať štruktúru zubov. Toto sa stáva pravdivou skutočnosťou pri mnohých chelatačných činidlách, ktoré vyluhujú ióny vápnika. Vyvíja sa tiež neustále úsilie k získaniu účinných protipovlakových činidiel. Pretože ako zubný kameň, tak aj povlaky na zuboch poškodzujú zdravú ústnu dutinu, bolo by veľmi vhodné získať zmesi, ktoré majú

ochranný účinok ako proti zubnému kameňu, tak aj proti zubným povlakom.

Predmetom predkladaného vynálezu je nový postup, ktorým sa rieši problém zubného kameňa a povlaku pomocou ďalej popisovaných zmesí.

U.S. patent 3 941 772, 2. marca 1976, sa týka azacykloalkándifosfonátov a popisuje ich použitie k zabráneniu tvorby zubného kameňa alebo povlaku. U.S. patent 3678154, 18. júla 1972, Widder et al., pojednáva o ústnych zmesiach obsahujúcich isté fosfonáty a fluoridy. U.S. patent 3 737 522, 5. júna 1973, Francis, chráni ústne zmesi obsahujúce isté karbonyldifosfonáty.

G.B. a U.K. prihláška 0 251 591, zverejnená 7. januára 1988, a U.K. prihláška 2 200 551, zverejnená 10. augusta 1988, sa týkajú použitia Triclosanu plus pyrofosforečnanu v zmesiach pre starostlivosť o ústnu dutinu.

Rôzne odkazy v súvislosti s U.S. patentom 4 885 155, citovaným zhora, sa týkajú rozmanitých druhov činidiel proti zubnému kameňu. V doterajšom stave techniky sa popisuje značný počet chelatačných činidiel používaných k tomuto účelu.

V britskom patente č. 490 384, 15. januára 1937, sa pojednáva o ústnych zmesiach obsahujúcich ethyléndiamintetraoctovú kyselinu, nitrilotrioctovú kyselinu a príbuzné zlúčeniny ako činidlá k zamedzeniu tvorby zubného kameňa.

Okrem zhora uvedených odkazov, popisujú sa v doterajšom stave techniky zubné čistiace prostriedky a ústne vody obsahujúce rozpustné pyrofosforečnany, ktoré sú určené pre rozmanité účely. Medzi tieto odkazy patrí U.S. patent 2 941 926, 21. júna 1960, Satzmann et al., ktorý pojednáva o zubných práškoch obsahujúcich chlorofyl a pyrofosfáty.

U.S. patent 3 137 632, 16. júna 1964, Schiraldi, pojednáva o zubných pastách obsahujúcich pyrofosforečnany. U.S. patenty 3 927 201 a 3 927 202, 27. januára 1975, Baines et al. a Harvey et al., jednotlivo, pojednávajú o zubných pastách, v ktorých sa používajú rozpustné pyrofosforečnany ako brúsny prostriedok. V U.S. patentu 4 244 931, 13. januára 1981 a 4 247 526, 27. januára 1981, Jarvis et al., sa pojednáva o pyrofosforečnanových soliach v dikalciumfosfátových sústavách. V popise japonskej patentovej prihlášky č. 4949-1974 sa uvádzajú rozpustné pyrofosforečnany v rôznych zloženiach zubných čistiacich prostriedkov. U.S. patent 4 333 551, 6. apríla 1982, Parran, pojednáva o tetraalkalických kovových soliach v zmesiach ústnych vôd. Autori Draus, Lesniewski a Miklos, Pyrophosphate and Hexametaphosphate Effects In Vitro Calculus Formation, Arch. Oral Biol., sv. 15, str. 893-896 (1970), pojednávajú o účinkoch in vitro rozpustných pyrofosfátov proti zubnému kameňu. Avšak udávajú, že účinnosť pyrofosforečnanu by mohla byť inhibovaná fosfatázou in vivo.

Odkazy predpokladajúce, že by pyrofosforečnany mohli znižovať tvorbu zubného kameňa, ale buď predpokladajúce problémy spojené s ich použitím alebo problémy súvisiace s ich nedostatočným prebádaním, sú Rapp G.W. et al. "Pyrophosphate: a factor in Tooth Erosion", J.D.Res. marec-apríl 1960, sv. 39, č. 2, str. 372-376; Drausov článok citovaný zhora: Briner et al. "In Vitro and In Vivo Evaluation of Anticalculus Agents", Calc. Tiss. 11, str. 10-22 (1976); U.S. patent 3 934 002, 20. januára 1976, Haefele a britský patent č. 490 384, 15. februára 1937.

U.S. patent 4 847 070, 11. júla 1989, Fyrz et al., sa týka ústnych zmesí účinných proti zubnému kameňu: obsahujú chelatačné činidlo, ktorým je polymér akrylovej kyseliny

alebo kopolymér EDTA, spoločne so zdrojom stroncia, zdrojom fluoridového iónu a zdrojom pyrofosforečnanového iónu.

U.S. patent 4 847 070, 28. apríla 1987, Benedict et al., sa týka ústnych zmesí obsahujúcich činidlo proti zubnému kameňu, ktorým je polymér alebo kopolymér kyseliny akrylovej.

U.S. patent 4 022 880, 10. mája 1977, Vinson et al., satýka zmesí k zabraňovaniu vzniku zubného povlaku a zubného kameňa, ktoré obsahujú ióny zinku a netoxické, organolepticky prijateľné antibakteriálne činidlo.

U.K. patentová prihláška GB 2 200 551, Gaffar, Nabi a Jannone, podaná 27. januára 1988, vyložená 10. augusta 1988, týka sa antibakteriálnych, protipovlakových a proti zubnému kameňu pôsobiacich zmesí, ktoré obsahujú molekulárne lineárne dehydratované polyfosforečnanové soli a nekasiogenné protibakteriálne činidlo.

U.S. patent 4 656 031, 7. apríla 1987, Lane et al., sa týka zubných čistiacich prostriedkov, ktoré obsahujú povrchovo aktívne činidlo a protipovlakové činidlo skladajúce sa v podstate z vodonerozpustného nekatiónného antimikrobiálneho činidla alebo zinočnatej soli alebo ich zmesi.

Európska patentová prihláška O 251 591, Jackson et al., podaná 19. júna 1987, satýka zmesí pre ústnu hygienu, ktoré sa skladajú zo špecifických pyrofosforečnanov a protibakteriálnych činidiel.

Ako už bolo uvedené, U.S. patent 4 885 155, 5. decembra 1989, Farran Jr et al., sa týka orálnych zmesí obsahujúcich jednotlivé pyrofosforečnanové soli, ktoré pôsobia proti vzniku zubného kameňa.

Podstata vynálezu

Predmetom tohoto vynálezu sú zmesi pre starostlivosť o ústnu dutinu, ktoré obsahujú:

- (a) účinné množstvo (všeobecne aspoň asi 0,05 %) zdroja azacykloalkán-2,2-difosforečnanového aniónu ako činidla proti zubnému kameňu,
- (b) účinné množstvo (všeobecne aspoň 0,05 %) antimikrobiálneho činidla a
- (c) toxikologicky prijateľný orálny nosič.

S výhodou obsahujú zmesi pre starostlivosť o ústnu dutinu okrem toho zdroj účinného množstva fluoridových iónov. V zmesiach a metódach ďalej popisovaných sa môžu prípadne používať iné prídavné látky pre ústnu hygiénu, ako sú pyrofosforečnany, rôzne kovové katióny apod. zmesi pre ústnu hygiénu vo forme zubných čistiacich prostriedkov, ústnych vôd, pastiliek, žuvačiek apod., sú tiež predmetom tohoto vynálezu.

Typické zmesi pre ústnu hygiénu podľa tohoto vynálezu obsahujú:

- (a) asi 0,1 až asi 5 % hmotnostných zdroja 1-azacykloheptilidén-2,2-difosfonátových iónov,
- (b) asi 0,1 až asi 2 % hmotnostné 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenoxi)fenolu a
- (c) orálny nosič.

Výhodné orálne nosiče prispievajú k emulgácii alebo solubilizácii 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenoxi)fenolu. Toho sa dosiahne napríklad pridaním povrchovo aktívnych činidiel do orálneho nosiča.

Výhodné zmesi podľa tohoto vynálezu ďalej obsahujú zdroj, ktorý poskytuje asi 100 až 1500 ppm fluoridových iónov.

Tento vynález sa týka metódy zabraňovania narastaniu zubného kameňa a povlaku na zubnej sklovine, pričom sa

uvedená zubná sklovina uvedie do styku so zhora uvedenou zmesou. Pri tomto spôsobe prispieva brúsenie zubnej skloviny zubnou pastou, ktorá obsahuje brusivo.

Velmi výhodné zmesi pre ústnu hygiénu podľa tohoto vynálezu obsahujú ďalej zdroj účinného množstva fluoridových iónov. Také zdroje môžu zahrňovať napríklad fluorid sodný, fluorid cínatý, monofluorfosforečnan sodný apod. Uvedený zdroj fluoridových iónov tvorí s výhodou asi 0,1 až 1 % hmotnostné predmetných zmesí. Zubné čistiace prostriedky a ústna voda vo forme zmesí podľa vynálezu, ktoré obsahujú tetrátmonosukcinát, tetrátdisukcinát alebo ich zmesi so zdrojmi fluoridových iónov, ktoré sa uvádzajú v nasledujúcich príkladoch.

Okrem toho môžu zmesi pre ústnu hygiénu podľa tohoto vynálezu obsahovať dodatočne ešte účinné množstvo zdroja pyrofosforečnanových iónov, aby sa dosiahlo ďalšieho účinku pri starostlivosti proti zubnému kameňu.

Popisované zmesi pre ústnu hygiénu môžu ďalej obsahovať účinné množstvo citrátu zinočnatého ako pomocného činidla k zamedzovaniu zubného kameňa.

Ešte iné zmesi pre ústnu hygiénu podľa tohoto vynálezu môžu obsahovať dodatočné účinné množstvo zdroja katiónov, vybraných zo skupiny zahrnujúcich katióny zinočnatý, indnatý, strontnatý a cínatý a ich zmesi. Takéto zmesi, alebo zmesi, ktoré obsahujú dodatočné účinné množstvo dusičnanu sodného alebo dusičnanu draselného, sú užitočné pri ošetrovaní citlivých zubov, napr. u starších pacientov.

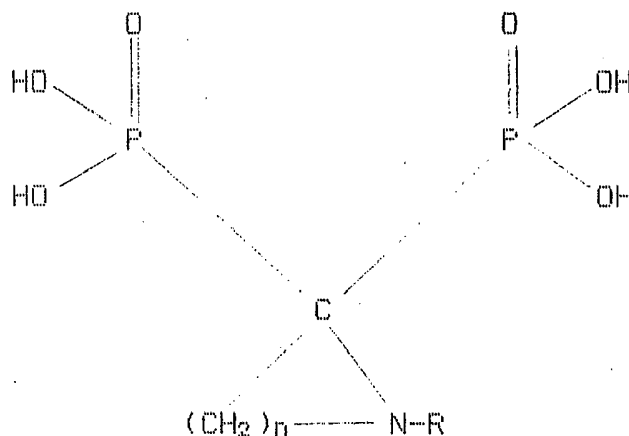
Vzhľadom k tomu, že u predmetných zmesí sa uvažuje ich orálne používanie, volia sa pre rôzne popisované zmesi a spôsoby starostlivosti samozrejme toxikologicky prijateľné látky.

Všetky percentá a pomery sa myslia hmotnostne, pokiaľ

nie je uvedené inak.

Azacykloalkándifosfonáty používané pri praktickom prevádzaní tohoto vynálezu sú z literatúry známe a ich syntéza netvorí súčasť tohoto vynálezu. Syntézy týchto látok sú uvádzané v U.S. patente 3 941 772, Ploger et al., 2. marca 1976.

Všeobecne majú azacykloalkán-2,2-difosfonáty vzorec



v ktorom R môže znamenať atóm vodíka alebo nižší alkyl, napr. metyl, ethyl, propyl apod., a n je celé číslo od 3 do 5. Takéto látky sa pripravujú reakciou príslušného cyklického laktamu napríklad s H_3PO_3 . Takto sa pripravujú napríklad azacyklopentán-2,2-difosfonová kyselina ("ACP"), 5-metizhylazacyklopentán-2,2-difosfonová kyselina ("NMAP") a azacyklopentán-2,2-difosfonová kyselina, ktorá sa správnejšie nazýva ako 1-azacykloheptylidén-2,2-difosfonová kyselina. Pri tomto vynáleze sa uvažuje použitie takých látok ako ich kyselín alebo vodorozpustných solí, napr. Na^+ , K^+ a NH_4^+ solí. Sodné soli 1-azacykloheptylidén-2,2-difosfonovej kyseliny sa tu uvádzajú spoločne pod označením "AHP". (Uvažuje sa, že pokiaľ je soľ rozpustná vo vode, nie je jednotlivá forma soli tu používaná, tj. mono-, di-, tri- alebo tetra-sl, zvlášnym dôsledkom prevedenia tohto vynálezu,

pretože je to anión, ktorý má účinok proti zubnému kameňu.) Používaným pojmom "účinné množstvo" takých difosfonátov sa myslí množstvo, ktorým sa dosahuje účinok proti zubnému kameňu.

Tu používanými antimikrobiálnymi činidlami môžu byť ktorékoľvek známe látky, ktoré ničia bakteriálne druhy v ústach. Takéto látky zahŕňajú cetylpyridíniumchlorid ("CPC"), N-tetradecyl-4-ethylpyridíniumchlorid ("TDEPC"), peroxidy ako peroxid vodíka, H_2O_2 a magnéziummonoperftalát ("PAM": U.S. patent 4 670 252). Avšak vysoko preferovaným antimikrobiálnym činidlom je tu Triclosan (predovšetkým v množstve 0,3 až 0,6 %), čo je obchodné označenie pre 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenoxy)fenol, známy tiež ako 2,4,4'-trichlór-2'-hydroxydifenyléter; vid'. U.S. patent 3 506 720. Termínom "účinné množstvo" tu používaných antimikrobiálnych činidiel sa myslí množstvo, ktoré stačí k zamedzeniu tvorby zubného povlaku.

Kombinácia alebo spoločné použitie AHP a Triclosanu tvorí výhodné prevedenie tohoto vynálezu.

Samozrejme sa rozumie, že tu používané zmesi a spôsob sú určené k tomu, abydo ústnej dutiny dodaly bezpečne a vhodné a vhodné účinné množstvo funkčných zložiek, takže sa tým dosiahne požadovaného účinku proti zubnému kameňu. V mnohých prípadoch sa stykom zubov, ktoré sú náchylné na vytváranie zubného kameňa a zubného povlaku, s AHP a Triclosanom po dobu 10 sekúnd až asi 3 minút jedenkrát alebo s výhodou trikrát denne pri inak bežnom režime starostlivosti o ústnu dutinu čistením zubnou pastou alebo ústnou vodou, dosiahneme požadovaných účinkov. Úpravou režimu možno dosiahnuť nižší alebo vyšší stupeň účinku proti zubnému kameňu. Napríklad, použitím zubných čistiacich prostriedkov alebo žuvačky sa dosahuje predĺženého styku zubov s funkčnými zložkami. Pri

formulácií zmesí pre ústnu hygiénu spôsobom podľa tohoto vynálezu sa používa inak zvyčajných zložiek, ako sú dobre známe abrazíva pre prostriedky na čistenie zubov, chuťové a vonné látky, zahusťovacie činidlá, kvapalné nosiče (najmä voda-ethanol), sladidlové prísady, najmä nekariogénne sladidlá ako sú sladidlá odvodené od kyseliny aspartovej, sacharin a/alebo cyklamát, zdroje štandardného dentálneho stupňa fluoridových iónov, ako je fluorid sodný, fluorid cínatý a monofluorofosfát sodný (ktorý sa tu uvádza ako príklad, bez toho aby vynález nejakým spôsobom obmedzoval) a podobné látky, ktoré sa často používajú v dentálnom odbore. Môžu sa získavať rôzne zloženia týchto látok s uvádzanými podrobnosťami.

Zmesi pre starostlivosť o ústnu dutinu podľa tohoto vynálezu môžu jednotlivito obsahovať účinné množstvo fluoridových iónov. Termínom "účinné množstvo" sa tu myslí dostatok fluoridových iónov k tomu, aby sa dosiahlo posilujúceho účinku pre zubnú sklovinu alebo účinku proti kazom. Typicky obsahujú zmesi asi od 0,0025 % do asi 2 %, s výhodou asi 0,01 až asi 1 % hmotnostné uvedeného zdroja fluoridového iónu, čo predstavuje dostatočné množstvo fluoridových iónov pre tento požadovaný účel.

Velmi výhodné, tu popisované zmesi obsahujú účinné množstvá AHF plus Triclosan plus fluorid.

Môžu sa tu používať tiež rôzne iné pomocné látky pre ústnu hygiénu. Takými látkami sú napríklad pyrofosforečnan, citrát zinočnatý, kovové katióny apod.

Termínom "účinné množstvo" zdroja pyrofosforečnanových iónov sa tu myslí množstvo, ktorým sa dosahuje pomocného účinku proti zubnému kameňu. Zmesi môžu zvyčajne obsahovať asi 0,1 až 10 % hmotnostných pyrofosforečnanových iónov, ktoré sa získavajú z pyrofosforečnanových solí, ako sú

pyrofosforečnany tetrasodné a tetradrasselné a dihydrogénpyrofosfát disodný.

Termínom "účinné množstvo" citrátu zinočnatého sa tu myslí množstvo postačujúce k získaniu pomocného účinku proti zubnému kameňu. Množstvo citrátu zinočnatého býva zvyčajne asi od 0,1 do asi 5 % hmotnostných vzťahujúcich sa na zmesi.

Termínom "účinné množstvo" zdroja kationu, najmä kationov zinku, india, stroncia a cínu a ich zmesí, sa tu myslí množstvo uvedených kationov, ktoré postačuje k získaniu účinku, ktoré sú normálne spojované s použitím jednotlivých týchto materiálov v orálnych zmesiach. Napríklad, kation cínatý súvisí s protikazovým účinkom, ako je tomu aj pri katióne india. Pri katióne zinku a stroncia sa uvádza pri použití napríklad v prostriedkoch na čistenie zubov, že sa používajú v situáciách, kedy zuby sú "citlivé" na bolesť najmä u starších zubov, u ktorých došlo k vážnej erozii zubnej skloviny. Typické aplikačné hladiny, pri ktorých sa dosahuje zhora uvedeného účinného množstva týchto kationov, sa zvyčajne pohybujú v rozsahu asi od 0,01 % do asi 3 % hmotnostných zmesí. K týmto účelom sa môžu používať látky, ako je chlorid indnatý, fluorid cínatý, chlorid strontnatý, chlorid zinočnatý apod.

Pojmom "účinné množstvo" dusičnanu sodného a dusičnanu draselného (uprednostňovaný) sa tu myslí množstvo týchto látok postačujúce k desenzibilizácii inak citlivých zubov (ako bolo uvedené zhora). Typicky môžu tieto množstvá tvoriť asi 0,01 % až asi 5 % popisovaných zmesí.

Zostavovanie zloženia zubných čistiacich prostriedkov zahŕňa zvyčajne použitie brúsiv, ktoré sú bezpečné pre použitie na zuboch. Reprezentatívnymi príkladmi tu používaných brúsiv zahrňujú uhličitan vápenatý, hydratovaný oxid hlinitý, močovino-formaldehydové živice (vid'. U.S.

patent 3 070 510) a ako bolo uvedené, brúsivá zložené z oxidu kremičitého (viď. U.S. patenty 3 538 230 a 3 862 307). Výhodnou triedou tu používaných brúsiv sú "siloidné" silikagélové xerogély, získateľné od firmy W.R. Grace and Company, a zrážané oxidy kremičité, napr. "Zeodent 119" od firmy M. Humber Corporation. Brúsivá majú typicky veľkosť častíc od 0,1 až 30 mikrónov a používajú sa v zubných pastách v množstve 6 až 80 % a v zubných práškoch v množstvách do 99 %. Prednosť sa dáva brúsivám na báze oxidu kremičitého.

Iným prevedením tohoto vynálezu je zmes ústnej vody. Zvyčajné zložky zmesi ústnej vody môžu obsahovať nosič pre aktívne látky podľa tohoto vynálezu. Ústne vody obsahujú zvyčajne asi 20:1 až asi 2:1 roztoku voda/ethylalkohol a s výhodou ďalšie zložky, ako sú chuťové a vonné látky, sladidlá, zmáčadlá, penivé činidlá, ako bolo uvedené. Zmäčadlá (stabilizátory vlhkosti), ako je glycerin a sorbit, dodávajú v ústach pocit vlhkosti. Všeobecne vyjadrené hmotnostne, obsahujú ústne vody podľa tohoto vynálezu asi 5 až asi 60 % , s výhodou asi 10 až asi 25 % , ethylalkoholu, 0 až asi 20 % , s výhodou asi 5 až asi 20 % stabilizátoru vlhkosti, 0 až asi 2 % , s výhodou asi 0,01 až asi 0,15 % , emulgátoru, 0 až asi 0,5 % sladidlového činidla, asi 0,03 až asi 0,3 % chuťového činidla, a zhora špecifikované hladiny AHP, Triclosanu, fluoridu apod.

Tiež formulácia žuvačiek a ústnych pastiliek nepredstavuje žiadne problémy pokiaľ sa používajú toxikologicky prijateľné nosiče, čo je prirodzene prípad akéhokoľvek výrobku používaného v ústnej dutine, kde môže dochádzať k prehĺtaniu rôznych zložiek užívateľom. Výhodné pastilky a žuvačky, pokiaľ sa jedná o ich zložky, sa uvádzajú v U.S. patentu 4 083 955, vydanom 11. apríla 1978, Grabenstetter et al. Vhodné miestne zubné gély zvyčajne

obsahujú zásadu stabilizátora vlhkosti, ako je glycerín zzhustený vhodným činidlom. Takéto gély zvyčajne neobsahujú brusivo.

Chuťové látky sa tiež môžu pridávať do zmesí podľa tohoto vynálezu. Medzi výhodné chuťové látky patrí olej z libavky, olej z mäty piepornej, olej z mäty záhradnej, olej zo sasafras, a olej z klinčekov. Sladidlové činidlá sú tiež užitočné a zahŕňajú aspartam, acesulfám, sacharin, levulózu a cyklamát sodný. Chuťové a sladidlové činidlá sa všeobecne používajú v popisovaných zmesiach v množstvách asi 0,005 až asi 2 % hmotnostné.

Zmesi podľa tohoto vynálezu môžu obsahovať tiež emulgačné činidlá. Vhodnými emulgačnými činidlami sú tie, ktoré sú primerane stále a penia v širokom rozsahu pH, patria sem nemydlové aniónogenné, neiónogenné, kationogenné, obojako iónogenné a amfoterné organické syntetické detergenty. O mnohých z týchto vhodných povrchovo aktívnych činidlách sa pojednáva v U.S. patente 4 051 234, Gieske et al., vydanom 27. septembra 1977, ktorý je zahrnutý v popise ako odkaz. Je výhodné, aby zmesi zubných čistiacich prostriedkov, ako sú tu popisované, obsahovali aspoň 0,2 % , s výhodou asi 0,5 až asi 6 % hmotnostných povrchovo aktívneho činidla, predovšetkým C₁₂-C₁₈ alkylsírany sodného, k uľahčeniu emulgovateľnosti alebo čiastočného rozpúšťania Triclosanu.

Zmesi podľa tohoto vynálezu môžu obsahovať tiež vodu. Voda používaná pri príprave komerčne vhodných zmesí by mala byť s výhodou deionizovaná a zbavená organických nečistôt. Obsah vody tvorí všeobecne asi 10 až asi 50 % hmotnostných, s výhodou asi 20 až asi 40 % hmotnostných, vzťahujúce sa na tu popisované zubné pasty. Tieto množstvá vody zahŕňujú voľnú vodu, ktorá sa pridáva s vodou, privedenou s inými látkami, ako napríklad so sorbitom.

Pri príprave zubných pást sa zvyčajne pridáva nejaká zahusťovacia látka, aby sa dosiahlo požadovanej konzistencie. Výhodnými zahusťovacími činidlami sú karboxyvinylové polyméry, karraginán, hydroxyethylcelulóza a vodorozpusťné soli celulózových étherov, ako je karboxymethylcelulóza sodná a karboxymethylhydroxymethylcelulóza sodná. Môžu sa používať tiež prírodné živice, ako je živica karaya, arabská želatina (guma) a tragakantová živica, a polysacharidové živice, ako je xanthanová živica. Koloidný kremičitan horečnato-hlinitý sa môže používať ako časť zahusťovacieho činidla, aby sa zlepšila ešte viac textúra. Zahusťovacie činidlá sa môžu používať v množstve asi 0,5 až asi 5 % hmotnostných vzťahujúcich sa na celkovú zmes.

Je tiež žiadúce pridávať do zubnej pasty stabilizátor vlhkosti, aby sa zabránilo jej tvrdnutiu. Vhodné stabilizátory vlhkosti zahrňujú glycerin, sorbit a iné použivateľné polyhydroalkoholy a pridávajú sa v množstve asi 10 až asi 70 % hmotnostných.

Hodnota pH podľa vynálezu a/alebo ich pH v ústach sa môže pohybovať v rozsahu, ktorý je bezpečný pre tvrdé a mäkké ústne tkanivá. Hodnota pH býva väčšinou asi 3 až asi 10, s výhodou asi 7 až asi 9.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú praktické prevedenie tohoto vynálezu a popisujú typické zmesi, v ktorých sa používajú bezpečné a účinné množstvá aktívnych zložiek, ako i rôzne voliteľné pomocné zložky pre ústnu hygienu spadajúce do rozsahu tohoto vynálezu, vrátane ich použitia, avšak bez toho aby tieto príklady vynález nejakým spôsobom obmedzovali.

Príklady prevedenia vynálezu.

Príklad 1

Zloženie pasty je nasledujúce:

<u>Zložka.</u>	<u>Percent (hmot.).</u>
Sorbit	24,0
AHP (disodná soľ)	1,0
Triclosan	0,3
NaF	0,24
Na-sacharin	0,45
Polyethylénglykol	3,0
10 mol/l NaOH	do pH 7
TiO ₂	0,5
FD a C modrá # 1	0,05
Oxid kremičitý	21,7
Glycerín	8,9
Xanthanová živica	0,6
Karbopol	0,2
Chuťová prísada	1,0
Alkylsulfát sodný (27,9 % vodný roztok)	6,5
Voda (deionizovaná)	do 100

Príklad 2.

Zloženie ústnej vody je nasledujúce:

<u>Zložka.</u>	<u>Percent (hmot.).</u>
EtOH (190) hmot.	8,5
Sorbit (70 % vodný roztok)	18,0
AHP (trisodná soľ)	1,5

Triclosan	0,6
Polysorbát 80	0,6
Farbivo (2 % vodný roztok)	0,07
Pluronic F127	0,2
Chuťová prísada	0,075
Na-sacharin	0,04
Fluorid sodný	0,05
50 % NaOH	do pH 7
Voda	do 100

Príklad 3.

Zmes zubného prášku sa pripraví zmiešaním za sucha nasledujúcich zložiek.

<u>Zložka.</u>	<u>Percent (hmot.).</u>
AHP (monosodná soľ)	2,5
Cetylpiridíniumchlorid	0,25
Chuťová prísada	1,0
Alkylsulfát sodný	6,0
Silikaxerogél (9 mikrónov)	do 100

Príklad 4.

Zmes zubnej pasty sa pripraví podľa príkladu 1, avšak za pridania 0,5 % hmotnostného TDEPC miesto ekvivalentného množstva Triclosanu. Výsledná zmes má účinky proti tvorbe zubného kameňa, zubného povlaku a zubného kazu.

Príklad 5.

Vo zvyčajnom tabletovacom stroji sa pripraví pastilka obsahujúca 80 % maltózy, 2% azacyklopentán-2,2-difosfonovej

kyseliny (vo forme triethanolamóniovej soli), 1% monofluorfosforečnanu sodného, 1,5 % arabskej želatiny (gumy), 0,1 % chloridu strontnatého, 0,1 % chuťové prísady, 0,05 % stearátu horečnatého (v tabletovej podobe), pričom zbytok do 100 % tvorí kukuričný škrob. Pri použití sa pastilka nechá pomaly rozpúšťať v ústach, aby sa zuby omývali kombináciou aktívnych zložiek.

Príklad 6.

Žuvačka obsahuje 99,0 % štandardnej žuvacej gumy ako základu (čiklu, t.j. prírodného kaučuku), 0,5 % chuťové prísady a 0,1 % AHP, 0,1 % NaF a 0,3 % CPC.

Príklad 7.

Prášok na čistenie zubov obsahuje nasledujúcu zmes zložiek:

<u>Zložka.</u>	<u>Percent (hmot.)</u>
AHP	1,5
Triclosan	1,5
Silikaxerogél (ako "Syloid")	90,0
Pyrofosforečnan tetrasodný	4,0
Fluorid sodný	1,0
Alkylsulfát (C ₁₄) sodný	2,0

Zmes podľa príkladu 7 sa môže modifikovať nahradením pyrofosforečnanu tetrasodného ekvivalentným množstvom pyrofosforečnanu tetradraselného.

Príklad 8.

Jemný zubný prášok pre citlivé zuby obsahuje 90 % oxidu kremičitého ako brúsiva, 0,2 % fluoridu cínateho, 0,1 % dusičnanu draselného, 0,15 % síranu zinočnatého, 1 % alkylsulfátu sodného, 1 % AHP (draselná soľ), 1 % Triclosanu, 0,25 % CPC, zvyšok do 100 % tvorí kukuričný škrob a chuťová prísada.

Príklad 9.

Orálny gélový zubný čistiaci prostriedok obsahuje 3 % AHP, 1,5 % Triclosanu, 1,5 % laurylsulfátu sodného, 1,5 % Veegum, 1,5 % karboxymethylcelulózy, 1 % NaF a zvyšok do 100% tvorí voda.

Príklad 10.

Základné zmesi zubnej pasty, obsahujúce normálne množstvo a typy brúsiv, zahusťovadiel, stabilizátorov vlhkosti, povrchovo aktívnych činidiel a chuťových prísad, sa po príprave zmiešajú s nasledujúcimi zmesami, čím sa získavajú zmesi prostriedkov k čisteniu zubov, uvedené ďalej ako A až E.

<u>Zložka (hmot. pomer).</u>	<u>Percentá (hmot.) v čist. prostried.</u>
A. Citrát zinočnatý/AHP/Triclosan (1:1:1)	10
B. KF/PAM/TDEPC/ACP (1:0,1:0,1:5)	15
C. Peroxid vodíka/AHP	5
D. Chlorid inditý/CPC/NMAP (0,2:1:1)	5
E. Triclosan/pyrofosforečnan tetrasodný/AHP (0,5:1:1)	10

Vzhľadom k tomu, že predchádzajúce príklady objasňujú nielen použitie základných zmesí podľa tohoto vynálezu a niektoré jeho prevedenia, ale tiež rôzne kombinácie tu popisovaných aktívnych látok s rôznymi pomocnými činidlami pre ústnu hygienu, je nutné chápať, že takéto pomocné látky sú uvádzané ako jednotlivé príklady, avšak bez toho, aby vynález nejakým spôsobom obmedzovali. V takých zmesiach sa môžu používať aj iné pomocné činidlá pre ústnu hygienu, zahrňujúce látky, ako sú ethyléndiamintetraacetáty (EDTA) všeobecne v účinnom množstve 0,1 % alebo menej, peroxidy, najmä 1 % vodný roztok peroxidu vodíka, tripolyfosfát sodný (STPP) typicky v množstve 0,5 až 10 %, apod. Nasledujúce príklady poskytujú vodítka pre prípravu príslušných zmesí.

Príklad 11.

Základné zmesi ústnej vody, ktoré obsahujú vodu, 15 % ethanolu, obvyklé chuťové prísady a farbivá, sa po príprave zmiešajú s nasledujúcimi zmesami zložiek, čím sa získajú nasledujúce zmesi ústnej vody A, B a C.

<u>Zložka (hmot. pomer).</u>	<u>Percentá (hmot.) v ústnej vode.</u>
A. H_2O_2 /AHP (1:1)	2,0
B. EDTA/AHP/CPC (0,1:1:0,5)	2,0
C. STPP/AHP/CPC (10:1:0,5)	5,0

Ako vyplýva z predchádzajúceho, je možné postupom podľa tohoto vynálezu získavať veľmi rozmanité zmesi, ktoré sú užitočné pre ošetrovanie zubov u pacientov, ktorý sú citliví na tvorbu zubného kameňa, v prípade potreby takéhoto ošetrovania. Je nutné tiež oceniť, že "viacnásobné" zmesi sa môžu používať v spojení navzájom, napr. zubná pasta

obsahujúca AHP plus zubná pasta, ústna voda alebo spray obsahujúce Triclosan. Takým jednotlivým použitím sa dosahuje niekoľkonásobné zlepšenie čistenia zubov. Takéto zvláštne použitia spadajú tiež do rozsahu tohoto vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zmes pre ústnu hygienu obsahujúca
(a) účinné množstvo zdroja azacykloalkán-2,2-difosfonátového iónu ako činidla proti zubnému kameňu,
(b) účinné množstvo protibakteriálneho činidla
(c) toxikologicky prijateľný orálny nosič.
2. Zmes podľa nároku 1, v ktorej uvedeným činidlom (a) proti zubnému kameňu je 1-azacykloheptylidén-2,2-difosfonátová soľ.
3. Zmes podľa nároku 1, v ktorej uvedeným protibakteriálnym činidlom (b) je 5-chlór-2-(2,4-dichlórphenoxy)fenol.
4. Zmes pre ústnu hygienu podľa nároku 1, ktorá dodatočne obsahuje zdroj účinného množstva fluoridových iónov.
5. Zmes pre ústnu hygienu podľa nároku 1 vo forme prostriedku na čistenie zubov alebo vo forme ústnej vody.
6. Zmes pre ústnu hygienu podľa nároku 1, ktorá obsahuje
(a) od 0,1 do 5 % hmotnostných zdroja 1-azacykloheptylidén-2,2-difosfonátových aniónov,
(b) od 0,1 do 2 % hmotnostných 5-chlór-2-(2,4-dichlórphenoxy)fenolu,
(c) orálny nosič a s výhodou
(d) od 100 ppm do 1500 ppm fluoridových iónov.
7. Zmes podľa nároku 6, v ktorej uvedený orálny nosič napomáha emulgovateľnosti alebo rozpustnosti 5-chlór-2-(2,4-dichlórphenoxy)fenolu.

8. Zmes pre ústnu hygienu podľa nároku 1, ktorá navyše obsahuje látku vybranú zo skupiny, ktorá zahŕňa zdroj pyrofosforečnanových iónov, kovový kation vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa zinok, indium, stroncium a cín ako kationy, dusičnan sodný, dusičnan draselný alebo ich zmesi.

9. Spôsob prevencie vzniku zubného kameňa a povlaku na zubnej sklovine, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zubná sklovina uvedie do styku so zmesou podľa nároku 1.

10. Spôsob prevencie vzniku kameňa a povlaku na zubnej sklovine, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zubná sklovina brúsi zmesou zubnej pasty podľa nároku 6, pričom uvedená zmes obsahuje navyše brúsivo.