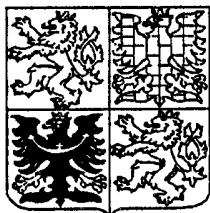


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 215-93

(13) A3

5(51)

A 61 K 7/16

(22) 17.02.93

(32) 13.07.90, 11.07.91

(31) 90/552399, 91US/9104850

(33) US, WO

(40) 14.07.93

(71) The Procter and Gamble Company, Cincinnati, Ohio, US;

(72) Nelson Dennis George Anthony, West Chester, Ohio, US;  
Smitherman Herbert Charles, Cincinnati, Ohio, US;

(54) Směsi proti vzníkaní zubního kamene a  
bakteriálnímu povlaku na zubech, obsahující  
azacykloalkandifosfonáty

(57) Směs pro ústní hygienu obsahuje (a) účinné množství zdroje  
azacykloalkan-2,2-difosfonátového iontu jako činidla proti  
zubnímu kameni, (b) účinné množství antimikrobiálního či-  
nidla, (c) toxikologicky přijatelný orální nosič.

|             |              |
|-------------|--------------|
| č.j.        | 006717       |
| DOŠLO       | 17. 11. 93   |
| URAD        | PRŮMYŠLOVÉHO |
| VLASTNICTVÍ |              |
| PŘÍL.       |              |

215-93

8865

Směsi proti vznikaní zubního kamene a bakteriálního povlaku na zubech, obsahující azacykloalkandifosfonáty

### Oblast techniky

Vynález se týká směsí pro péči dutiny ústní, jako jsou zubní <sup>čisticí prostředky</sup> vody, ústní vody, pastilky, žvýkací guma apod., jež jsou určeny k prevenci proti narůstání zubního kamene a bakteriálního povlaku na zubech.

### Dosavadní stav techniky

Zubní kámen je usazenina, která se vytváří na povrchu zubů na okrajích u dásní. Značnou měrou se zubní kámen vytváří hlavně na místech v blízkosti ústí slinných žláz, např. na povrchu spodních zadních zubů v místech přilehlých k jazyku a na vnějším povrchu spodních prvních a druhých stoliček, jakož i na okrajových (distálních) plochách dalších stoliček.

Starší zubní kámen se skládá z anorganických látek, které jsou tvořené převážně fosforečnanem vápenatým uspořádaným do hydroxyapatitové krystalické mřížkové struktury, podobně jako je tomu u kostí, skloviny a zubní dřevě. Je zde přítomná též organická část, která se skládá z uvolněných epitelových buněk, leukocytů, slinných usazenin, zbytků potravy a různých druhů bakterií.

Jakmile se vytvoří vyzrálý zubní kámen, stává se viditelně bílým nebo nažloutlým, když se nezbarví nebo neodbarví některými vnějšími činidly. Kromě toho, že starší zubní kámen je nevzhledný a z hlediska estetického nežádoucí, je jeho usazování stálým zdrojem porušování sliznice dásní.

Bylo navrženo mnoho chemických a biologických činidel za tím účelem, aby se zpomalilo vznikaní zubního kamene, anebo, aby se již vzniklý zubní kámen odstranil. Mechanické

odstraňování zubního kamene občas u zubního lékaře je samozřejmým rutinním zubařským opatřením.

Při chemickém přístupu ke zpomalení tvorby zubního kamene bývá obvykle snahou zamezit růstu krystalů a/nebo vytvořit cheláty s iontem vápníku, čímž se předchází vzniku zubního kamene, a/nebo se již vzniklý vyzrálý zubní kámen rozruší tak, že se odstraní vápník.

Povlaky na zubech obsahují nahromaděné bakterie a vedlejší bakteriální zplodiny. Tyto povlaky ulpívají houževnatě v nepravidelných a přerušovaných místech, např. na drsných površích zubního kamene, na okrajích dásní apod. Při chemickém způsobu potírání zubních povlaků se obvykle používá protibakteriálních prostředků.

U.S. patent 4 885 155, Parran a Sakkab, udělený 5. prosince 1989, se týká ústních směsí obsahujících pyrofosforečnany, které mají ochranný účinek proti vzniku zubního kamene.

Jak vyplývá z dále uváděného rozboru literatury, existuje neustálá snaha po získání prostředků proti zubnímu kameni. Chemické složení zubního kamene je však bohužel značně podobné minerálnímu složení zdravých zubů (jedná se především o hydroxyapatit vápenatý), takže mnoho látek, které mohou napadat a odstraňovat zubní kámen, by současně mohlo nežádoucně narušovat též strukturu zubů. Toto se stává pravdivou skutečností u mnoha chelatačních činidel, která vyluhují ionty vápníku. Vyvíjí se též neustálé úsilí k získání účinných protipovlakových činidel. Jelikož jak zubní kámen, tak i povlaky na zubech poškozují zdravou zubní dutinu, bylo by zejména vhodné získat směsi, které mají ochranný účinek jak proti zubnímu kameni, tak i proti zubním povlakům.

Předmětem předkládaného vynálezu je nový postup, jímž se řeší problém zubního kamene a povlaku pomocí dále popisovaných směsí.

U.S. patent 3 941 772, 2. března 1976, se týká azacykloalkandifosfonátů a popisuje jejich použití k zabránění

tvorby zubního kamene nebo povlaku. U.S. patent 3 678 154, 18. července 1972, Widder et al., pojednává o ústních směsích obsahujících jisté fosfonáty a fluoridy. U.S. patent 3 737 522, 5. června 1973, Francis, chrání ústní směsi obsahující jisté karbonyldifosfonáty.

EPO přihláška 0 251 591, zveřejněná 7. ledna 1988, a U.K. přihláška 2 200 551, zveřejněná 10. srpna 1988, se týkají použití Triclosanu plus pyrofosforečnanu ve směsích pro péči o dutinu ústní.

Různé odkazy v souvislosti s U.S. patentem 4 885 155, citovaným shora, se týkají rozmanitých druhů činidel proti zubnímu kameni. V dosavadním stavu techniky se popisuje značný počet chelatačních činidel používaných k tomuto účelu.

V britském patentu č. 490 384, 15. ledna 1937, se pojednává o ústních směsích obsahujících ethylendiamintetraoctovou kyselinu, nitrilotrioctovou kyselinu a příbuzné sloučeniny jako činidla k zábraně tvorby zubního kamene.

Kromě shora uvedených odkazů, popisují se v dosavadním stavu techniky zubní <sup>čistící prostředky</sup> ~~vody~~ a ústní vody obsahující rozpustné pyrofosforečnany, jež jsou určeny pro rozmanité účely.

Mezi tyto odkazy patří U.S. patent 2 941 926, 21. června 1960, Salzmann et al., který pojednává o zubních práscích obsahujících chlorofyl a pyrofosfáty. U.S. patent 3 137 632, 16. června 1964, Schiraldi, pojednává o zubních pastách obsahujících pyrofosforečnany. U.S. patenty 3 927 201 a 3 927 202, 16. prosince 1975, Baines et al. a Harvey et al., jednotlivě, pojednávají o zubních pastách, u nichž se používají rozpustné pyrofosforečnany jako brusný prostředek. V U.S. patentu 4 244 931, 13. ledna 1981 a 4 247 526, 27. ledna 1981, Jarvis et al., se pojednává o pyrofosforečnanových solích v dikalciumfosfátových soustavách. V popise japonské patentové přihlášky č. 4945-1974 se uvádějí rozpustné pyrofosforečnany v různých složeních zubních <sup>čistících prostředků</sup> ~~vod~~. U.S. patent 4 333 551, 6. dubna 1982, Parran, pojednává o tetraalkalických kovových solích

ve směsích ústních vod. Autoři Draus, Lesniewski a Miklos, Pyrophosphate and Hexametaphosphate Effects In Vitro Calculus Formation, Arch. Oral Biol., sv. 15, str. 893-896 (1970), pojednávají o účincích in vitro rozpustných pyrofosfátů proti zubnímu kameni. Avšak udávají, že účinnost pyrofosforečnanu by mohla být inhibována fosfatasou in vivo.

Odkazy předpokládající, že by pyrofosforečnany mohly zmenšovat tvorbu zubního kamene, avšak buď předpokládající problémy spojené s jejich použitím nebo problémy související s jejich nedostatečným probádáním, jsou Rapp G.W. et al. "Pyrophosphate: a factor in Tooth Erosion", J. D. Res. březen-duben 1960, sv. 39, č. 2, str. 372-376; Drausův článek citovaný shora; Briner et al. "In Vitro and In vivo Evaluation of Anticalculus Agents", Calc. Tiss. 11, str. 10-22 (1973); U. S. patent 3 934 002, 20. ledna 1976, Haefele a britský patent č. 490 384, 15. února 1937.

U.S. patent 4 847 070, 11. července 1989, Pyrz et al., se týká ústních směsí účinných proti zubnímu kameni; obsahují chelatační činidlo, kterým je polymer akrylové kyseliny nebo kopolymer EDTA, společně se zdrojem stroncia, zdrojem fluoridového iontu a zdrojem pyrofosforečnanového iontu.

U.S. patent 4 661 341, 28. dubna 1987, Benedict et al., se týká ústních směsí obsahujících činidlo proti zubnímu kameni, jímž je polymer nebo kopolymer kyseliny akrylové.

U.S. patent 4 022 880, 10. května 1977, Vinson et al., se týká směsí k zabránění vzniku zubního povlaku a zubního kamene, které obsahují ionty zinku a netoxické, organolepticky přijatelné antibakteriální činidlo.

U.K. patentová přihláška GB 2 200 551, Gaffar, Kabi a Jannone, podaná 27. ledna 1988, vyložená 10. srpna 1988, týká se antibakteriálních, protipovlakových a proti zubnímu kameni působících směsí, které obsahují molekulárně

lineární dehydratované polyfosforečnanové soli a nekationgenní protibakteriální činidlo.

U.S. patent 4 656 031, 7. dubna 1987, Lane et al., se týká zubní <sup>či čisticí prostředky</sup> vody, která obsahuje povrchově aktivní činidlo a protipovlakové činidlo skládající se v podstatě z vodonerozpustného nekationgenního antimikrobiálního činidla nebo zinečnaté soli nebo jejich směsi.

Evropská patentová přihláška 0 251 591, Jackson et al., podaná 19. června 1987, se týká směsí pro ústní hygienu, které se skládají ze specifických pyrofosforečnanů a protibakteriálních činidel.

Jak již bylo uvedeno, U.S. patent 4 885 155, 5. prosince 1989, Parran Jr. et al., se týká orálních směsí obsahujících jednotlivé pyrofosforečnanové soli, které působí proti vzniku zubního kamene.

#### Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou směsi pro péči o dutinu ústní, které obsahují

- (a) účinné množství (obecně alespoň asi 0,05 %) zdroje azacykloalkan-2,2-difosforečnanového aniontu jakožto činidla proti zubnímu kameni,
- (b) účinné množství (obecně alespoň 0,05 %) antimikrobiálního činidla a
- (c) toxikologicky přijatelný orální nosič.

S výhodou obsahují směsi pro péči o ústní dutinu kromě toho zdroj účinného množství fluoridových iontů. Ve směsích a metodách dále popisovaných se <sup>mohou</sup> také popřípadě používat jiné přídatné látky pro ústní hygienu, jako jsou pyrofosforečnany, různé kovové kationty apod. Směsi pro ústní hygienu ve formě zubních <sup>či čisticí prostředků</sup> vod, ~~ve~~ ústních vod, pastilek, žvýkacích gum apod., jsou rovněž předmětem tohoto vynálezu.

Typické směsi pro ústní hygienu podle tohoto vynálezu obsahují:

- (a) asi 0,1 až asi 5 % hmotnostních zdroje 1-azacyklo-

- heptyliden-2,2-difosfonátových iontů,  
(b) asi 0,1 až asi 2 % hmotnostní 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenolu a  
(c) orální nosič.

Výhodné orální nosiče přispívají k emulgaci nebo solubilizaci 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenolu. Toho se dosáhne například přidáním povrchově aktivních činidel do orálního nosiče.

Výhodné směsi podle tohoto vynálezu dále obsahují zdroj, který poskytuje asi 100 až 1500 ppm fluoridových iontů.

Tento vynález se také týká metody zabraňování narůstání zubního kamene a povlaku na zubní sklovině, při čemž se uvedená zubní sklovina uvede ve styk se shora uvedenou směsí. Při tomto způsobu přispívá broušení zubní skloviny zubní pastou, která obsahuje brusivo.

Zvláště výhodné směsi pro ústní hygienu podle tohoto vynálezu obsahují dále zdroj účinného množství fluoridových iontů. Takové zdroje mohou zahrnovat například fluorid sodný, fluorid cínatý, monofluorfosforečnan sodný apod. Uvedený zdroj fluoridových iontů tvoří s výhodou asi 0,01 až 1 % hmotnostní předmětných směsí. Zubní <sup>čistící / umývací</sup> voda a ústní voda ve formě směsí podle vynálezu, jež obsahují tartrátmonosukcinát, tartrátdisukcinát nebo jejich směsi se zdroji fluoridových iontů, se uvádějí v následujících příkladech.

Kromě toho mohou směsi pro ústní hygienu podle tohoto vynálezu obsahovat dodatečně ještě účinné množství zdroje pyrofosforečnanových iontů, aby se dosáhlo dalšího účinku při péči proti zubnímu kameni.

Popisované směsi pro ústní hygienu mohou dále obsahovat účinné množství citrátu zinečnatého jakožto pomocného činidla k zamezování zubního kamene.

Ještě jiné směsi pro ústní hygienu podle tohoto vynálezu mohou obsahovat dodatečně účinné množství zdroje kationtů, vybraných ze skupiny zahrnující kationt zinečnatý,

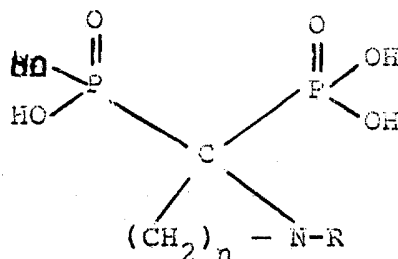
indnatý, strontnatý a cínatý a jejich směsi. Takové směsi, nebo směsi, které obsahují dodatečně účinné množství dusičnanu sodného nebo dusičnanu draselného, jsou užitečné při ošetřování citlivých zubů, např. u starších pacientů.

Vzhledem k tomu, že u předmětných směsí se uvažuje jejich orální používání, volí se pro různé popisované směsi a způsoby péče samozřejmě toxikologicky přijatelné látky.

Všechna procenta a poměry se míní hmotnostně, není-li uvedeno jinak.

Azacykloalkandifosfonáty používané při praktickém provádění tohoto vynálezu jsou z literatury známe a jejich syntéza netvoří součást tohoto vynálezu. Synzézy těchto látek jsou uváděné v U.S. patentu 3 941 772, Ploger et al., 2. března 1976.

Obecně mají azacykloalkan-2,2-difosfonáty vzorec



ve kterém R může znamenat atom vodíku nebo nižší alkyl, např. methyl, ethyl, propyl apod., a n je celé číslo od 3 do 5. Takové látky se připravují reakcí příslušného cyklického laktamu, například s  $\text{H}_3\text{PO}_3$ . Takto se připravují například azacyklopentan-2,2-difosfonová kyselina ("ACP"), N-metzhylazacaklopentan-2,2-difosfonová kyselina ("NMAP") a azacykloheptan-2,2-difosfonová kyselina, která se správněji nazývá jako 1-azacykloheptyliden-2,2-difosfonová kyselina. U tohoto vynálezu se uvažuje použití takových látek jako jejich kyselin nebo vodorozpustných solí, např.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{NH}_4^+$  solí. Sodné soli 1-azacykloheptyliden-2,2-difosfonové



kyseliny se zde uvádějí společně pod označením "AHP". (Uvažuje se, že pokud je sůl rozpustná ve vodě, není jednotlivá forma soli zde používána, tj. mono-, di-, tri- nebo tetra-sl, zvláštním důsledkem provedení tohoto vynálezu, protože je to anion, který má účinek proti zubnímu kameni.) Používaným pojmem "účinné množství" takových difosfonátů se míní množství, kterým se dosahuje účinku proti zubnímu kameni.

Zde používanými antimikrobiálními činidly mohou být kterékoliv známé látky, které ničí bakteriální druhy v ústech. Takové látky zahrnují cetylpyridiniumchlorid ("CPC"), N-tetradecyl-4-ethylpyridiniumchlorid ("TDEPC"), peroxidy jako peroxid sodíku,  $H_2O_2$  a magnesiummonoperftalát ("PAM"; U.S. patent 4 670 252). Avšak vysoce preferovaným antimikrobiálním činidlem je zde triclosan (především v množství 0,3 až 0,6 %), což je obchodní označení pro 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxi)fenol, známý rovněž jako 2,4,4'-trichlor-2'-hydroxydifenylether; viz U.S. patent 3 506 720. Termínem "účinné množství" zde používaných antimikrobiálních činidel se míní množství, které postačuje k zamezení tvorby zubního povlaku.

Kombinace nebo společné použití AHP a Triclosanu tvoří výhodné provedení tohoto vynálezu.

Rozumí se samo sebou, že zde používané směsi a způsob jsou určeny k tomu, aby do ústní dutiny dodaly bezpečně a vhodně účinné množství funkčních složek, takže se tím dosáhne požadovaného účinku proti zubnímu kameni. V mnoha případech se stykem zubů, které jsou náchylné na vytváření zubního kamene a zubního povlaku, s AHP a Triclosanem po dobu 10 vteřin až asi 3 minut jednou, nebo s výhodou třikrát denně, při jinak běžném režimu péče o ústní dutinu čištěním zubní pastou nebo ústní vodou, dosáhne požadovaných účinků. Úpravou režimu lze dosahovat nižšího nebo vyššího stupně účinku proti zubnímu kameni. Například, použitím zubních <sup>čistících prostředků</sup> ~~čistících prostředků~~ nebo žvýkací gumy se dosahuje prodlouženého styku zubů s funkčními složkami.

Při formulaci směsí pro ústní hygienu způsobem podle tohoto vynálezu se používá jinak obvyklých složek, jako jsou dobře známá abraziva pro prostředky k čištění zubů, chuťové a vonné látky, zahušťovací činidla, kapalně nosiče (zejména voda-ethanol), sladidlové přísady, zejména nekario-  
genní sladidla, jako ~~je aspartová kyselina~~ jsou sladidla odvozená od kyseliny aspartové, sacharin a/nebo cyklamát, zdroje standartního dentálního stupně fluoridových iontů, jako je fluorid sodný, fluorid cínatý a monofluorofosfát sodný (který se zde uvádí jako příklad, aniž by vynález nějakým způsobem omezoval) a podobné látky, které se často používají v dentálním oboru. Mohou se získávat různá složení těchto látek s uváděnými podrobnostmi.

Směsi pro péči o ústní dutinu podle tohoto vynálezu mohou jednotlivě obsahovat účinné množství fluoridových iontů. Termínem "účinné množství" se zde míní dostatek fluoridových iontů k tomu, aby se dosáhlo posilujícího účinku pro zubní sklovinu nebo účinku proti kazům. Typicky obsahují směsi od asi 0,0025 % do asi 2 %, s výhodou asi 0,01 až asi 1 % hmotnostní uvedeného zdroje fluoridového iontu, což představuje dostatečné množství fluoridových iontů pro tento požadovaný účel.

Velmi výhodné, zde popisované směsi obsahují účinná množství AHP plus Triclosan plus fluorid.

Mohou se zde používat také různé jiné ~~orální~~ pomocné látky pro ústní hygienu. Takovými látkami jsou například pyrofosforečnan, citrát zinečnatý, kovové kationty apod.

Termínem "účinné množství" zdroje pyrofosforečnanových iontů se zde míní množství, jímž se dosahuje pomocného účinku proti zubnímu kameni. Směsi mohou obvykle obsahovat asi 0,1 až 10 % hmotnostních pyrofosforečnanových iontů, které se získávají z pyrofosforečnanových solí, jako jsou pyrofosforečnany tetrasodné a tetraáraselné a dihydrogen-pyrofosfát disodný.

Termínem "účinné množství" citrátu zinečnatého se zde míní množství postačující k získání pomocného účinku proti zubnímu kameni. Množství citrátu zinečnatého bývá obvykle od asi 0,1 do asi 5 % hmotnostních vztaženo na

směsí.

Termínem "účinné množství" zdroje kationtu, zejména kationtů zinku, india, stroncia a cínu a jejich směsí, se zde míní množství uvedených kationtů, jež postačuje k získání účinků, jež jsou normálně spojované s použitím jednotlivých těchto materiálů v orálních směsích. Například, kationt cínatý souvisí s protikazovým účinkem, jak je tomu u kationtu india. U kationtů zinku a stroncia se uvádí při použití například v prostředcích k čištění zubů, že se používají v situacích, kdy zuby jsou "citlivé" na bolest, zejména u starších zubů, u nichž došlo k vážné erozi zubní skloviny. Typické aplikační hladiny, při nichž se dosahuje shora uvedeného účinného množství těchto kationtů, se obvykle pohybují v rozsahu od asi 0,01 % do asi 3 % hmotnostních směsí. K těmto účelům se mohou používat látky, jako je chlorid indnatý, fluorid cínatý, chlorid strontnatý, chlorid zinečnatý apod.

Pojmem "účinné množství" dusičnanu sodného a dusičnanu draselného (upřednostňovaný) se zde míní množství těchto látek dostačující k desenzibilizaci jinak citlivých zubů (jak bylo uvedeno shora). Typicky mohou tato množství činit asi 0,01 % až asi 5 % popisovaných směsí.

Sestavování složení zubních čisticích prostředků zahrnuje obvykle použití brusiv, jež jsou bezpečná pro použití na zubech. Reprezentativní příklady zde používaných brusiv zahrnují uhličitán vápenatý, hydratovaný kysličník hlinitý, močovino-formaldehydové pryskyřice (viz U.S. patent 3 070 510) a jak bylo uvedeno, brusiva složená z kysličníku křemičitého (viz U.S. patenty 3 538 230 a 3 862 307). Výhodnou třídou zde používaných brusiv jsou "syloidní" silikagelové xerogely, získatelné od firmy W.R. Grace and Company, a srážené kysličníky křemičité, např. "Zeodent 119" od firmy M. Humber Corporation. Brusiva mají typicky velikost částic 0,1 až 30 mikronů a používají se v zubních pastách v množství 6 až 80 % a v zubních práscích v množstvích do 99 %. Přednost se dává brusivům

na bázi kysličníku křemičitého.

Jiným provedením tohoto vynálezu je směs ústní vody. Obvyklé složky směsí ústní vody mohou obsahovat nosič pro aktivní látky podle tohoto vynálezu. Ústní vody obsahují obvykle asi 20:1 až asi 2:1 roztoku voda/ethylalkohol a s výhodou další složky, jako jsou chuťové a vonné látky, sladidla, smáčedla, pěnivá činidla, jak bylo popsáno. Smáčedla (stabilizátory vlhkosti), jako je glycerin a sorbit, dodávají v ústech pocit vlhkosti. Obecně vyjádřeno hmotnostně, obsahují ústní vody podle 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 shora specifikované hladiny AHP, Triclosanu, fluoridu apod.

Rovněž formulace žvýkacích gum a ústních pastilek nepředstavuje žádné potíže pokud se používají toxikologicky přijatelné nosiče, což je přirozeně případ jakéhokoliv výrobku používaného v dutině ústní, kde může docházet k polykání různých složek uživatelem. Výhodné pastilky a žvýkací gumy, pokud se jedná o jejich složky, se uvádějí v U.S. patentu 4 063 955, vydaném 11. dubna 1978, Grabenstetter et al. Vhodné místní zubní gely obvykle obsahují zásadu stabilizátoru vlhkosti, jako je glycerin zahuštěný vhodným činidlem. Takové gely obvykle neobsahují brusivo.

Chuťové látky se mohou rovněž přidávat do směsí podle tohoto vynálezu. Mezi výhodné chuťové látky patří olej z libavky, olej z máty peprné, olej z máty zahradní, olej ze sassafras a olej z hřebíčku. Sladidlová činidla jsou rovněž užitečná a zahrnují aspartam, acesulfam, sacharin, dextrosu, levulosu a cyklamát sodný. Chuťová a sladidlová činidla se obecně používají v popisovaných směsích v množstvích asi 0,005 až asi 2 % hmotnostní.

Směsi podle tohoto vynálezu mohou obsahovat rovněž emulgační činidla. Vhodnými emulgačními činidly jsou

ta, jež jsou přiměřeně stálá a pění v širokém rozsahu pH; patří sem nemýdlové anionogenní, neionogenní, kationogenní, obojetně iontogenní a amfoterní organické syntetické detergenty. O mnohých z těchto vhodných povrchově aktivních činidlech se pojednává v U.S. patentu 4 051 234, Gieske et al., vydaném 27. září 1977, který je zahrnutý v popise jako odkaz. Je výhodné, aby směsi zubních čisticích prostředků, jak jsou zde popisované, obsahovaly alespoň asi 0,2 %, s výhodou asi 0,5 až asi 6 %, hmotnostních povrchově aktivního činidla, především  $C_{12}$ - $C_{18}$  alkylsírany sodného, k usnadnění emulgovatelnosti nebo částečného rozpuštění Triclosanu.

Směsi podle tohoto vynálezu mohou obsahovat rovněž vodu. Voda používaná při přípravě komerčně vhodných směsí by měla být s výhodou deionizovaná a prosta organických nečistot. Obsah vody činí obecně asi 10 až asi 50 % hmotnostních, s výhodou asi 20 až asi 40 % hmotnostních, vztaženo na zde popisované směsi zubní pasty. Tato množství vody zahrnují volnou vodu, která se přidává s vodou, jež se přivádí s jinými látkami, jako například se sorbitem.

Při přípravě zubních past se obvykle přidává nějaká zahušťovací látka, aby se dosáhlo požadované konsistence. Výhodnými zahušťovacími činidly jsou karboxyvinylové polymery, karraginan, hydroxyethylcelulosa a vodorozpustné soli celulosových etherů, jako je karboxymethylcelulosa sodná a karboxymethylhydroxyethylcelulosa sodná. Mohou se používat také přírodní pryskyřice, jako je pryskyřice karaya, arabská klovatina a tragakantová pryskyřice, a polysacharidové pryskyřice, jako je xanthanová pryskyřice. Koloidní křemičitan hořečnato-hlinitý se může používat jako část zahušťovacího činidla, aby se zlepšila ještě více textura. Zahušťovací činidla se mohou používat v množství asi 0,5 až asi 5,0 % hmotnostních vztaženo na celkovou směs.

Je rovněž žádoucí přidávat do zubní pasty stabilizátor vlhkosti, aby se zabránilo jejímu tvrdnutí. Vhodné stabilizáto-

ry vlhkosti zahrnují glycerin, sorbit a jiné požitelné polyhydroalkoholy a přidávají se v množství asi 10 až asi 70 % hmotnostních.

Hodnota pH směsí podle vynálezu a/nebo jejich pH v ústech se může pohybovat v rozsahu, který je bezpečný pro tvrdé a měkké ústní tkáně. Hodnota pH bývá obvykle asi 3 až asi 10, s výhodou asi 7 až asi 9.

Následující příklady blíže objasňují praktická provedení tohoto vynálezu a popisují typické směsi, u nichž se používá bezpečných a účinných množství aktivních složek, jakož i různé volitelné pomocné složky pro ústní hygienu spadající do rozsahu tohoto vynálezu, včetně jejich použití, aniž by však tyto příklady vynález nějakým způsobem omezovaly.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Složení pasty je následující.

| <u>Složka</u>                          | <u>Procent (hmot.)</u> |
|----------------------------------------|------------------------|
| Sorbit                                 | 24,0                   |
| AHP (disodná sůl)                      | 1,0                    |
| Triclosan                              | 0,3                    |
| NaF                                    | 0,24                   |
| Na-sacharin                            | 0,45                   |
| Polyethylenglykol                      | 3,0                    |
| 10 mol/l NaOH                          | do pH 7                |
| TiO <sub>2</sub>                       | 0,5                    |
| FD a C modř # 1                        | 0,05                   |
| Kysličník křemičitý                    | 21,7                   |
| Glycerin                               | 8,9                    |
| Xanthanová pryskyřice                  | 0,5                    |
| Karbopol                               | 0,2                    |
| Chuťová přísada                        | 1,0                    |
| Alkylsulfát sodný (27,9% vodný roztok) | 6,5                    |

Voda (deionizovaná)

do 100

### Příklad 2

Složení ústní vody je následující.

| <u>Složka</u>             | <u>Procent (hmot.)</u> |
|---------------------------|------------------------|
| EtOH (190) hmot.          | 8,5                    |
| Sorbit (70% vodný roztok) | 18,0                   |
| AHP (trisodná sůl)        | 1,5                    |
| Triclosan                 | 0,6                    |
| Polysorbát 80             | 0,6                    |
| Barvivo (2% vodný roztok) | 0,07                   |
| Pluronic F127             | 0,2                    |
| Chuťová přísada           | 0,075                  |
| Na-sacharin               | 0,04                   |
| Fluorid sodný             | 0,05                   |
| 50% NaOH                  | do pH 7                |
| Voda                      | do 100                 |

### Příklad 3

Směs zubního prášku se připraví smícháním za sucha následujících složek:

| <u>Složka</u>             | <u>Procent (hmot.)</u> |
|---------------------------|------------------------|
| AHP (monosodná sůl)       | 2,5                    |
| Cetylpyridiniumchlorid    | 0,25                   |
| Chuťová přísada           | 1,0                    |
| Alkylsulfát sodný         | 6,0                    |
| Silikaxerogel (9 mikronů) | do 100                 |

### Příklad 4

Směs zubní pasty se připraví podle příkladu 1, avšak za přidání 0,5 % hmotnostního TDEPC místo ekvivalentního

množství Triclosanu. Výsledná směs má účinky proti tvorbě zubního kamene, zubního povlaku a zubního kazu.

#### Příklad 5

V obvyklém tabletovacím stroji se připraví pastilka obsahující 80 % maltosy, 2 % azacyklopentan-2,2-difosfonové kyseliny (ve formě triethanolamoniové soli), 1 % monofluor-fosforečnanu sodného, 1,5 % arabské klovatiny, 0,1 % chloridu strontnatého, 0,1 % chuťové přísady, 0,05 stearátu hořečnatého (v tabletované podobě), přičemž zbytek do 100 % tvoří kukuřičný škrob. Při použití se pastilka nechá rozpouštět pomalu v ústech, aby se zuby omývaly kombinací aktivních složek.

#### Příklad 6

Žvýkácí guma obsahuje 99,0 % standartní žvýkácí gumy jako základu (čiklu, tj. přírodního kaučuku), 0,5 % chuťové přísady a 0,1 % AHP, 0,1 NaF a 0,3 % CPC.

#### Příklad 7

Prášek na čištění zubů obsahuje následující směs složek:

| <u>Složka</u>                  | <u>Procent (hmot.)</u> |
|--------------------------------|------------------------|
| AHP                            | 1,5                    |
| Triclosan                      | 1,5                    |
| Silikaxeroger (jako "Syloid")  | 90,0                   |
| Pyrofosforečnan tetrasodný     | 4,0                    |
| Fluorid sodný                  | 1,0                    |
| Alkylsulfát ( $C_{14}$ ) sodný | 2,0                    |

Směs podle příkladu 7 se může modifikovat nahrazením pyrofosforečnanu tetrasodného ekvivalentním množstvím pyrofosforečnanu tetradraselného.



### Příklad 8

Jemný zubní prášek pro citlivé zuby obsahuje 90 % kysličníku křemičitého jako brusiva, 0,2 % fluoridu cínatého, 0,1 % dusičnanu draselného, 0,15 % síranu zinečnatého, 1 % alkylsulfátu sodného, 1 % AHP (draselná sůl), 1 % Triclosanu, 0,25 % CPC, zbytek do 100 tvoří kukuřičný škrob a chuťová přísada.

### Příklad 9

Orální gelový zubní čistící prostředek obsahuje 3 % AHP, 1,5 % Triclosanu, 1,5 laurylsulfátu sodného, 1,5 % Veegum, 1,5 % karboxymethylcelulosy, 1,0 NaF a zbytek do 100 tvoří voda.

### Příklad 10

Základní směsi zubní pasty, obsahující normální množství a typy brusiv, zahušťovadel, stabilizátorů vlhkosti, povrchově aktivních činidel a chuťových přísad, se po přípravě smísí s následujícími směsami, čímž se získají směsi prostředků k čištění zubů, uvedené dále jako A až E.

| <u>Složka (hmot. poměr)</u>                                | <u>Procent (hmot.) v čistícím prostředku</u> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| A. Citrát zinečnatý/AHP/Triclosan (1:1:1)                  | 10                                           |
| B. KF/PAM/TDEPC/ACP (1:0,1:0,1:5)                          | 15                                           |
| C. Peroxid sodíku/AHP                                      | 5                                            |
| D. Chlorid inditý/CPC/NMAP (0,2:1:1)                       | 5                                            |
| E. Triclosan/pyrofosforečnan tetra-<br>sodný/AHP (0,5:1:1) | 10                                           |

Vzhledem k tomu, že předcházející příklady objasňují neto-liko použití základních směsí podle tohoto vynálezu a některá jeho provedení, ale také různé kombinace zde popisovaných aktivních složek s různými pomocnými činidly pro ústní hygienu, je nutno chápat, že takovéto pomocné

látky jsou uváděné jakožto jednotlivé příklady, aniž by však vynález nějakým způsobem omezovaly. V takových směsích se mohou používat i jiná pomocná činidla pro ústní hygienu, zahrnující látky, jako jsou ethylenđiamintetraacetáty (EDTA) obecně v účinném množství 0,1 % nebo méně; peroxidy, zejména 1% vodný roztok peroxidu vodíku; tripolyfosfát sodný (STPP) typicky v množství 0,5 až 10 %, apod. Následující příklady poskytují vodítka pro přípravu příslušných směsí.

#### Příklad 11

Základní směsi ústní vody, které obsahují vodu, 15 % ethanolu, obvyklé chuťové přísady a barviva, se po přípravě smíchají s následujícími směsemi složek, čímž se získají následující směsi ústní vody A, B a C.

| <u>Složka (hmot. poměr)</u> | <u>Procent (hmot.) v ústní vodě</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                                 |

Jak z předchozího vyplývá, lze postupem podle tohoto vynálezu získávat velmi rozmanité směsi, které jsou užitečné pro ošetřování zubů u pacientů, kteří jsou citliví na tvorbu zubního kamene, v případě potřeby takového ošetření. Je nutno rovněž ocenit, že "vícenásobné" směsi se mohou používat ve spojení navzájem, např. zubní pasta obsahující AHP plus zvlášť zubní pasta, ústní voda nebo sprej obsahující Triclosan. Takovým jednotlivým použitím se dosahuje několika-násobného zlepšení čištění zubů. Takováto zvláštní použití spadají rovněž do rozsahu tohoto vynálezu.

|       |                                     |            |                |
|-------|-------------------------------------|------------|----------------|
| PŘÍL. | ÚRAD<br>PRŮMYŠLOVÉHO<br>VLASTNICTVÍ | 17. II. 93 | č.j.<br>006717 |
|       |                                     |            | 00Š10          |

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Směs pro ústní hygienu obsahující

- (a) účinné množství zdroje azacykloalkan-2,2-difosfonátového iontu jako činidla proti zubnímu kameni,
- (b) účinné množství antimikrobiálního činidla
- (c) toxikologicky přijatelný orální nosič.

2. Směs podle nároku 1, v níž uvedeným činidlem (a) proti zubnímu kameni je 1-azacykloheptyliden-2,2-difosfonátová sůl.

3. Směs podle nároku 1, v níž uvedeným antimikrobiálním činidlem (b) je 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenol.

4. Směs pro ústní hygienu podle nároku 1, která dodatečně obsahuje zdroj účinného množství fluoridových iontů.

5. Směs pro ústní hygienu podle nároku 1 ve formě prostředku k čištění zubů nebo ve formě ústní vody.

6. Směs pro ústní hygienu podle nároku 1, která obsahuje

- (a) od 0,1 do 5 % hmotnostních zdroje 1-azacykloheptyliden-2,2-difosfonátových aniontů,
- (b) od 0,1 do 2 % hmotnostních 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenolu,
- (c) orální nosič a s výhodou
- (d) od 100 ppm do 1500 ppm fluoridových iontů.

7. Směs podle nároku 6, v níž uvedený orální nosič napomáhá emulgovatelnosti nebo rozpustnosti 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenolu.

8. Směs pro ústní hygienu podle nároku 1, která navíc obsahuje látku vybranou ze skupiny zahrnující zdroj pyrofosfátových iontů, kovový kationt vybraný ze skupiny zahrnující zinek, indium, stroncium a cín jako kationty, dusičnan sodný, dusičnan draselný nebo jejich směsi.

9. Způsob prevence vzniku zubního kamene a povlaku na zubní sklovině, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se zubní sklovina uvede ve styk se směsí podle nároku 1.

10. Způsob prevence vzniku zubního kamene a povlaku na zubní sklovině, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se zubní sklovina brousí směsí zubní pasty podle nároku 6, přičemž uvedená směs obsahuje navíc brusivo.

Zastupuje