

266/95

17110  
70072

60.160/BE

A

K I V O N A T

Szájápoló készítmények

THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, OH., US

A bejelentés napja: 1993. 07. 19.

Elsőbbsége: 1992. 07. 31. /07/923,037/ US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/06744

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/03147

A találmány tárgyát szájápoló készítmények, így fogpaszták, szájvizek, rágógumik, tabletták stb. képezik, amelyek fogkő és fogínygyulladás ellen hatásosak.

A találmány szerinti szájápoló készítmények összetétele:

- a/ ón/II/-glükonát; és
- b/ egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag.

A találmány szerinti készítmények pH-értéke ~~körül~~  
~~belül~~ 3,0-5,0, és a készítmények kalciumion-forrásoktól és ón/II/-fluoridtól lényegileg mentesek.

h

S.B.G. & K.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-923

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

17110

60.160/BE

266/95

A

Szájápoló készítmények

THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, OH., US

Feltalálók:

MAJETI Satyanarayana, CINCINNATI, OH., US

GUAY Christopher Barry, CINCINNATI, OH., US

CRISANTI Mark Matthew, CINCINNATI, OH., US

A bejelentés napja: 1993. 07. 19.

Elsőbbsége: 1992. 07. 31. /07/923,037/ US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/06744

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/03147

A találmány tárgyát szájapoló készítmények, így folyékony fogápoló szerek, fogpaszták, szájvizek, rágógumik, tabletták és porok képezik, amelyek fogkő elleni és fogínygyulladás elleni tulajdonságaik.

A fogkő prekürzora bizonyos szájbetegségeknek, így a fogszuvasodásnak és a fogínygyulladásnak. Az emberek és alacsonyabbrendű állatok szájában a fogíny károsodhat fogkő lerakódásával, ez a szájban található ásványi anyagok és baktériumok kombinációja. A fogkővel kapcsolatos baktériumok enzimeket és endotoxinokat választhatnak ki, amelyek a fogínyt izgathatják és fogínygyulladást okozhatnak. Mivel a fogínyt ez a folyamat fokozottan izgatja, az íny hajlamos arra, hogy vérezni kezdjen, elveszíti állékonyságát és rugalmasságát és elválik a fogaktól, a fogak körül üregeket hagyva, amelyekben felgyülemlekednek a törmelések, váladékok, még több baktérium és toxinok. Az is előfordulhat, hogy ételmaradék gyülik össze ezekben az üregekben, s így táplálékul szolgál a baktériumok szaporodásához, továbbá endotoxinok és ártalmas enzimek képződéséhez. Ez pedig a csont és az ínyszövet pusztulását eredményezheti.

Nem meglepő tehát, hogy tekintettel a problémákra, amelyek a fogkőből és a fogínygyulladásból származhatnak, igen nagy erőfeszítéseket fejtettek ki a kezelésre alkalmas hatásos készítmények megtalálására. A kutatások eredményei számos esetben kvaterner ammónium-származékok vagy bisbiguanidok voltak, így a klór-hexidin, amit a The Procter and Gamble Company által forgalomba hozott Peridex<sup>®</sup> nevű

készítményben használnak.

Egy másik anyag ami számításba jön, az ón/II/-ion. Ilyen anyagot ismertet Svaton B. ["Plaque Inhibiting Effect of Dentrifices Containing Stannous Fluoride", Acta Odontol. Scand. 36, 205-210 /1978/] és Bay I. and Rolla, G. ["Plaque Inhibition and Improved Gingival Condition by Use of a Stannous Fluoride Toothpaste, Scand. J. Dent. Res., 88, 313-315 /1980/]. Használtak ón/II/-glükonáttal stabilizált ón/II/-fluoridot is, fogkő és fogínygyulladás kezelésére, amit az 5 004 597 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertetett.

Annak ellenére, hogy számos közlemény jelent meg a fogkő és fogínygyulladás elleni készítmények területén, még mindig fennáll az igény az ilyen készítmények iránt. A jelen találmány alapját az a felismerés képezi, hogy ha az ón/II/-glükonátot ón/II/-fluorid nélkül vagy ennek az anyagnak csak igen kis mennyiségeivel használjuk, akkor a fogkő képződése és a fogínygyulladás csökkenthető.

A találmány egyik célja olyan készítmények előállítása, amelyek tökéletesebb fogkő és fogínygyulladás elleni tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány egy másik célja ón/II/-glükonátot tartalmazó tökéletesebb készítmények előállítása.

A találmány egy további célja hatásos módszer kidolgozása fogkő és fogínygyulladás kezelésére a fent említett készítményekkel.

Ezek és a további célok a találmány részletes leírásából nyilvánvalóvá válnak.

A leírásban valamennyi százalék- és arány-értéket tömegben adjuk meg a teljes készítményre, hacsak másképpen nem írjuk elő. Valamennyi mérést 25°C-on végezzük a készítményben vagy egy vizes oldatban vagy diszperzióban, hacsak másképpen nem írjuk elő.

A találmány tárgyát szájápoló készítmények képezik, amelyek összetétele:

- a/ ón/II/-glükonát biztonságos és hatásos mennyisége; és
- b/ egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag;

emellett a készítmények pH-értéke körülbelül 3,0-5,0 és kalciumion-forrásoktól és ón/II/-fluoridtól lényegileg mentesek. A "lényegileg mentes" kifejezés azt jelenti, hogy a készítmény körülbelül 0,05%-nál kevesebb ón/II/-fluoridot és körülbelül 2,0%-nál kevesebb egyéb anyagot tartalmaz.

A találmány tárgyát képezi még az eljárás fogkő és fogínygyulladás kialakulásának késleltetésére, a találmány szerinti készítményeket használva.

A találmány szerinti készítmények ón/II/-glükonátot és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak.

A leírásban a "szájápoló készítmény" kifejezés olyan terméket jelent, amelyet a rendeltetésszerű használat esetén nem nyelnek le szándékosan abból a célból, hogy

bizonyos speciális gyógyhatású szereket a szervezetbe juttassanak, hanem ezt inkább elegendő ideig visszatartják a szájüregben, hogy lényegileg a fogak összes felületével és/vagy a száj szövetével érintkezzék, a szájban való hatás céljából.

A "biztonságos és hatásos mennyiség" kifejezés a leírásban az anyagnak elegendő mennyiségét jelenti ahhoz, hogy a kívánt előnyös hatást kifejtse, de a szájüreg kemény és lágy szöveteire biztonságos.

A leírásban az "összetétel" kifejezés azt jelenti, hogy különböző komponensek alkalmazhatók együttesen a találmány szerinti készítményekben, amennyiben a felsorolt anyagok betöltik szükséges funkcióikat.

A leírásban a "hordozóanyag" kifejezés megfelelő vivőanyagot jelent, amely gyógyszerészetileg elfogadható, és alkalmassá teszi a találmány szerinti készítményeket a szájüregben való felhasználásra.

Az ón/II/-glükonát a találmány szerinti készítmények nélkülözhetetlen komponense. Ez az anyag egy ismert ón/II/-kelát, és a találmány szerinti készítményekhez mint kelát adható vagy mint különálló ón/II/- és glükonát-só, és a kelát in situ képződik. Ezek a sók az ón/II/-klorid és a nátrium-glükonát. Az ón/II/-glükonát a találmány szerinti készítményekben körülbelül 0,1-11%, előnyösen körülbelül 2-4% mennyiségben van jelen.

Az ón/II/-komponensekhez megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag bármely vivőanyag lehet,

amely a szájüregben való felhasználásra megfelel. Ezek a hordozóanyagok a fogpaszták, szájvizek, fogporok, preventív paszták, pasztillák, gumik és hasonlók szokásos komponenseit tartalmazzák, ezeket részletesebben a későbbiekben ismertetjük. Az előnyös rendszerek a fogápoló szerek és a szájvizek.

A találmány szerinti fogápoló szerekben használható csiszoló-fényező anyag lehet bármely anyag, amely a fogállományt nem csiszolja le túlzott mértékben. Ilyen anyagok például a szilícium-dioxidok /kovasavak/, beleértve a géleket és kicsapott anyagokat, az oldhatatlan nátrium-polimetafoszfát,  $\beta$ -fázisú kalcium-pirofoszfát, hidratált alumínium-oxid és gyantás csiszolóanyagok, így a karbamid és formaldehid szemcsés kondenzációs termékei és egyébek, ahogyan azt a 3 070 510 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertetette. Csiszolóanyagok keverékei is használhatók.

A különböző típusú szilícium-dioxid fogcsiszoló anyagok kiváló fogtisztító és fényező tulajdonságok előnyeit biztosítják, anélkül, hogy a fogzománcot vagy a fogállományt nem megfelelő módon csiszolnák le. Ezért jelen esetben igen előnyösen használhatók.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott szilícium-dioxid csiszoló/fényező anyagok, valamint más csiszolóanyagok átlagos szemcsenagysága körülbelül 0,1-30 mikron, előnyösen 5-15 mikron. A szilícium-dioxid csiszolóanyag lehet kicsapott szilícium-dioxid vagy kovasavgélek, így szilícium-dioxid xerogélek, amelyeket a 3 538 230 és

3 862 307 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertetett. Előnyösek a "Sylold" márkanéven forgalomba hozott szilícium-dioxid xerogélek, amelyek a W.R. Grace and Company, Davison Chemical Division termékei. Előnyös kicsapott szilícium-dioxid anyagok a J.M. Huber Corporation által a "Zeodent" márkanéven forgalomba hozott termékek, főképpen a "Zeodent 119" jelű szilícium-dioxid. Ezeket a szilícium-dioxid csiszolóanyagokat a 4 340 583 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertette.

A találmány szerinti készítményekben a csiszolóanyagok körülbelül 6-70%, előnyösen körülbelül 15-25% mennyiségben vannak jelen, ha a fogápolószer fogpaszta. Nagyobb mennyiség, egészen 95%-ig használható a fogpor készítményekben.

A fogápoló szerekhez adhatunk izanyagokat is. Megfelelő izanyagok a gaultériaolaj /metil-szalicilát/, /bors/, mentaolaj, fodormentaolaj, szasszafrász babérolaj és szegfűszegolaj. A használható édesítőszer az aszpartám, aceszulfám, szacharin, dextróz, levulóz és nátrium-ciklamát. Az izesítő és édesítő anyagokat a fogápoló szerekben általában körülbelül 0,005-2 tömeg% mennyiségben használjuk.

A fogápoló szerek tartalmazhatnak emulgeálószerket is. Megfelelő emulgeálószer azok, amelyek megfelelően stabilak és habzanak széles pH-tartományban, ilyenek a nem-szappanjellegű anionos, nemionos, kationos, zwitterionos és amfoter szerves szintetikus detergensok. Számos ilyen megfelelő felületaktív anyagot ismertet a 4 051 234 számú

amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A fogápoló szerekben és más szájpópoló szerekben szokásos módon jelen van egy vízoldható fluorid-származék, olyan mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy a készítményekben 25°C-on és/vagy használatkor körülbelül 0,0025-5,0 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,005-2,0 tömeg% fluorid-ion-koncentrációt adjon, ami ugyancsak fogszuvasodás elleni hatása. Az előnyös fluoridok a nátrium-fluorid, indium-fluorid és a nátrium-monofluor-foszfát. Ezeket a sókat és még másokat is a 2 946 735 és 3 678 154 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertette.

A találmány szerinti fogpasztákban víz is van jelen. A kereskedelmileg megfelelő fogpaszták előállításához alkalmazott víz előnyösen ionmentesített és a szerves szennyezésektől mentes. A találmány szerinti fogpaszták készítmények víztartalma általában körülbelül 10-50 tömeg%, előnyösen körülbelül 20-40 tömeg%. Ez a vízmennyiség magába foglalja a szabad vizet, amit az egyéb anyagokkal, így a szorbittal bevitt vizen felül viszünk be.

Fogpaszták készítésénél a kívánt konzisztencia elérése céljából szükséges bizonyos mennyiségű sűrítőszert hozzáadni. Előnyös sűrítőszerek a karboxivinil-polimerek, karragén, hidroxietil-cellulóz és cellulózáterek vízoldható sói, így a nátrium-karboximetil-cellulóz és nátrium-karboximetil-hidroxietil-cellulóz. A természetes gumik, így a karaya gumi, gumiarábikum és tragantmézga szintén használhatók. Az állag további tökéletesítése céljából koloid magnézium-alumínium-szilikát vagy finomeloszlású

szilícium-dioxid használható mint a sűrítőszer egy része. A sűrítőszerek a teljes készítmény tömegének 0,5-5,0%-át képezhetik.

A fogpasztákba a keményedés megelőzésére célszerű bizonyos mennyiségű nedvesítőszert keverni. A megfelelő nedvesítőszerek a glicerin, a szorbit és más fogyasztható polihidroxi-alkoholok, amelyek összesen körülbelül 15-70% mennyiségben vannak jelen.

A találmány szerinti fogpasztákba célszerű még bekeverni más ón/II/-sókat, így ón/II/-pirofoszfátot és mikrobaellenes anyagokat, így kvaterner ammóniumsókat, biszbi-guanid-sókat, nemionos mikrobaellenes sókat és aromaolajokat. Ezeket a szereket a 2 946 735, 4 894 220 és 4 051 234 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertette. Ezeknek a szerekeknek - ha jelen vannak - a mennyisége körülbelül 0,01-1,5%.

A találmány egy másik előnyös kiviteli alakját a szájviz készítmények képezik. A találmány szerinti készítmények mikrobaellenes anyagához a szájvizek hagyományos komponensei képezhetik a hordozóanyagot. A szájvizek általában körülbelül 20:1 - 2:1 viz/etilalkohol-oldatot tartalmaznak, és előnyösen még más komponenseket, így izanyagokat, édesítőszereket, nedvesítőszereket és a habzást elősegítő szereket, így a fogpasztáknál említetteket. A nedvesítőszerek, így a glicerin és a szorbit nedves érzést adnak a szájnak. A találmány szerinti szájvizek tömeg%-ban általában 5-60%, előnyösen 18-25% etilalkoholt, 0-20%,

előnyösen 5-20% nedvesítőszert, 0-2%, előnyösen 0,01-0,15% emulgeálószer, 0-0,5, előnyösen 0,005-0,06% édesítőszert, így szacharint, 0-0,3%, előnyösen 0,03-0,3% izanyagot tartalmaznak, a maradék víz. Az adalékos mikrobaellenes szer mennyisége a szájvizekben tipikusan körülbelül 0,01-1,5 tömeg%. Szájviz típusu termékeket előállíthatunk úgy is, hogy az ón/II/-glükonátot tartalmazó port vagy tablettát közvetlenül használat előtt vízben feloldjuk.

Megfelelő pasztilla- és rágógumi-komponenseket a 4 083 955 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertetett.

A találmány szerinti készítmények pH-értéke és/vagy a pH-érték a szájban bármely pH-érték lehet, amely a száj kemény és lágy szöveteire biztonságos és az ón/II/-glükonát optimális hatását biztosítja. Így a pH-érték körülbelül 3,0-5,0, előnyösen körülbelül 4,0-5,0, legelőnyösebben 4,5.

A találmány szerinti készítmények a szájban a kemény felületek némi elszíneződését idézhetik elő. Ezt az elszíneződést csökkenthetjük vagy kiküszöbölhetjük, ha pirofoszfát-ionokat és/vagy citromsavionokat tartalmazó készítményeket használunk, ahogyan azt a 781 443 számú bejelentésünk /1991. október 23-án benyújtva/ ismertette.

A találmány szerinti készítmények hordozóit az orális termékek területén szokásos eljárásokat használva állítjuk elő. Specifikus gyártási módszereket a példákban ismertetünk.

A találmány szerint a szájüreghez a készítmények

biztonságos és hatásos mennyiségeit alkalmazzuk. Ezeket a mennyiségeket, például körülbelül 0,3-15 g-ot, ha a készítmény fogpaszta vagy szájviz, körülbelül 15-60 másodpercig tartjuk a szájban.

Az alábbi példák részletesebben ismertetik és szemléltetik a találmány előnyös kiviteli alakjait. A példák a találmányt csupán illusztrálják, de azt semmiképpen sem korlátozzák, mivel számos változat lehetséges, anélkül, hogy azok a találmány szellemétől és tárgyától eltérnének.

### 1. péld

#### Fogpaszta

	<u>Tömeg%</u>	<u>Tömeg%</u>
Víz	12,500	12,500
Szorbit	45,425	44,552
Glicerín	10,198	10,198
Titán-dioxid	0,525	0,525
Szilícium-dioxid	20,000	20,000
Na-karboximetil-cellulóz	1,050	1,050
Magnézium-alumínium-szilikát	0,408	0,408
Nátrium-alkilszulfát /27,9%-os oldat/	4,000	4,000
Nátrium-glükonát	1,738	3,476
Ón/II/-klorid-dihidrát	1,794	1,794
Szacharin-nátrium	0,200	0,200
Izanyag	0,851	0,851
FD&C Blue #1 /1%-os oldat/	0,051	0,051
Nátrium-monofluor-foszfát	0,760	-

Nátrium-hidroxid /50%-os oldat/	0,500	0,395
pH	4,5	4,5

2. példa

<u>Szájöblítő folyadék</u>	<u>Tömeg%</u>	<u>Tömeg%</u>
Ón/II/-klorid-dihidrát	0,519	0,519
Nátrium-glükonát	0,521	1,041
Glicerín	8,000	12,000
Szorbit /70%-os oldat/	-	-
Etanol	10,000	10,000
Poliszorbát 80	0,300	0,300
Szacharin-nátrium	0,050	0,050
Izanyag	0,150	0,150
Nátrium-hidroxid	0,020	0,020
Benzoésav	0,050	0,050
FD&C Blue #1 /1%-os oldat/	0,020	0,020
Nátrium-monofluor-foszfát	0,183	-
Víz	80,187	77,850

3. példa

<u>Helyi kezelésre szolgáló gél</u>	<u>Tömeg%</u>	<u>Tömeg%</u>
Ón/II/-klorid-dihidrát	1,794	2,153
Nátrium-glükonát	1,750	2,082
Glicerín	91,896	70,000
Szorvit /70%-os oldat/	-	21,765
Nátrium-karboximetil-cellulóz	0,600	0,800
Hidroxietyl-cellulóz	-	-

Izanyag	1,000	1,000
Szacharin-nátrium	0,200	0,200
Nátrium-alkil-szulfát /27,9%-os/	2,000	2,000
Nátrium-monofluor-foszfát	0,760	-

4. példaSzájöblítő tabletták

Ón/II/-klorid-dihidrát	0,519g	0,519g
Nátrium-glükonát	0,500g	0,700g
Izanyag	0,150g	0,150g
Szacharin-nátrium	0,050g	0,200g
Mannit	0,773g	-
Nátrium-karboximetil-cellulóz	0,050g	-
Nátrium-benzoát	0,030g	0,025g
Citromsav	-	0,200g
Nátrium-karbonát	-	0,100g
Nátrium-hidrogén-karbonát	-	0,200g
Glicin	-	0,050g
Nátrium-monofluor-foszfát	0,183g	-
	<u>2,255g</u>	<u>2,144g</u>
Feloldva	97,745g	97,856g
	vízben	vízben

Szabadalmi igénypontok

1. Szájápoló készítmények fogkő/fogínygyulladás hatásos kezelésére, amelyek összetétele:

- a/ ón/II/-glükonát biztonságos és hatásos mennyisége; és
- b/ egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag;

emellett a készítmények pH-értéke körülbelül 3,0-5,0, és a készítmények kalciumion-forrásoktól és ón/II/-fluoridtól lényegileg mentesek.

2. Az 1. igénypont szerinti szájápoló készítmények, amelyekben az ón/II/-glükonát mennyisége körülbelül 0,1-11%.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szájápoló készítmények, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaga fogpaszta, és ez hatásos mennyiségű nátrium-monofluor-foszfátot is tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szájápoló készítmények, amelyek szilícium-dioxid fogcsiszolóanyagot is tartalmaznak.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti szájápoló készítmények, amelyek még egy másik ón/II/-sót is tartalmaznak.

6. A 2. igénypont szerinti szájápoló készítmények,

amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaga szájviz.

7. A 6. igénypont szerinti szájápoló készítmények, amelyek nedvesítőszert, etanolt, egy nemionos felületaktív anyagot is tartalmaznak vagy ezek keverékét tartalmazzák.

8. A 2. igénypont szerinti szájápoló készítmények, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaga pasztilla.

9. A 2. igénypont szerinti szájápoló készítmények, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaga rágógumi.

10. A 2. igénypont szerinti szájápoló készítmények, amelyek gél vagy tablettá formájúak.

A meghatalmazott

**Beliczay László**  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-930, Fax: 34-24-923