

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 782881 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **782881**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
A61K 7/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.09.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.09.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.03.1979**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

21.09.1977 DE 2742411

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • BEIERSDORF AG, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • HOPPE UDO, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • CURTS JULIUS, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • SAUERMAN GERHARD, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

4 • GLANTZ PER-OLOF, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

5 • KRASSE BO, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

6 • LARSSON KAORE, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

7 • NOREN BOERJE, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

8 • ODHAM GOERAN, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

9 • OLSSON JAN, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tand- och munvårdsämnen

Beiersdorf Aktiengesellschaft, Unnastrasse 42, Hamburg 20,
Länsi-Saksa.

Hampaan- ja suunhoitoaineita - Tand- och munvårdsämnen

Keksintö koskee hampaanhoitoaineita, kuten hammastahnoja, hammasjauheita, hammastabletteja, hampaanpuhdistusgeelejä tms. sekä suunhoitoaineita, kuten suuvesiä, suusuihkeita, imeskelytabletteja ja purukumeja, jotka niissä olevasta vaikuttavasta aineesta johtuen paikallisesti suussa käytettyinä estävät hammasplakin ja hammaskiven muodostusta.

On jo kauan ollut tunnettua, että bakteerien adsorptio hammaskiilteeseen tai hammasluuhun aiheuttaa hampaiden pinnalle muodostuvan kerrostuman, ns. plakin, joka taas puolestaan aiheuttaa hammasmätää, reikiä ja paradoosia. Mühlemann'in et al. suorittamissa systemaattisissa tutkimuksissa on ilmennyt, että useampiainvoisilla positiivisilla, varsinkin hydrofobisilla kationeilla, kuten esim. alkyyliammoniumfluorideilla, on hammasmätää ehkäisevä vaikutus, joka johtuu vähemmän fluoridianionista kuin yhdisteen kationista.

Kvaternäärisillä, pitkäketjuisilla tämäntyyppisillä yhdisteillä, kuten natriumpalmitoyyli-L-lysiini-L-lysiinietyyliesteri-dihydrokloridilla ja natriumpalmitoyyli-L-lysiini-L-lysiiniamidi-dihydrokloridilla on huomattavaa mikrobienvastaista tehoa (vrt. esim. DE-patenttijulkaisu 1 154 236). Ne voivat siten säännöllisesti käytettyinä vaikuttaa suun mikrobiflooraan ja muuttaa sitä ei-toivotulla tavalla. Lisäksi pitkäketjuisten kvaternääristen yhdisteiden myrkyllisyys on huomattava, mikä on huomioon otettava seikka.

Keksinnön tarkoituksena oli senvuoksi voittaa näiden tunnettujen plakinmuodostusta ehkäisevien yhdisteiden negatiiviset ominaisuudet, ja löytää ja kehittää myrkyttömiä yhdisteitä, joilla hyvän plakin muodostusta ehkäisevän vaikutuksen ohella samalla on mahdollisimman vähäinen mikrobienvastainen vaikutus ja jotka sopivat aineosiksi hampaan- ja suunhoitoaineisiin.

Nyt on keksitty, että tietyn diaminomonokarboksyylihapon, nimittäin lysiinin (ω -diamino-n-kapronihappo) estereillä suoraketjuisten tai haarautuneiden, tyydyttyneiden tai tyydyttymättömien, yksiarvoisten alifaattisten alkoholien kanssa, joissa on 4-20, edullisesti 14-18 hiiliatomia, sekä niiden mono- ja di-suoloilla epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa on erittäin hyvä ⁶bakteeriadheesiota estävä vaikutus samalla kun niiden bakteriostaattinen vaikutus ja myrkyllisyys on vähäinen, mitkä seikat tekevät ne erityisen mielenkiintoisiksi mahdollisina hampaan- ja suunhoidossa käytettävien valmisteiden lisäaineina.

Tämänkaltaisen aineen käyttö suussa vaikuttaa suun bakteeriflooraan vähentäen sellaisten pesäkkeitä muodostavien yksiköiden määrää hampaan pinnalla, joilla on taipumusta kerrostumien ja hammaskiven muodostamiseen. Kerrostumien ja hammaskiven muodostamisen ehkäisyä pidetään tunnetusti nykyisin tärkeimpänä keinona hammasmäädän ja paradentoosin ehkäisyssä.

Keksinnön kohteena on siten hampaan- ja/tai suunhoitoaine.

Alkoholikomponentteina keksinnön mukaisesti käytettävissä lysiiniestereissä tulevat kysymykseen esimerkiksi seuraavat suoraketjuiset tai haarautuneet, tyydyttyneet tai tyydyttymättömät, yksiarvoiset alifaattiset alkoholit: n-butyylialkoholi, isobutyylialkoholi, 2-etyyliheksyylialkoholi, dekyylialkoholi, aralkyylialkoholi, oleyylialkoholi ja varsinkin myristyylialkoholi, palmityylialkoholi, setyylialkoholi ja stearyylialkoholi.

Parempien säilyvyys- ja liukoisuusominaisuuksiensa vuoksi keksinnön mukaisissa hampaan- ja suunhoitoaineissa käytetään lysii- niesterien sijasta edullisesti näiden estereiden mono- ja disuo- loja epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa, varsinkin hydroklorideja, hydrofluorideja, glukonaatteja, monoasetaattia sekä fosfaatteja ja sulfaatteja. Erittäin hyvien bakteeriadhees- sion vastaisten ominaisuuksiensa ja vähäisen bakteriostaattisen vaikutuksensa vuoksi erittäin edullinen on lysiinipalmityyliesterin dihydrokloridi.

Keksinnön mukaisesti käytettävien lysiiiniesterien ja niiden suolojen valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla; tätä val- mistusta valaistaan seuraavassa esimerkissä käyttäen lysiinidekyy- liesteridihydroklorididin valmistusta:

100 ml:aan kloorivedyn metanoliliuosta (1,25-m) lisättiin 1,0 g L-lysiinimonohydrokloridia, ja seosta kuumennettiin 80°C:ssa tunnin ajan. Useampituntisen seisotuksen jälkeen huoneen lämpö- tilassa liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Lysiinimetyyliesteri- dihydrokloridia saatiin 1,5 g. Tähän määrään dihydrokloridia li- sätettiin 50 ml dekyylialkoholia (n-dekanolia), ja seosta kuumennet- tiin 3 tuntia 105°C:ssa samalla johtaen sen lävitse kuivaa kloori- vetykaasua. Reaktioseos jäähdytettiin ja jätettiin huoneen lämpö- tilaan useaksi tunniksi. Muodostuneet kiteet suodatettiin ja pes- tiin suotimella pienellä määrällä kuivaa eetteriä. Lysinidekyy- liesteridihydroklorididin saanto oli 1,1 g (43,7 % teoreettisesta). Massaspektri ja C-, H- ja N-analyysi osoittivat, että saadulla yhdisteellä oli odotettu rakenne ja että se oli puhdasta.

Bakteeriadheesio- väheneminen (bakteeriadheesiota ehkäisevä vaikutus) kokeiltiin analogisesti J. Olsson'in ja B. Krasse'n (Scand. J. Dent. Res. 84 (1976), s. 20-28) kuvaaman menetelmän kanssa seuraavasti:

Kokeiltavat aineet liuotettiin keittosuolapitoiseen kalium- fosfaattipuskuriliuokseen (K_2HPO_4/KH_2PO_4 : 0,05 moolia; NaCl: 0,154 moolia), jonka pH oli 7,3 (PBS = phosphate buffered saline), tai etanoliin. Tähän liuokseen kastettiin 15 minuutiksi valaan ham- masluupalasia, joiden pituus oli 8 mm ja paksuus 1,5 mm. Kontrolli- näytteet upotettiin yhtä pitkäksi ajaksi vaikuttavaa ainetta sisäl- tämättömään PBS:ään tai etanoliin. Inkubaatioväliaine valmistettiin seuraavasti:

a) 2-%:inen vaikuttavan aineen liuos PBS:ssä; jos liukoisuus oli alle 2 %, niin kyllästetty liuos,

b) parafiinistimuloitu sylki laimennettuna liuoksella a) tilavuussuhteessa 1:1.

Käsiteltyt valaan hammasluunpalaset pantiin 40 minuutiksi tähän väliaineeseen, jonka lämpötila oli 37°C. Sitten kutakin kappaletta ravistettiin peräkkäin 3:ssa muoviputkessa 1 ml:ssa ravintoliuosta, ja kappaleiden sama puoli painettiin sitten MS-agariin (mitis salivarius agar). 0,1 ml:n annos viimeisestä putkesta, kaikkien kolmen putken yhdistetystä sisällöstä ja inkubaatioväliaineesta laimennettiin samalla tavalla PBS:llä ja levitettiin tasaisesti MS-agarille ja inkuboitiin 48 tuntia.

Suhteellinen bakteeriadsorptioaste määritettiin niiden pesäkkeitä muodostavien mikro-organismien luvusta, jotka voitiin poistaa koekappaleista ottaen huomioon plasebo-kappaleista poistetut yksiköt.

Tulokset nähdään seuraavassa taulukossa:

Valaan hammasluukappaleita käsiteltiin	Pesäkkeitä muodostavien yksiköiden suhteellinen lukumäärä	
	Yhdistetty pesuliuos (1-3)	Viimeinen pesuliuos (3)
Plasebolla	100	100
1-%:isella lyysiini-n-butyylisteridihydrokloridilla	47	70
1-%:isella lysiinidekyyliesteridihydrokloridilla	29	54
1-%:isella lysiinipalmityyliesteri-dihydrokloridilla	20	20
1-%:isella lyysiini-n-butyylisterillä	59	40

Taulukossa esitetyistä arvoista (viimeinen pesuliuos) voidaan nähdä, että käytettäessä lyysiini-n-butyylisteridihydrokloridin pesäkkeitä muodostavien bakteerien yksikkölukumäärä on vähentynyt 30 %, käytettäessä lysiinidekyyliesteridihydrokloridia 46 % ja käytettäessä lysiinipalmitiiniesteridihydrokloridi 80 % (arvot ovat 5 mittauksen keskiarvoja), mikä viittaa pesäkkeitä muodostavien bakteeriyksiköiden vähenevän sitä enemmän mitä enemmän lysiiniesterin hydrofobisessa osassa on hiiliatomeja. Lisämittaukset osoittivat, että saatiin identtisiä arvoja, kun käytettiin vastaavan lysiiniesterin dihydrokloridin sijasta kulloinkin dihydrofluoridia.

Antimikrobisen vaikutuksen määrittäminen suoritettiin Ericsson'in ja Sherris'in (Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B, Suppl. 217) menetelmällä. Veriagarlevyille ympättiin 30 minuuttia aikaisemmin mikro-organismia *Streptococcus mutans* Ing Britt, *Streptococcus sanguis*, kanta 804 tai *Streptococcus salivarius*, kanta ATCC 8618. Pyöreät suodatinpaperit kastettiin 10 ml:lla 0,2-%:ista kloori-heksidiini- tai 1-%:ista koeliuosta ja kuivattiin. Sitten veriagar-levylle pantiin klooriheksidiiniliuoksella kastettu paperi ja koeaineella käsitelty paperi, ja levyä inkuboitiin 18 tuntia 37°C:ssa. Antimikrobinen vaikutus arvioitiin mittaamalla muodostuneen inhibi-
bitiovyöhykkeen läpimitta.

Tällä tavoin suoritetusta kokeesta saatiin tulokseksi, että lysiiniestereillä, joiden ketjun pituus oli C_4-C_{10} , ei ollut lainkaan antibakteerista vaikutusta ja C_{16} -esterillä oli vähäistä bakteriostaattista vaikutusta.

Näiden tulosten yhteenveto osoittaa, että keksinnön mukaisissa hampaan- ja/tai suunhoitoaineissa käytetyillä lysiiniestereillä on erittäin hyvä bakteriadheesiota estävä vaikutus sekä samalla vain vähäinen bakteriostaattinen vaikutus. Niiden myrkyllisyys on verrattuna kvaternääristen amiinien myrkyllisyyteen siksi vähäinen, ettei sitä tarvitse ottaa huomioon.

Keksinnön mukaiset hampaan- ja/tai suunhoitoaineet voivat sisältää vaikuttavaa ainetta määrän, joka riippuu valitun lysiiniesteriyhdisteen liukoisuudesta ja annostuksesta, joka lysiiniesteri voi olla valmisteessa liuotettuna, osittain liuotettuna tai suspensiona. Lysiiniesterit ja niiden suolat voivat olla hampaan- ja suunhoitoaineissa myös mikrokapseleina, jotka käytettäessä, esimerkiksi hampaita harjattaessa harjan aiheuttaman paineen vaikutuksesta hajoavat ja vapauttavat vaikuttavan aineen. Kapselien, joiden valmistus tapahtuu tunnetulla tavalla yhteiskerrostamalla, seinämämateriaali koostuu valmisteen laadusta riippuen sopivasta hydrofobisesta tai hydrofiilisestä polymeerimateriaalista.

Keksinnön mukaiset valmisteet voivat olla esimerkiksi hammastahnoina, jotka valmistetaan tavallisella tavalla ja jotka sisältävät tavallisia puhdistus-, kiilloitus-, side-, paksunnos- ja kosteusaineita.

Sopivia kiilloitusaineita ovat esimerkiksi aluminiumoksi-

hydraatti, kalsiumkarbonaatti, kalsiumpyrofosfaatti ja trikalsiumfosfaatti. Side- ja paksunnosaineena tai geelinmuodostusaineena käytetään tarkoituksenmukaisesti traganttia, joka voi toimia muiden tunnettujen turpoavien kasviperäisten tai synteettisten aineiden ohella myös perusaineena valmistettaessa hampaanhoitoainetta läpikuultavana tai läpinäkyvänä geelinä. Sopivia kosteutusaineita ovat esimerkiksi glyseroli, mannitoli ja sorbitoli, sekä alemmat alifaattiset diolit. Lisäksi tällaiset valmisteet sisältävät yleensä pinta-aktiivisia aineita, esimerkiksi polyoksietyleenisorbitaanimono-oleaattia tai muita ionoitumattomia pinta-aktiivisia yhdisteitä, säilöntäaineita, kuten esim. p-hydroksibentsoehappoestereitä, makeutusaineita, kuten sakkariinia, Na-sakkariinia ja sykramaattia, ja aromiaineita, kuten esim. piparminttu-, spearmint- tai anisöljyä.

Keksinnön mukainen hampaanhoitoaine voi hammastahnan lisäksi olla hammasjauheena tai hammastablettina. Hammasjauheet ovat vaikuttavan aineen ja hienojakoisten puhdistus- ja kiilloitusaineiden seoksia, joissa on lisänä makua parantavia aineita ja aromiaineita ja mahdollisesti pinta-aktiivisia aineita. Tabletteina olevat valmisteet (hammastabletit) sisältävät vaikuttavaa ainetta sopivassa kantaja-aineessa, joka jauhemaisten sideaineiden avulla puristetaan paineella tableteiksi.

Keksinnön mukaiset hampaanhoitoaineet voivat lisäksi sisältää pieniä määriä fluoriyhdisteitä, kuten esim. natriumfluoridia, kaliumfluoridia tai ammoniumfluoridia.

Keksinnön mukaiset suunhoitoaineet voivat olla suuvesinä, suusuihkeina, imeskelytabletteina tai purukumeina. Suuvedet ja suusuihkeet ovat yleensä aromiaineita sisältäviä vaikuttavan aineen vesi-alkoholiliuoksia, joissa voi olla lisäksi pinta-aktiivista ainetta ja ponneainetta sopivina suhteina ja jotka on pakattu sopiviin astioihin. Purukumit valmistetaan sekoittamalla kuumennettuun purukumiperusmassaan (edullisesti Chicle-kumi) vesipitoista sokerisiirappia, tavallisesti maissisiirappia tai glukoosia, vaikuttavaa ainetta, kuivaa sokeria (ruokosokeri tai dekstroosi) ja aromiaineita, sekoittamisen jälkeen valssaamalla massa ja muodostamalla se levyiksi tai liuskoiksi.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1: Hammastahna

	Paino-%
Lysiinipalmityyliesteridihydrokloridi	1,0
Aluminiumoksihydraatti	55,0
Glyseroli	20,0
Tragantti	1,0
Polyoksietyleenisorbitaanimononoleaatti (Tween 80 R)	1,0
Na-sakkariini	0,2
Aromi (piparminttuöljy)	1,0
Vesi	20,8

Esimerkki 2: Suuvesi

	Paino-%
Lysiinipalmityyliesteridihydrokloridi	1,0
Sorbitoli, 70 %	5,0
Hydratun risiiniöljyn (1 moolia) ja etyleeni- oksidin (noin 40 moolia) reaktiotuote (Cremophor RH 40 [®] , BASF)	2,0
Aromi- ja makuaineet	1,0
Etanoli, 95 %	30,0
Vesi	61,0

Esimerkki 3: Purukumi

	Paino-%
Chicle-kumi	20,6
Ruokosokeri	40,0
Dekstroosi	22,0
Maissisiirappi, 43°Bé	15,7
Glyseroli	0,8
Piparminttuöljy	0,7
Lysiinistearyyliesteridihydrofluoridi	0,2.

Patenttivaatimukset:

1. Hampaan- ja/tai suunhoitoaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 0,1-20 paino-%, edullisesti 1-5 paino-% koostumuksen koko painosta lysiinin estereitä suoraketjuisten tai haarautuneiden, tyydyttyneiden tai tyydyttymättömien, yksiarvoisten alifaattisten alkoholien kanssa, joissa on 14-18 hiiliatomia, ja/tai niiden suoloja, edullisesti lysiinipalmityyliesteridihydrokloridia.

Patentkrav:

1. Tand- och/eller munvårdsmedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller 0,1-20 vikt-%, företrädesvis 1-5 vikt-%, beräknat på totalsammansättningen, av en ester av lysin med rakkedjade eller förgrenade, mättade eller omättade envärdiga alifatiska alkoholer med 14-18 kolatomer, och/eller deras salter, företrädesvis lysinpalmitylesterdihydroklorid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien P 1373200 (A61K27/00)

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland K 1239698 (C07K)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkittä hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Ritva Karanen

Allekirjoitus