(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 913199 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 913199

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^6)
A61K 7/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.07.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.07.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.01.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.07.1990 US 547641

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Colgate-Palmolive Company,** 300 Park Avenue, New York, NY 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Gaffar, Abdul,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Plakkia ja hammaskiveä ehkäisevä hammastahna muovisessa pumppusäiliössä

Plach och tandsten hämmande tandkräm i en pumpbehållare av plast

Plakkia ja hammasruostetta ehkäiseviä hampaanpuhdistusaineita muovisissa pumppuannostelijoissa - Plack och tandsten hämmande tandputsningsämnen i plastdoseringsbehållare av pumptyp

Tämä keksintö koskee pakattuja plakkia ehkäiseviä hampaanhoitokoostumuksia, jotka sisältävät bakteereja tappavaa ainetta, triklosaania tehokkaassa plakkia ehkäisevänä komponenttina ja polyfosfaattia tehokkkaana hammasruostetta ehkäisevän komponenttina, jotka koostumukset on pakattu pumpputyyppiseen annostelusäiliöön, joka sisältää polymeerista muovimateriaalia kosketuksessa oraaliseen koostumuksen, joka muovi on yhteensopiva kostumuksessa olevan triklosaanin kanssa.

Vaikka erilaiset muovit saattavat huonontaa trikloosaanin plakkia ehkäisevää vaikutusta, tiettyjen muovien, kuten polyfluorieteenin ja polyvinyylikloridin on havaittu olevan yhteensopivia trikloosaanin kanssa ja on keksitty, että ne eivät aiheuta niiden kanssa kosketuksessa olevien hampaanpuhdistusaineiden bakteereja tappavien ja plakkia ehkäisevien aktiivisuuksien liiallisia häviöitä säilytyksen aikana huoneenlämpötilassa ja jopa korotetuissa lämpötiloissa. Tämän hakemuksen tekijä on myös keksinyt, että kun säiliön kosketukseen joutuvat osat ovat muovia, joka ei itsessään ole täysin yhteensopiva triklosaanin kanssa, yhteensopivuutta voidaan parantaa liittämällä hampaanpuhdistusaineen reseptiin stabiloiva määrä materiaalia, jolla hakemuksen tekijä on keksinyt olevan stabiloivia ominaisuuksia, kuten terpeeniä, esim. limoneenia tai eteeristä öljyä (luonnon tai synteettistä), joka voi olla hampaanpuhdistusaineen mausteemateriaalin eräs komponentti ja voi täten suorittaa kaksoistehtävän pakatussa hampaanpuhdistusaineessa. Tällaista stabilisaattoria on läsnä riittävä määrä niin, että hampaanpuhdistusaine on pakattuna ja annosteltuna tehokas plakkia ehkäisvältä vaikutukseltaan, mikä on tämän keksinnön päätavoite.

Tämän keksinnön pakatut hampaanpuhdistusaineet sisältävät edullisesti hampaanpuhdistusainekoostumuksissa fluoridia tai fluoridi-ionien lähdettä hampaiden kovettamiseksi ja hammasmätää ehkäiseviä vaikutuksia varten, ja polyvinyylimetyylieetteri/maleiinihappoanhydridikopolymeeria, joka fluoridin yhteydessä stabiloi polyfosfaattia olevan hammasruostetta ehkäisevän aineen ja parantaa triklosaanin plakkia ehkäisevää vaikutusta.

Hampailla olevan plakin katsotaan olevan negatiivisia hampaanympäristötiloja aiheuttava tekijä ja hammasplakki on hammaskiven edeltäjä. Plakkia voi muodostua mihin tahansa hampaan pinnan osaan ienraja mukaanluettuna. Se saa hampaat näyttämään epäsiisteiltä ja hammaskiven kehittymisen edistämisen lisäksi se on yhdistetty ientulehduksen esiintymisiin. Tämän vuoksi hampaanpuhdistusaineet, jotka sisältävät plakkia ehkäiseviä komponentteja, jotka estävät tai hidastavat plakin kehittymistä hampaille, ovat arvokkaita hampaanhoidon apuaineita. Hammasruosteen tai -kiven tiedetään myös aiheuttavan ientulehdusta ja reikiintymistä ja se saa hampaat näyttämään epäsiisteiltä ja epämiellyttäviltä. Vaikka on tiedetty, että mikrobeja tappavat aineet hampaanpuhdistusaineissa voivat vähentää plakkia, erilaisilla muilla bakteereja tappavilla yhdisteillä kuin triklosaanilla on usein epäedullisia ominaisuuksia, jotka puhuvat niiden käyttöä vastaan tällaisissa oraalisissa koostumuksissa. Esimerkiksi kationiset bakteereja tappavat yhdisteet, kuten kvaternääriset ammoniumhalidit pyrkivät värjäämään hampaat ja voivat inaktivoitua hampaanpuhdistusaineissa olevien anionisten materiaalien läsnäolosta (ja usein on toivottavaa käyttää anionisia pinta-aktiivisia aineita tai pesuaineita hampaanpuhdistusaineissa). Triklosaanin voivat inaktivoida ionittomat pinta-aktiiviset aineet ja erilaiset muovit, kuten tämän hakemuksen tekijä on keksinyt. Näin ollen eräänä tämän keksinnön tavoitteena on ollut liittää triklosaania ja vastaavia yhdisteitä, kuten DDDE:ä (2,2'-dihydroksi-5,5'-dibromidifenyylieetteri) hampaanpuhdistusaineisiin niiden plakkia ehkäisevän aktiivisuuden vuoksi ja säilyttää näitä



Missing

page/

pages

on erityisesti käsitelty tai on käytetty eri säiliömateriaaleja. Tämän hakemuksen tekijä ei kuitenkaan usko, että ennen tätä keksintöä olisi alalla aikaisemmin tiedetty, että muovipumppuannostelijan rakennemateriaalit voisivat vaikuttaa haitallisesti triklosaanin (ja DDDE:n ja vastaavien plakkia ehkäisevien aineiden) plakkia ehkäiseviin aktiivisuuksiin, joita on lisätty tällaisiin annostelijoihin, joissa ne joutuvat kosketukseen tällaisten muovien kanssa, eikä hän myöskään usko, että olisi keksitty, että tiettyjä muoveja voitaisiin käyttää tällaisiin säiliön osiin aiheuttamatta triklosaanin ja lähisukuisten halogenoitujen difenyylieetterien (jäljempänä viitataan yksinkertaisuuden vuoksi vain triklosaaniin) plakkia ehkäisevien aktiivisuuksien häviöitä tai että hampaanpuhdistusaineiden tämän plakkia ehkäisevän aktiivisuuden häviöitä, jotka aineet on pakattu annostelijoihin kosketukseen "reaktiivisten" muovien kanssa (jotka reagoivat hampaanpuhdistusaineen plakkia ehkäisevän aktiivisuuden kanssa, absorboviat tai huonontavat muulla tavoin sitä) voitaisiin hidastaa tai estää liittämällä hampaanpuhdistusaineisiin terpeenejä, kuten limoneenia ja muita mausteaineiden stabiloivia komponentteja.

Polyfosfaatit, jotka ovat keksinnön pakattujen hampaanpuhdistusaineiden hammasruostetta ehkäiseviä komponentteja, hammasta kovettava ja stabiloiva fluoridi tai muu fluorioinien lähde ja polymeerinen polykarboksylaatti, kuten polyvinyylimetyylieetteri/maleiinihappoanhydridikopolymeerit, jotka voivat parantaa polyfosfaatin ja fluoridin tehokkuutta ja toimivat hidastaen hammaskiven kehittymistä, ovat hampaanhoitovalmisteen komponentteja, jotka ovat alalla tunnettuja. U.S. patenttihakemuksella S.N. 07/398 772, jätetty 25. elokuuta 1989, U.S. patenteilla 4 323 551, 4 515 772 ja 4 627 977 ja eurooppalaisella patenttihakemusella 89 200 710.5 katsotaan olevan merkitystä näille tämän keksinnön kohdille.

Viskooseille materiaaleille tarkoitettuja pumppuannostelijoita, jotka ovat edullisia annostelusäiliöitä tämän keksinnön mukaisille hampaanpuhdistusaineille, on kuvattu U.S.

patenteissa 4 684 044 ja 4 691 847 (Realex Corporation) ja U.S. patentissa 4 776 496 (Guala S.p.A.). Ko. patenteissa kuvatut pumppuannostelijat ovat sormikäyttöistä, kelluvamäntäistä tyyppiä.

Tämän keksinnön mukaisesti viskoosi, plakkia ehkäisevän ja hammasruostetta ehkäisevän hampaanpuhdistusaineen annostelusäiliö sisältää tällaista hampaanpuhdistusainetta, joka sisältää tehokkaan, plakkia ehkäisevän määrän triklosaania ja tehokkaan, hammasruostetta ehkäisevän määrän polyfosfaattia, pumppuannostelijassa, jossa on seinämillä varustettu annostelukammio, jossa annostelukammion seinämät ja ne pumppuannostelijan osat, jotka joutuvat kosketukseen hampaanpuhdistusaineen kanssa sen säilytyksen ja annostelun aikana, ovat materiaaleja, jotka ovat yhteensopivia hampaanpuhdistusaineessa olevan triklosaanin ja polyfosfaatin kanssa eivätkä aiheuta hampaanpuhdistusaineen plakkia ja hammasruostetta ehkäisevien ominaisuuksien liiallisia häviöitä sen säilytyksen aikana säiliössä ja sen annostelun aikana siitä. Plakkia ehkäisevän aktiivisuuden häviöt on toivottavaa pitää tämän keksinnön avulla alle 25%:n vanhennuksessa huoneenlämpötilassa ja korotetussa lämpötilassa, esim. 3 viikkoa 40°C:ssa ja tämä aktiivisuus on edullista ylläpitää tällä tasolla vähintään vuoden ajan huoneenlämpötilassa. Tämä triklosaanin stabilointi (josta ovat osoituksena nämä plakkia ehkäisevän aktiivisuuden rajoitetut häviöt) toteutetaan käyttämällä annostelijan osiin muoveja, jotka ovat yhteensopivia triklosaanin kanssa kuten polyfluorihiilivetyjä, edullisesti polyfluorieteenityyppiä, esim. polytetrafluorieteeniä tai polyvinyyliyhdisteitä, edullisesti polyvinyylihalideja, esim. polyvinyylikloridia. Kuitenkin vaihtoehtoinen tekniikka on sisällyttää stabiloivaa materiaalia hampaanpuhdistusaineeseen, joka materiaali voi olla terpeeniä, esim. limoneenia tai maustetta, joka sisältää tällaista terpeeniä tai muuta stabilisaattoria. Tällainen stabiloiva vaikutus voi olla triklosaanin kemiallisten reaktioiden hidastus muovin kanssa tai muiden materiaalien kanssa muovin läsnäollessa, voi olla triklosaanin sorption hidastaminen muoviin tai voi olla muu mekanismi,

joka tällä hetkellä on tuntematon. Halutut koostumukset sisältävät edullisesti myös edellä mainittua fluoridia ja kopolymeeria sellaisissa suhteissa, että ne ovat tehokkaita niille aiotuissa tehtävissä.

Tämä keksintö on helposti ymmärrettävissä sen tässä patenttimäärityksessä olevasta kuvauksesta ajateltuna yhdessä piirroksen kanssa, jossa:

Kuvio 1 on pystysuora sivuleikkauskuvanto keskeltä sormikäyttöistä pumpputyyppiä olevaa annostelusäiliötä, jota on lyhennetty seinämämateriaalin jättämiseksi osittain pois ja joka sisältää hampaanpuhdistusaineita, joka on valmis annosteltavaksi; ja

Kuvio 2 on pystysuora sivuleikkauskuvanto toisesta annostelusäiliöstä, joka on myös sormikäyttöistä pumpputyyppiä, mutta ei rakennetta, joka myös sisältää hampaanpuhdistusainetta, mutta on esitetty suojakansi paikoillaan.

Kuviossa 1 kuvataan pumppuannostelijaa, joka on U.S. patentissa 4 776 496 esitettyä tyyppiä ja josta käytetään nimitystä Guala-pumppu. Selvyyden vuoksi tahnan, geelin tai muun viskoosin hampaanpuhdistusaineen muodostamaa sisältöä ei ole kuvattu piirroksessa, mutta on ymmärrettävä, että ne täyttävät kelluvan männän ja säiliön poistoaukon välisen tilan. Annostelija 11 sisältää pohjan 13, sylinterimäisen ulkoseinämän 15, kelluvan osaston pohjan 17, joustavan tai taipuisan membraanin 19, painikkeen 21, joka sisältää taakse vetäytyvän suuttimen suojaosan 23, poistokanavan 25 ja poistosuuttimen 27. Numero 29 edustaa osastoa, jossa hampaanpuhdistusainetta säilytetään ennen sen ulosottoa. Käytössä painikkeen 21 painaminen peukalo- tai sormipaineella samalla, kun säiliötä pidetään kädessä, saa aikaan suuttimen suojaosan 23 siirtymisen taaksepäin ja avaa suuttimen 27 samanaikaisesti, kun se siirtää suutinta, poistokanavaa 25 ja membraania 19 alaspäin. Membraani 19, joka on joustava tai taipuisa, litistyy jonkin verran alaspäin suuntautuvan liikkeen vuoksi ja koska kelluva pohja 17 on muotoiltu

siten, että se voi liikkua vain ylöspäin, hampaanpuhdistusainetta purkautuu osastosta 29 kanavan 25 ja suuttimen 27 läpi. Vapautettaessa painikkeeseen 21 vaikuttava paine se palautuu alkuasentoonsa johtuen lehtijousiosan 31 jousivaikutuksesta ja kanava ja suutin palautuvat alkauasentoihinsa, kun taipuisa membraani 19, johon vaikuttava mekaaninen paine on poistettu, palautuu myös alkuasentoonsa. Ilmakehän paine (kutsutaan myös tässä ilman paineeksi) siirtää pohjaa 17 ylöspäin riittävän matkan kompensoidakseen purkautuneen hampaanpuhdistusaineen tilavuuden. Havaitaan, että koska pohja 17 ja membraani 19 on muotoiltu samalla tavoin, pumppuannostelija kykenee purkamaan oleellisesti koko säiliön sisällön (lukuunottamatta osuutta, joka täyttää kanavan 25).

Kuviossa 2 kuvataan toista tahnalle, geelille tai muille viskooseille hampaanpuhdistusaineille tarkoitettua annostelijaa, joka on samantapainen kuin U.S. patentissa 4 684 044 esitetty ja muistuttaa myös U.S. patentissa 4 691 847 esitettyä. Tällaisesta annostelijasta käytetään tässä patenttimäärityksessä nimitystä Realex-pumppu. Kuten kuvion 1 pumppuannostelijankin kuvauksessa hampaanpuhdistusaineen muodostamaa sisältöä ei esitetä piirroksessa. Pumppuannostelija 33 sisältää pohjan 35, sylinterimäisen ulkoseinämän 37, kelluvan männän muodostaman osaston pohjan 39 ja pumppausmännän 41, joka on yhdistetty poistokanavaan 43 ja suuttimeen 45. Painike 47 sisältää suuttimen suojaosan 49. Piirroksessa kansi 51 on kuvattu paikallaan ja se suojaa pumppuannostelijan yläosaa ja estää painikkeen tahattoman painamisen ja sisällön purkautumisen. Realex-pumppausannostelijan toiminta on olennaisesti sama kuin Guala-annostelijalla. Kansi 51 poistetaan ja sormen paine kohdistetaan painikkeeseen 47, joka saa ensin suuttimen suojaosan 49 siirtymään taaksepäin, minkä jälkeen tämä paine siirtää pumppaavan männän 41 alaspäin yhdessä poistokanavan 43 ja suuttimen 45 kanssa puristaen kierrejousta 53. Tämä kokoonpanon alaspäin suuntautuva liike pakottaa hampaanpuhdistusaineen ylöspäin kanavan 43 läpi ja ulos suuttimesta 45, koska kelluva mäntä 39 ei kykene liikkumaan alaspäin. Mitat-

tu määrä hampaanpuhdistusainetta purkautuu, jos painiketta 47 painetaan alas sen rajoitettuun pohjimmaiseen asentoon. Vapautettaessa painikkeeseen kohdistuva paine jousi 53 palauttaa pumppausmäntä-, kanava- ja suutinkokoonpanon alkuasentoon ja kelluva mäntä 39 liikkuu ylöspäin johtuen ilman paineesta riittävän matkan kompensoidaksen annostellun hampaanpuhdistusainetilavuuden.

Edellä olevissa kuvioiden 1 ja 2 pakkausten kuvauksissa sanontaja "ylöspäin" ja "alaspäin" käytetään vain suhteellisessa merkityksessä ja tämän patenttimäärityksen lukijalle on selvää, että pakkausten sisältöjen annostelut voidaan suorittaa pidettäessä säiliötä eri asennoissa kuten ylös- alaisin käännetyissä asennoissa.

Pumppuannostelijoiden eri sisäosat, jotka ovat kosketuksessa hampaanpuhdistusaineeseen, ovat edullisesti muoveja, jotka eivät inaktivoi triklosaania tai polyfosfaattia, mutta polyfosfaatti on riittävän stabiili niin, että sen inaktivoituminen annostelusäiliössä ei ole tavallisesti vakava ongelma. Ellei ole mahdollista käyttää eri koskettaviin osiin muoveja, joilla on tarpeelliset fysikaaliset ominaisuudet, ja jotka ovat silti yhteensopivia triklosaanin kanssa, muita muoveja voidaan käyttää, edullisesti sellaisia, jotka vaikuttavat vähiten haitallisesti triklosaaniin, ja edullisesti tällaisissa tapauksissa hammastahnakoostumus (tai geelihampaanpuhdistusaine) sisältää stabiloivaa ainetta, kuten limoneenia tai muuta käyttökelpoista terpeeniä tai maustekomponenttia. Pidetään kuitenkin parempana välttää käyttämästä mitään kopolyesteri/polyeetterielastomeereja, jollaisia on aikaisemmin käytetty pumppausmembraaneihin ja jotka muovit osoittautuvat erityisen aktiivisiksi hampaanpuhdistusaineissa olevaa triklosaania vastaan. Sen sijaan saattaa olla edullista käyttää laminaatteja, jotka sisältävät polyeteenitereftalaattia, eteenivinyylialkoholia tai eteenivinyyliasetaattia kerrostettuna ulkokerrosten väliin, jotka ovat polyeteeniä tai jotakin muuta sopivaa muovia kokonaispaksuuden ollessa usein välillä 0,013-0,254 mm ja sisäkerroksen ollessa 5-50% paksuudesta. Toisinaan yksi tai

useampia kerroksista voi olla metalloitu esimerkiksi alumiinilla tai muulla sopivalla metallilla.

Koska triklosaani on jossain määrin valoherkkä, saattaa toisinaan olla toivottavaa, että tämän keksinnön pumppuannostelijat sisältävät säiliöitä, väliseiniä ja kansia, jotka on pinnoitettu tai laminoitu kemiallisella tai fysikaalisella valonsuojamateriaalilla, joista useat ovat tunnettuja, minkä tahansa inaktivoivan säteilyn, esim. ultraviolettivalon pääsyn estämiseksi hampaanpuhdistusaineeseen ja siinä olevaan triklosaaniin. Samoin saattaa olla toivottavaa, että tällaiset säiliöt ovat läpikuultamattomia, jotta estettäisiin tällaista aktiivista säteilyä inaktivoimasta hampaanpuhdistusaineessa olevaa triklosaania.

Syitä muovien aiheuttamaan triklosaanin inaktivoitumiseen pakatuissa hampaanpuhdistusaineissa ei ole vielä vahvistettu. Nykyinen tutkimus ei ole osoittanut mekanismia, joka on syynä tämän toivotun aktiivisuuden häviöihin ja toistaiseksi koetulokset eivät ratkaisevasti osoita enempää kemiallisiin reaktioihin kuin fysikaalisiin absorptioihinkaan. Kokeet joillakin triklosaania sisältävillä oraalisilla valmisteilla osoittavat, että kun niitä vanhennetaan annostelusäiliöissä huoneenlämpötilassa, 38°C:ssa ja 49°C:ssa jopa 12 viikkoa, "liiallisia" häviöitä (menetetään yli 25% triklosaanin alkuperäisen väkevyyden vaikutuksesta), kun tällainen valmiste on ollut kosketuksessa tällaisiin säiliön seinämiin ja osiin, jotka ovat pienitiheyksisiä polyeteenejä, suuritiheyksisiä polyeteenejä, polyeteenitereftalaatteja, polypropeeneja, polyamideja, polyallomeereja ja polymetyylipenteenejä. Samoin suuria häviöitä on seurauksena, kun tämä säilytys tapahtuu säiliöissä, joissa sisäseinämät tai -osat ovat kopolyesteri/polyeetterielastomeereja, kuten niitä, joita on aikaisemmin käytetty Guala-pumppumembraaneissa. Muissa kokeissa havaittiin, että polyfluorihiilivedyt ja polyfluorieteenit, kuten polytetrafluorieteenit, polyvinyylikloridit, polykarbonaatit ja polysulfonit eivät absorboineet liiallisia määriä triklosaania tai reagoineet niiden kanssa. Kuitenkin polykarbonaatit ja polysulfonit

ovat hauraita ja voivat näin ollen olla sopimattomia käytettäväksi joihinkin annostelusäiliön osiin. Polyvinyylikloridit voivat toisinaan antaa hampaanpuhdistusaineille vierasta makua ja tämän vuoksi niitä saatettaisiin välttää pakkausmateriaalina paitsi tapauksissa, joissa tämä maku sopii yhteen käytetyn mausteen maun kanssa. Niinpä kaikista käytettävissä olevista polymeerisista muovimateriaaleista polyfluorieteeni on erityisen tyydyttävä materiaali käytettäväksi kyseisissä säiliöissä tai pakkauksissa eikä heikennä vakavasti triklosaanin plakkia ehkäisevää aktiivisuutta. Kuitenkin, kuten edellä mainittiin liittämällä oraalisiin koostumuksiin sopivia triklosaania stabiloivia yhdisteitä, kuten terpeenejä, joista limoneeni on tyypillinen, eteerisiä öljyjä (jotka usein sisältävät terpeenejä) ja muita maustekomponentteja, joilla on vastaavia "stabiloivia" ominaisuuksia, kyetään pienentämään triklosaanin aktiivisuuden häviöitä, kun sitä sisältävät hampaanpuhdistusaineet ovat kosketuksessa säiliöihin tai säiliön osiin, jotka on valmistettu mainituista eri polymeerisista muoveista, jotka ovat "stabiloitavissa" niin, että liiallisia plakkia ehkäisevän aktiivisuuden häviöitä ei tapahdu. Tämän vuoksi ei olla riippuvaisia polyfluorieteenistä annostelijan materiaalina edellyttäen, että hampaanpuhdistusaine sisältää myös stabiloivan määrän terpeeniä tai muuta sopivaa "stabilisaattoria". Kun tällaista stabilisaattoria on läsnä oraalisissa koostumuksissa tai kun polyfluorieteeni (tai polyvinyylikloridi, polykarbonaatti tai polysulfoni) on ainoa polymeerinen muovi, joka on kosketuksessa oraaliseen koostumukseen, plakkia ehkäisevän aktiivisuuden häviöt säilytyksessä ovat alle 25% ja edullisesti alle 10% jopa ympäristön tai suhteellisen korkean lämpötilan säilytyksen jälkeen, esimerkiksi 20-40°C:ssa useiden viikkojen ajanjaksoista aina vuoteen tai pitempään aikaan asti. Katsotaan, että stabiileimpia hampaanpuhdistusaineita ovat ne, jotka sisältävät stabiloivan määrän terpeeniä tai muuta sopivaa stabilisaattoria ja niihin sisältyvät myös pelkkää polyfluorieteeniä (tai jotakin muuta reagoimatonta muovia) olevat koskettavat

säiliön osat. Vaikka terpeenit ja eteeriset öljyt ovat tämän keksinnön mukaisia primääristabilisaattoreita, muut mausteko-mponentit voivat myös auttaa plakkia ehkäisevän materiaalin stabiloinnissa joko häiritsemällä mitä tahansa destabiloivaa kemiallista reaktiota tai hidastamalla triklosaanin absorboitumista muoviin (tai muulla tuntemattomalla mekanismilla). Niinpä on esitetty teoria, että jotkut hampaanpuhdistusaineiden komponentit, jotka pyrkivät liuottamaan triklosaania, voivat toimia säilyttäen sen hampaanpuhdistusaineessa ja hidastaen tai estäen sen hikoilun muoviin. Toisaalta on myös esitetty teoria, että tällainen liuottava vaikutus saattaisi edistää liuotetun triklosaanin hikoilua muoviin. Koska asiaa ei ole ratkaistu, hakemuksen tekijät eivät sitoudu kumpaankaan teoriaan. Vaikka on toivottavaa, että terpeenit ja muut stabilisaattorit ovat maustekomponentteja, se ei ole välttämätöntä ja stabilisaattori saattaa olla hyödyllinen pelkästään stabiloinnissa.

Vaikka on edullista, että tämän keksinnön pakkaukset sisältävät sisäseinämiä ja -osia, jotka joutuvat kosketukseen pakattujen hampaanpuhdistusaineiden kanssa, ja jotka ovat synteettistä, orgaanista, polymeerista muovimateriaalia tai vuorattu sillä, tämän keksinnön piiriin kuuluu käyttää muita kiinteitä (ja/tai kalvon muodostavia) polymeerimateriaaleja olivatpa ne synteettisiä, orgaanisia tai jopa muovisia tai eivät. Niinpä polyeteeniglykoleja ja metoksipolyeteeniglykoleja, kuten Carbowax^{R}-tyyppiä olevia, esim. Carbowax 4000- ja Carbowax 6000-tuotteita voidaan usein käyttää vuorausmateriaaleina hampaanpuhdistusaineille tarkoitetuissa annostelijoissa. Hyvin tunnetut piipolymeerit, kuten siloksaanit ja luonnon orgaaniset, kalvon muodostavat materiaalit, kuten kumihartsit, esim. karrageeni-, tragantti-, karajakumi voivat myös olla hyödyllisiä vuorausaineina kyseisille pumppuannostelijoille. Lisäksi kiinteät polymeeriset materiaalit, kuten selluloosa, tärkkelykset ja niiden johdannaiset voivat myös olla käyttökelpoisia vuoraus- ja pinnoitusaineina säiliömateriaaleille, kun ne joutuvat

kosketukseen kyseisten triklosaania sisältävien hampaanpuhdistusaineiden kanssa.

Tämän keksinnön hampaanpuhdistusaineet koostuvat kolmesta komponenttien luokasta, apuaineesta, kiillotusmateriaalista ja pinta-aktiivisesta aineesta (tai pesuaineesta). Triklosaani on normaalisti läsnä pakattujen hampaanpuhdistusaineiden apuaineessa, joka apuaine muodostaa tavallisesti n. 10 - 80% ja edullisesti 50 - 80% (kuvat on laskettu lopullisesta koostumuksesta) hampaanpuhdistusaineesta. Apuaineesta n. 20-90% ja edullisesti 30-80% on vettä, n. 20-80% ja edullisesti 30-60% on kostutusainetta, kuten glyserolia, sorbitolia, propyleeniglykolia, polyeteeniglykolia tai jotakin niiden sopivaa seosta, ja 0,5-10% ja edullisesti 1-5% on geelitysainetta, kuten natriumkarboksimetyyliselluloosaa, irlanninsammalta, iotakarrageenia, kalsiumkarrageenia tai hydroksietyyliselluloosaa tms mukaanluettuna mitkä tahansa niiden sopivat seokset. Vaikka triklosaani on olennaisesti liukenematon veteen, se on liukeneva tai ainakin helposti dispergoituva kuvattuun hampaanpuhdistusaineen apuaineeseen. Hampaanpuhdistusaineen kiillotusmateriaali muodostaa normaalisti n. 10-50% ja edullisesti 15-25% piitä ja tällainen killotusmateriaali voi olla kolloidista piidioksidia, saostettua piidioksidia, hydratoitua piidioksidia, natriumaluminisilikaattia, liukenematonta natriummetafosfaattia, hydratoitua alumiinioksidia, kalsinoitua alumiinioksidia, dikalsiumfosfaattidihydraattia, vedetöntä dikalsiumfosfaattia tai kalsiumkarbonaattia tai muuta tunnettua killotusainetta tai mitä tahansa niiden seosta. Pinta-aktiivisiin aineisiin kuuluvat anioniset, ionittomat, kationiset ja kahtaisioniset pinta-aktiiviset aineet, mutta usein ionittoman pinta-aktiivisen aineen käyttöä vältetään tämän keksinnön pakatuissa hampaanpuhdistusaineissa johtuen sen haitallisesta vaikutuksesta triklosaaniin ja kationisten ja kahtaisionisten pinta-aktiivisten aineiden käyttöjä vältetään myös usein, koska ne pyrkivät värjäämään tai tummentamaan hampaat. Näin ollen synteettiset orgaaniset,

anioniset pinta-aktiiviset aineet, jotka ovat myös pesuaineita, ovat edullisia puhdistusaineita kyseisissä hampaanpuhdistusaineissa ja näistä natriumlauryylisulfaatti ja muut korkeammat natriumalkyylisulfaatit, joissa on 10-18 hiiliatomia niiden alkyyliryhmissä, ovat edullisia, vaikka ne voidaan korvata ainakin osittain erilaisilla muilla hyvin tunnetuilla sulfatoiduilla ja sulfonoiduilla pesuaineilla, joilla on edullisesti samanlaiset hiiliketjun pituudet. Pinta-aktiivisen aineen tai pesuaineen pitoisuus, tavallisesti anionisen pesuaineen pitoisuus on normaalisti välillä 0,2-10%, edullisesti 0,5-5% ja vielä edullisemmin 1-3%.

Pakatuissa hampaanpuhdistusaineissa on hyvin edullisesti läsnä myös tehokas hammasruostetta (ja hammaskiveä) ehkäisevä määrä polyfosfaattia. Tyypillisiä esimerkkejä polyfosfaateista tämän kuvauksen tarkoituksiin ovat metafosfaatit, kuten natriumheksametafosfaatti, polyfosfaaatit, kuten natriumtripolyfosfaatti ja pyrofosfaatit, kuten tetranatriumpyrofosfaatti (joka on kaikkein edullisin), dinatriumdihappopyrofosfaatti ja trinatriummonohappopyrofosfaatti, vastaavat kaliumsuolat yms. Tällaisiin polyfosfaatteihin kuuluvat myös lineaariset, molekulaarisesti dehydratoidut polyfosfaattisuolat, joita käytetään yleensä niiden kokonaan tai osittain neutraloitujen, vesiliukoisten alkalimetalli- (esim. kalium- ja edullisesti natrium-) tai ammoniumsuolojen muodossa tai minä tahansa niiden seoksina. Lineaariset polyfosfaatit, jotka vastaavat kaavaa $(NaPO_3)_n$, jossa n on välillä n. 2-125, ovat liitettävissä mukaan hammasruostetta ehkäisevinä aineina. Tässä keksinnössä polyfosfaatteja käytetään hampaanpuhdistusaineissa väkevyyksinä 0,1-3%, tyypillisesti 0,5-3% ja vielä edullisemmin 1,5-2,5%, esim. n. 2%. Erityisen toivottavia ovat tetra-alkalimetallipyrofosfaatit mukaanluettuna niiden seokset, kuten tetranatriumpyrofosfaatti, tetrakaliumpyrofosfaatti ja niiden seokset.

Hampaanpuhdistusaineen hammaskiveä ja hammasruostetta ehkäisevän tehokkuuden parantamiseksi läsnä on toivottavaa

olla hidastin polyfosfaatin entsymaattista hydrolyysiä vastaan. Tällainen aine on fluori-ionilähde, jota on riittävästi aikaansaamaan 25-5000 ppm ja edullisesti 500-3000 ppm fluori-ioneja (tai fluoridi-ioneja) hampaanpuhdistusaineeseen.

Fluori-ionien lähteet tai fluoria aikaansaavat komponentit happofosfataasi- ja pyrofosfataasientsyymien vaikutusten hidastamiseksi polyfosfaatin suhteen (ja siten polyfosfaatin hammasruostetta ja hammaskiveä ehkäisevän tehokkuuden parantamiseksi) puheena olevissa hampaanpuhdistusaineissa ovat alalla hyvin tunnettuja ja tavallisesti ne myös toimivat hampaankovettajina ja hammasmätää ehkäisevinä aineina. Nämä yhdisteet voivat olla lievästi veteen liukenevia tai ne voivat olla täysin vesiliukoisia. Niille on tunnusomaista niiden kyky vapauttaa fluori-ioneja veteen ja niiden suhteellinen inerttisyys hampaanpuhdistusaineiden muiden yhdisteiden suhteen. Näitä materiaaleja ovat epäorgaaniset fluoridisuolat, kuten liukoiset alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuolat, esim. natriumfluoridi, kaliumfluoridi, ammoniumfluoridi, kalsiumfluoridi, kuparifluoridit, kuten kuprofluoridi, sinkkifluoridi, bariumfluoridi, tinafluoridi, natriumfluorisilikaatti, ammoniumfluorisilikaatti, natriumfluorisirkonaatti, ammoniumfluorisirkonaatti, natriummonofluorifosfaatti, alumiinimono- ja difluorifosfaatit ja fluorattu natriumkalsiumpyrofosfaatti. Alkalimetalli- ja tinafluoridit, kuten natrium- ja stannofluoridit, natriummonofluorifosfaatti (MFP^R) ja niiden seokset ovat edullisia.

Fluoria aikaansaavan yhdisteen määrä puheena olevissa oraalisissa valmisteissa riippuu jossain määrin yhdisteen tyypistä, sen liukoisuudesta ja oraalisten valmisteiden tyypeistä, mutta sen tulee olla myrkytön määrä, yleensä välillä n. 0,005-3,0% ja edullisesti välillä 0,05-1% hampaanpuhdistusaineesta.

Tyypillisesti alkalimetallifluoridien tapauksessa tätä komponenttia on läsnä korkeintaan n. 2 painoprosentin määrä, esim. 0,05-2% laskettuna valmisteen painosta ja edullisesti n. 0,1-1%, esim. n. 0,33%. Natriummonofluorifosfaatin tapauksessa yhdistettä voi olla läsnä n. 0,1-6%:n määrä, tyypillisesti 0,5-1%, esim. n. 0,76-0,8%.

Tämän keksinnön muussa edullisessa kohdassa hampaanpuhdistusaine sisältää ainetta, joka on tehokas parantamaan triklosaanin bakteereja tappavaa ja plakkia ehkäisevää vaikutusta. Tällaisen bakteerien tappamista parantavan aineen (AEA) keskimääräinen moolimassa on välillä n. 1000-1000 000 ja on toivottavaa, että se sisältää funktionaalisen ryhmän, joka parantaa bakteereja tappavaa vaikutusta, ja orgaanisen ryhmän, joka parantaa tämän bakteereja tappavan vaikutuksen pysyvyyttä.

AEA on edullisesti synteettinen, anioninen, polymeerinen polykarboksylaatti, joka on myös hidastusaine alkaaliselle fosfataasientsyymille. U.S. patentissa 4 627 977 (Gaffar et al.) kuvataan polykarboksylaattien käyttöä pyrofosfaattia olevien hammaskiveä ehkäisevien aineiden hydrolyysin hidastamiseksi syljen vaikutuksesta yhdessä yhdisteen kanssa, joka toimii fluoridi-ionin lähteenä. On ymmärrettävä, että kun näin selostetut synteettiset, anioniset, polymeeriset polykarboksylaatit sisältävät edellä mainitun pysyvyyttä parantavan ryhmän tai on modifioitu sisältämään se, ne ovat käyttökelpoisia AEA-aineina tämän keksinnön koostumuksissa ja tuotteissa ja ovat itse asiassa niiden edullisten toteutusmuotojen komponentteja.

Mainittuja synteettisiä anionisia, polymeerisia polykarboksylaatteja käytetään usein niiden vapaiden happojen muodossa tai edullisesti osittain ja vielä edullisemmin täysin neutraloituina vesiliukoisina tai vedessä paisuvina (hydratoituvina, geelin muodostavina) alkalimetalli- (esim. kalium-

ja edullisesti natrium-) tai ammoniumsuoloina. Edullisia ovat maleiinihappoanhydridin tai vastaavan hapon kopolymeerit suhteissa 1:4-4:1 toisen polymeroituvan, etyleenisesti tyydyttämättömän monomeerin kanssa, edullisesti metyylivinyylieetteri/maleiinihappoanhydridi, jonka moolimassa (M.W.) on n. 30 000 - 1000 000. Näitä kopolymeereja on saatavana yhtiöltä GAF Corporation esimerkiksi nimillä Gantrez® AN 139 (M.W. = 500 000), AN 119 (M.W. = 250 000); ja edullisesti S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. = 70 000).

Muita polymeerisia polykarboksylaatteja, jotka toimivat AEA-aineina ja sisältävät tai on modifioitu sisältämään pysyvyyttä parantavia ryhmiä, ovat ne, joita on selostettu U.S. patentissa n:o 3 956 480 kuten maleiinihappoanhydridin kopolymeerit suhteessa 1:1 etyyliakrylaatin, hydroksietyylimetakrylaatin, N-vinyyli-2-pyrrolidonin tai eteenin kanssa, joista viimemainittua on saatavissa esimerkiksi kauppanimillä Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10 000 ja EMA Grade 61, ja akryylihapon kopolymeerit suhteessa 1:1 metyyli- tai hydroksietyylimetakrylaatin, metyyli- tai etyyliakrylaatin, isobutyylivinyylieetterin tai N-vinyyli-2-pyrrolidonin kanssa.

Lisää käyttökelpoisia polymeerisia polykarboksylaatteja selostetaan U.S. patenteissa n:ot 4 138 477 ja 4 183 914, jotka sisältävät tai voidaan modifioida sisältämään pysyvyyttä parantavia ryhmiä. Näitä ovat maleiinihappoanhydridin kopolymeerit styreenin, isobuteenin tai etyylivinyylieetterin kanssa, polyakryyli-, polyitakoni- ja polymaleiihapot ja sulfoakryylioligomeerit, joiden M.W. on vain 1000 ja joita on saatavissa nimellä Uniroyal ND-2.

Muita sopivia anionisia polymeereja, joita voidaan käyttää AEA-aineina, kuvataan yksityiskohtaisemmin U.S. patentissa 3 956 480 ja hakemuksessa S.N. 07/398 605, jotka molemmat liitetään viitteenä tähän esitykseen. Tällaisten AEA-aineiden määrä kuvatuissa koostumuksissa on normaalisti vä-

lillä 0,2-5%, edullisesti 0,5-4% ja vielä edullisemmin 1-3%, esim. 2%.

Hampaanpuhdistuskoostumuksissa triklosaanin tehokas määrä on normaalisti välillä 0,1-1,0%, edullisemmin 0,2-0,5 tai 0,6%, esim. n. 0,3% ja usein se ei ylitä 0,8% johtuen mahdollisista suuta puuduttavista vaikutuksista suuremmilla väkevyyksillä, eikä ole ilmoitettua pienempi tehottomuuden välttämiseksi plakkia vastaan. Edullisesti annostellut hampaanpuhdistusaineet sisältävät annetuilla alueilla olevat määrät triklosaania, mutta kun sen alkuväkevyys on annetulla alueella, korkeintaan 25%:n häviö on hyväksyttävä ja tällaiset annostellut koostumukset ovat tämän keksinnön suojapiirin puitteissa ja ovat tehokkaita.

Stabiloituja hampaanpuhdistusaineita varten, jotka on määrä pakata säiliöihin, jotka sisältävät muoviseinämiä tai muita osia, joissa muovit ovat niitä, jotka ovat "reaktiivisia" triklosaanin kanssa, hampaanpuhdistusaineessa on 0,01-2% terpeenejä tai stabilisaattoreita, edullisesti 0,05-1% ja vielä edullisemin 0,1-0,5%. Tällaiset stabilisaattorit voivat olla länsä sopivassa hampaanpuhdistusaineen mausteaineessa, mikäli niin halutaan (ja usein halutaan) ja niitä on vähintään 5% mausteesta, edullisesti vähintään 25% ja kaikkein edullisimmin vähintään 50%.

Niitä eri muoveja, joita aikaisemmin kuvattiin säiliön komponentteina lyhyesti, koska katsotaan, että niiden kemialliset luonteet ja polymeroitumisasteet ovat hyvin tunnettuja, joten niiden yksityiskohtainen esittäminen tässä patenttimäärityksessä on tarpeetonta. Jos lisäyksityiskohtia halutaan, voidaan viitata hakuteokseen Modern Plastics Encyclopedia, jota McGraw-Hill Inc., New York, New York julkaisee vuosittain.

Stabilisaattoriterpeeneihin, joka termi käsittää tämän patenttimäärityksen tarkoituksiin terpeenihiilivedyt ja niiden

hapetetut johdannaiset, kuuluvat sellaiset yhdisteet kuin dl-limoneeni, mentoli, diterpeenit, polyterpeenit ja niiden johdannaiset, joista monia esintyy eri eteerisissä öljyissä ja muissa mausteissa. Sen lisäksi, että ne ovat hyödyllisiä triklosaanin stabilisaattoreina, ne antavat usein toivottuja makuja puheena oleville hampaanpuhdistusaineille. Terpeeneistä ja niiden johdannaisista katsotaan limoneenin parhaiten tasapainottavan nämä ominaisuudet, vaikka muut terpeenit, mukaanluettuna ne, jotka eivät ole mausteita, ovat myös hyödyllisiä samoin kuin muut emulgoituvat lipofiiliset eteeriset öljyt ja mausteaineet, jotka sisältävät stabiloivia komponentteja.

Kokoonpanojen, komponenttien, apuaineiden, valmistusten ja käyttöjen muiden yksityiskohtien suhteen katso aikaisemmin tässä patenttimäärityksessä mainitut patentit ja patenttihakemukset, jotka liitetään täten viitteenä tähän esitykseen samoi kuin teksti- ja aikakauslehtiviitteet.

Kuvattujen hampaanpuhdistusaineiden valmistus tapahtuu millä tahansa eri standarditekniikoista, joilla tällaisia koostumusten luokkia valmistetaan. Viitaten yksinkertaisuuden vuoksi erikoisesimerkkeihin triklosaani dispergoidaan ja/tai liuotetaan hampaanpuhdistusaineen apuaineosaan ja terpeeni on läsnä mausteaineessa. Hampaanpuhdistusaineen valmistamiseksi valmistetaan apuaine, joka sisältää glyserolia, sorbitolia ja propyleeniglykolia, geelitysaineita, triklosaania ja sopivia lisäaineita (mukaanluettuna Gantrez S-97-valmiste) ja apuaine ja vesipitoisen anionisen pesuaineen (edullisesti natriumlauryylisulfaatin tai natriumlauryylisulfaatin ja natriummetyylikokoyylitauraatin seoksen) liuos sekoitetaan yhteen, minkä jälkeen sekoitetaan kiillotusainekomponentti, joka sisältää polyfosfaattia ja fluoridia, esiseokseen. Lopuksi mausteaine terpeeni mukaanluettuna, edullisesti etanoliin liuotettuna sekoitetaan seokseen ja pH säädetään.

Pakattaessa hampaanpuhdistusaine annostelusäiliöön on toivottavaa välttää saattamasta hampaanpuhdistusainetta kosketukseen kopolyesteri/polyeetterielastomeeria olevien muoviosien kanssa ja on myös toivottavaa välttää saattamasta mitään koostumuksia, jotka eivät sisällä stabilointiainetta (kuten terpeeniä tai sitä sisältävää maustetta), kosketukseen muoviosien kanssa, jotka on tehty niistä muoveista, jotka lueteltiin aikaisemmin tässä patenttimäärityksessä reaktiiviseksi triklosaanin ja muiden tällaisten bakteereja tappavien ja plakkia ehkäisevien yhdisteiden kanssa. On erityisen tärkeää välttää mainittuja muoviosia säilytysastioissa tai missään muissa säiliöissä, putkissa, pumpuissa tai laitteissa, joissa triklosaania tai sitä sisältävää hampaanpuhdistusainetta saatetaan pitää mitään huomattavan pitkää aikaa tai pitää lyhyempiä aikoja korotetuissa lämpötiloissa.

Silloinkin kun tämän keksinnön pakattuja koostumuksia valmistetaan ja triklosaania sisältävien hampaanpuhdistusaineiden kosketuksia reagoivien muovien kanssa vältetään, on silti toivottavaa minimoida tällaisten pakattujen hampaanpuhdistusaineiden altistukset lämmölle ja valolle, joiden molempien on havaittu kiihdyttävän plakkia ehkäisevän aktiivisuuden häviötä. Näin ollen tämän keksinnön koostumuksia on edullista säilyttää ja pakata läpikuultamattomiin annostelijoihin tai sellaisiin, jotka suodattavat pois aktiivisen valon, lämpötilavälillä 10-38°C. Muuten pakattuja hampaanpuhdistusaineita voidaan säilyttää ja käyttää normaaliin tapaan ja niiden halutut plakkia ehkäisevät ja hammasruosteteta ehkäisevät vaikutukset saavutetaan. Nämä vaikutukset on varmistettu laboratoriokokein ja arvostelemalla henkilöraateina toimivien vapaaehtoisten hampaita, jotka henkilöt käyttivät erilaisia pakattuja hampaanpuhdistusaineita ja tarkistusaineita ohjeiden mukaan. Merkittäviä parannuksia niiden tämän keksinnön koostumusten plakkia ehkäisevissä aktiivisuuksissa, jotka on pakattu kuvattuihin pumppuannos-

telijoihin, on havattavissa verrattuna samalla tavalla pakattuihin tarkistushampaanpuhdistusaineisiin, mutta joissa annostelija sisältää muoviosia, jotka ovat "reagoivia" triklosaanin kanssa ja jotka eivät sisällä stabilointiainetta hampaanpuhdistusaineessa. Tällaisia parannuksia havaitaan myös, kun käytetään "reagoivista" muoveista (muttei kopolyesteri/polyeetterielastomeereista) tehtyjä annostelijoita hampaanpuhdistusaineiden kanssa, jotka sisältävät terpeenejä ja verrataan niitä tarkistusnäytteisiin, joissa hampaanpuhdistusaineet eivät sisällä terpeenejä eivätkä mausteaineita.

Seuraavat esimerkit valaisevat, mutteivät rajoita tätä keksintöä. Ellei toisin mainita, kaikki prosenttiluvut ja määrät näissä esimerkeissä, patenttimäärityksessä ja liitteenä olevissa patenttivaatimuksissa on laskettu painon mukaan ja kaikki lämpötilat ovat °C-yksiköissä.

Esimerkki 1

Komponentti	Prosentti
Propyleeniglykoli	10,00
Iota-karrageeni	0,75
Natriumfluoridi	0,33
Sorbitoli (70%:nen vesiliuos)	30,00
Natriumsakkariini	0,30
Titaanidioksidi	0,50
Natriumhydroksidi (50%:nen vesiliuos)	0,80
+ Luviform ™ (35%:nen vesiliuos)	4,76
++ Zeodent™ 113	20,00
+++ Sident™ 22S	2,00
Natriumlauryylisulfaatti (94% aktiivista)	1,60
* Mauste	0,95
** Triklosaani	0,30
	100,00

+ Polyvinyylimetyylieetteri/maleiinihappoanhydridikopolymeerin 35%:nen vesiliuos

++ Piidioksidikiillotusaine (J.M. Huber Corp.)

+++ Piidioksidisakeutusaine (Degussa Co.)

* Sisältää vähintään 25% terpeenejä, esim. limoneenia
** Irgasan® DP 300, valmistaja Ciba-Gaigy.

Edellä esitetyn kokoonpanon mukainen hampaanpuhdistusaine valmistetaan normaaliin tapaan ja sitä käytetään välineenä triklosaanin stabiilisuuden testaamiseen, kun sitä sisältävä hampaanpuhdistusaine saatetaan alttiiksi eri muoveille, joita käytetään annostelusäiliöiden tai niiden osien materiaaleina, joissa säiliöissä tai joihin osiin kosketuksessa tällaisia hampaanpuhdistusaineita säilytetään ja annostellaan. Kokeisiin käytetyt muovit ovat Pibiflex™ 46, valmistaja Inmont, ja Arnitel™ 460 EM, valmistaja Akzo, jotka ovat muoveja, joita käytetään kuviossa 1 kuvatun pumppuannostelijan membraaneina tai palkeina. Testataan kuusi muovinäytettä, kolme kumpaakin mainittua muovia käsitellen jokaista kolmea eri muotti-irrotusaineella (tarkoituksena määrittää onko irrotusaineen luonteella merkitystä triklosaanin stabiilisuusongelmaan kosketuksessa muoveihin säilytyksen aikana). Irrotusaineet ovat Silicone Master™ (5% silikoniöljyä ja 95% polypropeenia), Silicone Master plus Silicone Oil (jossa ylimääräistä silikoniöljyä) ja Armid O Master™ (5% oleyyliamidia ja 95% polypropeenia). Koenäytteiden kahden viikon säilytyksen jälkeen kosketuksessa hampaanpuhdistusaineeseen eri lämpötiloissa (huoneenlämpötila, 38°C ja 49°C) hampaanpuhdistusaineen näytteet poistetaan muovisäiliön materiaaleista ja muovit pestään vedellä ja upotetaan metanoliin kaiken triklosaanin liuottamiseksi, jota niihin olisi saattanut imeytyä säilytyksen aikana. Metanolipesuliuokset kerätään talteen ja analysoidaan käyttäen korkean suorituskyvyn nestekromatografiaa. Havaitaan, että olennaisesti samantyyppiset triklosaanin absorptiot tapahtuvat eri membraanimateriaaleilla ja vaikka niiden välillä on eroja ja ne riippuvat jossain määrin käytetyistä irrotusaineista, tulokset ovat olennaisesti samat kaikissa tapauksissa. Kopolyesteri/polyeetterielastomeerien havaitaan absorboivan merkittäviä määriä triklosaania hampaanpuhdistusaineesta, jotka tulokset ovat varmistettavissa, kun

kopolyesteri/polyeetterielastomeereja käytetään paljemateriaaleina pumppuannostelijoissa, jotka sisältävät kuvattua hampaanpuhdistusainetta ja muita tämän keksinnön piiriin kuuluvia hampaanpuhdistusaineita. Näin ollen pidetään ei-toivottavana käyttää kopolyesteri/polyeetterielastomeereja kosketuksessa puheena olevien hampaanpuhdistusaineiden kanssa ja näin on silloinkin, kun hampaanpuhdistusaineet sisältävät terpeenejä tai mausteaineita, jotka sisältävät terpeenejä (joita on läsnä hampaanpuhdistusaineen kokoonpanon mausteaineessa) vähintään 0,1%:n määrä hampaanpuhdistusaineesta.

Kun kokeet toistetaan käyttäen Guala-pumppuannostelijoita hampaanpuhdistusaineiden säiliöinä ja Arnitel™-materiaalia olevia kopolyesteri/polyeetterielastomeerimembraaneja, triklosaanin häviöt ovat myös mahdottomia hyväksyä, mutta kun kopolyesteri/polyeetterielastomeeri korvataan muilla hyväksyttävillä muoveilla, esim. Teflon®-polyfluorieteenillä, triklosaanin aktiivisuus paranee hyväksyttäviin rajoihin. Myöskään tällaisten pumppuannostelijoiden muiden muoviosien, kuten niiden polypropeenisisäseinämien ei havaita absorboivan liiallisia määriä triklosaania eivätkä ne huononna vakavasti hampaanpuhdistusaineen plakkia ehkäisevää aktiivisuutta johtuen ilmeisesti terpeenien läsnäolosta niiden sisältämän hampaanpuhdistusaineen mausteaineessa.

Suoritetaan arvosteluraatikoe, johon kuuluu vähintään kymmenen henkilöä, jotka käyttävät tämän esimerkin hampaanpuhdistusainetta annosteltuna polyeteenitereftalaatilla ja polyeteenillä vuoratuista annostelusäiliöistä kaksi kertaa päivässä tapahtuvina harjauksina yhden kuukauden ajan, jona aikana henkilöiden hampaiden plakin arvostelun suorittavat koulutetut tarkkailijat. Koetulokset osoittavat, että hampaanpuhdistusainekoostumuksella on määrätty plakkia ehkäisevä aktiivisuus ja osoittavat myös, ettei triklosaani ole inaktivoitunut hyväksyttävää enempää ja sitä on yhä läsnä tehokas bakteereja tappava ja plakkia ehkäisevä määrä ham-

paanpuhdistusaineessa. Samanlaiset hyvät tulokset on saatavissa, kun käytetään kuviossa 2 esitetyn kaltaisia pumppuannostelijoita ja ne koostuvat annostelusäiliöistä, jotka sisältävät seinämiä ja muita osia, jotka ovat suuri- ja pienitiheyksisiä polyeteenejä, polypropeeneja, polyallomeereja, polyamideja, akryylimuoveja, polyfluorihiilivetyjä, polyvinyylihalideja, polykarbonaatteja ja/tai polysulfoneja. Tällainen triklosaanin stabiilisuus on saavutettavissa myös, kun terpeenipitoisuutta pienennetään tai kun terpeenit jätetään pois edellyttäen, että muoviosat ovat polytetrafluorieteeniä, polyvinyylikloridia, polykarbonaattia ja/tai polysulfonia.

Hampaanpuhdistusaineen resepti sisältää toivotusti myös 1,5-2,5%, esim. 2% polyfosfaattia (natriumheksametafosfaattia, tetranatriumpyrofosfaattia, tai natriumtripolyfosfaattia tai niiden seosta), edullisesti pyrofosfaattia halutun hammasruostetta ehkäisevän vaikutuksen antamiseksi hampaanpuhdistusaineelle. On myös erittäin edullista, että tällaiset koostumukset sisältävät fluori-ionia vapauttavaa yhdistettä, kuten 0,3% natriumfluoridia tai 0,8% natriummonofluorifosfaattia ja 2% polyvinyylimetyylieetteri/maleiinihappoanhydridikopolymeeria niiden toimintojen vuoksi, jotka mainittiin aikaisemmin tässä esityksessä. Näiden materiaalien lisäykset reseptiin kompensoidaan pienentämällä vesipitoisuutta vastaavasti.

Esimerkki 2

Komponentti	Prosentti
Glyseroli	7,00
Propyleeniglykoli	3,00
Iota-karrageeni	0,75
Sorbitoli (70%)	30,00
Natriumsakkariini	0,30
Natriumfluoridi	0,33
Titaanidioksidi	0,50
Gantrez S-97 (13%:nen liuos)	15,00
Ionivaihdettu vesi	16,07
Natriumhydroksidi (50%:nen vesiliuos)	0,80
xxx Zeodent 113	20,00
o Sylodent® 15	3,00
Mausteaine (sisältää vähintään 25% terpeenejä)	0,95
Natriumlauryylisulfaatti	2,00
Triklosaani	0,30
	100,00

xxx Kiilotusaine (J.M. Huber Corp.)
o Piidioksidisakeutusaine (W.R. Grace Corp.)

Edellä esitetyn reseptin mukainen hammastahna valmistetaan ja sitä säilytetään Guala ™-pumppuannostelijoissa, joiden paljemembraanit ovat Arnitel-tyyppiä. Hampaanpuhdistusaineella täytetään myös annostelusäiliöitä, joiden laminoiduissa seinämissä on polyeteenitereftalaattia sen laminaatin sisäpinnassa, joka sisältää hampaanpuhdistusaineen. Hampaanpuhdistusaineita vanhennetaan 5°C:ssa, 25°C:ssa ja 39°C:ssa kaksi, neljä ja kuusi viikkoa. Näiden vanhennusaikojen jälkeen hampaanpuhdistusaineita annostellaan n. 1,5 gramman määrä päivässä ja viikon väliajoin annostellun hampaanpuhdistusaineen triklosaanisisältö määritetään analyysein. Kun kyseessä on Guala-pumppuannostelija, jossa on Arnitel-membraani, annosteltu hampaanpuhdistusaine menettää n. 27% triklosaanista, mikä on liian paljon ja epäilyttävää. Häviö

on suunnilleen muuttumaton riippumatta säilytyslämpötilasta tai säilytysajasta, mikä voidaan selittää teoretiosoimalla, että pumppumembraani absorboi triklosaania, joka on kosketuksessa siihen ennen annostelua. Tämä membraani on kopolyesteri/polyeetterielastomeeria, jota muovien luokkaa on syytä välttää säiliömateriaalina tai sellaisen pumppuannostelijan osana, joka on tarkoitettu triklosaania sisältäville hampaanpuhdistusaineille. Kuitenkin kun elastomeerinen kopolyesteri/polyeetterimembraani korvataan sellaisella, joka on tehty jostakin edellä mainituista hyväksyttävistä muoveista, kuten polyeteenitereftalaatista, jotka voivat toimia membraanimateriaaleina modifioiduissa pumppuannostelijoissa (modifioitu näiden muovien erilaisten ominaisuuksien kompensoimiseksi) tai pumppausmäntinä Realex-tyyppisissä pumpuissa, triklosaanin stabiilisuus paranee ja annosteltu koostumus on tyydyttävä ja tehokas plakkia ehkäisevänä hammastahnana. On merkillepantavaa, että Realex-pumppumalli ei vaadi joustavaa tai taipuisaa muovikomponenttia ja sillä perusteella tällaista pumppua voidaan pitää malliltaan parempana kuin Guala-pumppua, koska se sallii suuremman muovivalikoiman pumppausmäntään ja tekee siten paremmin mahdolliseksi välttää minkään epäilyttävien muovien käyttöjä.

Tetranatriumpyrofosfaatin, natriumtripolyfosfaatin tai natriumheksametafosfaatin lisääminen kuten esimerkissä 1 (edullisesti 2% pyrofosfaattia) tekee hampaanpuhdistusaineen hammasruostetta samoin kuin plakkia ehkäiseväksi.

Geelihampaanpuhdistusaineet käyttäytyvät tällaisissa pumppuannostelijoissa samalla tavoin kuin hammastahnat mitä tulee triklosaanin stabiilisuuteen säilytyksen jälkeen ja annostelussa.

Samanlaisissa kokeissa, joissa käytetään polyeteenitereftalaatilla vuorattuja annostelusäiliöitä, havaitaan vain vähäinen triklosaanin häviö (alle 5%), mikä osoittaa, että

terpeenien läsnäolo (0,1% tai enemmän koostumuksesta) limoneeni mukaanluettuna mausteaineessaa tai mausteaineena estää triklosaanin häviön tai sen inaktivoitumisen. Kun käytetään polyfluorieteenillä vuorattuja putkia, esiintyy vain vähäistä triklosaanin häviötä silloinkin, kun mausteaine jätetään pois hampaanpuhdistusaineen koostumuksesta ja näin on asia myös, kun polyvinyylikloridia käytetään primäärimateriaalina kosketuksessa hampaanpuhdistusaineeseen ja/tai kun polysulfonia tai polykarbonaattia olevat pakkauksen osat ovat kosketuksessa tällaiseen hampaanpuhdistusaineeseen.

Edellä esitetyissä resepteissä killotussysteemit ovat piipitoisia sensijaan, että ne perustuisivat alumiinioksidiin. Kun kiillotusaineet vaihdetaan alumiinioksideiksi, triklosaanin stabiilisuusongelmat, joita on edellä mainittu havaitun eräillä muoveilla, pienenevät, mutta ovat silti olemassa. Samoin terpeenien läsnäolo hampaanpudistusaineissa edistää triklosaanin stabiilisuutta samalla tavoin kuin tämä läsnäolo tekee vastaavissa hampaanpuhdistusainekoostumuksissa, jotka perustuvat piipitoisiin kiillotusaineisiin.

Esimerkki 3

Edellä olevien esimerkkien hampaanpuhdistusaineiden koostumuksia voidaan vaihdella -+ 10% ja -+ 25% niiden eri komponenttien suhteen edellyttäen, että nämä prosentit eivät ole muualla tässä patenttimäärityksessä annettujen alueiden ulkopuolella ja käyttökelpoisia ja tehokkaita plakkia ja hammasruostetta ehkäiseviä tuotteita on saavutettavissa, jotka ovat annosteltavissa tehokkaassa plakkia ja hammasruostetta ehkäisevässä tilassa mainituista annostelusäiliöistä, jotka on tehty yhteensopviista muoveista. Tällaiset tuotteet käyttäytyvät samalla tavoin triklosaania olevan plakkia ehkäisevän aineen ollessa riittävän stabiili polyfluorieteeniä, polyvinyylikloridia, polykarbonaattia ja polysulfonia olevien pakkaus- tai pakkauksen komponenttimateriaalien läsnäollessa silloinkin, kun mitään mausteainetta

ja mitään terpeenejä ei ole läsnä hampaanpuhdistusaineissa, ja sen ollessa stabiili, kun läsnä on polyeteenejä, polypropeeneja, polyeteenitereftalatteja, polymetyylimetakrylaatteja, polyallomeereja, polyamideja ja polymetyylipenteeneja pakkaus- tai komponenttimateriaaleina, kun stabiloivaa terpeeniä, kuten limoneenia tai stabiloivaa maustekomponenttia on läsnä hampaanpuhdistusaineessa. Tämän esimerkin pakatuilla hampaanpuhdistusaineilla, jotka sisältävät polyfosfaattia, fluori-ionien lähdettä ja AEA-ainetta, on myös tehokkaita hammasruostetta, hammaskiveä, hammasmätää ehkäiseviä, hammasta kovettavia ja stabiloivia (polyfosfaattia entsyymien vaikutusta vastaan) ominaisuuksia. Kun AEA-materiaalit ja fluoridi jätetään pois, syljen entsymaattinen toiminta voi vaikuttaa haitallisesti polyfosfaatin hammasruostetta ja hammaskiveä ehkäiseviin ominaisuuksiin, mutta niitä on silti läsnä. Kuten muidenkin edellä selostettujen pakattujen hampaanpuhdistusaineiden ja suunuuhteluaineiden kohdalla triklosaanin liiallisesta absorboitumisesta kopolyesteri/polyeetteriin ja muihin tällaisiin elastomeereihin tai muusta haitallisesta vaikutuksesta johtuen tällaisten materiaalien käyttöjä on edullista välttää.

Esimerkki 4

Esimerkkien 1 ja 2 reseptien hampaanpuhdistusaineita valmistetaan ja annostellaan yhden kuukauden säilytyksen jälkeen 30°C:ssa säiliöistä, jotka on vuorattu toisessa tapauksessa polyeteenillä ja toisessa tapauksessa polyeteenitereftalaatilla, hammasharjoille. Hammastahnan määrät hammasharjoilla ovat välillä 0,8-2,0 g ja 1-1,5 g on edullinen. Kun annostellaan 1,5 g, aktiivisen triklosaanin määrä harjalla olevassa hampaanpuhdistusaineessa on noin neljä milligrammaa (vain 10%:n triklosaanista ollessa inaktivoitunut). Kun säilytys on pitempiaikaista tai korkeammassa lämpötilassa tai kun enemmän destabiloivaa muovia on kosketuksessa hampaanpuhdistusaineeseen säilytyksen aikana, pakatut hampaanpuhdistusaineet voivat sisältää n. 3,5 mg triklosaania harjalla olevassa 1,5 g:ssa.

Kuvattuja annosteltuja hampaanpuhdistusaineita käytetään hampaiden harjaamiseen annostellen tyypillisesti n. 0,8-2,0 g hammasharjoille jokaista harjausta varten. Harjaukset tapahtuvat kahdesti päivässä, aamulla ja illalla minuutin kerrallaan neljän viikon ajan, minkä jälkeen ilmenee selkeää plakkia ehkäisevän vaikutuksen paranemista verrattuna tarkistushampaanpuhdistusaineeseen, joka ei sisällä triklosaania, ja kun polyfosfaattia on myös läsnä, myös hammasruostetta ehkäisevät vaikutukset ovat havaittavia. Plakkia ehkäisevän vaikutuksen parannus on myös näkyvä verrattuna maustamattomaan tarkistusnäytteeseen (joka ei sisällä terpeeniä), joka sisältää triklosaania ja jota annostellaan polyeteenillä ja polyeteenitereftalaatilla vuoratuista säiliöistä.

Lisäyksityiskohtien suhteen koskien pumppuannostelijoita, niiden rakennemateriaaleja ja tämän keksinnön hampaanpuhdistusainekoostumuksen komponentteja voidaan haluttaessa katsoa edellä mainittuja tai viitattuja patentteja, patenttihakemuksia, tekstejä, tiedonantoja ja/tai artikkeleita, jotka liitetään täten viitteenä tähän esitykseen.

Tätä keksintöä on kuvattu sen eri esimerkkien, kuvausten ja toteutusmuotojen suhteen, mutta sitä ei rajoiteta niihin, koska on ilmeistä, että alaan perehtynyt kykenee tämä patenttimääritys edessään käyttämään hyväkseen korvaavia ja vastaavia keinoja poikkeamatta tästä keksinnöstä.

Patenttivaatimukset

1. Tuote, joka käsittää kädessä pidettävän, sormella käytettävän, kelluvamäntäisen, sylinterimäisen pumppuannostelijan, joka pitää sisällään säiliön annosteltavalle hammastahnalle, kelluvan männän, joka muodostaa ainoastaan ylöspäin ilmanpaineen avulla liikkuvan säiliön pohjan (39), ja joustamattoman pumppumännän (41) osaston yläosan, jonka läpi ylöspäin ulottuva annostusputki (43) ja -suutin (45) sallivat hammastahnan ylöspäin suuntautuvan annostelun säiliöstä, kun pumppumäntä (41) pakotetaan alaspäin sormella käyttölaitetta (47) painamalla, ja jousilaitteen (53) pumppumännän palauttamiseksi alkuperäiseen asentoonsa hammastahnan annostelun jälkeen annostelijasta, hammastahnan käsittäessä oraalisesti hyväksyttävän väliaineen, hammaskiveä ehkäisevän määrän vesiliukoista, synteettistä, lineaarista, molekulaarisesti dehydratoitua hammaskiveä ehkäisevää polyfosfaattisuolaa, ja noin 0,1 paino-% - 1 paino-% oleellisesti veteen liukenematonta, kationitonta, antibakteriaalista, plakkia ehkäisevää ainetta, jolloin hammastahnan kanssa kontaktissa olevat annostelijan sisäpinnat käsittävät kiinteää polymeeristä materiaalia, joka tavallisesti on yhteensopimatonta mainitun plakkia ehkäisevän aineen kanssa ja aiheuttaa vähintään 25 % plakkia ehkäisevän aineen plakkia ehkäisevän aktiivisuuden menetyksestä annostelijassa varastoinnin aikana, **tunnettu** siitä, että

a) käytetään annostelijassa yhteensopivaa, mainitun aineen kanssa kontaktissa olevaa polymeerimateriaalia, joka ei aiheuta aktiivisuuden menetystä, ja/tai

b) sisällytetään hammastahnaan noin 0,01-2 paino-% stabilointiainetta, kuten terpeeniä, tai makuainetta, joka inhiboi aktiivisuuden menetystä, ja

valinnaisesti hammastahnaan sisällytetään noin 0,2-5 paino-% synteettistä, anionista, polymeeristä polykarboksylaattia ja/tai noin 25-5000 ppm fluoridi-ionia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että mainittu plakkia ehkäisevä aine on triklosaani.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että mainittu stabiloiva aine on limoneeni.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että polyfosfaatti on tetranatrium- tai tetrakaliumpyrofosfaatti tai niiden seos.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että se edelleen sisältää natriumfluoridia tai natriummonofluorofosfaattia fluoridi-ionilähteenä.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että se edelleen sisältää mainittua synteettistä anionista polymeerista polykarboksylaattia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että mainittu polykarboksylaatti on polyvinyylimetyylieetteri/maleiinianhydridi tai -happokopolymeeri.

8. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen tuote, **tunnettu** siitä, että annostelija on läpinäkymätön.

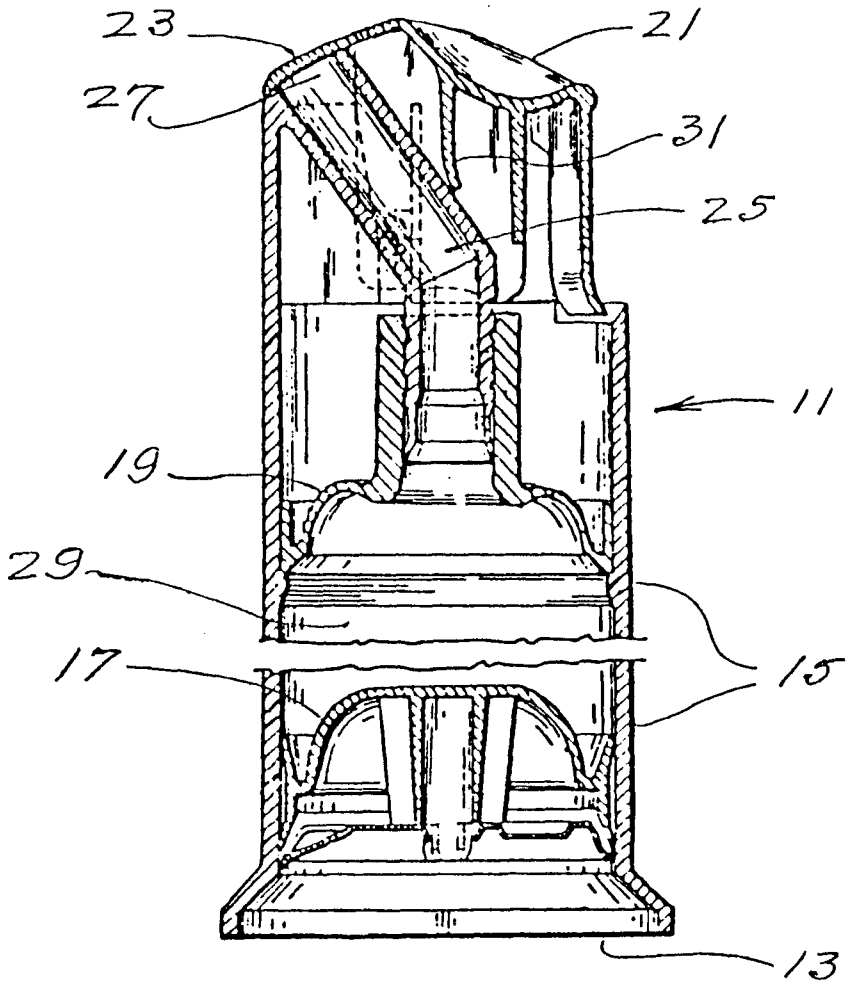

FIG. 1

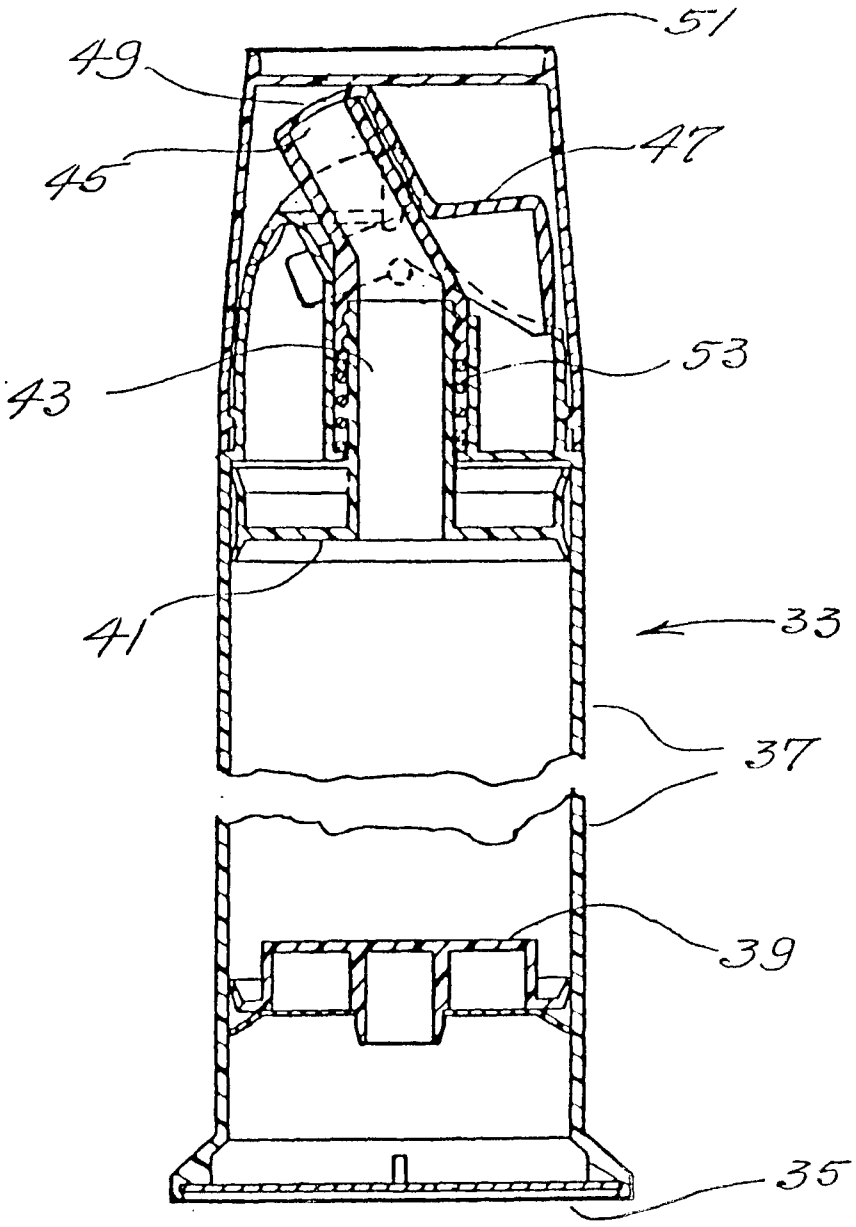

FIG. 2