



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315731**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

A 61 K 7/16

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19983608	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.01.02, PCT/US97/00254
(22) Inng. dag	1998.08.06	(85) Videreføringsdag	1998.08.06
(24) Løpedag	1997.01.02	(30) Prioritet	1996.02.08, US, 11345
(41) Alm. tilgj.	1998.08.06		
(45) Meddelt dato	2003.10.20		
(71) Patenthaver	Warner-Lambert Co, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, US		
(72) Oppfinner	Yu Dahshen, Randolph, NJ, US Dhananjaya Alli, West Orange, NJ, US Anil Kumar Talwar, Long Valley, NJ, US David Scott Harper, Glen Rock, NJ, US Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo		
(74) Fullmektig			

(54) Benevnelse **Anti-sten tannpleiepreparat, samt anvendelse derav for fremstilling av et tannpleiemiddel**

(56) Anførte publikasjoner DE 3942644, US 4925655, US 5472684, WO 9517879

(57) Sammendrag

Et antisten-tannpleiepreparat som inneholder en antimikrobielt effektiv mengde av et antimikrobielt middel valgt fra gruppen som består av tymol, eukalyptol, metylsalicylat og blandinger derav, og et pyrofosfat-ion i en mengde av fra ca 0.1 til mindre enn ca 1,5 vekt% av preparatet, idet pyrofosfat-ionet stammer fra et høyløselig alkalimetallpyrofosfatsalt. Preparatet oppviser både antimikrobiell og antisten-dannende effektivitet ved lave nivåer av pyrofosfat-ion selv i vesentlig fravær av antisten-forsterkende midler.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anti-sten tannpleiepreparat, samt anvendelse derav for fremstilling av anti-sten tannpleiemidler, f.eks tannpasta, gel og tannpulver, som inneholder høyløselige pyrofosfatsalter og en antimikrobielt effektiv mengde av et antimikrobielt middel valgt fra gruppen som består av tymol, eukalyptol, metylsalicylat og mentol. Eventuelt kan også en eller flere andre essensielle oljer, f.eks. anetol, bli inkludert.

Tannsten, også kjent som tartar, er den faste, harde masse av forkalket materiale som danner seg på tennenes overflate. Moden sten består av en uorganisk del, som for det meste er kalsiumfosfat anordnet i et hydroksyapatitt (HAP)-krystallnettverk, og en organisk del som består av avskallede epitelceller, leukocytter, spytt sediment, matvaredebris og diverse mikroorganismer. Over tid utvikler den modne sten en synlig farge som er estetisk uønsket. Periodiske besøk hos tannlegen for å fjerne sten ved mekanisk hjelp er svært vanlig.

Mange preparater er blitt utviklet i forsøk på å inhibere stendannelse eller for å fjerne sten etter at den er dannet. Det er velkjent at pyrofosfatsalter kan anvendes for å inhibere eller forsinke dannelse av sten. For eksempel beskriver US patent nr. 4.323.551 generisk et munnvaskpreparat som inneholder ca. 0,02% til 0,20% av en kvaternær ammoniumforbindelse, f.eks cetylpyridiumklorid, og en mengde av tetra-alkalimetallpyrofosfatsalt som er tilstrekkelig til å tilveiebringe ca. 0,5-5% av $P_2O_7^{4-}$ -ionet. Tannpleiemidler, f.eks tannpasta eller anvendelse av antimikrobielt effektive mengder av en essensiell olje i et tannpleiemiddel er ikke åpenbart eller foreslått.

Det er generelt ment at pyrofosfater må beskyttes mot signifikant hydrolyse i munnhulen for å forbli effektive inhibitorer av stendannelse ved en relativt lav konsentrasjon. US patent nr. 4.889.712 er rettet mot et oralt preparat som inneholder fra ca. 0,1 til 7% av et vannløselig lineært, molekylært dehydratisert alkalimetall- eller ammoniumpolyfosfat og et syntetisk anionisk polymert polykarboksylatsalt i et spesielt forhold. Polykarboksylatsaltet anvendes for å redusere mengden av pyrofosfat i et forsøk på å overvinne de problemer som er assosiert med sandaktighet av relativt uløselig tetranatriumpyrofosfat eller den bitre smak av det mer løselige tetrakaliumpyrofosfat.

Likeledes er US patent nr. 5.180.576 rettet mot å redusere mengden av pyrofosfat som trengs i et anti-sten tannpleiemiddel ved innlemmelse av natriumbikarbonat. Bikarbonatet sies å forsterke de sten-inhiberende egenskaper ved pyrofosfatsaltene slik at mindre mengder trengs, f.eks mindre enn 1,5% $P_2O_7^{4-}$ -ioner av pyrofosfatsaltene.

Troen på at et anti-sten forsterkende middel kreves når relativt lave nivåer av pyrofosfat anvendes er videre beskrevet i Schiff, T.G., et al., «The Comparative Anti-calculus Effect of Dentifrices Containing 1,30% Soluble Pyrophosphate With and Without a Copolymer». («Den sammenlignende anti-sten effekt hos tannpleiemidler som inneholder 1,30% løselig pyrofosfat med og uten en kopolymer»), The Journal of Clinical Dentistry, Vol. II, No. 2, 48-52 (1990). Denne publikasjon åpenbarer at et tannpleiemiddel som inneholder 1,30% løselig pyrofosfat (fra 2,0% tetranatriumpyrofosfat) og 1,50% av en kopolymer av metoksyetylen og maleinsyre signifikant reduserte stendannelse mens et lignende tannpleiemiddel uten kopolymeren ikke gjorde det. Bare relativt uløselig tetranatriumpyrofosfat ble anvendt. Ingen av de ovenfor beskrevne publikasjoner fra teknikkens stand åpenbarer eller foreslår anvendelse av antimikrobielt effektive mengder av essensielle oljer i et tannpleiemiddel.

Flyktige eller essensielle oljer er i vidstrakt bruk i munnpleieprodukter. Essensielle oljer er aromatiske forbindelser som enten stammer fra plantekilder eller er syntetisert. Noen essensielle oljer viser langvarig germicid effektivitet mot de fleste vanlige patogener i munnen. Disse patogener blir hyppig assosiert med dårlig ånde, plakk samt gingivitt. Tymol er en essensiell olje som er velkjent og i vidstrakt bruk som antimikrobielt middel i munnpleieprodukter. Andre essensielle oljer inkluderer mentol, metylsalicylat, eukalyptol, anetol og eugenol.

Essensielle oljer er blitt anvendt i årevis i antiseptiske og antiplakkmunnvask-løsninger. For eksempel er LISTERINE® antiseptisk munnvask blitt markedsført siden 1881 og inneholder de essensielle oljer tymol, mentol, eukalyptol og metyl-salicylat. Mer nylig er essensielle oljer blitt inkludert i tannpastaresept. US patent nr. 1.526.940 beskriver en tannpasta med det germicide ammonium-ichtyolsulfonat med store mengder av tymol, mentol,

eukalyptol, metylsalicylat, samt peppermynte-olje som smakssettende midler og smaksmaskerende ingredienser.

US patent nr. 3.164.524 er rettet mot et oralt antiseptikum som omfatter 2,2'-tiobis-(4,6-diklorfenol), borsyre, metylsalicylat, tymol, mentol og eukalyptol.

5 US patent nr. 5.094.843 beskriver en antiplakk-, antigingivitt tannpasta med en fluorkilde, samt et spesifikt område av tymol, mentol, metylsalicylat og eukalyptol.

Et tannpleiepreparat med essensielle oljer som har forsterket antiseptisk aktivitet ved en pH-verdi mellom ca. 3,0 og ca. 5,5 åpenbares i den samtidige
10 søknad nr. 08/280.0098 med tittelen «Antiseptic Dentifrice», innlevert 25. juli 1994, hvis åpenbarelse her inkorporeres ved referanse. Reduksjon eller inhibering av sten med pyrofosfater er imidlertid ikke beskrevet.

PCT-publikasjon nr. WO 95/17879 beskriver generisk et munnpreparat som har ca. 3200 ppm til ca. 4500 ppm tymol, fra ca. 1,5% til ca. 10% av en eller flere
15 vannløselige alkalimetallpyrofosfationekilder og fra ca. 89% til ca. 28% av ett eller flere bærematerialer. Denne publikasjon indikerer at mengden av tetranatrium-pyrofosfat som kan være nyttig er nok til å tilveiebringe minst 1,0% $P_2O_7^{4-}$, og fortrinnsvis fra ca. 1,5 til ca. 10 vekt% av preparatet. Anti-sten forsterkende midler, f.eks syntetiske anioniske polymerer, sies å være valgfrie. Denne publikasjon
20 eksemplifiserer også anvendelse av 6,832% tetrakaliumpyrofosfat (60%) i et tannpleiepreparat. Imidlertid er det ingen åpenbarelse eller noe forslag angående et preparat som har lavt nivå av pyrofosfat-ion som stammer fra et høyløselig alkalimetallpyrofosfat.

US patent nr. 4.913.895 er rettet mot en fremgangsmåte for anvendelse av
25 et munnpreparat som inneholder minst et fosfat valgt fra visse lineære polyfosfater eller cycliske polyfosfater og mentol, anetol eller blandinger derav. Preparatet sies å tilveiebringe antibakteriell effektivitet og forhindre utvikling av sten og periodontal sykdom. Patentet åpenbarer en tannpastablanding som inneholder 1-mentol og 1,37% $P_2O_7^{4-}$ -ioner som stammer fra tetrakaliumpyrofosfat. Imidlertid
30 er det ingen erkjennelse av den nytte som fås av å anvende høyløselige alkali-metallpyrofosfater i kombinasjon med tymol.

Denne oppfinnelse vedrører et anti-sten tannpleiepreparat som omfatter:

- (a) et antimikrobielt middel valgt fra gruppen som består av tymol, eukalyptol, metylsalicylat og mentol,
- (b) et pyrofosfation i en anti-sten effektiv mengde fra 0,1% til mindre enn 1,5 vekt% av preparatet,
- (c) én eller flere fluorfrigjørende forbindelser,
- (d) et tannslipemiddel, og
- (e) en oralt akseptabel vehikkel,

hvor preparatet er fri for et anti-sten forsterkende middel, og har en pH på 7,0 til 10, og pyrofosfationet er avledet fra et alkalimetallpyrofosfatsalt som har en vannløselighet større enn 200 g/kg ved 25°C.

Fortrinnsvis inkluderer det antimikrobielle middel tymol og mest foretrukket er en kombinasjon av minst tymol, eukalyptol, metylsalicylat og mentol.

Signifikant er anti-sten preparatet i henhold til oppfinnelsen fritt for kjente anti-sten forsterkende midler som anvendes for å inhibere hydrolyse av pyrofosfat i munnhulen.

Den høyløselige alkalimetallpyrofosfat som anvendes i forbindelse med oppfinnelsen har en vannløselighet over 200 g/kg og fortrinnsvis mer enn 500 g/kg ved 25°C. Tetrakaliumpyrofosfat er sterkt foretrukket.

Anti-sten tannpleiemidler i henhold til oppfinnelsen tilveiebringer antimikrobiell effektivitet for å inhibere plakk i kombinasjon med anti-sten effektivitet ved anvendelse av et fordelaktig lavt nivå av høyløselig alkalimetallpyrofosfat.

Det beskrives en fremgangsmåte for inhibering av dannelse av sten på tennenes overflate, omfattende det trinn å påføre det ovenfor beskrevne anti-sten tannpleiemiddelpreparat på tennene. Generelt utføres påføringstrinnet ved anvendelse av en tannbørste, selv om andre påføringsmidler også kan anvendes.

Ifølge et ytterligere aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelse av

- (a) et antimikrobielt middel valgt fra gruppen som består av tymol, eukalyptol, metylsalicylat og mentol,
- (b) et pyrofosfation i en anti-sten effektiv mengde fra 0,1% til mindre enn 1,5 vekt% av preparatet,
- (c) et tannslipemiddel,

- (d) en oralt akseptabel vehikkel, og
- (e) én eller flere fluorfrigjørende forbindelser for fremstilling av et tannpleie-middel som inhiberer dannelsen av tannsten på tannoverflaten, forutsatt at preparatet er fritt for anti-sten forsterkende middel, har en pH på 7,0 til 10,0 og pyrofosfationet stammer fra et alkalimetallpyrofosfatsalt som har en vannløselighet større enn 200 g/kg ved 25°C.

Tannpleiepreparater i henhold til oppfinnelsen inneholder både en antimikrobiell effektiv mengde av tymol og eventuelt en eller flere essensielle oljer og et høyløselige alkalimetallpyrofosfat som tilveiebringer ca. 0,1% til mindre enn ca. 1,5% av $P_2O_7^{4-}$ -ion i preparatet. pH-verdien til tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen justeres til mellom 7 og 10 for å forsterke stabiliteten til preparatet.

Høyløselige alkalimetallpyrofosfater har generelt en vannløselighet på minst 200 g/kg, mer foretrukket minst 500 g/kg og mest foretrukket mer enn 1000 g/kg ved 25°C. Pyrofosfater er velkjente for fagmannen på området. Et spesielt foretrukket høyløselig alkalimetallpyrofosfat er tetrakaliumpyrofosfat med vannløselighet på 1870 g/kg ved 25°C.

Signifikant er tannpleiepreparatene i henhold til oppfinnelsen i alt vesentlig fri for anti-sten forsterkende midler. Slike anti-sten forsterkende midler inkluderer syntetiske anioniske polymere polykarboksylater (åpenbart f.eks i US patenter nr. 4.806.342, 4.869.898, 4.889.712, 4.921.693, 5.043.154, 5.017.362), polyvinylfosfat (åpenbart i US patent nr. 5.094.844) natriumbikarbonat (åpenbart i US patent nr. 5.180.526), fosfonoholdige kotelomerer av akrylsyre/maleinsyre (åpenbart i US patent nr. 5.143.719) og lignende. For formålene med oppfinnelsen inkluderer anti-sten forsterkende midler forbindelser som, når de tilveiebringes i en effektiv mengde, vil inhibere hydrolyse av pyrofosfater i munnhulen.

Essensielle oljer er flyktige aromatiske oljer som kan være syntetiske eller kan stamme fra planter ved destillasjon, ekspresjon eller ekstraksjon, og som vanligvis bærer lukten eller duften fra planten som de oppnås fra. I tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen tilveiebringes antiseptisk aktivitet av essensielle oljer. Noen av disse essensielle oljer virker også som smakssettende midler. Ved siden av tymol kan de essensielle oljer for anvendelse i oppfinnelsen

inkludere, men er ikke begrenset til, mentol, metylsalicylat (vintergrønn olje), eukalyptol, carvacrol, kamfer, anetol, carvon, eugenol, isoeugenol, linonen, osimen, d-decylalkohol, citronel, a-salpineol, metylacetat, citronellylacetat, metyleugenol, cineol, linalool, etyllinalool, safolavanillin, grønnmynteolje, peppermynteolje, sitronolje, appelsinolje, salvieolje, rosmarinolje, kanelolje, pimento-olje, laurbærolje, cederbladolje og kryddernellikolje. Essensielle oljer kan være i tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen i en mengde av fra ca. 0,01 vekt% til ca. 5,0 vekt%, fortrinnsvis i en mengde fra ca. 0,05 vekt% til ca. 4,0 vekt%; og mer foretrukket i en mengde av fra ca. 0,1 vekt% til ca. 3,0 vekt%. En spesielt foretrukket kombinasjon av essensielle oljer inkluderer tymol, mentol, eukalyptol og metylsalicylat.

Tymol, også kjent ved den kjemiske formel 5-metyl-2(1-metyletyl)fenol oppnås fra den essensielle olje av *Thymus vulgaris Labiatae* og *Monarda punctata Labiatae*. Tymol er et hvitt, krystallinsk pulver med en aromatisk lukt og smak og er løselig i organiske løsningsmidler, men bare svakt løselig i avionisert vann. Tymol inkluderes i tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen i en mengde av fra ca. 0,01 vekt% til ca. 1,5 vekt%; fortrinnsvis i en mengde av fra ca. 0,025 vekt% til ca. 1,0 vekt%; og mest foretrukket i en mengde av fra ca. 0,05 vekt% til ca. 0,8 vekt%.

Mentol blir hovedsakelig isolert fra oljen av *Mentha arvensis*. I sin kommersielle form er mentol tilgjengelig som L-mentolkrystaller oppnådd fra en prosess som innebærer avkjøling av oljen. Fraksjonert destillasjon av peppermynteolje som vanligvis inneholder fra ca. 40% til ca. 65% mentol, representerer en annen viktig kilde for mentol. Syntetiske kilder for L-mentol er også tilgjengelig. Mentol kan forekomme i tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen i en mengde av fra ca. 0,01 vekt% til ca. 3,0 vekt%; fortrinnsvis i en mengde av fra ca. 0,05 vekt% til ca. 2,5 vekt%; og mest foretrukket i en mengde av fra ca. 0,1 vekt% til ca. 2,0 vekt%.

Eukalyptol, en annen essensiell olje med antiseptiske egenskaper, fås fra eukalyptustreet. Da den har en kamferaktig lukt og kjølede smak, blir denne essensielle olje ofte kombinert med andre essensielle oljer, f.eks mentol, i konfektprodukter for å gi medisinsk effekt. Kombinasjoner av mentol og eukalyptol er i

utstrakt bruk. Spesielt foretrukne anvendelser av mentol-eukalyptol-kombinasjonen inkluderer i henhold til oppfinnelsen slike tannpleiemidler som tannpasta eller dental-gel. Eukalyptol kan være i tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen i en mengde av fra ca. 0,01 vekt% til ca. 1,5 vekt%; fortrinnsvis i en
5 mengde av fra 0,025 vekt% til ca. 1,0 vekt%; og mest foretrukket i en mengde av fra ca. 0,05 vekt% til ca. 0,8 vekt%.

Metylsalicylat er hovedingrediensen i mange essensielle oljer, som utgjør ca. 99% olje av vintergrønn (*Gaultheria procumbens*) og søt bjerk (*Betula lenta*). Metylsalicylat som har en distinkt, forfriskende aroma, anvendes svært meget i
10 munnvask, tyggegummi og andre orale og farmasøytiske preparater. Metylsalicylat kan være i tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen i en mengde av fra ca. 0,01 vekt% til ca. 3,0 vekt%; fortrinnsvis i en mengde av fra ca. 0,05 vekt% til ca. 2,5 vekt%; og mest foretrukket i en mengde av fra ca. 0,1 vekt% til ca. 2,0 vekt%.

15 Tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen kan inneholde de følgende essensielle oljer i vekt%: (a) tymol fra ca. 0,01 vekt% til ca. 1,5 vekt%; (b) mentol fra ca. 0,01 vekt% til ca. 3,0 vekt%; (c) eukalyptol fra ca. 0,01 vekt% til ca. 1,5 vekt%; og (d) metylsalicylat fra ca. 0,01 vekt% til ca. 3,0 vekt%.

I den foretrukne utførelsesform av tannpleiepreparatet i henhold til opp-
20 finnelsen kan tannpleiepreparatet inneholde de følgende essensielle oljer i vekt%: (a) tymol fra ca. 0,025 vekt% til ca. 1,0 vekt%; (b) mentol fra ca. 0,05 vekt% til ca. 2,5 vekt%; (c) eukalyptol fra ca. 0,025 vekt% til ca. 1,0 vekt%; og (d) metylsalicylat fra ca. 0,05 vekt% til ca. 2,5 vekt%.

I den mest foretrukne utførelsesform av tannpleiepreparater i henhold til
25 oppfinnelsen kan tannpleiepreparatet inneholde de følgende essensielle oljer i vekt%: (a) tymol fra ca. 0,05 vekt% til ca. 0,8 vekt%; (b) mentol fra ca. 0,1 vekt% til ca. 2,0 vekt%; (c) eukalyptol fra ca. 0,05 vekt% til ca. 0,8 vekt%; og (d) metylsalicylat fra ca. 0,1 til ca. 2,0 vekt%.

Fluoridfrigjørende forbindelser kan anvendes i forbindelse med
30 oppfinnelsen og kan være fullstendig eller svakt vannløselige og er karakterisert ved sin evne til å frigjøre fluoridioner eller fluoridholdige ioner i vann, og ved deres mangel på reaksjon med andre komponenter i preparatet. I tannpleiepreparatet i

henhold til oppfinnelsen tilveiebringes antikariesaktivitet ved fluoridfrigjørende forbindelser. Typiske fluoridfrigjørende forbindelser er uorganiske fluoridsalter, f.eks. vannløselige jordalkalimetall-, alkalimetall- og tungmetallsalter. Natrium-monofluorofosfat, natriumfluorid, stannofluorid og blandinger derav foretrekkes.

5 Mengden av fluoridfrigjørende forbindelser som er tilstede i en foretrukken utførelsesform av oppfinnelsen er avhengig av typen av fluoridfrigjørende forbindelser som anvendes, løseligheten av den fluoridfrigjørende forbindelse, samt sammensetningen av tannpleiepreparatet. Den fluoridfrigjørende forbindelse som anvendes må anvendes i en ikke-toksisk mengde. Generelt vil den fluorid-

10 frigjørende forbindelse, når den anvendes, være tilstede i en mengde i vekt av opp til ca. 1,2 vekt%, fortrinnsvis fra ca. 0,1 vekt% til ca. 1,0 vekt%; og mest foretrukket fra ca. 0,175 vekt% til ca. 0,8 vekt% av tannpleiepreparatet for å frigjøre ca. 800 til 1500 ppm F.

Den mest foretrukne fluoridfrigjørende forbindelse i tannpleiepreparatet i

15 henhold til oppfinnelsen er natriumfluorid i en konsentrasjon av fra ca. 0,1 vekt% til ca. 1,0 vekt%, mer foretrukket ca. 0,15 vekt% til ca. 0,8 vekt%, eller mest foretrukket 0,24 vekt%.

pH-verdien for den foretrukne utførelsesform i henhold til oppfinnelsen er fra 7 til 10, mer foretrukket fra 7,5 til 9. En pH-verdi innen disse områder har vist

20 seg å forsterke lagringsstabiliteten til tannpleiepreparatet.

Den foretrukne utførelsesform av oppfinnelsen kan også inneholde konvensjonelle tannpleieadditiver, inklusive, men ikke begrenset til, fuktighetsbevarende midler, bindemidler, fortykningsmidler, overflateaktive midler, konserveringsmiddel, søtningsmidler, aroma, farge og en buffer.

25 Disse additiver er tilstede i mengder som ikke interfererer med de anti-septiske og antikaries egenskapene til preparatet i henhold til oppfinnelsen.

Overflateaktive midler er organiske forbindelser som reduserer overflatespenningen mellom væsker og hjelper til med å dispergere et produkt i munnhulen. Det overflateaktive middel for bruk ved forbindelse med foreliggende

30 oppfinnelse kan være anionisk, ikke-ionisk eller amfotært. Munnhygiene- eller tannpleiepreparatene i henhold til oppfinnelsen kan inneholde overflateaktive midler i mengder opp til ca. 5,0 vekt%; fortrinnsvis fra ca. 0,1 vekt% til ca.

3,0 vekt% av tannpleiepreparatet; og mest foretrukket fra ca. 0,2 vekt% til ca. 2,5 vekt% av tannpleiepreparatet.

De mest foretrukne overflateaktive midler er anioniske. Disse anioniske overflateaktive midler inkluderer, men er ikke begrenset til, natriumlaurylsulfat, natriumlauroylsarcosinat, natriummetylcocyltaurat og dinatriumlaurylsulfosuksinat.

I den mest foretrukne utførelsesform er det overflateaktive middel det anioniske overflateaktive middel natriumlaurylsulfat.

Amfotære overflateaktive midler med kapasitet til å oppføre seg enten som en syre eller base inkluderer kvaterniserte imidazolderivater som er nyttige i forbindelse med oppfinnelsen. Foretrukne amfotære overflateaktive midler inkluderer langkjedede (alkyl)amino-alkylenalkylerte derivativer, også kjent som MIRANOL[®], produsert av Rhone-Poulanc, Cranberry, New Jersey.

Søtningsmidler som er velkjente på fagområdet, inklusive naturlige og kunstige søtningsmidler, kan anvendes. Søtningsmiddelet kan velges fra et bredt område av materialer, inklusive naturlig forekommende vannløselige søtningsmidler, kunstige vannløselige søtningsmidler og modifiserte vannløselige søtningsmidler som stammer fra naturlig forekommende vannløselige søtningsmidler.

Kunstige vannløselige søtningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, løselige sakkarinsalter, f.eks natrium- eller kalsiumsakkarinsalter, cyclamatsalter, natrium-, ammonium- eller kalsiumsaltet av 3,4-dihydro-6-metyl-1,2,3-oksatiazin-4-on-2,2-dioksid, kaliumsaltet av 3,4-dihydro-6-metyl-1,2,3-oksatiazin-4-on-2,2-dioksid (acesulfam-K), den frie syreform av sakkarin, og lignende; dipeptidbaserte søtningsmidler, så som L-asparinsyre avledede søtningsmidler, f.eks L-aspartyl-L-fenylalaninmetylester (aspartam) og materialer beskrevet i US patent nr.

3.492.131, L- α -aspartyl-N-(2,2,4,4-tetrametyl-3-tetanyl)-3-alaninamidhydrat (alitam), metylestere av L-aspartyl-L-fenyglycerol og L-aspartyl-L-2,5-dihydro-fenyglysin, L-aspartyl-2,5-dihydro-L-fenylalanin; L-aspartyl-L-(1-cykloheksen-alanin og lignende. Naturlige forekommende vannløselige søtningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, sukkeralkoholer, inklusive sorbitol som 70% sorbitol-løsning, mannitol, xylitol, maltitol, hydrogenerte stivelsehydrolysater og blandinger derav.

Vannløselige søtningsmidler som stammer fra naturlig forekommende vannløselige søtningsmidler som stammer fra naturlige forekommende vannløselige søtningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, klorerte derivater av sukrose, f.eks kjent under produktbetegnelse Sucralose; og
5 proteinbasert søtningsmidler, f.eks *taumaococcus danielli* (Thaumatococcus daniellii) (Thaumatococcus daniellii) (Thaumatococcus daniellii).

Sorbitol-løsning tilfører søthet og fylde til preparatet og gir en ønskelig munnfølelse. Sorbitol-løsning forsterker også aromaen, forhindrer harsk smak og tilveiebringer en frisk og «levende» munnsensasjon. Den forhindrer også kakedannelse av tannpleiemiddelet.

10 Generelt benyttes en effektive mengde av søtningsmiddel for å tilveiebringe det nivå av søthet som ønskes i enhver spesiell utførelsesform av tannpleiepreparatene i henhold til oppfinnelsen. Denne mengde vil variere med det søtningsmiddel som velges og det endelige munnhygieneprodukt. Mengden av søtningsmiddel som normalt er tilstede er fra ca. 0,0025 vekt% til ca. 60 vekt% av
15 tannpleiepreparatet. Det eksakte området av mengder for hver type søtningsmiddel i et tannpleiemiddel er velkjent på fagområdet og er ikke gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

Smaksstoffene som kan anvendes i forbindelse med oppfinnelsen inkluderer naturlige og kunstige smaksstoffer som er kjent på tannpleieområdet.
20 Egnede aromaer inkluderer, men er ikke begrenset til, mynster, f.eks peppermynster, sitrusaroma, f.eks appelsin og sitron, kunstig vanilje, kanel, div fruktaromaer og lignende. Anetol (eller aniskamfer, p-propenylanisol) er en aromakonstituent i anis og fennikelolje som er i utstrakt bruk som aromamiddel og antiseptikum, og som har vist seg nyttig for maskering av den skarpe smaken av tymol.

25 Mengden av smaksstoff er normalt et spørsmål om preferanse for slike faktorer som typen av endelig tannpleiepreparat, den individuelle aroma som anvendes, samt styrken av aroma som ønskes. Smaksstoffene blir fortrinnsvis benyttet i mengder som kan variere i totale mengder fra ca. 0,01 vekt% til ca. 6 vekt% av tannpleiepreparatet.

30 Farvemidler for bruk i forbindelse med oppfinnelsen anvendes i mengder som er effektive til å produsere tannpleiemiddel med den ønskede farge. Disse farvemidler kan inkorporeres i mengder på opp til ca. 3 vekt% av tannpleie-

preparatet i henhold til oppfinnelsen. Farvemidlene kan også inkludere naturlige matvarefarver og farvestoffer som er egnet for matvarer, droger og for kosmetiske formål. Disse farvemidler er kjent som FD & C-farvestoffer og -laker. Materialene som er akseptable for de ovennevnte anvendelser er fortrinnsvis vannløselige.

5 Illustrerende ikke-begrensende eksempler inkluderer indigofarvestoffet kjent som FD & C Blue No. 1, samt D & C Yellow No. 10. En full gjengivelse av alle FD & C farvemidler og deres tilsvarende kjemiske strukturer kan finnes i Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3. utgave, i vol. 5, sidene 857-884. Et foretrukket opakgjørende middel, titandioksyd, kan inkorporeres i mengder på
10 opptil ca. 3,0 vekt%, fortrinnsvis mindre enn ca. 2,0 vekt% av hele blandingen, og mest foretrukket mindre enn ca. 1,0 vekt%.

Egnede fuktighetsbevarende midler i forbindelse med oppfinnelsen inkluderer sorbitol, som 70% sorbitol-løsning, glyserol, propylenglykol, polyetylen-glykol, blandinger derav og lignende. Fuktighetsbevarende midler kan være
15 tilstede i mengder av fra ca. 1,0 til ca. 75,0 vekt% av tannpleiepreparatet.

Passende slipesubstanser for anvendelse i forbindelse med oppfinnelsen inkluderer hydratisert silisiumdioksyd, kalsiumkarbonat, kalsiumpyrfosfat, dikalsiumfosfatdihydrat eller alkalimetallmetafosfater. Silisiumdioksydslipemidler i tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen kan bl.a inkludere ZEODENT®
20 (113), produsert av J.M. Huber Corp., og SYLOID® eller SYLODENT®, produsert av W.R. Grace Co. Disse poleringsmidler kan anvendes i mengder opp til ca. 75,0 vekt% av hele blandingen, fortrinnsvis i mengder på fra ca. 5,0 vekt% til ca. 50 vekt% av blandingen, og mest foretrukket fra 5,0 vekt% til ca. 40,0 vekt% av blandingen.

25 I den foretrukne utførelsesform av oppfinnelsen inkluderer tannpleiepreparatet en oral vehikkel og er i form av tannpasta eller en dental gel.

Tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen kan også inkludere binde-midler eller geleringsmidler slik at produktene får sin karakteristiske konsistens. Geleringsmiddelet som f.eks hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose,
30 metylcellulose, xantangummi, gelerende silisiumdioksyder og lignende kan anvendes enkeltvis eller i kombinasjon. Det foretrukne geleringssystem er en blanding av karboksymetylcellulose, xantangummi og gelerende silisiumdioksyd.

Geleringsmidler kan anvendes i mengder på fra ca. 0,1 vekt% til ca. 30 vekt%, fortrinnsvis fra ca. 0,2 vekt% til ca. 15,0 vekt% av tannpleiepreparatet, og mest foretrukket fra ca. 0,4 vekt% til ca. 10 vekt% av blandingen.

Tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen kan også inneholde et
5 desensibiliteringsmiddel, f.eks strontiumklorid, kaliumnitrat eller natriumsitrat, som kan anvendes i en mengde av fra ca. 0,5 vekt% til 10 vekt%.

Egnede konserveringsmidler i forbindelse med oppfinnelsen inkluderer natriumbenzoat, butylert hydroksyanisol (BHA), butylert hydroksytoluen (BHT), natriumaskorbat, metylparaben, propylparaben, tokoferoler og blandinger derav.
10 Konserveringsmidler er, når de anvendes, generelt tilstede i mengder av opp til ca. 1,0 vekt%, fortrinnsvis fra ca. 0,01 vekt% til ca. 0,5 vekt%, av dentalgelpreparatet.

Tannpleiepreparatene i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles ved å blande de ønskede ingredienser ved anvendelse av fremgangsmåter som er velkjente for
15 fagmannen på området. For en pasta blandes generelt pyrofosfatet og eventuell fluoridfrigjørende forbindelse, samt søtningsmiddel med vann, fulgt av tilsetning av eventuelle slipemidler og fortykningsmidler for å danne en pasta. De essensielle oljer og smaksstoffer blandes fortrinnsvis og tilsettes deretter til pastaen. Fremstillingen av en dentalgel hvor det anvendes ingredienser som angitt i forbindelse
20 med foreliggende oppfinnelse, blir også lett utført av fagmannen på området.

Det beskrives en fremgangsmåte for inhibering av dannelse av sten på tennenes overflate. Fremgangsmåten omfatter det trinn å påføre anti-sten tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen på tennene. Typisk anvendes en børste for påføring av preparatet. Fortrinnsvis praktiseres metoden daglig, mer
25 foretrukket to ganger pr dag, for å inhibere dannelse av sten over et tidsrom. Signifikant anvendes lave nivåer av høyløselig alkalimetallpyrofosfat, f.eks tetra-kaliumpyrofosfat. Således reduseres den bitre smak som er assosiert med tetra-kaliumpyrofosfat eller den unngås, og samsvaret med en daglig børsterutine blir høynet.

30 Oppfinnelsen blir videre illustrert ved de følgende eksempler. Alle deler og prosenter i eksemplene og gjennom beskrivelsen og kravene er i vekt sluttblanding (vekt%) med mindre annet er spesifisert.

Eksempel 1

	Komponent	vekt%
5	Tymol	0,40
	Metylsalicylat	0,17
	Mentol	0,10
	Eukalyptol	0,08
	Tetrakaliumpyrofosfat	2,47*
10	Natriumfluorid USP	0,24
	Natriumsakkarin	1,20
	Polyetylenglykol 1450 NF	3,0
	Sorbitol-løsning (70%)	45,0
	Gelerende silisiumdioksyd	8,50
15	Slipende silisiumdioksyd	8,0
	TiO ₂	0,35
	Karboksymetylcellulose	0,90
	Glyserol USP	6,0
	Peppermyntolje	0,30
20	Aroma 0,46	
	Natriumlaurylsulfat	1,5
	Avionisert vann	21,33
	* ~1,3% P ₂ O ₇ ⁴⁻ ion.	

25 Flere tannpleiepreparater ble laget på en måte lik den i eksempel 1, med unntagelse av at mengden av P₂O₇⁴⁻-ion ble variert i et antall kommersielt tilgjengelige blandinger. Disse blandinger ble testet mot en regulær tannpasta (som ikke inneholder noen pyrofosfater) og en tartarkontrolltannpasta (som inneholder en blanding av tetranatriumpyrofosfat, tetrakaliumpyrofosfat og dinatrium-

30 pyrofosfat) i rottestudier.

Rottestudiene ble utført ved påføring av hvert preparat på tennene av individuelle rotter med en bomullssvaber hver morgen og ettermiddag i 5 dager i uken i en tre ukers periode. Stendannelsen ble gitt karakter i henhold til metoden til Francis og Briner, Journal of Dental Research, vol. 48, 1185-1195 (1969). Resultatene er angitt i tabell 1.

Tabell I

Preparat	pH	% $P_2O_7^{4-}$	Middel-sten-karakter	%Reduksjon kontra kontrollprøve
A	7,7	3,3%	34,13	48,3%
B	7,7	1,3%	44,57	32,5 %
C	7,7	0,0%	66,03	-
Tartar kontroll-tannpasta	7,6	5,0%	47,57	28,0%
D	7,7	3,3	45,00	35,3%
E	7,7	1,3%	49,22	29,2%
Regulær tannpasta	6,9	0%	69,57	-
Tartar kontroll-tannpasta	7,6	5,0%	38,03	45,3%

Resultatene fra rottestenstudiene indikerer at blandingen i henhold til oppfinnelsen, dvs preparatene B og E, var effektive med hensyn til å redusere stendannelse selv når bare 1,3% $P_2O_7^{4-}$ -ioner er tilstede.

Eksempel 2 og sammenligningseksempel 1

Det ble laget to tannpleiepreparater som inneholdt følgende komponenter:

5

		vekt%	
	Komponenter	Eks. 2	Sammenligningseks. 1
	Tymol	0,30	0,30
	Metylsalicylat	0,05	0,05
10	Mentol	0,16	0,16
	Eukalyptol	0,09	0,09
	Tetrakaliumpyrofosfat	2,47*	6,40**
	Natriumfluorid USP	0,24	0,24
	Natriumsakkarin	0,60	0,60
15	Polyetylenglykol 1450 NF	3,0	3,0
	Sorbitol-løsning (70%)	45,0	40,00
	Gelerende silisiumdioksyd	8,50	8,00
	Slipende silisiumdioksyd	8,0	8,00
	TiO ₂	0,35	0,35
20	Karboksymetylcellulose	0,90	0,90
	Glyserol USP	6,0	6,00
	Peppermyntolje	0,26	0,26
	Grønnmynteolje	0,09	0,09
	Aroma 0,50	0,50	
25	Natriumlaurylsulfat	1,50	1,50
	Fosforsyre	–	0,73
	Avionisert vann	21,98	22,83
	* 1,3% P ₂ O ₇ ⁴⁻		
	* 3,3% P ₂ O ₇ ⁴⁻		

30

Tannpleiepreparatet i henhold til eksempel 2 og sammenligningseksempel 1 ble testet med hensyn på steninhibering i en klinisk studie sammen med den

tidligere beskrevne regulære tannpasta og tartarkontrolltannpasta. Studien ble oppdelt i to fjorten dagers faser med en syv dagers utvaskingsperiode mellom hver fase. En dental profylakse av tenner #21-28 ble utført før hver fase ble foretatt. På dag 14 ble facialis- og lingualoverflatene av tennene 22-27 vurdert med hensyn på sten-akkumulering ved anvendelse av metoden i henhold til Francis og Briner. Under fase 1 leverte alle personer et konvensjonelt silisiumdioksydbasert NaF-tannpleiemiddel (kontroll) til de lavere fortenner via en tilpasset munnbeskyttelse, dvs en tannskjerm, og børstet bare tennene som forble eksponert to ganger om dagen. I annen fase ble personene delt opp i fire behandlingsgrupper på basis av karakterene fra fase 1 V-M. Personene leverte da preparatene som anvendte tannskjermen på den måte som er beskrevet ovenfor, idet en gruppe fortsatte å benytte kontrollprøven. Resultatene av de kliniske tester er angitt i tabell II.

Tabell II

	Preparat	pH	% P₂O₇⁴⁻	Middel-sten-karakter	%Reduksjon kontra kontrollprøve
20	Eks. 2	8,1	1,3%	15,47	25,4%
	Sammenlign.-				
	eks. 1	7,7	3,3%	16,85	18,8%
	Regulær				
	tannpasta	6,9	0,0%	20,75	—
25	Tartar kontroll-				
	tannpasta	7,6	5,0%	16,19	21,9%

De kliniske resultater indikerer at tannpleiepreparatet i henhold til oppfinnelsen gir utmerket steninhibering selv med bare 1,3% pyrofosfat-ion som stammer fra det høyløselige tetrakaliumpyrofosfat.

Patentkrav

1. Anti-sten tannpleiepreparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter:
 - 5 (a) et antimikrobielt middel valgt fra gruppen som består av tymol, eukalyptol, metylsalicylat og mentol,
 - (b) et pyrofosfation i en anti-sten effektiv mengde fra 0,1% til mindre enn 1,5 vekt% av preparatet,
 - (c) én eller flere fluorfrigjørende forbindelser,
 - 10 (d) et tannslipemiddel, og
 - (e) en oralt akseptabel vehikkel,hvor preparatet er fri for et anti-sten forsterkende middel, og har en pH på 7,0 til 10, og pyrofosfationet er avledet fra et alkalimetallpyrofosfatsalt som har en vannløselighet større enn 200 g/kg ved 25°C.
- 15 2. Tannpleiepreparat som angitt i krav 1, hvor det antimikrobielle middel er tilstede i en mengde fra 0,01% til ca. 5,0 vekt% av preparatet.
3. Tannpleiepreparat som angitt i krav 1, hvor det høyløselige alkalimetallpyrofosfatsalt har en vannløselighet større enn 500 g/kg ved 25°C.
- 20 4. Tannpleiepreparat som angitt i krav 3, hvor det høyløselige alkalimetallpyrofosfatsalt er tetrakaliumpyrofosfat.
- 25 5. Tannpleiepreparat som angitt i krav 4, hvor 1,3 vekt% av pyrofosfationet er tilstede i preparatet.
6. Tannpleiepreparat som angitt i krav 5, hvor preparatet omfatter:
 - tymol i en mengde fra 0,01% til 1,5 vekt% av preparatet;
 - 30 mentol i en mengde fra 0,01% til 3,0 vekt% av preparatet;
 - eukalyptol i en mengde fra 0,01% til 1,5 vekt% av preparatet; og
 - metylsalicylat i en mengde fra 0,01% til 3,0 vekt% av preparatet.

7. Tannpleiepreparat som angitt i krav 1, hvor den fluoridfrigjørende forbindelse er valgt fra gruppen som består av monofluorfosfat, alkalimetallfluorid, stannofluorid, aluminiummonofluorfosfat, aluminiumdifluorfosfat og blandinger derav.

5

8. Tannpleiepreparat som angitt i kravene 1 til 7, hvor den fluoridfrigjørende forbindelse er tilstede i en mengde av vekt opp til 1,2 vekt% av preparatet.

9. Anti-sten tannpleiepreparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter:

- 10 (a) en antimikrobielt effektiv mengde av en blanding av essensielle oljer som omfatter: tymol i en mengde fra 0,01% til 1,5 vekt% av preparatet; mentol i en mengde fra 0,01% til 3,0 vekt% av preparatet; eukalyptol i en mengde fra 0,01% til 1,5 vekt% av preparatet; og metylsalicylat i en mengde fra 0,01% til 3,0 vekt% av preparatet,
- 15 (b) en anti-sten effektiv mengde av et pyrofosfation som omfatter 1,3% (vekt/vekt) av preparatet, og som stammer fra tetrakaliumpyrofosfat,
- (c) en fluoridkilde,
- (d) et tannslipemiddel, og
- (e) en oralt akseptabel vehikkel,
- 20 forutsatt at preparatet er fritt for anti-sten forsterkende middel i en effektiv mengde for å inhibere hydrolyse av tetrakaliumpyrofosfat i munnhulen og preparatet har en pH på fra 7,5 til 10.

10. Tannpleiepreparat som angitt i kravene 1 til 9, hvor preparatet har en pH-verdi i området fra 7,5 til 9.

25

11. Anti-sten tannpleiepreparat som angitt i krav 9, hvor fluoridkilden er valgt fra gruppen bestående av monofluorfosfat, alkalimetallfluorid, stannofluorid, aluminium-monofluorfosfat, aluminiumdifluorfosfat og blandinger derav.

30

12. Anti-sten tannpleiepreparat som angitt i krav 11, hvor fluorkilden er tilstede i en mengde av vekt opp til 1,2 vekt% av preparatet.

13. Anti-sten tannpleiepreparat som angitt i krav 9, hvor tymol er i en mengde fra 0,025% til 1,0 vekt% av preparatet; mentol er i en mengde fra 0,05% til 2,5 vekt% av preparatet; eukalyptol er i en mengde fra 0,025% til 1,0 vekt% av preparatet; og metylsalicylat er i en mengde fra 0,05% til 2,5 vekt% av preparatet

14. Anti-sten tannpleiepreparat som angitt i krav 13, hvor tymol er i en mengde fra 0,05% til 0,8 vekt% av preparatet; mentol er i en mengde fra 0,1% til 2,0 vekt% av preparatet; eukalyptol er i en mengde fra 0,05% til 0,8 vekt% av preparatet; og metylsalicylat er i en mengde fra 0,1% til 2,0 vekt% av preparatet

15. Anvendelse av:

- (a) et antimikrobielt middel valgt fra gruppen som består av tymol, eukalyptol, metylsalicylat og mentol,
- (b) et pyrofosfation i en anti-sten effektiv mengde fra 0,1% til mindre enn 1,5 vekt% av preparatet,
- (c) et tannslipemiddel,
- (d) en oralt akseptabel vehikkel, og
- (e) én eller flere fluorfrigjørende forbindelser for fremstilling av et tannpleiemiddel som inhiberer dannelsen av tannsten på tannoverflaten, forutsatt at preparatet er fritt for anti-sten forsterkende middel, har en pH på 7,0 til 10,0 og pyrofosfationet stammer fra et alkalimetallpyrofosfatsalt som har en vannløselighet større enn 200 g/kg ved 25°C.

16. Anvendelse som angitt i krav 15, hvor det høyløselige alkalimetallpyrofosfatsalt er tetrakaliumpyrofosfat.

17. Anvendelse som angitt i krav 15, hvor det antimikrobielle middel er tilstede i en mengde fra 0,01% til ca. 5,0 vekt%.

18. Anvendelse som angitt i krav 15, hvor det høyløselige alkalimetallpyrofosfatsalt har en vannløselighet større enn 500 g/kg ved 25°C.

19. Anvendelse som angitt i krav 15, hvor 1,3 vekt% av pyrofosfationet er tilstede i preparatet.
- 5 20. Anvendelse som angitt i krav 15, hvor fluoridfrigjørende forbindelse er valgt fra gruppen bestående av monofluorfosfat, alkalimetallfluorid, stannofluorid, aluminium-monofluorfosfat, aluminiumdifluorfosfat og blandinger derav.
- 10 21. Anvendelse som angitt i krav 19, hvor den fluoridfrigjørende forbindelse er tilstede i en mengde av vekt opp til 1,2 vekt% av preparatet.