



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 178953

(13) B

(51) Int Cl⁶ A 61 K 7/16

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	895309	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	28.12.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	28.12.89	(30) Prioritet	29.12.88, US, 291712
(41) Alm. tilgj.	02.07.90		25.08.89, US, 398566
(44) Utlegningsdato	01.04.96		25.08.89, US, 398592
			25.08.89, US, 398605
			25.08.89, US, 398606
			25.08.89, US, 399669
			21.09.89, US, 410682
			26.10.89, US, 427660

(71) Patentsøker Colgate-Palmolive Co, 300 Park Avenue, New York, NY 10022, US
(72) Oppfinner Nuran Nabi, North Brunswick, NJ, US
Abdul Gaffar, Princeton, NJ, US
John Afflitto, Brookside, NJ, US
Orum Stringer, Yardley, PA, US
Michael Prencipe, East Windsor, NJ, US
Richard S. Robinson, Piscataway, NJ, US
Jeffrey Miller, Sayreville, NJ, US
Chimpiramma Potini, East Brunswick, NJ, US
Michael Allan Collins, Keyport, NJ, US
Theresa Gabrielle Shackil, Vincentown, NJ, US
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

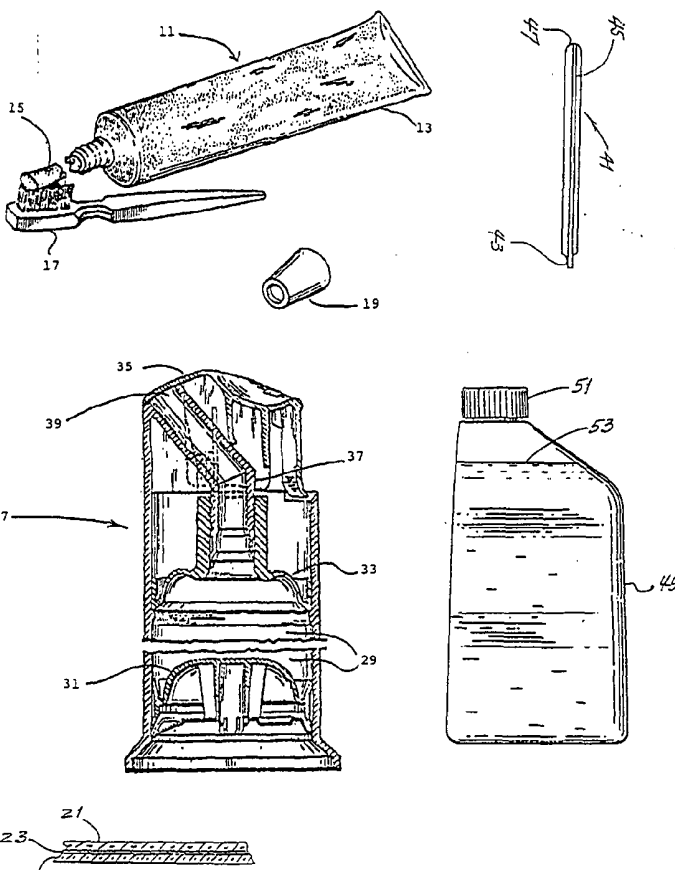
(54) Benevnelse **Munnpleiemiddel som er emballert i en dispenserbeholder**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Oralt preparat, slik som et pasta- eller geltannpleie-middel eller et flytende munnvann, som inneholder et i det vesentlige vannoppløselig ikke-kationisk anti-bakterielt middel, slik som triclosan, som når det brukes til å rengjøre tennene eller skylle munnen med, virker til å redusere plakk på tennene. Preparatet er emballert i en dispenserbeholder eller flaske som omfatter et fast polymermateriale, slik som polyfluorethylen, som er forenlig med det antibakterielle middel slik at for stort tap av plakkmotvirkende aktivitet av midlet etter lagring unngås. Alternativt kan forskjellige andre polymerer anvendes som beholderdeler, som normalt ville forårsake for store tap av antiplakkvirkning av det antibakterielle middel i preparatet, men slik virkning motvirkes av tilstedeværelsen av et stabiliseringsmiddel, slik som et terpen, f.eks. limonen, i det orale preparat.

En fremgangsmåte for å hemme utvikling av plakk på tennene er også beskrevet.



Oppfinnelsen vedrører munnpleiemiddel med 0,02-1 % av en halogenert difenyleter som et i det vesentlige vannuoppløselig, ikke-kationisk, antibakterielt tannbeleggforhindrende middel, hvor munnpleiemidlet er emballert i en dispenser-
5 beholder hvis vegger som befinner seg i kontakt med munnpleiemidlet, består av polyetylen- eller polyetylentereftalatmateriale.

Selv om forskjellige plaststoffer kan redusere den plakkmotvirkende virkning av de nevnte antibakterielle midler,
10 er visse plaststoffer, slik som polyfluorethylen og polyvinylklorid, blitt funnet å være forenlige med THDE, og det er oppdaget at de ikke forårsaker for store tap av antibakterielle og plakkmotvirkende aktiviteter hos inneholdte orale preparater etter lagring ved værelsetemperatur eller forhøyede
15 temperaturer, selv når den eller de plastdelene i beholderen som er i kontakt er av en plast som ikke i seg selv er helt forenlig med den antibakterielle forbindelse, kan forenlighet forbedres ved å inkorporere i det orale preparat en stabiliserende andel av et stabiliseringsmiddel for den antibakterielle forbindelse, slik som et terpen, f.eks. limonen, eller en
20 essensiell olje (naturlig eller syntetisk) som kan være til stede i et smaksgivende materiale for de orale preparater. Slikt stabiliserende materiale er til stede i tilstrekkelig andel til at det orale preparat, slik det er emballert og
25 dispensereres, er et effektivt plakkmotvirkende preparat hvis fremstilling er et formål ved oppfinnelsen.

Plakk på tenner anses for å være forårsakende faktorer for negative tilstander rundt tannrøttene, og tannplakk er en forløper for tannsten. Plakk kan dannes på hvilken
30 som helst del av tannoverflaten, inkludert tannranden. Den får tennene til å se matte ut, og i tillegg til å fremme utvikling av tannsten har den vært implisert i fremkomsten av tannkjøttbetennelse. Orale preparater som inneholder plakkmotvirkende bestanddeler som forhindrer eller hemmer utviklingen av plakk
35 på tennene, er derfor verdifulle hjelpemidler for tannpleie.

Selv om det har vært kjent at antimikrobielle midler i orale preparater kan redusere plakk, idet de noen ganger er spesielt effektive i kombinasjoner med andre materialer, har forskjellige slike antibakterielle forbindelser ufor-

delaktige egenskaper som virker nedsettende på deres anvendelse i slike orale preparater. F.eks. er kationiske antibakterielle forbindelser, slik som kvaternære ammoniumhalogenider, tilbøyelige til å misfarge tennene og kan inaktiveres av tilstedeværelsen av anioniske stoffer i de orale preparater, (og ofte vil det være ønskelig å anvende anioniske overflateaktive midler eller detergenter i orale preparater).

I det vesentlige vannoppløselige halogenerte (og ofte hydroxylerte) difenylethere, slik som THDE (triklosan) og 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibrom-difenylether (DDDE), er effektive plakkmotvirkende antibakterielle midler, men kan inaktiveres av ikke-ioniske overflateaktive midler og av mange plaststoffer, slik det er blitt oppdaget av søkerne. Et formål ved denne oppfinnelse har således vært å inkorporere antibakterielle plakkmotvirkende midler, slik som halogenerte difenylethere, særlig THDE og DDDE, og lignende plakkmotvirkende midler i orale preparater, og å lagre slike preparater i og dispensere dem fra pakninger eller beholdere hvor de ikke vil tape en for stor andel av aktiviteten av slikt antibakterielt middel etter lagring, før påtenkt bruk. Ved tidligere kjente triklosantannpleiemidler har triklosanavleveringen som levert fra dispensereren, ikke vært i en effektiv mengde til signifikant å redusere plakk når den anvendes én eller to ganger daglig ved 1,5 g/bruk med ett minuttts pussing, som betraktes å være omtrent normal pussepraksis. For å være effektive bør slike anvendelser resultere i minst 25% reduksjon i plakk etter tre ukers bruk, sammenlignet med tre ukers bruk av en kontrolltannpasta på samme måte.

Den mest foretrukne antibakterielle plakkmotvirkende bestanddel i de foreliggende emballerte munnpleiemidler er THDE som også er kjent som triklosan. Denne er beskrevet i US patentskrift nr. 4.022.880 som et antibakterielt middel, i kombinasjon med et antitannstenmiddel (som gir sinkioner), og i BRD patentsøknad nr. 35 32 860 i kombinasjon med en kobberforbindelse. Den er også beskrevet i de europeiske patentsøknader nr. O 161 898 og O 161 899, og i den europeiske patentsøknad nr. O 220 890 er den beskrevet i

tannpleiemidler med polyethylenglycol og oljebasert smaksstoff.

Forskjellige orale preparater eller tannpreparater er kjent, inkludert pasta, gel, pulver, væske, tablett, pastill, luktepute og emballerte tannpleiemidler, flytende og tablettete munnvann; og profesjonelt tilførte tannbehandlingsmidler (slik som tannherdende preparater, f.eks. fluoridopløsninger). Slike produkter er blitt emballert i deformerbare tuber, pumpedispensere, dispensere under trykk, pakninger, flasker, kanner og andre beholdere. Selv om de deformerbare eller sammenklembare tuber opprinnelig ble laget av metaller, slik som bly og aluminium, og flasker ble laget av glass, er slike beholdere i de senere år ofte blitt laget av syntetiske organiske polymere plaststoffer eller laget av laminater som omfatter slike plaststoffer. Interaksjoner mellom orale preparater og materialene i beholdere hvor de ble pakket, har vært kjent, slik som reaksjoner mellom tannpastaer og aluminiumbeholdere, og for å forhindre slike reaksjoner er beholdere blitt spesielt behandlet eller det er blitt anvendt andre beholdermaterialer. Oppfinnerne tror imidlertid ikke at det før deres oppfinnelse var blitt kjent innen teknikkens stand at noen emballeringsmaterialer av plast kunne påvirke plakkmotvirkende aktiviteter av halogenerte difenylether-antibakterielle forbindelser som var blitt inkorporert i orale preparater og emballert i beholdere hvor de kom i kontakt med slike plaststoffer, på ugunstig måte, de tror heller ikke at det var blitt oppdaget at visse plaststoffer kunne anvendes til slike beholderdeler uten å forårsake tap av de plakkmotvirkende aktiviteter av halogenerte difenylethere, eller at tap av slike aktiviteter av orale preparater emballert i kontakt med "reaktive" plaststoffer (som reagerer med, absorberer eller på annen måte reduserer den plakkmotvirkende aktivitet av det orale preparat), kunne inhiberes eller forhindres ved inkorporering i preparatene av terpenener, slik som limonen, og andre bestanddeler i smaksstoffer for orale preparater.

Foreliggende oppfinnelse vedrører et munnpleiemiddel med 0,02-1 % av en halogenert difenyleter som et i det vesentlige vannuopløselig, ikke-kationisk, antibakterielt tann-

beleggforhindrende middel, hvor munnpleiemidlet er emballert i en dispenserbeholder hvis vegger som befinner seg i kontakt med munnpleiemidlet, består av polyetylen- eller polyetylen-tereftalatmateriale, kjennetegnet ved at det inneholder 0,01-
5 2 % av et stabiliserende terpen og/eller et aromamiddel, som gjør det polymere materiale forenlig med det antibakterielle middel. Det faste polymere materiale er altså forenlig med det antibakterielle middel i munnpleiemidlet og forårsaker ikke for stort tap av antibakterielle og plakkmotvirkende aktivi-
10 teter av munnpleiemidlet etter lagring i beholderen (slik som ved temperaturer i området 20-40 °C i flere uker, fortrinnsvis opptil et år eller mer). Det emballerte munnpleiemiddel er vanligvis en tannpasta, geltannpleiemiddel eller munnvann som er inneholdt i hhv. en deformerbar dispensertube, pumpedispen-
15 ser eller flaske, uten noen plastdeler som på skadelig måte påvirker antiplakkvirkningen av det antibakterielle middel (som fortrinnsvis er triklosan), og som altså inneholder en bestanddel som hemmer eller forhindrer enhver slik skadelig "reaksjon" mellom det antibakterielle middel og en plastdel i
20 beholderen som ellers på skadelig måte kunne påvirke preparatets antiplakkvirkning.

Oppfinnelsen vil lett forstås ut fra beskrivelsen sett i sammenheng med tegningene hvor:

figur 1 er et perspektivbilde av en tannpastatube og
25 dens fjernede hette, idet tannpasta er blitt klemt ut fra tuben og på en tannbørste,

figur 2 er et forstørret, partielt tverrsnitt av en laminert vegg i en sammenklembare tube slik som den i figur 1,

30 figur 3 er et vertikalsnitt av en pumpedispenser for innhold og dispensering av tannpasta eller tannpleiemiddel-gel etter ønske,

figur 4 er et sidesnitt av en varmekselet pute eller lomme som inneholder en engangsbrukmengde av en
35 tannpasta, og

figur 5 er et vertikalskjematisk bilde av en munnvannflaske med hette.

I figur 1 omfattes emballert plakkmotvirkende tannpastaartikkel 11 deformerbar tannpastatube 13 som inneholder

plakkmotvirkende tannpasta 15, vist dispensert i en enhetlig mengde slik som 0,8 - 2 g, ved å klemme ut på tannbørste 17. Tube 13 er opak og laget av et syntetisk organisk polymert plastmateriale, slik som polyfluorethylen, eller er føret med et slikt materiale, slik som i et laminat, som ikke på skadelig måte påvirker den plakkmotvirkende aktivitet av tannpastaen etter lagring. Alternativt kan tube 13 være laget av eller føret med en plast som er funnet å påvirke antiplakkvirkning av tannpastaen skadelig (ved å redusere antiplakkvirkningen av antibakteriell eller plakkmotvirkende halogenert difenyletherbestanddel i tannpastaen), men i et slikt tilfelle forhindres eller hemmes den skadelige effekt på antiplakkvirkningen ved tilstedeværelsen i tannpleiemidlet av et stabiliseringsmiddel som kan være et terpen, f.eks. limonen, eller andre effektive smaksbestanddeler. Fortrinnsvis bør hverken tannpastatuben eller hetten 19, eller noen annen del av tuben som kan komme i kontakt med tannpastaen (slik som et fór for hetten) være laget av co-polyester/polyether-elastomer eller av annet plaststoff som i vesentlig grad reduserer antiplakkvirkningen av det orale preparat, selv i nærvær av et stabiliseringsmiddel for den plakkmotvirkende bestanddel. Det betraktes også som ønskelig å unngå tilstedeværelsen av andre elastomerer, slik som isobutadiener, polyklorprener, butadiengummier og nitrilgummier, som kan reagere med eller absorbere THDE. Det er ønskelig at slike deler er laget av plaststoffer som ikke påvirker plakkmotvirkende aktivitet på skadelig måte, selv i fravær av terpener eller andre stabiliseringsmidler i tannpleiemidlet, men slike andre destabiliserende plaststoffer kan anvendes når slike stabiliseringsmidler er til stede i tannpastaen for å motvirke den inaktiverende effekt av plaststoffet (bortsett fra at elastomer co-polyester/polyether og andre skadelige elastomerer fortrinnsvis vil unngås).

I figur 2 er det vist et laminat av polyfluorethylenfilm 21, aluminiumark 23 og polyethylenfilm 25, idet polyfluorethylenet er på innsiden av tubeveggen hvor det vil være i kontakt med tannpastaen. Føret i hetten 19 som ikke er vist i figur 1, kan også være av polyfluorethylen slik at alle

overflatene i kontakt med tannpastaen under lagringen, er forenlige med den antibakterielle, halogenerte difenyletherbestanddel i tannpastaen og ikke fremmer for stort tap av dens plakkmotvirkende aktivitet ved lagring. I stedet for at innerveggen 21 i laminatet er av polyfluorethylen, kan det være av polyetylen, og vegg 21 kan være av polyetylen eller annen egnet polymer.

I figur 3 er pumpedispenseren for tannpasta av en markedsført type som er gjenstand for US patentskrift nr. 4.776.496. Når den er klar for bruk, inneholder pumpedis-
penser 27 tannpasta i avdeling 29 som er avgrenset av bunn-
vegg 31 og membran 33. Nedtrykking av manøverstang 35 for-
årsaker en nedadrettet bevegelse av membran 33 som tvinger
tannpasta gjennom ledning 37 og ut av åpning 39. Når trykket
på manøverstang 35 oppheves, vender membran 33 som er
elastisk, tilbake til sin opprinnelige form og beveger led-
ning 37 og stang 35 tilbake til deres opprinnelige posi-
sjoner. Samtidig skyves bunn 31 oppover av atmosfæretrykk. De
forskjellige innvendige deler i pumpedispenseren som kommer i
kontakt med tannpastaen, er fortrinnsvis av plast-
stoff(er) som ikke inaktiverer det antibakterielle og plakk-
motvirkende middel av halogenert difenylether. I det til-
felle at det ikke er mulig å utnytte plaststoffer som har de
nødvendige fysikalske egenskaper, til de forskjellige kon-
taktdele, og som fortsatt er forenlige med det plakkmot-
virkende middel, kan imidlertid andre plaststoffer anvendes
forutsatt at tannpastapreparatet (eller geltannpleiemidlet)
omfatter et stabiliserende stoff, slik som limonen eller
annet virksomt terpen eller smakstoffbestanddel. Det anses
imidlertid som best å unngå anvendelse av co-polyester/poly-
ether-elastomerene, spesielt til pumpemembranen (33), idet
dette plaststoffet synes å være spesielt aktivt mot THDE i
orale preparater av de beskrevne typer.

I figur 4 er pute, lomme eller pakning 41 vist som en
varmeforseglet enhet, med ca. tre sider varmeforseglet,
representert ved tallene 43 og 45. Den fjerde side 47 er
ganske enkelt foldet tilbake på seg selv og trenger ikke
varmeforsegles. Inne i den forseglede pakning er et oralt
preparat, slik som tannpasta, ikke vist, og den innvendige

overflate i en slik pute er av et plastmateriale som ikke fremmer for stort tap av antiplakkvirkning av den antibakterielle forbindelse i det inneholdte orale preparat. Som med de øvrige beholderne for de plakkmotvirkende orale preparater, kan det benyttes laminater med et plastlag på innsiden som ikke på skadelig måte påvirker det antibakterielle middel, eller når plaststoffet har en slik negativ påvirkning, kan det motvirkes av tilstedeværelsen i det orale preparat av et egnet stabiliseringsmiddel som fortrinnsvis også er anvendbart som et smaksgivende middel for preparatet.

I figur 5 er det vist en opak flaske 49 med tetningshette 51 på. Både flasken og tetningspakningen (ikke vist) i hetten er av plastmaterialer som er forenlige med THDE som er den plakkmotvirkende bestanddel i munnvannet 53 inneholdt i flasken. Som i de øvrige angitte eksempler vil, når en "reaktiv" plast anvendes som materialet i den innvendige del av flasken eller av hettetetningen, et egnet stabiliseringsmiddel være til stede i munnvannet for å forhindre for stort tap av antiplakkvirkning av THDE eller annen halogenert difenylether.

I tillegg til preparatene beskrevet som tilstedeværende i de illustrerte pakninger, som omfatter geltannpleiemidler og tykke væsker i stedet for tannpastaer, kan det også være inkorporert i slike pakninger tannbehandlingspreparater egnet for profesjonell anvendelse, slik som tannherdere som kan omfatte fluorider og fosfater, sammensatte antibakterielle midler, plakkindikerende fargestoffoppløsninger og andre egnede orale preparater. Dessuten kan preparater under trykk eller "aerosol"-preparater inneholdende de nevnte plakkmotvirkende forbindelser, emballeres i beholdere under trykk (vanligvis satt under trykk med nitrogen-gass), forutsatt at plastdeler i slike beholdere som kommer i kontakt, er av materialer som ikke forårsaker for store tap av plakkmotvirkende egenskaper hos det plakkmotvirkende middel i de inneholdte tannpastaer eller andre orale preparater.

I tillegg til de forskjellige beholdere illustrert i tegningen og nevnt ovenfor, kan det også anvendes utklem-

ningsflasker, kapsler, kanner, svamplignende medier og forskjellige typer mekaniske dispenserbeholdere. Ettersom noen av de antibakterielle halogenerte difenyletherforbindelser er lysfølsomme, vil det noen ganger være ønskelig at slike beholdere er sammensatt av, belagt eller laminert med, et kjemisk eller fysikalsk lysskjermende materiale, hvorav mange er kjente, for å forhindre overføring til det orale preparat og til den plakkmotvirkende forbindelse av enhver inaktiverende bestråling, f.eks. ultrafiolett lys. Det er dessuten ofte også ønskelig at slike beholdere er opake for å forhindre slik actinisk bestråling fra å inaktivere den plakkmotvirkende bestanddel i det inneholdte, orale preparat, slik som en tannpasta.

Årsaken(e) til inaktivering av THDE og andre hovedsakelig ikke-kationiske antibakterielle midler som har plakkmotvirkende egenskaper, med plaststoffer i orale preparater, er ennå ikke fastslått. Forskning har hittil ikke pekt på mekanismen som er ansvarlig for tap av slik ønskelig aktivitet, men så langt peker resultatene ikke avgjørende hverken mot kjemiske reaksjoner eller fysiske absorpsjoner. Tester av basisk munnvann eller munnskyllepreparater inneholdende THDE, viser at når et slikt munnvann eller munnskyllemiddel eldes i dispenserbeholdere ved værelsetemperatur, 38°C og 49°C i opptil 12 uker, er det "usedvanlig store" tap (over 25% av startkonsentrasjonen av THDE) når munnskyllemidlet har vært i kontakt med slike beholdervegger og -deler av polyetylener med lav densitet, polyetylener med høy densitet, polyethylentereftalater, polypropylener, nylonstoffer, polyallomerer og polymethylpentener. Likeledes blir det store tap når slik lagring er i beholdere med innervegger eller -deler av co-polyester/polyether-elastomerer, slik som de som tidligere er blitt anvendt i "Guala"-pumpemembraner. Det er funnet at polyfluoretylener, slik som polytetrafluoretylener, polyvinylklorider, polycarbonater og polysulfoner, ikke absorberte eller reagerte med usedvanlig store andeler av THDE. Polycarbonater og polysulfoner er imidlertid skjøre og følgelig ofte uegnet for anvendelse som dispenserbeholderdeler. Polyvinylklorider gir noen ganger en fremmed smak til orale preparater, slik som

tannpastaer, og vil derfor ofte unngås som beholdermateriale, bortsett fra i visse tilfeller hvor slik smak er forenlig med smaken av det tannpastasmaksstoff som anvendes. Blant alle de polymere plastmaterialene som er tilgjengelige, er således polyfluorethylen spesielt identifisert som et gunstig materiale for bruk i foreliggende beholdere eller pakninger, som ikke alvorlig reduserer den plakkmotvirkende aktivitet av antiplakkmidlene. Slik det tidligere ble angitt, er man imidlertid i stand til å redusere aktivitetstapene til antiplakkmidlene når de er i kontakt med beholdere eller beholderdeler laget av de forskjellige nevnte polymere plaststoffene som det oppstår usedvanlige store tap i antiplakkaktivitet med, ved å inkorporere i de orale preparatene stabiliserende forbindelser for antiplakkmidlene, slik som terpenener, hvorav limonen er representativt, essensielle oljer (som ofte inneholder terpenener) og andre smaksbestanddeler med lignende "stabiliserende" egenskaper. Man trenger derfor ikke være avhengig av polyfluorethylen som et beholderdispensermateriale, forutsatt at det orale preparat også inneholder en stabiliserende andel av terpen eller annet egnet "stabiliseringsmiddel". Når et slikt stabiliseringsmiddel er til stede i de orale preparatene, eller når polyfluorethylen (eller polyvinylklorid, polycarbonat eller polysulfon) er det eneste polymere plaststoff i kontakt med det orale preparat, er lagringstap av plakkmotvirkende aktivitet mindre enn 25%, og vil fortrinnsvis være mindre enn 10%, selv etter lagring ved omgivelsestemperatur til forholdsvis høy temperatur, f.eks. 20 - 40°C, i tidsrom på flere uker og opptil et år eller mer. De orale preparater som anses for å være de mest stabile, er de som omfatter en stabiliserende andel av terpen eller annet egnet stabiliseringsmiddel, og som også omfatter kontakt med beholderdeler bare av polyfluorethylen (eller hvilket som helst av de andre ikke-reaktive plaststoffer). Selv om terpenene og de essensielle oljene er de viktigste stabiliseringsmidlene ifølge foreliggende oppfinnelse, kan også andre smaksbestanddeler bidra til stabiliseringen av det plakkmotvirkende materiale, enten ved å virke inn på en eventuell destabiliserende reaksjon, eller ved å hemme absorpsjon av

den halogenerte difenylether ved plaststoffet (eller ved annen ukjent mekanisme). Det er således blitt teoretisert over at noen bestanddeler i de orale preparatene som er tilbøyelige til å oppløseliggjøre THDE, kan virke til å opprette-
5 holde den i det orale preparat og hemme eller forhindre dens migrering inn i plasten. På den annen side er det også blitt teoretisert over at en slik oppløseliggjørende virkning kunne fremme migrering av den oppløseliggjorte THDE inn i plasten. På grunn av at spørsmålet ikke er blitt løst, har søkerne ikke
10 vært bundet til noen av teoriene. Selv om det er ønskelig at terpenene og andre stabiliseringsmidler er smaksbestanddeler, er dette dessuten ikke nødvendig, og stabiliseringsmidlene kan være nyttige bare for et stabiliseringsformål.

De forskjellige emballerte munnpleiemidler ifølge
15 oppfinnelsen som oftest lages, er tannpastaer, tannpleie-middelgeler og munnvann (noen ganger kalt munnskyllemidler). De førstnevnte to vil her bli henvist til som tannpleiemidler, og det sistnevnte vil vanligvis bli kalt munnvann. Tannpleie-midler omfatter tre hovedgrupper bestanddeler, bæreren,
20 poleringsmaterialet og det overflateaktive middel (eller detergenten). Det antibakterielle middel, f.eks. halogenert difenylether, er normalt til stede i bæreren som vanligvis omfatter 10 - 80% (alle tall er basert på sluttblandingen) av tannpleiemidlet. Av bæreren vil 3 - 40% være vann, 7 - 77%
25 vil være fuktemiddel, slik som glycerol, sorbitol, propylenglycol eller blandinger derav, og 0,5 - 10% vil være geldannelsemiddel, slik som natriumcarboxymethylcellulose, irsk mose, iotacarragen eller hydroxyethylcellulose eller lignende, inkludert blandinger derav. Poleringsmaterialet i
30 tannpleiemidlet vil normalt være fra 10 til 75% derav i en gel eller tannpasta, eller 50 - 99% i et pulver, og slikt poleringsmateriale kan være kolloidal silika, utfelt silika, natriumaluminiumsilikat, uoppløselig natriummetafosfat, hydratisert alumina, kalsinert alumina, dikalsiumfosfat-
35 dihydrat, vannfritt dikalsiumfosfat eller kalsiumcarbonat, eller andre kjente materialer, eller blandinger derav. De overflateaktive midlene omfatter anioniske, ikke-ioniske, kationiske og zwitter-ioniske, overflateaktive midler, men ofte unngås anvendelsen av ikke-ionisk, overflateaktivt

middel på grunn av dets skadelige påvirkning på de antibakterielle forbindelser, f.eks. THDE, og anvendelsen av kationiske og zwitter-ioniske, overflateaktive midler unngås også ofte på grunn av at de er tilbøyelige til å farge eller mørkne tennene. Syntetiske organiske anioniske overflateaktive midler som også er detergenter, er således de foretrukne rengjøringsmidler i tannpleiemidlene, og blant disse er natriumlaurylsulfat og andre natrium(høyere alkyl)sulfater med 10 - 18 carbonatomer i alkylgruppene foretrukket, selv om forskjellige andre godt kjente sulfaterte og sulfonerte detergenter kan erstatte dem, i det minste delvis. Andre aktive bestanddeler, slik som fluoridgivende forbindelser, f.eks. natriumfluorid eller natriummonofluorfosfat, kan være til stede for å herde tennene, vanligvis i andeler som gir 0,001 - 1% fluorid til preparatet, og hjelpestoffer, slik som smaks- og søtningsstoffer, i andeler på 0,1-10 %, kan benyttes. I tillegg kan det være ønskelig å anvende et polycarboxylat, slik som polyvinylmethylethermaleinsyreanhydrid (PVM/MA)-copolymer ("Gantrez") i en mengde som svarer til 0,5-4 % av tannpleiemidlet. Slikt polycarboxylatmateriale er blitt funnet å vesentlig forbedre antiplakkvirkningen av den antibakterielle forbindelse. Anvendelse av slike polycarboxylater i orale preparater er beskrevet i US patentskrift nr. 4.627.977.

I munnvann er den orale bærer fortrinnsvis vandig og alkoholisk, idet alkoholen er ethanol eller isopropanol. Bæreren vil normalt være 90-99,9% av preparatet, hvorav alkoholen er 5-30 % og propylenglycolen ofte er 2-10 %, på sluttproduktbasis. Det gjenværende av preparatet, 0,1-10 %, kan omfatte smaksstoff, overflateaktivt middel, søtningsstoff, fargestoff, antiplakkmiddel og andre hjelpestoffer for bestemte formål. I tannpleiemiddel- og munnvannpreparater vil den effektive mengde av antibakterielt tannbeleggforhindrende middel normalt være i området 0,02-0,2 %, mer foretrukket 0,03-0,1 % i munnvann, og normalt 0,25-1 %, mer foretrukket 0,25-0,5 eller 0,6 % i tannpleiemidler, idet andelsområdene ikke overskrider 0,8 % for THDE i tannpastaer og ikke overskrider 0,2 % THDE i munnvann (på grunn av mulige nummenhets-effekter i munnen ved høyere konsentrasjoner), og ikke er

mindre enn angitt for å unngå ineffektivitet mot plakk ved lave konsentrasjoner. Fortrinnsvis vil de dispenserte preparater inneholde andeler av antiplakkmidlet og THDE innenfor de angitte områder, men når startkonsentrasjonen derav er innenfor det angitte område, kan et tap på opptil 25 % være akseptabelt, og slike dispenserte preparater er innenfor oppfinnelsens omfang.

For å stabilisere munnpleiemidler som skal emballeres i beholdere som inneholder plastvegger eller andre plastdeler hvor plaststoffene er de som er "reaktive" med de antibakterielle forbindelser, vil som nevnt 0,01-2 % av terpenet eller stabiliseringsmidlet være til stede i munnpleiemidlene, fortrinnsvis 0,05-1 %, og helst 0,1-0,5 %. Slike stabiliseringsmidler kan være til stede i et egnet smaksmiddel for tannpleiemidlet, om ønsket (og det er ofte), og vil være minst 5 % av smaksstoffet, fortrinnsvis minst 10 %, mer foretrukket minst 25 % og helst minst 50 %.

Selv om beskrivelsen ovenfor primært er relevant til tannpleiemidler og munnvann, vil andre munnpleiemidler (f.eks. inkludert tyggegummier) ifølge oppfinnelsen inneholde lignende andeler av bestanddeler, avhengig av preparatets form (væsker inneholder mindre, slik som i munnskyllemidler, og tykkere preparater inneholder mer, slik som i tannpastaer), ofte med tilsetninger av bestemte midler for oppnåelse av formålene ved slike preparater. Tannherdende preparater kan således omfatte fluorider og fosfater, slik som natrium- eller kaliumfluorid og natriumfluorfosfat, enten i tannpleiemiddel- eller munnvannbaser, ofte i prosentandeler i området 1-5 %. Plakkindikerende fargestoffoppløsninger kan omfatte et egnet fargestoff (rødt er åpenbart den gunstigste farge for slike produkter), ofte ved en konsentrasjon i området 0,001-0,1 %, i en munnvannbase. Sammensetningene av de andre produktene vil bli tilsvarende regulert, noe som vil være kjent for fagfolk innen teknikken.

Det antibakterielle middel er et ikke-kationisk materiale som er vannuoppløselig eller i det vesentlige vannuoppløselig (med en oppløselighet i vann ved 25 °C på mindre enn 10 g/l, og noen ganger mindre enn 1 eller 0,1 g/l). Slike materialer er oppløselige eller dispergerbare i tannpleie-

bærere som inneholder glycerol, sorbitol og/eller propylen-glycol, og i sluttprodukter basert på slike medier. De er også oppløselige eller dispergerbare i de vandige alkoholiske medier i munnvann.

5 De halogenerte difenylethere vil normalt inneholde brom og/eller klor, idet klor er det foretrukne halogen. De vil fortrinnsvis være substituert med 1-3 hydroxylgrupper og 1-4 halogenatomer. Mer foretrukket vil de være substituert med 1 eller 2 hydroxylgrupper og 2 eller 3 halogenatomer, for-
10 trinnsvis med fire substituenten, to på hver ring. Blant de mer foretrukne av slike forbindelser er 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromdifenylether og 2',4,4'-triklor-2-hydroxy-difenylether, idet den sistnevnte forbindelse (THDE) er mest foretrukket. Forskjellige halogenerte, fenoliske, ikke-kationiske, i det
15 vesentlige vannoppløselige antibakterielle plakkmotvirkende erstatningsforbindelser, slik som de som er omtalt på sidene 2-8 i US patentskrift nr. 5 032 386, vil helt eller delvis erstatte de halogenerte difenoletthere når det anses å være passende.

20 Terpenene, et uttrykk som for formålet ved denne beskrivelse omfatter terpenhydrocarbonene og oxygenerte derivater derav, omfatter slike forbindelser som dl-limonen, mentol, diterpener, polyterpener og derivater derav, hvorav mange finnes i forskjellige essensielle oljer og andre smaks-
25 stoffer. I tillegg til å være anvendbare som stabiliseringsmidler for halogenerte difenylethere, bidrar de ofte med ønskelig smak til de foreliggende orale preparater. Blant terpenene og deres derivater er det ansett at limonen best balanserer disse egenskapene, selv om andre terpener, inkludert de som ikke er smaksstoffer, også er anvendbare, på samme
30 måte som andre emulgerbare lipofile essensielle oljer og smaksmidler som inneholder stabiliserende bestanddeler.

De forskjellige plaststoffene som tidligere ble beskrevet som bestanddeler i beholder- og/eller dispenserdelene, er bare kort blitt beskrevet fordi deres kjemiske egenskaper og polymerisasjonsgrader anses for å være godt kjente, slik at
35 nærmere beskrivelse av dette er unødvendig i denne beskrivelse. Dersom ytterligere detaljer ønskes, vises det til Modern Plastics Encyclopedia, som publiseres årlig av McGraw-Hill

Inc., New York, New York.

Slik det ble beskrevet i US patentskrift nr. 5.032.386 kan midlene (ifølge oppfinnelsen) inneholde en kilde for fluoridioner som er i stand til å levere 25-5.000 ppm fluoridion i munnhulen, fortrinnsvis 300-2.000 ppm, og helst 800-1.500 ppm. Det vises til US patentskrift nr. 4.627.977 for nærmere detaljer vedrørende egnede fluorider, andeler og fremstillingsdetaljer. Fluoridet virker primært som en tannherder, men tjener også til å stabilisere polyfosfat-antitannstenforbindelse når det er til stede. Slikt polyfosfat er fortrinnsvis en blanding av natrium- og kaliumpyrofosfater, og det stabiliseres også av "Gantrez S-97". Andelsområder er angitt i US patentskrifter nr. 4.627.977 og 4.806.340.

For andre detaljer vedrørende sammensetninger, bestanddeler, hjelpestoffer, fremstillinger og anvendelser, vises det til de tidligere nevnte patentskrifter og -søknader.

Fremstilling av de beskrevne munnpleiemidler skjer ved hjelp av hvilken som helst av forskjellige standardteknikker for fremstilling av slike preparatklasser. Idet det vises til bestemte eksempler for enkelhets skyld, dispergeres og/eller oppløses THDE i bærerdelene av tannpleiemidlet, og terpenet er til stede i smaksmidlet. For å lage et tannpleiemiddel fremstilles bæreren inneholdende glycerol, sorbitol og propylenglycol, geldannelsemidler og egnede hjelpestoffer (inkludert "Gantrez S-97" og triklosan), og bæreren og den vandige anioniske detergentoppløsning (fortrinnsvis natriumlaurylsulfat eller en blanding av natriumlaurylsulfat og natriummethylcocoyltaurat) blandes, etterfulgt av iblanding av poleringsmiddelbestanddelen i forblandingen. Til sist tilblandes smaksmiddel, inkludert terpen, oppløst i ethanol, og pH reguleres. For å lage munnvannet blandes ganske enkelt forskjellige bestanddelene i alkohol- eller det vandige alkoholiske medium og omrøres inntil de er oppløst. En blanding av natriumlaurylsulfat (SLS) og natriummethylcocoyltaurat (i et forhold i området 1:4-4:1) anvendes fortrinnsvis som den anioniske overflateaktive bestanddel i munnvannet, idet tilstedeværelsen av tauratet muliggjør en tilsvarende ønskelig reduksjon i SLS-innholdet. Andre orale preparater fremstilles ifølge lignende relevante fremgangsmåter.

Ved emballering av det munnpleiemidlet i dispenser-
beholderne vil det være ønskelig å unngå å bringe preparatene
i kontakt med plastdeler av co-polyester/polyetherelastomer,
og det vil også være ønskelig å unngå å bringe alle preparater
5 som ikke inneholder stabiliseringsmiddel (slik som terpen
eller smaksmiddel som inneholder det) i kontakt med plastdeler
laget av de plaststoffene som tidligere er angitt i beskriv-
elsen som reaktive med THDE, og andre slike antibakterielle og
plakkmotvirkende forbindelser. Det vil være spesielt viktig å
10 unngå de nevnte plastdelene i oppbevaringsbeholdere eller alle
andre beholdere, rør, pumper eller utstyr hvor det orale
preparat kan bli oppbevart i noe betydelig tidsrom, eller
oppbevart i kortere tidsrom ved forhøyede temperaturer.

Selv når de emballerte munnpleiemidler ifølge denne
15 oppfinnelse fremstilles og kontakt mellom munnpleiemidlene som
inneholder THDE eller annet halogenert difenyletherholdig
antibakterielt preparat, og de reaktive plaststoffene unngås,
vil det fortsatt være ønskelig å minimalisere eksponeringer av
slike emballerte preparater mot varme og lys som begge er
20 funnet å akselerere tap av plakkmotvirkende aktivitet. De opp-
fundne midler lagres og emballeres således fortrinnsvis i
opake beholdere og dispensere ved en temperatur i området
10-38 °C, og lagres også ved en slik temperatur. Ellers kan de
emballerte midler lagres og brukes på normal måte, og de
25 ønskelige plakkmotvirkende effekter derav vil bli oppnådd.
Slike effekter er blitt verifisert ved laboratorietesting og
ved evaluering av tennene til frivillige i paneler med
mennesker, som anvendt i de forskjellige emballerte midler og
kontrollene slik som anvist. Betydelige forbedringer i plakk-
30 motvirkende aktiviteter av de emballerte munnpleiemidler
ifølge oppfinnelsen observeres, sammenlignet med emballerte
preparater for kontroll hvor emballeringen omfattet plastdeler
som var "reaktive" med den antibakterielle halogenerte di-
fenyletherforbindelse og som ikke inneholdt stabiliserings-
35 middel i det orale preparat. Slike forbedringer er også funnet
når pakninger laget av "reaktive" plaststoffer (men ikke co-
polyester/polyether-elastomerer) anvendes sammen med orale
preparater som inneholder terpener, og sammenlignes med kon-
troller hvor de orale preparatene ikke inneholder terpener

og ikke inneholder smaksmidler.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Medmindre annet er angitt, er alle prosenter og andeler i disse eksemplene, beskrivelsen og kravene basert på vekt, og alle
5 temperaturer er i °C.

Eksempel 1

<u>Bestanddel</u>	<u>Prosent</u>
Vann, avionisert	47,84
10 Sorbitol (70% vandig oppløsning)	20,00
Ethanol (95% vandig oppløsning)	12,50
Glycerol	10,00
Propylenglycol	7,00
* "Gantrez S-97" (13% oppløsning)	1,92
15 Natriumhydroxyd (50% vandig oppløsning)	0,12
Natriumlaurylsulfat	0,25
** "Tauranol WSHP"	0,20
*** Smaksblanding	0,12
**** Triklosan ("Irgasan DP 300")	<u>0,05</u>
20	100,00
* Polyvinylmethylether/maleinsyreanhydrid-copolymer	
** Natriummethylcocoyltaurat	
*** Inneholder minst 25% terpen, inkludert minst 25% limonen	
25 ****THDE (2',4,4'-triklor-2-hydroxy-difenylether)	

Munnskyllemidlet (eller munnvannet) ifølge dette eksempel lages ved å blande sammen de forskjellige angitte bestanddeler i hvilken som helst passende rekkefølge i henhold
30 til standard fremgangsmåter, men fortrinnsvis oppløses triklosanet først i propylenglycolen og ethanolblandingen, hvoretter det blandes med en vandig oppløsning av sorbitol, glycerol og de anioniske overflateaktive midler, idet smaksblanding
35 tilsettes sist. Natriumhydroxydoppløsningen anvendes for nøytralisering av den resulterende sure blanding, idet nøytraliseringen skjer til en pH på 6,84 (det er ønskelig å ha produktet ved eller nær en nøytral pH).

Munnskyllemidlet som fås, er av utmerket kosmetisk stabilitet og har akseptabel smak, og smaksstoffet og tri-

klosanet er tilfredsstillende oppløst, idet denne oppløsningen i det minste delvis kan tilskrives tilstedeværelsen av "Tauranol WSHP". Når bare 0,25% SLS anvendes som det anioniske overflateaktive middel, er oppløseliggjøringer av smaksmidlet og triclosanet ikke like tilfredsstillende. Selv om slike oppløseliggjøringer kan økes ved å bruke mer SLS, er den maksimale akseptable grense for slik forbindelse i munnskyllemidlene ofte ca. 0,25%, og "Tauranol WSHP" og SLS er sikre og akseptable i de anvendte andeler. Det beskrevne munnskyllemiddel testes in vitro med hensyn på biologisk tilgjengelighet for triclosan mot sammenlignbare munnskyllemidler med sammensetninger hvor "Tauranol WSHP" er utelatt, i ett tilfelle, og ved å erstatte det med halvparten så mye av et ikke-ionisk overflateaktivt middel ("Pluronic F-127") i et annet tilfelle. Ved hjelp av opptakstester for triclosan hvor triclosanabsorpsjon måles ved hjelp av hydroxyapatittskiver som er blitt belagt med spytt, og ved hjelp av "inhiberingssone"-tester for proteinabsorpsjon finnes det at tilstedeværelsen av det blandede anioniske overflateaktive middel resulterer i sammenlignbar biologisk tilgjengelighet av triclosan, sammenlignet med slik tilgjengelighet fra sammensetningen med bare SLS, og slik tilgjengelighet er betydelig høyere for blandingene som ikke inneholder ikke-ionisk detergent enn for den hvor den ikke-ioniske detergent ("Pluronic F-127") er til stede.

Munnskyllemidlet med sammensetningen ifølge dette eksemplet eldes ved forhøyet temperatur (41°C) i 3 og 5 uker, som anses for å være ekvivalent med minst ca. 6 måneder og 1 års virkelig elding ved værelsetemperatur. Slike eldingstester utføres i dispenserbeholdere (flasker) laget av glass, polyvinylklorid og polyethylentereftalat (eller fóret med plastmaterialene). Selv om kjemiske analyser av munnskyllemidlene etter eldingsperioder ikke finner noen tap av triklosan når beholderen er glass, legges tap av triklosan fra munnskyllemidlene merke til når beholderne er av polyethylentereftalat eller ifølge dette eksempel av polyvinylklorid, men de er betydelig mindre enn en tolererbar 25% (av den opprinnelige konsentrasjon), og kan være under 5 eller 10%.

Når dl-limonen anvendes i stedet for smaksstoffblandingen i mengder på 0,1, 0,2 og 0,4%, lar enda bedre stabiliseringer av triklosanet i de beskrevne emballerte tannpleiemidler ifølge oppfinnelsen seg oppnå, og slike stabiliseringer fås også når andre terpener fra hvilken som helst av forskjellige essensielle oljer og smaksmidler er til stede i lignende andeler. Slike gode resultater lar seg også oppnå når beholdermaterialet eller fóret er av polymethylpenten, polyallomer, polypropylen, polyetylener med høy og lav densitet, og nylon, selv om slike materialer i fravær av smaksstoffblandingen (og inneholdte terpener) forårsaker betydelige og for store tap av tilgjengelig triclosan fra munnskyllemidlet ved lagring, spesielt ved forhøyede temperaturer.

Eksempel 2

<u>Bestanddel</u>	<u>Prosent</u>
Vann, avionisert	84,42
Ethanol (95%)	10,0
Propylenglycol	5,0
Natriumlaurylsulfat	0,50
Triklosan	0,06
Natriumsaccharin	<u>0,02</u>
	100,00

Et munnskyllemiddel med den ovenfor nevnte sammensetning ble testet med hensyn på triklosan som er tilgjengelig etter lagring i 3 uker i dispenserbeholdere laget av, eller fóret med, forskjellige plaststoffer. Testingene skjedde ved værelsetemperatur, 38°C og 49°C, idet lagringene ved forhøyet temperatur simulerte med langvarige lagringstider på opptil et år eller mer ved værelsetemperatur. Man fikk tap på over 25% av triklosanet fra det lagrede munnskyllemiddel når beholderne er av polymethylpenten, polyallomer, polypropylen, polyetylener med høy og lav densitet, og nylon, idet man fikk uakseptable resultater (for store tap) når beholderne er av polypropylen, polyetylen og nylon (idet nylon er verst).

Når beholdermaterialet eller -fóringen er polyvinyl-
 klorid, polycarbonat, polysulfon eller polyfluorethylen,
 f.eks. polytetrafluorethylen eller "Teflon", oppsto hoved-
 sakelig ingen tap av triklosan. Tap av triklosan fra munn-
 5 skyllemidlet lagret i beholdere av, eller fóret med, de
 nevnte polymerer (polymethylpenten, etc.), kan reduseres på
 samme måte som beskrevet i eksempel 1 ved å inkorporere i
 munnskyllemiddelsammensetningen limonen, andre terpener
 eller essensielle oljer hvor slike kan være til stede, idet
 10 andelen av terpen fortrinnsvis er minst 0,1%, og helst
 større, f.eks. 0,2% eller 0,4%, på sluttblandingsbasis. I
 noen tilfeller vil til og med anvendelsen av smaksstoff-
 materialet som ikke inneholder noen betydelig andel av ter-
 pener, ha en positiv effekt, selv om slik effekt ikke for-
 15 ventes å være like god som med terpener i blandingen.

Eksempel 3

<u>Bestanddel</u>	<u>Prosent</u>
Propylenglycol	10,00
20 Iotacarragen	0,75
Natriumfluorid	0,33
Sorbitol (70%)	30,00
Natriumsaccharin	0,30
Titandioxyd	0,50
25 Natriumhydroxyd (50% vandig oppløsning)	0,80
Vann, avionisert	27,71
+ "Luviform" (35% oppløsning)	4,76
++ "Zeodent 113"	20,00
+++ "Sident 22S"	2,00
30 Natriumlaurylsulfat (94% aktivt)	1,60
Smaksstoff	0,95
Trikløsan	<u>0,30</u>
	100,00
35 + Polyvinylmethylether/maleinsyreanhydrid-copolymer	
++ Silica som poleringsmiddel	
+++Silica som fortykningsmiddel	

Et tannpleiemiddel med den ovenfor angitte sammensetning lages på normal måte og anvendes som et medium for testing av stabiliteten av triklosan når tannpleiemidlet som inneholder det, eksponeres mot forskjellige plaststoffer som anvendes som materialer i beholdere eller i deler av dispenserne hvor tannpleiemidler lagres og hvorfra de dispenserer. Plaststoffene for testene er "Pibiflex 46" og "Arnitel 460 EM" som er plaststoffer som anvendes som membranene eller belgene i en pumpedispenser slik som illustrert i figur 3. Seks prøver av plaststoffer testes, tre av hvert av de nevnte plaststoffene, idet hvert av de tre behandles med et støpeformfrigjørende middel (for å bestemme hvorvidt egenskapene til frigjørelsemidlet er relevante for problemet med triklosanstabilitet i kontakt med plaststoffer under lagring). Frigjørelsemidlene er "Silicone Master" (5% silikonolje og 95% polypropylen), "Silicone Master plus Silicone Oil" (med ekstra silikonolje) og "Armid O Master" (5% oljeamid og 95% polypropylen). Etter to ukers lagring av testprøvene i kontakt med tannpleiemidlet ved forskjellige temperaturer (værelsetemperatur, 38°C og 49°C) fjernes tannpleiemidlet fra plastbeholdermaterialene, og plaststoffene vaskes med vann og senkes ned i metanol for å oppløse eventuelt triklosan som kan være blitt tatt opp av dem under lagring. Methanolvaskingene samles opp og analyseres under anvendelse av væskechromatografi med høy yteevne. Det finnes at hovedsakelig de samme typer absorpsjoner av triclosan finner sted med de forskjellige membranmaterialene, og selv om det er variasjoner mellom dem og slike er noe avhengige av frigjørelsemidlene som anvendes, er resultatene hovedsakelig de samme i alle tilfellene. Co-polyester/polyetherelastomerene finnes å absorbere betydelige prosentandeler av triclosan fra tannpleiemidlet, resultater som lar seg bekrefte når co-polyester/polyether-elastomerene brukes som belgmaterialer i pumpedispensere som inneholder det beskrevne tannpleiemiddel og andre tannpleiemidler ifølge oppfinnelsen. Følgelig anses det for å være uønskelig å anvende co-polyester/polyether-elastomerer i kontakt med de foreliggende tannpleiemidler eller munnvann, selv når tannpleiemidlene og munnvannene inneholder smaksstoffmateri-

aler som omfatter terpener (som er til stede i smaksstoffet til tannpleiemiddelblandingen) i en utstrekning på minst 0,1% av tannpleiemidlet.

Når testene gjentas under anvendelse av "Guala" pumpedispensere som beholdere for tannpleiemidlene, med 5 co-polyester/polyether-elastomermembraner av "Arnitel", er tapene av triklosan også uakseptable, men når co-polyester/polyether-elastomeren erstattes av andre av de akseptable plaststoffene, f.eks. polyfluorethylen, for- 10 bedres triklosanaktiviteten slik at den kommer innenfor akseptable grenser. Andre plastdeler av slike pumpedispensere, slik som polypropylen-innervegger, er dessuten ikke funnet å absorbere for store mengder triklosan og reduserer ikke den plakkmotvirkende aktivitet av tannpleiemidlet 15 alvorlig, tilsynelatende på grunn av prosenten av terpener i smaksstoffmidlet i det inneholdte tannpleiemiddel.

En paneltest utføres som omfatter minst ti menneske-individer som anvender tannpleiemidlet ifølge dette eksempel dispensert fra polyethylentereftalat- og polyethylen- 20 fórede tuber, i pussinger to ganger pr. dag i én måned, hvorunder plakkevalueringer av individenes tenner gjøres av trente iakttagere. Testresultatene fastslår at tannpleiemiddelblandingen har en avgjort plakkmotvirkende aktivitet som er lik med aktiviteten som også lar seg observere i 25 tester med munnskyllemidlene ifølge eksemplene 1 og 2, og også beviser at triklosanet ikke er blitt uakseptabelt inaktivert og fortsatt er til stede i en effektiv antibakteriell og plakkmotvirkende andel i tannpleiemidlet.

• Eksempel 4

	<u>Bestanddel</u>	<u>Prosent</u>
	Glycerol	7,00
	Propylenglycol	3,00
5	Iota-carragen	0,75
	Sorbitol (70%)	30,00
	Natriumsaccharin	0,30
	Natriumfluorid	0,33
	Titandioxyd	0,50
10	"Gantrez S-97" (13% oppløsning)	15,00
	Avionisert vann	16,07
	Natriumhydroxyd (50% vandig oppløsning)	0,80
	"Zeodent 113"	20,00
	"Syloident 15" (et silikafortykningsmiddel)	3,00
15	Smaksmiddel	0,95
	Natriumlaurylsulfat	2,00
	Triklosan	<u>0,30</u>
		100,00

20 En tannpasta med den ovenfor angitte sammensetning lages og lagres i "Guala" pumpedispensere med belgmembraner av "Arnitel"-typen. Tannpleiemidlet fylles også på laminerte tuber med polyethylentereftalat på innsiden av laminatet i kontakt med tannpleiemidlet. Tannpleiemidlene eldes ved 5, 25 og 39°C i to, fire og seks uker. Etter slike eldings-

25 perioder dispensereres tannpleiemidlene ved en hastighet på ca. 1,5 g pr. dag, og ved ukentlige intervaller bestemmes triclosaninnholdene i de dispenserte tannpleiemidler ved hjelp av analyser. I tilfellet med "Guala"-pumpedispenseren taper det dispenserte tannpleiemiddel ca. 27% av triklo-

30 sanet, noe som er for mye og uheldig. Tapet er omtrent konstant uansett lagringstemperatur eller lagringstid, noe som kan forklares ved absorpsjon av triklosanet i pumpemembranen som det bringes i kontakt med før dispensering. Slik

35 membran er av en co-polyester/polyether-elastomer som bør unngås som beholdermateriale eller som en del av en beholder

eller dispenser for tannpleiemidler som inneholder triklo-
san. Når den elastomere co-polyester/polyether-membran
erstattes med en laget av hvilken som helst av de tidligere
nevnte akseptable plaststoffer, slik som polyethylenter-
eftalat, som kan tjene som membranmaterialer i modifiserte
5 pumpedispensere (modifisert til å kompensere for forskjell-
ige egenskaper hos slike plaststoffer), økes imidlertid
triklosanstabilitet, og den dispenserte blanding er til-
fredsstillende og effektiv som en plakkmotvirkende tann-
10 pasta.

Geltannpastablandinger i slike pakninger oppfører seg
lignende når det gjelder triklosanstabilitet etter lagring og
dispensering.

I lignende tester fås det små tap (mindre enn 5%) av
15 triklosan når det anvendes polyethylentereftalat-fórede
tuber, noe som indikerer at tilstedeværelsen av terpenene
(0,1% eller mer av blandingen), inkludert limonen, i smaks-
midlet (eller selve smaksmidlet) forhindrer tap av triklo-
sanet eller inaktivering derav. Når polyfluorethylen-fórede
20 tuber anvendes, vil det være lite tap av triklosan selv når
smaksmidlet utelates fra tannpleiemiddelblandingene, og dette
vil også være tilfelle når polyvinylklorid anvendes som fór-
ingsmaterialet i kontakt med tannpleiemidlet, eller når
polysulfon- eller polycarbonatemballasjedeler er i kontakt
25 med tannpleiemidlet. Som tidligere angitt, vil man imidler-
tid ikke vanligvis anvende slike som de tre sistnevnte
plaststoffene.

Når i den rapporterte test hvor tannpleiemidlet dis-
penseres fra Guala-dispenseren, "Gantrez S-97" erstattes med
30 4,76 deler "Luviform" (35%), idet forskjellen utgjøres av
avionisert vann, fås det ingen merkbar forskjell i triklo-
sanstabilitet mellom blandingene.

I de ovenfor angitte blandinger er poleringssystemet
et siliciumholdig system og ikke et som er basert på alu-
35 mina. Når poleringsmidlet endres til et alumina, reduseres
problemene som det tidligere er nevnt at man har hatt med

• noen plaststoffer, men foreligger fortsatt. Tilstedeværelsen av terpenener i tannpleiemidlene fremmer også triklosan-stabilitet, på samme måte som slike tilstedeværelser gjør i lignende tannpleiemiddelblandinger basert på siliciumholdige poleringsmidler.

Eksempel 5

Munnskyllemidlene og tannpleiemidlene ifølge eksempelene ovenfor kan varieres i sammensetning $\pm 10\%$ og $\pm 25\%$ for de forskjellige bestanddelene, forutsatt at slike prosentandeler ikke er utenfor områdene som er angitt ellers i beskrivelsen, og det lar seg oppnå operative og effektive antibakterielle og plakkmotvirkende produkter som er dispenserbare i effektiv plakkmotvirkende tilstand fra de nevnte dispenserbeholdere som er laget av forenlige plaststoffer. Produktene kan også modifiseres ved å omdannes til tannpleiemiddelgeler, orale geler, pastaer, væsker, pastiller, kapsler, tabletter og puter av de typene som tidligere er nevnt i beskrivelsen. Slike produkter vil også oppføre seg på lignende måter, idet triklosanet eller annet halogenert difenyletherholdig eller antibakterielt plakkmotvirkende middel er tilstrekkelig stabilt i nærvær av polyfluor-ethylen, polyvinylklorid, polycarbonat og polysulfon som emballerings- eller pakningsbestanddelmaterialer, selv når ikke noe smaksmiddel og ingen terpenener er til stede i orale preparater, og er stabile i nærvær av polyetylen, polypropylen, polyethylentereftalater, polyallomerer, nylonstoffer og polymethylpentener, som paknings- eller bestanddelmaterialer, forutsatt at et terpen, slik som limonen, eller en stabiliserende smaksbestanddel er til stede i det orale preparat. Som de andre tannpleiemidlene og munnvannene som tidligere er omtalt, vil anvendelser av slike materialer fortrinnsvis unngås på grunn av for mye absorpsjon eller annen uheldig virkning med hensyn til triklosan av co-polyester/polyether og andre elastomerer.

Eksempel 6

Tannpleiemidler med sammensetningene ifølge eksemplene 3 og 4 lages og dispensereres etter én måneds lagring ved 30°C i sammenklembare tannpastatuber fóret med polyethylen i ett tilfelle, og polyethylentereftalat i et annet, på busten til tannbørster, slik som vist i figur 1. Tannpastamengdene på tannbørsten er i området 0,8 - 2,0 g, idet 1 - 1,5 g er foretrukket. Når 1,5 g dispensereres, er det aktive triklosan i tannpleiemidlet på børsten, ca. 4 mg (idet bare 10% av triklosanet er inaktivert). Når lagring er for et lengre tidsrom eller ved en høyere temperatur eller med et mer destabiliserende plaststoff i kontakt med tannpleiemidlet under lagringen, kan de emballerte preparater inneholde ca. 3 mg triklosan i de 1,5 g på børsten. Med 1 g tannpleiemiddel på børsten vil således mengdene av triklosan være hhv. ca. 2,7 mg og ca. 2 mg. For tannpleiemidler som inneholder fra 0,25 til 0,6% triklosan, kan tannbørsten inneholde fra 2,2 til 8 mg triklosan dersom triklosaninaktiveringen er i området 10 - 25%, eller opptil ca. 9 mg når ikke noe triklosan inaktiveres.

De beskrevne emballerte tannpleiemidler anvendes til å børste tennene med, idet vanligvis ca. 0,8 - 2 g dispensereres på tannbørster for hver børsting. Børstingene skjer to ganger pr. dag, morgen og kveld, ett minutt hver gang i fire uker, hvoretter klar forbedring i antiplakkvirkning er åpenbar sammenlignet med et kontrolltannpleiemiddel som ikke inneholder triklosan. Forbedring i antiplakkvirkning er også synlig sammenlignet med en kontroll uten smaksstoff (som ikke inneholder terpen) som inneholder triklosan i en tannpleiemiddelpakning i polyethylen- og polyethylentereftalat-fórede tuber.

P a t e n t k r a v

1. Munnpleiemiddel med 0,02-1 % av en halogenert difenyleter som et i det vesentlige vannoppløselig, ikke-
5 kationisk, antibakterielt tannbeleggforhindrende middel, hvor munnpleiemidlet er emballert i en dispenserbeholder hvis vegger som befinner seg i kontakt med munnpleiemidlet, består av polyetylen- eller polyetylentereftalatmateriale, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder 0,01-2 %
10 av et stabiliserende terpen og/eller et aromamiddel, som gjør det polymere materiale forenlig med det antibakterielle middel.
2. Munnpleiemiddel ifølge krav 1,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at den halogenerte difenyleter er triklosan.
3. Munnpleiemiddel ifølge krav 1 eller 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at stabilisatoren er et
20 terpen.
4. Munnpleiemiddel ifølge ett av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at stabilisatoren er et limonen.
25
5. Munnpleiemiddel ifølge ett av kravene 1-4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det i tillegg inneholder polyfosfat som tannstensforhindrende middel.
- 30 6. Munnpleiemiddel ifølge krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polyfosfatet er tetranatrium- eller tetrakaliumpyrofosfat eller en blanding derav.
7. Munnpleiemiddel ifølge et av kravene 1-6,
35 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en fluoridionkilde som gir 25-5 000 ppm fluoridioner.
8. Munnpleiemiddel ifølge et av kravene 1-7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det i tillegg inne-

holder 0,5-4 % av et polykarboksylat.

9. Munnpleiemiddel ifølge krav 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polykarboksylatet er en
5 polyvinylmetyleter/maleinsyre- eller maleinsyreanhydrid-
kopolymer.

10. Munnpleiemiddel ifølge et av de forutgående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at dispenserbeholderen er
10 opak.

11. Munnpleiemiddel ifølge et av de forutgående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder et
stabiliserende terpen som ikke er bestanddel i et aromamiddel.
15

20

25

30

35

178953

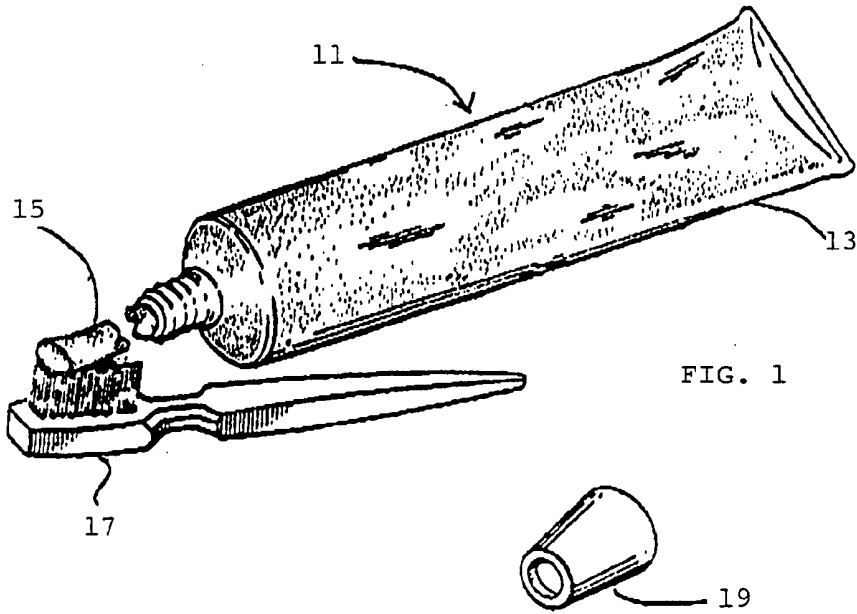


FIG. 1

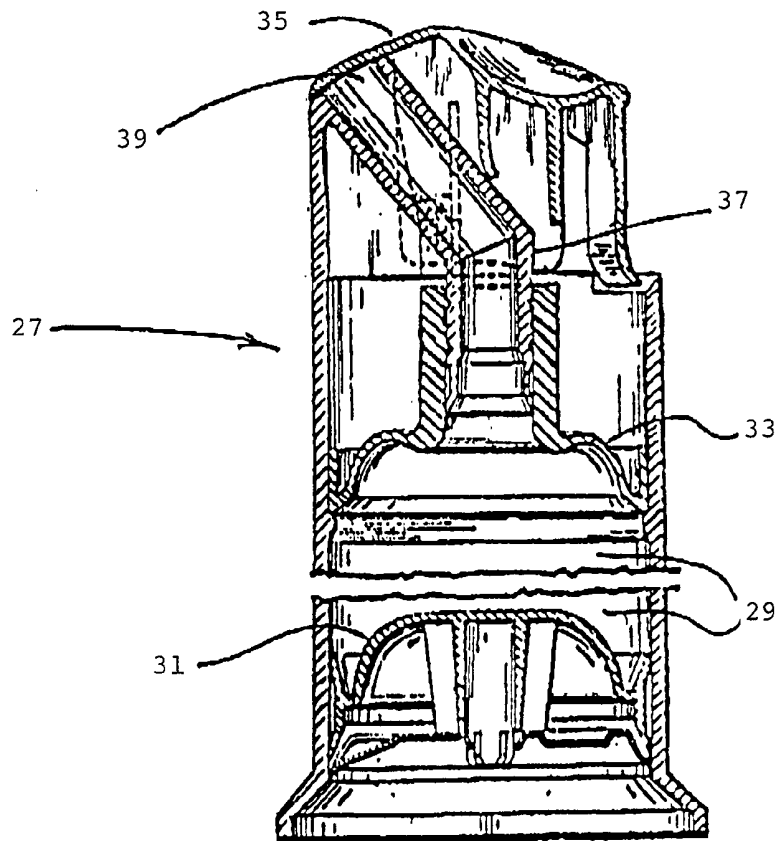


Fig. 3

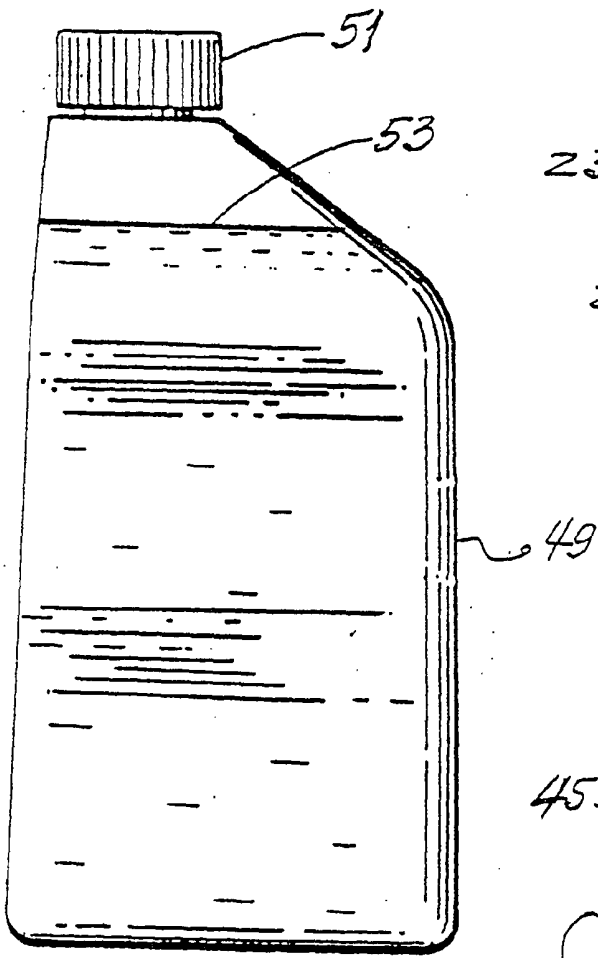


FIG. 5

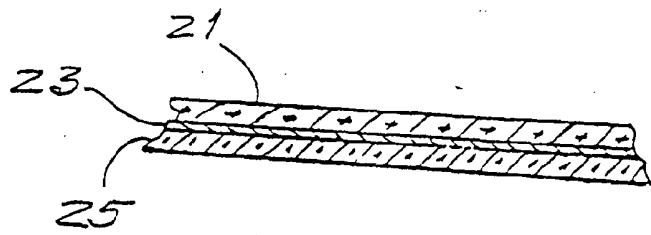


FIG. 2

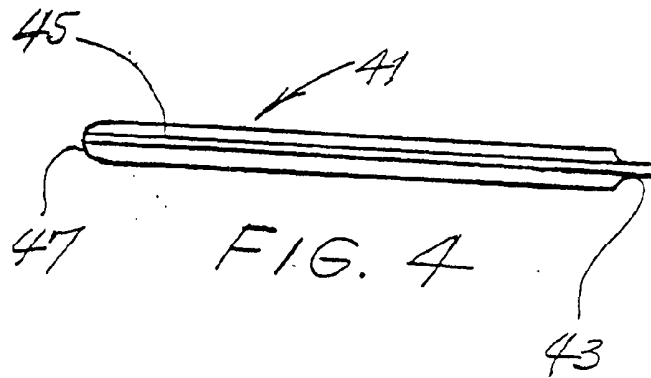


FIG. 4