



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35541 (13) C2

(51) 7 A61K7/16, 7/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА РОТОВОЮ ПОРОЖНИНОЮ

(20) 93002440, 20.09.1993

(21) 4742829/14

(22) 28.12.1989

(24) 16.04.2001

(31) 291712, 398566, 398592

(32) 29.12.1988, 25.08.1989, 25.08.1989

(33) US, US, US

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Набі Нуран, BD, Гаффар Абдул, US, Еффлітто Джон, US, Стрінджер Орум, US, Пренсайп Майкл, US

(73) Колгейт палмолив компанії, US

(57) 1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая водонерастворимое некатионное антибактериальное вещество, полирующий агент, отличающаяся тем, что дополнительно содержит поливинилфосфонат с мол. м. 1000 - 1000000 и растворитель при pH композиции 4,5 - 10,0.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что является зубной пастой и включает дополнительно около 5 - 30 мас. ч. кремнистого полирующего вещества и антибактериальное вещество в количестве 0,25 - 0,35 мас. ч.

3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что является зубной пастой, содержащей 0,01-5,00 мас. ч. антибактериального вещества и материал,

способствующий растворению антибактериального вещества в слюне.

4. Композиция по одному из пп. 1-3, отличающаяся тем, что является зубной пастой, включающей 30-75 мас.ч. водонерастворимого полирующего вещества.

5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что является жидкостью для полоскания рта или жидким средством для чистки зубов, а указанным приемлемым для полости рта растворитель является водный растворитель, в котором присутствует нетоксичный спирт.

6. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанное антибактериальное вещество выбрано из группы, состоящей из галогенированных эфиров дифенила, галогенированных салициланилидов, эфиров бензойной кислоты, галогенированных карбанилидов и фенольных соединений.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что антибактериальное вещество является галогенированным эфиром дифенила.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанный галогенированный эфир дифенила является 2, 4, 4-трихлор-2-гидроксибензил эфиром.

9. Композиция по пп. 1-8, отличающаяся тем, что указанный поливинилфосфонат присутствует в количестве 0,5- 2,5 мас. ч.

Настоящее изобретение относится к антибактериальному, предотвращающему образованию зубного налета пероральному композиционному средству для чистки зубов. Более конкретно, изобретение относится к пероральному композиционному средству для чистки зубов, содержащего по существу водонерастворимое некатионное антибактериальное средство, эффективное при предотвращении образования зубного налета.

Зубной налет представляет собой мягкие отложения, образующиеся на зубах, в отличие от конкрементов - твердых кальцинированных отложений на зубах. В отличие от конкрементов зубной налет может образоваться на любой части поверхности зуба, в том числе и особенно на краю десен. Поэтому невидимый зубной налет может оказаться ответственным за появление гингивита.

Соответственно, крайне желательно в пероральные композиции включить антимикробные

средства с известной способностью понижать образование зубного налета. С этой целью часто предлагались катионные антибактериальные средства. Более того в патенте США 4022880 на имя Vinson с соотр. соединение, дающее ионы цинка, в качестве средства, представляющего образование конкрементов, смешивают с антибактериальным средством, эффективным при замедлении роста бактерий зубного налета. Описан широкий спектр смесей антибактериальных средств с соединениями цинка, включая и катионные вещества, такие как: гуаницы и четвертичные аммониевые соединения, а также некатионные соединения также как: галоидированные салициланилиды и галоидированные гидроокиси - дифениловые эфиры. В Европейской патентной публикации 0161899 на имя Saxton с соотр. описан некатионный антибактериальный, предотвращающий образование зубного налета галоидированный гидро-

(13) C2

(11) 35541

(19) UA

идированный эфир – триклозан в сочетании в сочетании с тригидратом цитрата цинка. Триклозан также описан в Европейской патентной публикации 0271332 на имя Davis в виде компонента зубной пасты, содержащего солюбилизующее средство, такое как пропиленгликоль.

Катионные антибактериальные вещества, такие как: хлоргексин и цитилпиридинийхлорид также подвергались интенсивным исследованиям в качестве антибактериальных предотвращающих образование зубного налета средств. Однако, как правило, они неэффективны при их использовании с анионными веществами. С другой стороны, некатионные антибактериальные вещества могут быть совместимы с анионными компонентами в пероральной композиции.

Однако, пероральные композиции обычно представляют собой смесь многих компонентов, в которых даже такие типично нейтральные вещества, как гумектанты могут повлиять на действие всей композиции.

Более того, даже некатионные антибактериальные средства могут иметь ограниченную предотвращающую образование зубного налета эффективность в смеси с обычно применяемыми веществами, такими как полифосфатные предотвращающие образование конкрементов средства, описанные в публикации патента Великобритании 2200551 и на имя Gaffar с сотр. и Европейском патенте 0251591 на имя Jackson с сотр. В переутпленном в обычном порядке USSN 398605, поданной 25 августа 1980 г, показано, что предотвращающая образование зубного налета эффективность резко возрастает при включении усиливающего антибактериальное действие агента (УАА), усиливающего поступление антибактериального средства к поверхностям рта и удерживание на этих поверхностях с оптимизацией поступающего количества и скорости поступления полифосфата и УАА.

К преимуществам настоящего изобретения относится то, что дается пероральная композиция, в которой содержатся по существу водонерастворимое антибактериальное средство и УАА с целью ингибировать образование зубного налета, и такая пероральная композиция содержит жидкий носитель, способный способствовать растворению антибактериального средства в слюне в аффективных для предотвращения образования зубного камня количествах.

Еще одно преимущество изобретения заключается в том, что УАА усиливает поступления и удерживание небольших, но эффективных для предотвращения образования зубного налета количества антибактериального средства на зубах и на мягких тканях внутри рта.

И еще одно преимущество настоящего изобретения заключается в том, что дается пероральная предотвращающая образование зубного налета композиция, эффективная с точки зрения снижения возможности заболевания гингивитом.

Дополнительные преимущества изобретения станут очевидны при рассмотрении нижеследующего описания.

В соответствии с некоторыми его аспектами изобретение относится к пероральной композиции, содержащей эффективное для предотвраще-

ния образования зубного налета количество по существу водонерастворимого некатионного антибактериального средства, 0,005 – 4 % масс. усиливающего действие антибактериального средства, усиливающего поступление и удерживание антибактериального средства на внутриротовых поверхностях, и перорально приемлимого носителя, способного способствовать растворению антибактериального средства в слюне в эффективном для предотвращения образования зубного налета количествах, и такая композиция по существу не содержит полифосфатного предотвращающего образования конкрементов средства.

Типичные примеры водонерастворимых некатионных антибактериальных средств, особенно желательных с точки зрения эффективности против образования зубного налета, безопасности и приготовления составов, включают следующие вещества.

Галоидированные дифениловые эфиры: 2',4,4'-Трихлор-2-гидроксидифениловый эфир (триклозан); 2,2'- Дигидрокси - 5,5'-дибромдифениловый эфир.

Галоидированные салоциланиды: 4',5'-Дибромсалициланид; 3,4',5'-Трихлорсалициланид; 3,4',5'-Трибромсалициланид; 3,3',3',5'-Тетрахлорсалициланид; 3,3',3',6' - Тетрахлорсалициланид; 3,5-Дибром-3'-Трифторметилсалициланид (флюорофен); 5-н-Октаноил-3'-трифторметилсалициланид; 3,5-Дибом-4'-трифторметилсалициланид.

Эфиры бензойной кислоты: метиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты; этиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты; пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты; бутиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты.

Галлоидированные карбанилиды: 3,4,4'-трихлоркарбанилид; 3-трифторметил-4,4'-дихлоркарбанилид; 3, 3', 4' трихлоркарбанилид.

Фенольное соединение (в том числе фенол и его гомологи, моно-и полиалкилфенолы, замещенные в ароматическом ядре галоидом (например: F, Cl, Br, I) фенолы, резорцин, катехин и их производные и бисфенольные соединения).

Фенол и его гомологи: фенол; 2-метилфенол; 3-метилфенол; 4-метилфенол; 4-этилфенол; 2,4-диметилфенол; 2,5-диметилфенол; 3,4-диметилфенол; 2,6-диметилфенол; 4-н-пропилфенол; 4-н-бутилфенол; 4-н-амилфенол; 4-трет-амилфенол; 4-н-гексилфенол; 4-н-гептилфенол; 2-метокси-4-(2-пропенил)фенол(евгенол); 2-изопропил-5-метилфенол(тимол).

Моно-и полиалкил- и аларкил-галоидфенолы: метил-п-хлорфенол; этил-п-хлорфенол; н-пропил-п-хлорфенол; н-бутил-п-хлорфенол; н-амил-п-хлорфенол; втор-амил-п-хлорфенол; н-гексил-п-хлорфенол; циклогексил-п-хлорфенол; н-гептил-п-хлорфенол; н-октил-п-хлорфенол; о-хлорфенол; метил-о-хлорфенол; этил-п-хлорфенол; н-пропил-о-хлорфенол; н-бутил-о-хлорфенол; н-амил-о-хлорфенол; трет-амил-о-хлорфенол; н-гексил-о-хлорфенол; н-гептил-о-хлорфенол; п-хлорфенол; о-бензил-п-хлорфенол; о-бензил-м-метил-п-хлорфенол; о-бензил-м;м-диметил-п-хлорфенол; о-фенилэтил-п-хлорфенол; о-фенилэтил-м-метил-п-хлорфенол; 3-метил-п-хлорфенол; 3,5-диметил-п-хлорфенол; 6-этил-3-метил-п-хлорфенол; 6-н-

пропил-3-метил-п-хлорфенол; 6-изопропил-3-метил-п-хлорфенол; 2-этил-3,5-диметил-п-хлорфенол; 6-втор-бутил-3-метил-хлорфенол; 2-изопропил-3,5-диметил-п-хлорфенол; 6-диэтил-3-метил-п-хлорфенол; 6-втор-октил-3-метил-п-хлорфенол; п-бромфенол; метил-п-бромфенол; этил-п-бромфенол; н-пропил-п-бромфенол; н-бутил-п-бромфенол; н-амил-п-бромфенол; втор-амил-п-бромфенол; н-гексил-п-бромфенол; циклогексил-п-бромфенол; о-бромфенол; трет-амил-о-бромфенол; н-гексил-о-бромфенол; н-пропил-м,м-диметил-о-бромфенол; 3-фенил-октил; 4-хлор-2-метилфенол; 4-хлор-метилфенол; 4-хлор-3,5-диметилфенол; 2,4-дихлор-3,5-диметилфенол; 3,4,5,6-тетрабром-2-метилфенол; 5-метил-2-пентилфенол; 4-изопропил-3-метилфенол; 5-хлор-2-гидроксифенилметан.

Резорцин и его производные: резорцин; метилрезорцин; этилрезорцин; н-пропилрезорцин; н-буталрезорцин; н-амилрезорцин; н-гексилрезорцин; н-гептилрезорцин; н-октилрезорцин; н-нонилрезорцин; фенилрезорцин; бензилрезорцин; фенилэтилрезорцин; фенилпропилрезорцин; п-хлорбензилрезорцин; 5-хлор-2,4-дигидроксифенилметан; 4'-хлор-2,4-дигидроксифенилметан; 5-бром-2,4-дигидроксифенилметан; 4''-бром-2,4-дигидроксифенилметан.

Бисфенольные соединения: бисфенол А; 2,2'-метилбис(4-хлорфенол); 2,2'-метилбис(3,4,6-трихлорфенол) (гексахлорофен); 2,2'-метилбис(4-хлор-6-бромфенол); бис(2-гидрокси-3,5-дихлорфенил) сульфид; бис(2-гидрокси-5-хлорбензил)сульфид.

Некатионное антибактериальное средство присутствует в пероральной композиции в эффективном для предотвращения образования зубного налета количества, обычно 0,01-5 % масс., предпочтительно 0,03 – 1 %, более предпочтительно 0,25 - 0,5 % или от 0,25 % до менее чем 0,5 % и наиболее предпочтительно 0,25 - 0,35 %, например, 0,3 % в средстве для: чистки зубов или предпочтительно 0,03 – 1 % масс. в жидкости для полоскания рта или жидком средстве для чистки зубов. Антибактериальное средство по существу в воде нерастворимо, а это означает, что растворимость в воде при 25°C составляет менее 1 % масс., но может быть даже менее 0,1 %.

Рекомендуемым галойдированным дифениловым эфиром является триклозан. К рекомендуемым фенольным соединениям относятся: фенол, тимол, эвгенол, гексилрезорцин и 2,2'-метилбис(4-хлор-6-бромфенол). Наиболее рекомендуемым антибактериальным, предотвращающим образование зубного налета соединением является триклозан. Триклозан описан в вышеупомянутом патенте США 4022880 в качестве антибактериального средства в сочетании с предотвращающим образование коикрементов средством, дающим ионы, цинка, а также в описании патента ФРГ 3532860 в сочетании с соединением меди. В описании Европейского патента 0278744 диклозан описан в сочетании с десенсибилизирующим средством, содержащим источник ионов калия. Триклозан также описан в качестве предотвращающего образование зубного налета средством в составе для чистки зубов, содержащем слоистую жидкокристаллическую поверхностно-ак-

тивную фазу с растением между слоями менее 6 мм, и который может содержать цинковую соль (см. опубликованную заявку на Европейский патент 0161898 на имя Zane с сотр.), а также в составе для чистки зубов, содержащем тригидрат цитрата цинка (см. опубликованную заявку на Европейский патент 0161399 на имя Sexton с сотр.).

Усиливающий действие антибактериального средства агнет (УАА), который усиливает поступление и удерживание антибактериального средства на поверхностях внутри рта, применяют в количестве, эффективном для достижения такого усиления, в интервале концентраций на пероральную композицию 0,005 – 4 %, предпочтительно 0,1 – 3 %, более предпочтительно 0,5 - 2,6 % масс.

УАА может быть простым соединением, предпочтительно способным полимеризоваться мономером, более предпочтительно полимером, причем, последний термин является чисто родовым и может включать, например: олигомеры, гомополимеры, сополимеры двух или более мономеров, иономеры, блоксополимеры, графтсополимеры, сшитые полимеры и сополимеры и т.п. УАА может быть природным или синтетическим и водонерастворимым или предпочтительно растворимым в воде (слюне) или способен к набуханию (гидратируемый способным образовывать гидрогель). Средний молекулярный вес УАА 100 - 1000000, предпочтительно 1000 - 1000000, более предпочтительно от 2000 иди 25000 до 250000 или 500000.

УАА обычно имеет по меньшей мере одну усиливающую поступление группу, предпочтительно кислотную группу, такую как: сульфоновая или фосфоновая, более предпочтительно фосфоновая или карбоновая или их соль, например: щелочнометаллическая или аммониевая соль, и по меньшей мере одну усиливающую удерживание органическую группу, предпочтительно ряд как усиливающих поступлений так я усиливающих удерживание групп, причем последним отвечает формула: $-(X)_n - R$, где: $X=O, N, S, SO, SO_2, P, PO, Si$ и т.п.

R представляет гидрофобный адкил, алкенил, ацил, арил, алкарил, аралкил, гетероцикл или их инертнозамещенные производные и $n=0$ или $n \geq 1$.

Вышеприведенный термин «инертнозамещенные производные» включает такой тип заместителей у R, которые обычно негидрофильны и не оказывают заметного влияния на целевые (функции) УАА по усилению поступления и удерживания антибактериального средства на внутриротовых поверхностях, и такие группы включают: галогид, например: Cl, Br, I, карбонид и т.п. Иллюстрацией таких усиливающих: удерживание групп служит нижеприведенная табл 1.

Таблица 1

n	X	$-(X)_nR$
0	-	метил, этил, пропил, бутил, изобутил, трет-бутил, циклогексил, аллил, бензил, фенил, хлорфенил, ксиллил, пиридил, фуридил, ацетил, бензоил, бутирил, терефталойл и т.д.

Продолжение табл. 1

1	O	этокси, бензилокси, тиацетокси, фенокси, карбоэтокси, карбобензилокси и т.д.
	N	этиламино, диэтиламино, пропиламидо, бензиламино, бензоиламидо, фенилацетамидо и т.д.
	S	тиобутил, тиоизобутил, тиааллил, тиобензил, тиофенил, тиопропионил, фенилтиоацетил, тиобензоил и т.д.
	SO	бутилсульфокси, аллилсульфокси, бензилсульфокси, фенилсульфокси и т.д.
	SO ₂	бутилсульфонил, аллилсульфонил, бензилсульфонил, фенилсульфонил и т.д.
	P	диэтилфосфинил, этилвинилфосфинил, этилаллилфлефинил, этилбензилфосфенил, этилфенилфосфенил
	PO	диэтилфосфинокси, этилвинилфосфинокси, метилаллилфосфинокси, метилбензилфосфинокси, метилфенилфосфинокси и т.д.
	Si	триметилсилил, диметилбутилсилил, диметилбензилсилил, диметилвинилсилил, диметилаллилсилил и т.д.

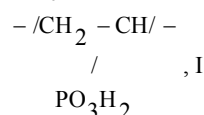
В настоящем изобретении усиливающая поступление группа -это группа, связывающая или субстантивно, адгезивно, когезивно или иным другим путем соединяющая УАА (несущий антибактериальное средство) с внутриротовыми (т.о. зубами и деснами) поверхностями с "доставкой" в результате антибактериального средства к этим поверхностям. Органические усиливающие удержание группы, как правило, гидрофобные, соединяют или каким-то иным путем связывают антибактериальное средство с УАА и тем самым промотируют удержание антибактериального средства на УАА и косвенно на внутриротовых поверхностях. В некоторых случаях присоединение антибактериального средства происходит путем его физического захвата УАА, особенно если УАА является сшитым полимером, строение которого само по себе создает повышенное число участков для такого захвата. Наличие в сшитом полимере высокомолекулярного более гидрофобного сшивающего фрагмента еще сильнее промотирует физический захват антибактериального средства с присоединением или включением в УАА-полимер.

Рекомендуется, чтобы УАА представлял собой анионный полимер, состоящий из цепи или скелета, включающих повторяющиеся звенья, каждое из которых имеет, по меньшей мере, один атом углерода и предпочтительно, по меньшей мере, одну непосредственно или косвенно отходящую одновалентную усиливающую поступление группу и, по меньшей мере, одну непосредственно или косвенно отходящую одновалентную усиливающую удержание группу, геминально, вациально или, что менее предпочтительно, каким-то иным путем связанные с атомами, предпочтительно атомами углерода цепи. В меньшей степени рекомендуется, чтобы полимер содержал усиливающие поступление группы, и/или усиливающие удержание группы, и/или другие двухва-

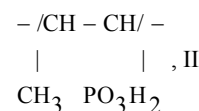
лентные атомы или группы в виде связей в полимерной цепи вместо или дополнительно к атомам углерода или в качестве сшивающих фрагментов.

Необходимо подчеркнуть, что любой УАА, приведенный в виде примера или иллюстрации, не имеющий как усиливающих поступление, так и усиливающих удержание групп, может и предпочтительно должен быть модифицирован химически с получением рекомендуемого УАА, имеющего оба типа групп, предпочтительно целый ряд таких групп. В случае рекомендуемых полимерных УАА желательно для оптимизации субстантивности и поступления антибактериального средства к внутриротовым поверхностям, чтобы повторяющиеся звенья цепи или скелета полимера имели кислотные усиливающие поступление группы в количестве, по меньшей мере, 10 %, предпочтительно, по меньшей мере, 50 %, более предпочтительно, по меньшей мере, 80 % и вплоть до 93 % или 100 % масс. на полимер.

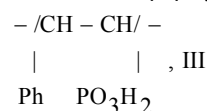
В соответствии с рекомендуемым воплощением настоящего изобретения УАА представляет собой полимер, содержащий повторяющиеся звенья, в которых к одному или нескольким атомам углерода полимерной цепи присоединено одна или несколько усиливающих поступление групп фосфоновой кислоты. Примером такого УАА является поли(винилфосфоновая кислота), содержащая звенья формулы:



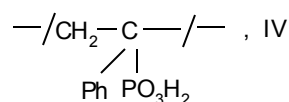
которая, однако, не имеет усиливающих удерживаний групп. Группы последнего типа присутствуют, однако, в поли(1-фосфонопропене), содержащем звенья формулы:



Для применения в настоящем изобретении в качестве УАА, содержащем фосфоновую кислоту, рекомендуется поли (бета-стиролфосфоновая кислота), содержащая звенья формулы:



где: Ph – фенил, в которой усиливающая поступление фосфоновая группа и усиливающая удержание фенильная группа связаны с вицинальными атомами углерода цепи, или сополимер бета-стиролфосфоновой кислоты с винилфосфонилхлоридом, в котором звенья формулы III перемешаются или неупорядочно связаны со звеньями формулы I, или поли(альфа-стиролфосфоновая кислота), содержащая звенья формулы:



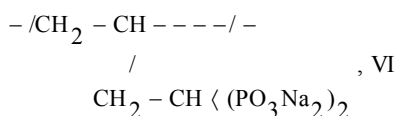
где: группы, усиливающие поступление и удержание, геминально связаны с цепью.

Такие полимеры стиролфосфоновой кислоты и ее сополимеры с другими инертными мономерами с этиленовой ненасыщенностью обычно имеют молекулярный вес в интервале 2000 - 30000, предпочтительно 2500 - 10000. "Инертные" мономеры не влияют существенно на целевое назначение любого сополимера, применяемого в изобретении в качестве УАА.

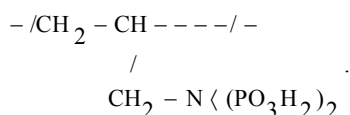
Другие содержащие группу фосфоновой кислоты полимеры включают, например: фосфонированный этилен со звеньями формулы:



где: n может быть, например, целым числом или принимать значения, обеспечивающие полимеру молекулярный вес около 3000, и поли(бутен-4,4-дифосфонат)натрий со звеньями формулы:



и поли(аллилбис(фосфоноэтиламин) со звеньями формулы:



Другие фосфонированные полимеры, например: поли(аллилфосфоноацетат), фосфонированный полиметакрилат и т.д., а также геминальные дифосфонатные полимеры, описанные в опубликованном Европейском патенте 0321233, могут быть использованы в настоящем изобретении в качестве УАА при условии, разумеется, что они содержат или модифицированы, чтобы содержать, вешееопределенные органические усиливающие удерживание группы.

В одном из аспектов изобретения пероральная композиция включает перорально приемлемый носитель, эффективное для предотвращения образования зубного налета количество водонерастворимого некатийного антибактериального средства и усиливающего действие антибактериального средства агента со средним молекулярным весом 1000 - 1000000, содержащим, по меньшей мере, одну усиливающую поступление функциональную группу и, по меньшей мере, одну органическую усиливающую удерживание группы, и такой агент, содержащий указанные группы, свободен или по существу свободен от водорастворимой синтетической анионной линейнополимерной карбоксилатной щелочнометаллической или аммониевой соли с молекулярным весом 1000 - 1000000.

Согласно другому рекомендуемому воплощению изобретения УАА может включать синтетический анионный полимерный карбоксилат. Хотя и не применяемый в настоящем изобретении для совместного действия с полифосфатным предотвращающим образование конкрементов средством, тем не менее синтетический анионный полимерный поликарбоксилат с молекулярным весом 1000 - 1000000, предпочтительно 30000 - 500000 был использован в качестве ингибитора фермента щелочной фосфатазы при оптимизации предотвращающей образование конкрементов эффективности линейных молекулярного обезвоженных

полифосфатных солей (см. патент США 4627977 на имя Gaffar с сотр.). В то же время в опубликованном патенте Великобритании 22 00551 описан полимерный поликарбоксилат в качестве возможного компонента пероральной композиции, содержащей линейные молекулярно обезвоженные полифосфатные соли и по существу водонерастворимое лекатионное антибактериальное средство.

Кроме того, в контексте изобретения отмечено, что такой поликарбоксилат заметно эффективен с точки зрения усиления поступления и удерживания неионного антибактериального предотвращающего образование зубного налета средства к поверхностям зубов, когда другой компонент (т.е. молекулярно обезвоженный полифосфат) совместно действует с компонентом, для которого совместное действие с полимерным поликарбоксилатом отсутствует, к примеру, когда компонентом, с которым совместно действует полимерный карбоксилат является некатийное антибактериальное средство.

Синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты и их комплексы с различными катионными бактерицидами, цинком и магнием ранее описаны как таковые в качестве предотвращающих образование конкрементов средств, например, в патенте США № 3429963 на имя Shesdlovsky, патенте США № 4152420 на имя Gaffar и патенте США № 3956490 на имя Dieher с сотр., патенте США № 4138477 на имя Gaffar и патенте США № 4183914 на имя Gaffar с сотр. Необходимо указать, что синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, описанные в вышеперечисленных патентах, если они содержат или модифицированы, чтобы содержать, усиливающие удерживание группы, применимы в композициях и способах настоящего изобретения, и описания таких патентов включены в качестве ссылок в настоящее описание.

Синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, применяемые в настоящем изобретении, хорошо известны и часто используются в виде свободных кислот или предпочтительно частично, но более предпочтительно полностью нейтрализованных водорастворимых щелочнометаллических (например, калиевых, но предпочтительно натриевых) или аммониевых солей. Рекомендуются сополимеры малеинового ангидрида или малеиновой кислоты с другим полимеризуемым мономером с этиленовой ненасыщенностью (1:4-4:1), предпочтительно сополимер метилвинилового эфира с малеиновым ангидридом молекулярного веса (МВ) 30000 - 1000000, наиболее предпочтительно 30000 - 500000. Такие сополимеры поставляются, например, под фирменными названиями Гантрез AN 139 (МВ 500000), AN 119 (МВ 250000) и предпочтительно S-97 для фармацевтических целей (МВ 70000) фирмой GAF Corporation.

Другие применимые в качестве УАА полимерные поликарбоксилаты, содержащие или модифицированные, чтобы содержать, усиливающие удерживание группы, включают поликарбоксилаты, описанные в вышецитированном патенте США № 3956480, например сополимеры (1:1) малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксипрометакрилатом, N-винил-2-пирролидоном или этиленом, причем последний производится, напри-

мер, фирмой Monsanto под обозначением EMA № 1103 (MB 100500) и EMA Grade 61, а также сополимеры (1:1) акриловой кислоты с метил- или гидроксизтилметакрилатом метил- или этилметакрилатом, изобутилвиниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном.

Дополнительные применимы полимерные поликарбоксилаты описаны в вышецитированных патентах США №№ 4138477 и 4183914 и они содержат или модифицированы, чтобы содержать, усиливающие удерживание группы, в том числе сополимеры малеинового ангидрида со стиролом, изобутиленом или этилвиниловым эфиром, полиакриловые, полиитактоновые и полималеиновые кислоты, а также фульфоакридовые олигомеры с MB ниже 1000, поставляемые под фирменным названием Vniroyal ND-2.

В целом применимы полимеризуемые карбоновые кислоты с этиленовой или олефиновой ненасыщенностью и усиливающей удерживание группой, содержащие активированную углерод-углеродную олефиновую двойную связь, легко реализующуюся в полимеризации вследствие присутствия в мономере в альфа-бета-положении по отношению к карбоксилу или в виде части конечного метилена. Примеры таких кислот включают: акриловую, метакриловую, этакриловую, альфа-хлоракриловую, кротоновую, бета-акрилоксипропионовую, сорбиновую, альфа-хлорсорбиновую, коричную, бета-стиролакриловую, муконовую, итаноновую, цитраконовую, мезаконовую, глутаконовую, аконитовую, альфа-фенилакриловую, 2-бензилакриловую, 2-циклогексилакриловую, ангеловую, умбелловую, фураговую, малеиновую кислоты и ангидриды этих кислот. Другие различные олефиновые мономеры, сополимеризуемые с вышеперечисленными карбоксильными мономерами, включают; винилацетат, винилхлорид, диметилмалеат и т.д. Соплимеры содержат в достаточном количестве группы солей карбоновых кислот для придания им водорастворимости.

Также применимы в настоящем изобретении так называемые карбоксивиниловые полимеры, описанные в качестве компонентов зубной пасты в патенте США 3980767 на им Chown с сотр., патента США 3935306 на имя Roberts с сотр., патенте США 3913409 на имя Perla с сотр., патенте США 3911904 на имя Harrison и патенте США 3711604 на имя Colodney с сотр. Эти полимеры выпускаются промышленностью, например, фирмой B.F. Goodrich под фирменными названиями Carborol 934, 940 и 941, и такие промышленные продукты представляют собой коллоидный водорастворимый полимер полиакриловой кислоты, сшитой 0,75-3 % полиаллилсахарозы или аллилпентаэритрита в качестве сшивающего средства, такая сшитая структура и поперечные связи обеспечивают целевое усиление удерживания за счет гидрофобности в/или физического захвата антибактериального средства и т.п. В некоторой степени аналогичен Polycarbohil, представляющий собой полиакриловую кислоту, сшитую менее чем 2 % дивинилгликоля, более низкие количества, молекулярный вес и/или гидрофобность которого в качестве сшивающего средства, не обеспечивают или лишь незначительно обеспечивают усиление

удерживания. Примером более эффективного усиливающего удерживание сшивающего средства является 2,5-диметил--1,5-гексадиен.

Синтетический анионный полимерный поликарбоксилатный компонент в основном представляет собой углеводород с возможными галоидными и кислородосодержащими заместителями и связями, представленными, к примеру, сложноэфирными, простыми эфирными и OH группами, и его применяют в настоящих композициях в примерных количествах по массе 0,05-4 %, предпочтительно 0,05-3 %, более предпочтительно 0,1-2 %.

УАА могут также включать природные анионные поликарбоксилаты, содержащие усиливающие удерживание группы. Карбоксиметилцеллюлоза и другие применяемые в качестве связующих средств смолы и пленкообразующие вещества, не имеющие вышеуказанных усиливающих поступление и/или усиливающих удерживания групп, неэффективны в качестве УАА.

В качестве иллюстрации УАА, содержащих в виде усиливающих поступление групп фосфиную и/или сульфоновую кислоту, могут быть упомянуты полимеры и сополимеры, содержащие звенья или фрагменты, образованные при полимеризации винил- или аллилфосфиновой и/или -сульфоновой кислот, замещенных, как это необходимо, на 1 или 2 (или 3) атоме углерода усиливающей удерживание группой, например, вышеприведенной формулы $-(X)_n-R$. Могут быть использованы смеси таких мономеров и их сополимеры с одной или несколькими инертными мономерами с этиленовой ненасыщенностью типа, описанных выше в приложении к применяемым синтетическим анионным полимерным поликарбоксилатам. Как будет отмечено, в этих и других полимерных УАА, применимых в настоящем изобретении, обычно только одна кислотная усиливающая поступление группа связана с любым данным углеродным или другим атомом скелета полимера или его ответвления. Полисилэксаны, содержащие или модифицированные, чтобы содержать, отходящие усиливающие поступление или усиливающие удерживание группы, могут быть также использованы в настоящем изобретении в качестве УАА. В качестве УАА в настоящем изобретении применимы иономеры, содержащие или модифицированные, чтобы содержать, усиливающие поступление и удерживание группы. Иономеры описаны на стр. 546-573 Энциклопедии химической технологии Кирка Отмера, третье издание, дополнительный том, Джон Вили и сыновья Инк., 1984 г., которое вводится в настоящее описание в виде ссылки. Кроме того в настоящем изобретении в качестве УАА применимы при условии, что они содержат или модифицированы, чтобы содержать, усиливающие удерживание группы, полиэфиры, полиуретаны и искусственные природные полиамиды, в том числе белки и белковые соединения, такие как: коллаген, поли(аргинин) и другие полимеризованные аминокислоты.

В одном из аспектов настоящего изобретения УАА со средним молекулярным весом 1000-1000000, содержит, по меньшей мере, одну усиливающую поступление функциональную группу и, по меньшей мере, одну органическую усиливающую удерживание группу, и такой агент с указан-

ными группами не содержит или фактически не содержит водорастворимой синтетической анионной линейно полимерной щелочнометаллической или аммониевой поликарбоксилатной соли с молекулярным весом 1000-1000000.

В настоящем изобретении рекомендуемой пероральной композицией является средство для чистки зубов, содержащее примерно 0,3 % масс. антибактериального средства (например, триклозана) и 1,5-3 % масс. поликарбоксилата в качестве УАА.

Не желая быть связанными определенной теорией, тем не менее полагают, что УАА, в особенности полимерный УАА обычно представляет собой анионный пленкообразующий материал, который, как полагают, прикрепляется к поверхности зубов и образует на этой поверхности непрерывную пленку, предотвращающую зубы от доступа бактерий. Не исключено, что некатионное антибактериальное средство образует комплекс или иную форму связи с УАА с получением в результате пленки комплекса или аналогичного образования на поверхности зубов. Способность УАА образовать пленку, а также усиление поступления и удерживания антибактериального средства на поверхности зубов под воздействием УАА, видимо, делает поверхность зубов неблагоприятной для аккумуляции бактерий в особенности потому, что прямое бактериостатическое действие антибактериального средства препятствует росту бактерий.

Таким образом, сочетание трех видов воздействия, а именно: 1) усиленного поступления; 2) долгого времени удерживания на поверхности зубов; и 3) предотвращении связывания бактерий с поверхностью зубов делает пероральную композицию эффективной для понижения образования зубного налета. Аналогичная предотвращающая образование зубного налета эффективность относится и к мягким внутриротовым тканям на линии десен или вблизи нее.

В соответствии с настоящим изобретением перорально приемлемый носитель эффективен, для перевода водонерастворимого некатионного антибактериального средства в растворенное в слюне состояние в эффективных для предотвращения образования зубного налета количествах.

В пероральной композиции перорально приемлемый носитель включает водную фазу с присутствующим в ней увлажнителем. В средстве для чистки зубов в виде геля, обычно содержащем 5-30 % масс. кремневого полирующего средства, вода, как правило, присутствует в количестве, по меньшей мере, 3 % масс., обычно 3-3 %, а увлажнитель, в качестве которого рекомендуются глицерин и/или сорбит, присутствует обычно в количестве 6,5-75 % или 80 % масс. на пероральную композицию для чистки зубов в виде геля. Ссылка здесь на сорбит подразумевает продажный продукт, обычно имеющий вид 70%-ых водных растворов.

Средства для чистки зубов в виде геля, содержащие антибактериальное средство в количестве 0,25-0,35 % масс., не требуют дополнительного компонента в пероральном носителе, солюбилизирующего антибактериальное средство, хотя присутствие такого солюбилизатора возможно.

Если количество антибактериального средства ниже 0,25 % масс., например, в интервале 0,01-0,25 %, в этом случае наличие солюбилизатора необходимо для гарантирования достаточной солюбилизации в слюне в эффективных предотвращающих образовании зубного налета количествах. Если количество антибактериального средства превышает 0,30 % масс., например, составляет интервал 0,35-0,8 % или выше, скажем, 5 %, в этом случае тем более необходимо, по скольку в противном случае значительная часть антибактериального средства останется нерастворенной.

Если пероральной композицией является средство для чистки зубов, содержащее 30-75 % масс. приемлемого для чистки зубов полирующего средства, присутствие солюбилизатора также возможно.

Если пероральной композицией является средство для полоскания рта или жидкое средство для чистки зубов, тогда пероральный носитель включает, по меньшей мере, одно поверхностно-активное вещество, масляную отдушку или неядовитый спирт, каждый из которых способствует растворению антибактериального средства, и в этом случае также возможно присутствие солюбилизатора.

Если в композициях настоящего изобретения присутствует солюбилизатор, тот содержится в количестве 0,5-20% масс., нижний предел в 0,3% масс. оказывается достаточным при низком содержании, скажем, до 0,3 % масс. водонерастворимого некатионного антибактериального средства. При содержании антибактериального средства в больших количествах, например, по меньшей мере, 0,5 % масс., особенно в случае присутствия в количестве 5-30 % масс. кремний-содержащего полирующего средства желательнее, чтобы солюбилизатор присутствовал в количестве, по меньшей мере, 5% масс., обычно до 20% масс. или более. Замечено, что в случае присутствия солюбилизатора в количествах, превышающих 5 % масс., возникает тенденция деления средства для чистки зубов на жидкую и твердую части.

Средство, присутствующее или которое может присутствовать для солюбилизации антибактериального средства в слюне, может быть введено в состоящий из воды и увлажнителя носитель. Такие солюбилизаторы включают: увлажняющие полиолы, такие как: пропиленгликоль, дипропиленгликоль и гексиленгликоль, целлюлозоли, такие как: метилцеллозоль и этилцеллозоль, растительные масла и воски, содержащиеся в прямой цепи, по меньшей мере, 12 атомов углерода, такие как: оливковое масло, касторовое масло и петролатум, а также сложные эфиры, такие как: амилацетат, этилацетат и бензилбензоат. В применяемом здесь значении "пропиленгликоль" относится к 1,2-пропиленгликолю и 1,3-пропиленгликолю. Значительных количеств полиэтиленгликоля, особенно с молекулярным весом 600 или выше необходимо избегать, поскольку полиэтиленгликоль эффективно ингибирует антибактериальную активность некатионного антибактериального средства. Например, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 600 в смеси с триклозаном в отношении по массе 25 триклозана: 1 ПЭГ 600 понижает антибактериальную активность триклозана на фактор, равный

примерно 16, по сравнению с величиной активности в отсутствие полиэтиленгликоля.

В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретения пероральная композиция для чистки зубов может по своему характеру представлять гель, например, быть средством для чистки зубов в виде геля. Такие пероральные препараты в виде геля включают кремнийсодержащее средство полировки зубов. Рекомендуемые полирующие средства включают: кристаллическую окись кремния с размером частиц до 5 микрон, среднем размером частиц до 1,1 микрона и удельной поверхностью до 50000 см²/г, силикагель или коллоидную окись кремния и слойные аморфные щелочнометаллические алюмосиликаты.

В случае применения зрительно прозрачных или непрозрачных гелей особенно полезными в качестве полирующего средства оказывается коллоидная окись кремния, такая как продающаяся под фирменным названием СИЛОИД, например: Силоид 72 и Силоид 74 или под фирменным названием САНТОГЕЛЬ, например, Сантогель 100, или щелочнометаллические алюмосиликатные комплексы (т.е. окись кремния, включенная в матрицу окиси алюминия), поскольку они придают консистенцию гелеподобной текстуре и имеют показатели преломления, близкие к показателям преломления систем гелеобразующее средство-жидкость (включая воду и/или увлажнитель), обычно применяемых в средствах для чистки зубов.

Полирующий материал обычно присутствует в пероральном композиционном средстве для чистки зубов, таком как зубная паста или композиции в виде геля в количествах 5-30 % масс.

В том из аспектов настоящего изобретения, в котором пероральный препарат представляет собой средство для чистки зубов, в нем присутствует перорально приемлимый носитель, включающий водную фазу с увлажнителем, предпочтительно глицерином и/или сорбитом, и вода обычно присутствует в количестве 25-35 % или 40 % масс., количество глицерина и/или сорбита в целом обычно составляет 20-75 % масс. на препарат для чистки зубов, более типично 25-60 %. И в данном случае ссылка на сорбит относится к материалу, обычно продаваемому в виде 70%-ых водных растворов.

В настоящем изобретении композиционное средство для чистки зубов может быть по своему характеру быть пастообразным, таким как зубная паста (зубной крем), хотя в случае применения кремнийсодержащего полирующего средства (случай нехарактерный, поскольку этот материал не применяют в количествах, превышающих 30 % масс) средство по своему характеру может быть гелеобразным. Носитель композиционного средства для чистки зубов включает приемлимое для зубов полирующее средство, примеры которого включают нерастворимый в воде метафосфат натрия, метафосфат калия, трикальцийфосфат, обезвоженный дикальцийфосфат, безводный дикальцийфосфат, карбонат кальция, силикат алюминия, гидратированную окись алюминия, окись кремния, бентонит и их смеси друг с другом или твердыми полирующими материалами, таким, как:

прокаленная окись алюминия, силикат циркония, материал, включающий частицы термореактивных смол, описанных в патенте США № 3070610, выданном 15 декабря 1962 г., таких как: меламина-формальдные и мочевино-формальдегидные смолы, а также сшитые полиэпоксиды и полиэфир. Рекомендуемые полирующие материалы включают: нерастворимые метафосфаты натрия, ликальцийфосфат и гидротированную окись алюминия.

Многие из так называемых "водонерастворимых" полирующих материалов анионны по своему характеру и также включают небольшие количества, растворимого материала. Так, нерастворимый метафосфат натрия может быть получен любым приемлимым способом например, приведенном в "Словаре прикладной химии Торпа", том 9, 4-ое издание, стр.510-511. Нерастворимый метафосфат натрия, известный в виде соли Мадреля и соли Курроля, являются дополнительными примерами приемливых материалов. Такие метафосфаты проявляют лишь ограниченную растворимость в воде, вследствие чего часто называются нерастворимыми метафосфатами (НМФ). В виде примесей они содержат небольшие количества растворимого продукта, обычно в количестве нескольких процентов, например до 40 % масс. Количество растворимого фосфатного продукта, который, как полагают, включает растворимый триметафосфат натрия в случае нерастворимого метафосфата, при жевании может быть снижено или сведено на нет промыванием. Нерастворимый метафосфат щелочного металла обычно применяют в виде порошка с таким размером частиц, что не более 1 % материала составляют частицы размером более 37 микрон.

Гидратированная окись алюминия является примером неонного по своей природе позирующего материала. Как правило, размер частиц окиси алюминия небольшой, т.е., по меньшей мере, по 85 % частиц имеют размер менее 20 микрон, и представителем окиси алюминия является гиббсит (тригидрат алифаокси), отвечающий химической формуле $Al_2O_3 \cdot 3H_2O$ $Al(OH)_3$. Средний размер частиц гиббсита обычно 6-9 микрон. Типичный гиббсит имеет следующее распределение части по размеру: микроны: 30;20;10;5. Проценты: 94-99; 85-93; 56-67; 28-40.

Полирующий материал обычно присутствует в композиции в виде пасты или геля в пределах 30-75% масс.

Зубные пасты или зубные кремы для чистки зубов, также как и средства для чистки зубов в виде геля обычно содержат природный или синтетический загуститель или гелеобразующее средство в количестве 0,1-10 %, предпочтительно 0,5-5 %. Приемлимым загустителем является синтетическая коллоидная комплексная глина, представляющая собой силикат магния и щелочного металла и поступающая в продажу под фирменным названием Лапонит (например: CP, SP 2002, D) производства фирмы Лапорт Индастриз Лимитид. Анализ Лапонита D дает следующее распределение компонентов (по массе): 56% SiO₂, 25,4 % MgO, 3,05 % Na₂O, 0,98 % ZrO₂, некоторое количество воды и следы других металлов. Его истинный удельный вес 2,53 и кажущийся насыпной вес (г/мл при 8 % влажности) 1,0.

Другие приемлимые загустители или гелеобразующие средства включают: Ирландский мох, йота-каррагинан, трагантовую камедь, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, под фирменным названием натрозол), натрийкарбоксиметилцеллюлозу и особенно в случае присутствия кремнийсодержащего полирующего средства коллоидную окись кремния) например, выпускаемую в виде мельчайшего порошка под фирменными наименованиями Силойд 244 или Силодент 15.

В том из аспектов настоящего изобретения, в котором пероральная композиция является средством для полоскания рта или жадким средством для чистки зубов, такая жидкая композиция, особенно в случае средства для полосканий рта в качестве носителя содержит водно-спиртовую смесь. Как правило, отношение по массе воды к спирту находится в интервале от 1:1 до 20:1, предпочтительно от 3:1 до 10:1 и более предпочтительно от 4:1 до 6:1. Общее количество водно-спиртовой смеси в такого типа препаратах обычно составляет интервал 70-99,9 % масс. Спирт представлен неядовитым спиртом, таким как этанол или изопропанол. В количестве 10-30% масс. может присутствовать увлажнитель, такой как: глицерин и сорбит. Жидкие средства для чистки зубов, содержащие 50-83 % воды, могут содержать 0,5-20 % масс. неядовитого спирта и могут также содержать 10-40 % масс увлажнителя, такого как: глицерин и/или сорбит. Ссылка на сорбит относится к материалу, обычно выпускаемому промышленностью в виде 70 % водных растворов. Этанол является рекомендуемым неядовитым спиртом. Спирт, как полагают, способствует растворению нерастворимого в воде некатионного антибактериального средства и этой же цели, как полагают, служит и ароматизирующее масло.

Как указывалось, некатионное антибактериальное средство по существу не растворимо в воде. Однако, в настоящем изобретении, в котором в средстве для полосканий рта или жидком средстве для чистки зубов присутствует УАА, такой как поликарбоксилат, как полагают, органическое поверхностно-активное вещество, ароматизирующее масло и неядовитый спирт способствуют растворению антибактериального средства с облегчением его доступа к мягким внутриротовым тканям на деснах или вблизи них, также как и к поверхности зубов. Органические поверхностно-активные вещества и/или ароматизирующие масла в случае их возможного присутствия в пероральных композиционных средствах для чистки зубов могут также способствовать растворению антибактериальных средств.

Органические поверхностно-активные вещества применяют в композициях настоящего изобретения также с целью повышения профилактического действия композиций, с целью способствовать повсеместному и полному распространению предотвращающего образование зубного налета антибактериального средства в полости рта и с целью придания композициям более приемлимого косметического вида. Органическое поверхностно-активное вещество по своей природе пред-

почтительно анионно, неионно или амфолитно, и в качестве поверхностно-активного вещества рекомендуется применять моющее средство, придающее композиции моющие и пенообразующие свойства.

Примеры приемлимых анионных поверхностно-активных веществ включают водорастворимые соли моноглицеридов моносulfатов высших жирных кислот, такие как: натриевая соль моносulfированного моноглицерида жирных кислот кокосового масла, высших алкилсulfатов, такие как натрийлаурилсulfат, алкиларилсulfонатов, такие как натрийдодecilбензолсulfонат, высших алкилсulfоацетатов, сложных эфиров высших жирных кислот с 1,2-дигидроксипропансulfонатом и насыщенными высшими ациламиов низших алифатических аминокислотных соединений, например, имеющих 12-16 атомов углерода и жирнокислотном, алкильном ацильном радикале, и т.п. Примеры вышеупомянутых амидов включают: N-лауронисаркозин, натриевые, клеевые и этаноламиноновые соли N-лауроил, N-миристоил или N-пальминоилсаркозин, которые не должны содержать мыла или аналогичные производные высших жирных кислот. Применение указанных производных серкозина в пероральных композициях настоящего изобретения особенно перспективно, поскольку эти производные обладают длительным и заметным действием с точки зрения ингибирования образования кислот в полости рта в результате разложения углеводов и кроме того в какой-то мере понижают растворимость зубной эмали в кислотных растворах.

Примерами водорастворимых неионных поверхностно-активных веществ являются продукты конденсации окиси и этилена с различными вступающими реакцию с ним соединениями, имеющими активный водород и длинные гидрофобные цепи (например, алифатические цепи с 12-20 атомами углерода), и такие продукты конденсации ("этоксамеры") содержат гидрофильные полиоксиэтиленовые фрагменты, в том числе продукты конденсации поли(этиленоксида) с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами, многоатомными спиртами (например, моностеаратом сорбита) и полипропиленоксидом (например, плюроновыми продуктами).

Поверхностно-активное средство, обычно присутствует в количестве 0,5 – 5% масс., предпочтительно 1 - 2,5%.

Если пероральная композиция представляет собой жидкое средство для чистки зубов в нем обычно присутствует в количествах 0,1-10 %, предпочтительно 0,5 - 5 % вышеописанный природный или синтетический загуститель или гелеобразующее средство.

Как правило, жидкое средство для чистки зубов не содержит полирующего средства. Однако, как указано в патенте США 3506757 на имя Salzmann, в жидком средстве для чистки зубов может быть использован в количестве 0,3 - 2% высокомолекулярный полисахарид с молекулярным весом выше 1000000, содержащий фрагменты маннозы, глюкозы, калийклюдокороната и ацетила в примерном отношении 2:1:1:1, и в той же композиции может содержаться 10 - 20% полирующего средства, такого как: гидратированная

окись алюминия, дигидрат дикальцийфосфата, пирофосфат кальция, нерастворимый метафосфат натрия, безводный дикальцийфосфат, карбонат кальция, карбонат магния, окись магния, окись кремния, смеси указанных веществ и т.п.

Не желая быть связанными определенной теорией, в результате чего достигаются преимущества настоящего изобретения, тем не менее полагаем, что водный носитель с увлажнителем солюбилизирован в мицеллах поверхностно-активного вещества в подвижную фазу (не включающую гелеобразующее и полирующее средства при их наличии в составе средства для чистки зубов). Раствор подвижной фазы средства для чистки зубов в ходе употребления разбалливается слюной, что приводит к осаждению триклозана. Так было найдено, что даже в отсутствие специального солюбилизатора, если количество триклозана составляет 0,25-0,35 % масс. и присутствует УАА, такой как поликарбоксилат, триклозан присутствует в количествах, достаточных для создания прекрасного предотвращающего образование зубного налета эффекта на мягких тканях линии десен. Аналогичные замечания справедливы и в отношении других применяемых в изобретении водонерастворимых некатионных антибактериальных средств.

Пероральные композиции для чистки зубов могут также включать источник ионов фтора или поставляющий фтор компонент в качестве антикариозного средства в количестве, достаточном для обеспечения 25-5000 ч/млн фторидионов. Такие соединения могут быть слабо растворимы в воде или быть водонерастворимы. Соединения характеризуются способностью давать фторидионы в воде и неспособностью вступать в нежелательные реакции с другими соединениями пероральной композиции. К числу таких соединений относятся неорганические соли фтористоводородной кислоты, такие как растворимые соли щелочного металла, соли щелочноземельного металла, например: фторид, натрия, фторид калия, фторид аммония, фторид кальция, фторид меди, такой как фторид меди (1), фторид цинка, фторид бария, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, фторцирконат натрия, фторцирконат аммония, монофторфосфат натрия, моно- и дифторфосфат алюминия и натрийкальцийпирофосфат. Рекомендуются фториды щелочных металлов и олова, такие как: фториды натрия и олова, монофторфосфат натрия (МФФ) а их смеси.

Количество фтороразрушающего соединения в какой-то степени зависит от типа соединения, его растворимости и типа перорального препарата, но это должно быть нетоксичное количество, обычно 0,0005 - 3 % на препарат. В препарате для чистки зубов, например, в виде геля считается удовлетворительное такое количество соединения, которое выделяет до 5,0 ч/млн H^+ -ионов на массу препарата. Могут быть использованы любые минимальные количества такого соединения, но рекомендуется применять соединение в количестве, достаточном для образования 300-2000 ч/млн, более предпочтительно 800-1500 ч/млн фторидионов.

Обычно в случае фторидов щелочных металлов этот компонент присутствует в количестве до

2 % масс. на весь препарат, предпочтительно в интервале 0,05-1 %. В случае монофторфосфата натрия соединение может присутствовать в количестве 0,1-3 %, более типично около 0,76%.

Необходимо подчеркнуть, что, как обычно, пероральные препараты должны продаваться или распределяться иным путем в снабженных соответствующими этикетками упаковках. Так средство для чистки зубов в виде геля должно быть упаковано в сминаемый лобик обычно из алюминия, футерованного свинца или пластика или в диспергатор с накаченными для находящегося под давлением содержимым, отмеряемым диспергатором, имеющем этикетку с информацией о том, какое вещество в нем содержится, например, гель для чистки зубов и т.п.

В пероральные препараты настоящего изобретения могут быть введены различные другие вещества, такие как: осветлители, консерванты, силиконы, производные хлорфила и/или аммоний содержащие продукты, например: мочевины, диаммонийфосфат и их смеси. Указанные вспомогательные вещества в случае их присутствия вводят в препараты в количестве, не оказывающем заметного нежелательного действия на целевые свойства и характеристики препарата. Следует избегать значительных количеств солей или соединений цинка, магния и других металлов, как правило, растворимых и могут образовывать комплексы с активными компонентами настоящего изобретения.

Может быть также использован любой приемлимый ароматизирующий или подслащающий материал. Примеры приемлимых ароматизирующих компонентов включают ароматизирующие масла, например: масло из кудрявой мяты, перечной мяты, витепреновое масло, сассофрасовое масло, гвоздичное масло, шалфейное масло, эвкалиптовое масло, майоровое масло, коричное масло, лимонное масло, апельсиновое масло и метилсалицилат. Приемлимые подслащающие средства включают: сахарозу, лактозу, мальтозу, ксилит, цикламат натрия, перилартин, метиловый эфир аспартилфенилаланина (АМФ), сазарин и т.п. Желательно, чтобы ароматизирующее или подслащающее средство по отдельности или вместе составляли от 0,1 до 5 % или более на препарат. Более того, как поверхностно-активное вещество ароматизирующее масло, как полагают, способствует растворению антибактериального средства вместе или даже при отсутствии поверхностно-активного вещества.

В рекомендуемой практике настоящего изобретения пероральную композицию настоящего изобретения рекомендуют наносить регулярно на зубную эмаль и мягкие внутриротовые ткани, особенно на линии десен или вблизи нее с периодичностью, например, каждый день или каждый второй или третий день или предпочтительно 1-3 раза в день при pH 4,5 - 9 или 10, обычно 5,5-8, предпочтительно 6 - 8 и наиболее предпочтительно 6,5-7,5 в течение по меньшей мере от 2 до 8 или более недель или в течение всей жизни.

Композиции настоящего изобретения: могут быть введены в лозинджис или жевательную резинку, или в другие продукты, например, перемешиванием с нагретой резиновой основной или

нанесением на внешние поверхности резиновой основы, иллюстрацией которой может служить желатон, каучуковый латекс, винилитовые смолы и т.п. желательны с обычными пластификаторами и размягчителями, сахаром или другими подслащающими веществами или углеводами, такими как: глюкоза, сорбит и т.п.

Ниже следующие примеры продолжают иллюстрировать природу настоящего изобретения, но необходимо указать, что изобретение не ограничено ими. Все приведенные количества даны по массе, если нет особых указаний.

Пример 1

Получено средство для чистки зубов следующего состава:

	- Части -	
	-А-	-В-
Глицерин	10,00	-
Пропиленгликоль	-	10,00
Сорбит (70 %)	25,00	25,00
Йота-каррагинан	0,60	0,60
Гантрез S-97	2,00	2,00
Натрийсахарин	0,40	0,40
Фторид натрия	0,243	0,243
Гидроксид натрия (50 %)	1,00	1,00
Окись титана	0,50	0,50
Окиснокремниевое полирующее средство (Зеодент 113)	20,00	20,00
Окиснокремниевый загуститель	5,50	5,50
Натрийлаурилсульфат	2,00	2,00
Вода	31,507	31,507
Триклозан	0,30	0,30

Ароматизирующее масло 0,95 0,95

Вышеприведенное средство для: чистки зубов А поставляется триклозан к зубам и мягким тканям десен по существу также, как средство для чистки зубов В, содержащее специальный солюбилизатор триклозана. Другими словами, наличие специального солюбилизатора необязательно для эффективности средства для чистки зубов настоящего изобретения. Кроме того, соответствующее средство для чистки зубов, в котором отсутствует поликарбоксилат (Гантрез), существенно хуже с точки зрения поступления триклозана.

В вышеприведенном примере улучшенные результаты могут быть достигнуты и при замене триклозана другими указанными антибактериальными средствами, такими как: фенол, тимол, эвгенол и 2,2'-метиленис(4-хлор-6-бромфенол) и/или при замене Гантреза другим УАА, таким как: сополимер (1:1) малеинового ангидрида и этилакрилата, сульфокриловый олигомер, Карбопол (например, 934) и полимеры мономерных альфа- или бета-стиролфосфоновых кислот и сополимеры этих мономеров друг с другом или другими полимеризуемыми мономерами с этиленовой ненасыщенностью, такими как винилфосфоновая кислота.

Пример 2

Нижеприведенные жидкофазные растворы средства для чистки зубов испытаны на выделение и удерживание триклозана в слюне на дисках покрытых гидроксиапатитом (ГА) по методике испытания, приведенной в примере 1, с получением указанных результатов (табл. 2).

Таблица 2

Компонент	Части			
	A	B	C	D
Сорбит (70 %-ый раствор)	30,0	30,0	30,0	30,0
Глицерин	9,5	9,5	9,5	9,5
Пропиленгликоль	0,5	0,5	0,5	0,5
НЛС	20,0	20,0	20,0	20,0
NaF	0,243	0,243	0,243	0,243
Ароматизирующее масло	0,95	0,95	0,95	0,95
Триклозан	0,3	0,3	0,3	0,3
Вода	56,507	56,507	56,507	56,507
Поли(бета-стиролфосфоновая к-та)		2,0		
Поли(альфа-стиролфосфоновая к-та)			2,0	
Поливиниловый спирт				2,0
После установления pH 6,5 добавлением NaOH поступление триклозана в слюну, покрывающие ГА диски в мкг	31,0	174,0	86,0	36,0

После:

Начало: 183,0;
30 минут 136,0;
1 часа 105,0;
3 часов 83,0.

Вышеприведенные результаты показывают, что раствор (D), содержащий поливиниловый спирт, не относящийся к УАА, дает поступление триклозана только в 36 мкг, что аналогично результатом контрольного раствора (A) (31 мкг), не содержащего добавки. Напротив, раствор (C) с поли(альфа-стиролфосфоновой) кислотой дает

поступление триклозана в 86 мкг, что более чем вдвое превышает результаты для растворов (A) и (D), а раствор (B) с поли(бета-стиролфосфоновой кислотой) дает поступление более чем в 5 раз превышающее результаты для растворов (A) и (D), что дополнительно указывает на лучшие результаты в случае вициального замещения усиливающей поступление группы, вышеприведенные результаты также показывают на неожиданно хорошее удерживание триклозана на ГА дисках для раствора (B), содержащего поли(бета-стиролфосфоновую кислоту) (MB 3000-10000).

Пример 3

Влияние синтетического анионного линейного поликарбоксилата на поступление, удерживание и выделение с поверхности зубов водонерастворимого некатионного антибактериального средства испытывают *in vitro* в слюне на покрытых гидроксиапатитом дисках и экзофолиальных щечных эпителиальных клетках. Испытания *in vitro* коррелируются с поступлением и удерживанием *in vivo* на внутриротовых поверхностях.

Для испытания поступления антибактериального средства в слюну, покрывающую диски гидроксиапатитная гидроксиапатит (ГА), производства фирмы из Монсанто интенсивно промывают дистиллированной водой, отделяют вакуумным фильтрованием и оставляют сушиться на сутки при 37°C. Высушенные ГА размельчают пестиком в ступке. 150 мг ГА помещают в камеру для прессования таблеток KB (Barnes Analytical Stanford, CT) и прессуют 6 минут под давлением 10000 футов в лабораторном прессе Carver. Полученные диски в 13 мм спекают 4 часа при 800°C в печи Thernalyne. Стимулированную парафиальном целостную слюну собирают в охлаждаемой людом бюкс. Слюну освещают центрифугированием при 1500 хг (кратная сила тяжести) и 4°C в течение 15 минут. Стерилизацию осветленной слюны проводят при 4°C и перемешивании облучением образца УФ-излучением в течение 1 часа.

Каждый спеченный диск гидратируют стерильной водой в полиэтиленовой пробирке для испытаний. Затем воду удаляют и заменяют 2 мл слюны. Тонкую пленку слюны образуют инкубированием диска в течение суток при 37°C и непрерывном встряхивании на водяной бане. После такой обработки слюну удаляют и диски обрабатывают 1 мл раствора, содержащего жидкофазное средство для чистки зубов с антибактериальным средством (триклозин), и инкубируют при 37°C и непрерывном встряхивании на водяной бане. Через 30 минут диск переносят в новую пробирку, добавляют 5 мл воды, после чего диски осторожно встряхивают с завихрением. Затем диск переносят в новую пробирку и процедуру промывания повторяют дважды. Наконец диск осторожно переносят в новую пробирку, так чтобы избежать совместного увлечения какой-либо жидкости вместе с диском. Затем к диску добавляют 1 мл метанола и интенсивно встряхивают с завихрением. Образец оставляют на 30 минут при комнатной температуре для экстрагирования абсорбированного триклозана в метанол. Метанол затем продувают и освещают центрифугированием в микроцентрифуге Бекмана модель II при 10000 об./мин в течение 5 минут. После такой обработки метанол переносят в пузырьки для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с целью определения концентрации антибактериального средства. Во всех опытах образцы трижды дублируют.

Для испытания удерживания антибактериального средства на покрытых слюной дисках ГА диски обрабатывают взвесью средства для чистки зубов, как указано выше. После инкубирования 30 минут при 37°C диски ГА удаляют из взвеси средства для чистки зубов, дважды промывают водой и затем вновь инкубируют со стимулированной парафиальном целостной слюной человека, освет-

ленной центрифугированием. После инкубирования при 37°C и постоянном встряхивании в течение различных периодов диски ГА извлекают из слюны и количество антибактериального средства (триклозана), удержанного на диске и выделенного в слюну, определяют аналитически с помощью ВЭЖХ.

Для определения поступления антибактериального средства к щечные эпителиальным клеткам такое поступление определяют с целью выявления влияния ПВММА на поступления антибактериального средства (триклозана) к мягким внутриротовым тканям из средства для чистки зубов. Щечные эпителиальные клетки собирают с помощью инструмента для локального применения лекарства в форме деревянной палочки путем осторожного соскребывания внутриротовой слизи. Клетки суспендируют в буфере остаточных солей слюны (Pss) (50 mM NaCl, 1,1 CaCl₂ и 0,6 mM KH₂PO₄, pH 7) до концентраций 5-6 x 10⁵ клеток/мл с применением гемоцитометра для подсчета клеток, которые хранят на льду до момента использования. Суспензию клеток (0,8 мл), предварительно инкубированных при 37°C на водяной бане, добавляют к 0,5 мл раствора испытуемого антибактериального средства и инкубируют при 37°C. Раствор антибактериального средства (триклозана) поступает к мягким внутриротовым тканям из средства для чистки зубов. Щечные эпителиальные ткани собирают деревянной палочкой путем осторожного внутриротовой слизи. Клетки суспендируют в буфере остаточных солей слюны (Pss) (50 mM NaCl, 1,1 CaCl₂ и 0,6 mM KH₂PO₄, pH 7) до концентраций 5-6 x 10⁵ клеток/мл с применением гемоцитометра подсчета клеток, которые хранят на льду до момента использования. Суспензию клеток (0,5 мл), предварительно инкубированную на водяной бане при 37°C, добавляют к 0,5 мл раствора испытуемого антибактериального средства и инкубируют при 37°C. Раствор антибактериального средства в инкубационной смеси разбавляют, по меньшей мере, в 10 раз с целью понижения концентрации поверхностно-активного вещества и предотвращения разрушения им клеточных мембран. После 30-ти минутного инкубирования клетки собирают центрифугированием в виде комка, который 3 раза промывают буфером Pss и обрабатывают 1,5 мл метанола. Образец интенсивно перемешивают и анализируют с помощью ВЭЖХ на присутствие антибактериального средства.

Получены средства, для чистки зубов следующего:

	- Части -	
	-A-	-B-
1,2-Пропиленгликоль	10,00	10,00
Йота-каррагинан	0,75	0,75
Гантрез S-97	-	2,00
Двуокись титана	0,50	0,50
Сорбит (70 %)	30,00	30,00
Фторид натрия	0,332	0,332
Натрийсахарин	0,40	0,40
Оксидкремниевый загуститель (Силотент 15)	3,00	3,00
Оксидкремниевое полирующее средство (Зеодент 113)	20,00	20,00

Натрийлаурилсульфат	2,00	2,00
Триклозан	0,20	0,20
Ароматизирующее масло	0,95	0,95
Этиловый спирт	1,00	1,00
Вода	Остальное до 100,00	Остальное до 100,00

Поступление триклозана в слюну, покрывающую диски гидроксиапатита, и щечные эпителиальные клетки в присутствии и отсутствии полимерного поликарбоксиата - Гантрез S - 97 отражены в нижеследующей таблице 3.

Таблица 3

Средство для чистки зубов	Поступление триклозана в слюну, покрывающую диск в микрограммах	В микрограммах x 10 ⁵ щечных эпителиальных клеток
A	25,0	38,0
B	54,0	96,0

Приведенные результаты показывают, что Гантрез (присутствует в препарате B) значительно усиливает поступление и поглощение триклозана слюной, покрывающей диски из гидроксиапатита, и экзфолированными щечными эпителиальными клетками.

Аналогичные результаты получены и при содержании в средстве для чистки зубов 0,3 части триклозана.

Пример 4

В испытаниях с покрытыми слюной дисками гидроксиапатита и экзфолированным щечными эпителиальными клетками в отличие от примера 1 средство для чистки зубов B, содержащее 2% Гантрез S-97 и 0,2 % триклозана, 10 % пропиленгликоля и 2% натрийлаурилсульфата, а также составленное аналогично средство для чистки зубов (B'), но содержащее 0,3% триклозана, сравнивают с продажным средством для чистки зубов (C), содержащим в качестве полирующего средства гидратированную окись алюминия и (a) 0,2% триклозана, (b) отсутствие Гантреза, (c) отсутствие пропиленгликоля, (d) 0,5% цитрата цинка, (e) 2,5% поверхностно-активных веществ, (f) монофторфосфат натрия и гидратированную окись алюминия в качестве полирующего средства, и нижеприведенным составом для чистки зубов (C'), аналогичным продажному составу (C), но содержащему 0,3% триклозана.

Средство для чистки зубов C`

	%
Сорбит (70 %)	27,00
Натрийкарбосиматилцеллюлоза	0,80
Монофосфат натрия	0,85
Цитрат цинка	0,50
Натрийсахарин	0,18
Вода	16,47
Гидратированная окись алюминия (полирующее средство)	50,00
Этанол	0,20
Натрийлаурилсульфат	1,875
Натрийдодecilбензолсульфат	0,625
Триклозан	0,3
Отдушка	1,20

Поскольку составы C и C` в общей сложности содержат по 2,5% поверхностно-активных веществ, то на растворение триклозана идет больше поверхностно-активных веществ, чем в случае составов B и B', содержащих по 2% поверхностно-активных веществ. Тем не менее, присутствие пропиленгликоля в составах B и B', содержащих кремнийсодержащее полирующее средство (в отличие от гидратированной окиси алюминия в составах C и C'), обеспечивает оптимальное растворение триклозана.

Превосходство составов B и B' (содержат пропиленгликоль и Гантрез) над составами C и C` с точки зрения поглощения триклозана слюной, покрывающей диски из гидроксиапатита, и экзфолированными щечными эпителиальными клетками отражено в нижеследующей табл. 4.

Таблица 4

Поступление триклозана

	В слюну покрывающую диски из гидроксиапатита (в микрограммах)	В щечные эпителиальные клетки в микрограммах x 10 ⁵ эпителиальных клеток
Состав B	41,1	101,6
B'	77,4	142,0
C	20,4	61,0
C'	42,6	100,0

Дополнительные эксперименты с составом для чистки зубов B' (0,3 % триклозана, Гантрез, пропиленгликоль) в 50 %-ой взвеси состава с целью определения удерживания триклозана в слюне, покрывающей диски из гидроксиапатита, в течение различных периодов времени показывают прекрасное удерживание триклозана, о чем свидетельствуют результаты, отраженные в нижеследующей табл. 5

Таблица 5

Удерживание триклозана, адсорбированного из состава для чистки зубов

Время (минуты)	Удерживание триклозана (мкг/диск)
0	70
30	60
120	65
180	57
240	59

Приведенные результаты показывают, что средства для чистки зубов, включающие триклозан, Гантрез и пропиленгликоль, могут обеспечить усиленное поступление и удерживание триклозана на поверхности зубов и мягких тканях полости рта, оказывая в результате улучшенное предотвращающее образование зубного налета и антибактериальное действие.

Пример 5

Для сравнения получения состава a и в
Состав для чистки зубов

	a	в	%
Глицерин	10,00	-	

Пропиленгликоль	-	10,00
Йота-Каррагин	0,60	0,60
Сорбит (70 %)	25,00	25,00
Натрийсахарин	0,40	0,40
Фторид натрия	0,243	0,243
Двуокись титана	0,50	0,50
Гантрез S-97	2,00	2,00
Вода	29,157	29,157
NaOH (50 %)	2,00	2,00
Зеодент 113	20,00	20,00
(Окиснокремниевое полирующее средство)		
Силодент 15	5,50	5,50
(Окиснокремниевый загуститель)		
Отдушка	1,10	1,10
Триклозан	0,50	0,50
Натрийлаурилсульфат	2,00	2,00
Этанол	1,00	1,00

Состав а представляет собой средство для чистки зубов, содержащее Гантрез (поликарбоксилат и 0,5% триклозана в качестве антибактериального предотвращающего образование зубного налета средства и не содержащее солибидизатора. В составе в в качестве солибидизатора присутствует пропиленгликоль.

Состав а влох поставляет триклозан в щечным эпителиальным клеткам, в то время как состав в заметно эффективнее.

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о прекрасном поступлении триклозана из содержащих его составов для чистки зубов.

Пример 6

Приведены исследования "в домашних условиях" на группе добровольцев с целью выявления действия конкретных средств для чистки зубов на повторное появление зубного налета. Использована методика, описанная в работе Addy, Willis, Moran, I.Clin, Perio, 1983, т.10, стр.89-99. Испытанные средства для чистки зубов включают плацебо (контроль), не содержащее триклозана (I) и средство для чистки зубов в соответствии с настоящим изобретением, содержащее 0,3 % триклозана, 10 % пропиленгликоля (вместо 3% полиэтиленгликоля 600) и 2 % Гантрез S-97, и в качестве увлажнителя пропиленгликоль и сорбит (II). Средства для чистки зубов имеют следующий состав.

	Части	
	(I)	(II)
	Плацебо	Изобретение
Полиэтиленгликоль 600	3,00	-
Глицерин	25,00	-
Пропиленгликоль	-	10,00
Сорбит (70 %)	41,617	25,00
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,35	-
Йота-Каррагинан	-	0,60
Натрийбензол	0,50	-
Натрийсахарин	0,20	0,40
Фторид натрия	0,243	0,243
Окиснокремниевое полирующее средство (Зеодент 113)	18,00	20,00

Окиснокремниевый загуститель (Силокс 15)	5,50	5,50
Вода	3,00	28,757
Гантрез S-97	-	2,00
Триклозан	-	0,30
Двуокись титана	0,50	0,50
Натрийлаурилсульфат	1,20	2,50
Отдушка	0,89	1,10
Этиловый спирт		1,00
Гидроксид натрия (50 %)		2,00

В отношении снижения образования налета на зубах добровольцев по сравнению с плацебо (I) состав изобретения (II) дает значительное понижение в 20 %.

Поскольку меньшие количества пропиленгликоля могут растворять 0,3 % триклозана, присутствующие в зубной пасте (II), аналогичные результаты: можно ожидать и в том случае, когда количество пропиленгликоля снижено до 0,5 части, а количество сорбита повышено до 39,5 части. Аналогично, и другие солибидизаторы, такие как: дипропиленгликоль, гексиленигликоль, метилцеллюлозол, этилцеллюлозол, оливковое масло, касторовое масло, петролатум, амилацетат, этилацетат, тристеарат глицерина и бензилбензоат вместо пропиленгликоля могут эффективно поставлять триклозан к мягким внутриротовым тканям. Более того, аналогичные результаты ожидаются и в случае исключения из зубной пасты (II), содержащей 0,3 % триклозана, пропиленгликоля или другого солибидизатора.

Пример 7

Получены средства для чистки зубов изобретения следующих составов:

	Части	
	A	B
Глицерин	-	20,00
Пропиленгликоль	10,00	0,50
Сорбит (70 %)	25,00	18,50
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	-	1,10
Йота-Каррагинан	0,60	-
Натрийсахарин	0,4	0,3
Фторид натрия	0,243	0,243
Окиснокремниевое полирующее средство (Зеодент 113)	20,00	20,00
Окиснокремниевый загуститель (Силокс 15)	5,50	3,00
Вода	28,757	15,307
Гантрез S-97	2,00	2,00
Триклозан	0,500	0,30
Двуокись титана	0,50	0,50
Натрийлаурилсульфат	2,50	2,00
Отдушка	1,10	0,95
Этанол	1,00	-
Гидроксид натрия (50 %)	2,00	1,60

В вышеприведенных примерах улучшенные результаты могут быть получены при замене триклозана другими уже упоминавшимися антибактериальными средствами, такими как: фенол, тимол,

эвгенол и 2,2'-метиленис(4-хлор-6-бромфенол) и/или при замене Гантрэза другими УАА, такими как: сополимер (1:1) малинового ангидрида с этилакрилатом, сульфакриловые олигомеры, Карбополы (например, Карбопол 934), полимеры мономерных альфа- и бета-стиролфосфатовых кислот и сополимеры этих мономерных стиролфосфоновых кислот друг с другом или другими полимеризуемыми мономерами с этиленовой ненасыщенностью, такими как винилфосфоновая кислота.

Пример 8

Получены средства для чистки зубов следующих составов:

	Части		
	A	B	C
Тригидрат альфа-оксида алюминия	48,00	48,00	48,00
Пропиленгликоль	-	0,50	0,50
Сорбит (70 %)	21,70	21,70	21,70
Гантрэз S-97 (13%-ый раствор)	15,00	15,00	-
Гантрэз S-97 (порошок)	-	-	2,00
Натрийлаурилсульфат	2,00	2,13	2,13
Натрийсахарин	0,30	0,30	0,30
Гидроксид натрия (50 %)	1,20	1,20	1,20
Отдушка	0,95	0,95	0,95
Ирландский мох	1,00	-	-
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	-	1,00	1,00
Монофторфосфат натрия	0,76	0,76	0,76
Двуокись титана	-	0,50	0,50
Триклозан	0,30	0,30	0,30
Вода	до 100	до 100	до 100

Вышеприведенные составы поставит триклозан к зубам и мягким тканям десен значительно более эффективно по сравнению с соответствующими составами, не содержащими поликарбоксилат (Гантрэз).

Пример 9

Получены средства для чистки зубов следующих составов:

	Части	
	A	B
Глицерин	22,00	10,00
Сорбит (70 %)	-	17,00
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	1,00	1,00
Гантрэз S-97	2,00	2,00
Натрий сахарин	0,20	0,20
Натрийбензоат	0,50	0,50
Монофторфосфат натрия	0,76	0,76
Дигидрат дикальцийфосфат	48,76	48,76
Триклозан	0,30	0,30
Натрийлаурилсульфат	1,20	1,20
Отдушка	0,89	0,89
Вода	до 100	до 100

Вышеприведенные составы для чистки зубов поставляют триклозан в слюну, покрывающие диски из гидроксиапатита, более эффективно по сравнению с составами, не содержащими поликарбоксилат (Гантрэз).

Пример 10

Получено средство, продотаврщающее образование зубного налета, для чистки зубов следующего состава:

	Части
Глицерин	15,00
Пропиленгликоль	2,00
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	1,50
Вода	24,93
Сополимер винилметилового эфира с малеиновым ангидридом (42%-ый раствор)	4,76
Монофторфосфат натрия	0,76
Натрийсахарин	0,30
Нерастворимый метафосфат натрия	47,00
Двуокись титана	0,50
Натрий лаурилфосфат	2,00
Триклозан	0,30
Отдушка	0,95

В вышеприведенных примерах улучшенные результаты также достигаются при замене триклозана фенолом, 2,2'-метиленис(4-хлор-6-бромфенолом), эвгенолом и тимолом и/или при замене Гантрэза другими УАА, такими как: Карбополы (например, Карбопол 934), полимеры стиролфосфоновых кислот с молекулярными весами в интервале 3000-10000, такие как поли(бета-стиролфосфоновая кислота), сополимеры винилфосфоновой кислоты с бета-стиролфосфоновой кислотой, поли(альфа-стиролфосфоновая кислота), сульфоакриловые олигомеры или сополимеры (1:1) малеинового ангидрида с этилакрилатом.

Пример 11

Подвижные фазы средств для чистки зубов, содержащие триклозан.

Компонент	Состав, % масс./масс	
	A	B
Сорбит (70 %)	53,33	40,00
Вода	40,48	39,15
Гантрэз (15 %)	-	13,33
NaOH (50 %)	-	1,33
Сахарин	0,40	0,40
Фторид натрия	0,32	0,32
Ароматизирующее масло	1,47	1,47
Натрийлаурилсульфат	3,33	3,33
Триклозан	0,67	0,67

Концентрация компонентов соответствует 1,33 % в таком средстве для чистки зубов, для полного завершения которого потребовалась добавка абразива в 25%.

Вышеприведенные подвижные фазы указанных составов для чистки зубов испытаны на поглощение триклозана слюной, покрывающей диски ГА. Полученные результаты приведены в ниже следующей табл. 6.

Таблица 6

Поглощение триклозана слюной, покрывающей диски из гидроксипатита (ГА), из разбавленных и неразбавленных подвижных фаз средств для чистки зубов

	A	B
% триклозана	0,67	0,67
Ионная сила (М/л) (расчет)	0,35	-
pH	8,7	7,6
Поглощение триклозана (ультраг/диск) без разбавления	55	122

Вышеприведенные результаты показывают более чем двукратное повышение поглощения триклозана, достигаемое в случае содержащего Гантрез состава В, по сравнению с составом А, не содержащим Гантреза.

Пример 12

Концентрация и поглощение триклозана ГА из жидкой части взвесей (1:1) средства для чистки зубов в воде.

Средство для чистки зубов, содержащее 0,5% триклозана, 2,5 % на-	Триклозан (ультраг/мл) в жидкой части взве-	Поглощение триклозана (пикаг/диск)
--	---	------------------------------------

трилаурилсульфата (1:1)

25 % гидратированной окиси алюминия + 1,5 % Гантрез S-97
50 % окиси алюминия + 1,5 % Гантрез S-97

1650	52
1905	74

Жидкую часть взвеси (1:1) средства для чистки зубов в воде испытывают на концентрацию триклозана и на поглощение триклозана слюной, покрывающей диски ГА. Полученные результаты показывают, что применение в качестве абразива 50 % окиси алюминия существенно повышает в условиях небольшого разбавления (1:1) концентрацию триклозана (с 1 65 и 1 905), что приводит к значительному увеличению поглощения триклозана (от 52 до 74).

Пример 13

Нижеприведенные составы для полоскания рта эффективны при снижении образования зубного налета или повышения: поглощения и удерживания триклозана внутриротовыми поверхностями (табл. 7).

Таблица 7

	A	B	C	D	E
Гантрез S-97	0,24	0,25	0,25	0,25	0,25
Глицерин	15,00	10,00	15,00	10,00	15,00
Этанол	-	-	12,50	12,50	-
Пропиленгликоль	-	5,00	-	5,00	-
Плуроник Г108 (блоксополимер полиоксипропилена и полиоксипропилена)	-	2,00	-	-	-
Натрийлаурилсульфат	-	-	0,20	0,20	0,20
Триклозан	0,10	0,10	0,06	0,06	0,03
Ароматизирующее масло	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Вода	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Нижеследующие жидкие средства для чистки зубов также эффективны при снижении образования зубного налета за счет поглощения и удерживания триклозана на внутриротовых поверхностях.

	Части		
	A	B	C
Глицерин	20,0	20,0	-
Высокомолекулярный полисахарид, молекула, содержит фрагменты маннозы, глюкозы, глюкороната калия и ацетила, в примерном молярном отношении 2:1:1:1	0,8	-	1,0
Гантрез S-97	0,3	0,3	0,3
Натрийбензоат	0,5	0,5	0,5
Натрийсахарин	0,5	0,5	0,5
Вода	61,3	73,1	71,6
Натрийлаурилсульфат	3,0	3,0	3,0
Нерастворимый метафосфат натрия	10,0	-	10,0
Безводный дикальцийфосфат	1,0	-	2,5

Ароматизирующее масло	2,5	2,5	2,5
Этиловый спирт	-	-	10,0
Триклозан	0,1	0,1	0,1

В вышеприведенных примерах улучшенные результаты также достижимы при замене триклозана фенолом, 2,2'-метиленис(4-хлор-6-бромфенолом), эвгенолом и тимолом и/или при замене Гантреза другим УАА, таким как: Карбополы (например, Карбопол 934), полимераами стиролфосфоновой кислоты с молекулярными весами в интервале 3000-10000, например, поли(бета-стиролфосфоновая кислота), сополимерами винилфосфоновой кислоты с бета-стиролфосфоновой кислотой, поли(альфа-стиролфосфоновая кислота), сульфокриловые олигомеры или сополимер (1:1) малеанового ангидрида с этилакрилатом.

Настоящее изобретение описано с точки зрения отдельных рекомендуемых вариантов, но необходимо подчеркнуть, что модификация и видо-

изменения, очевидные для специалиста, должны быть включены в объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
