



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39131 (13) C2

(51) 7 A61K7/16, 31/7028

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

(54) СКЛАД ДЛЯ ОБРОБКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

(21) 96083306
(22) 13.01.1995
(24) 15.06.2001
(31) 08/185,531
(32) 21.01.1994
(33) US
(86) PCT/US95/00687, 13.01.1995
(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.
(72) Бурке Майкл Р., US, Холовер Спенсер, GD
(73) КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНІ, US
(56) 1. WO, A, 93/07249, 15 April 1993.
2. WO, A, 92/12701, 6 August 1992.

(57) 1. Состав для обработки полости рта, обладающий пониженным раздражающим воздействием на ткань полости рта, содержащий систему поверхностно-активного вещества, включающую эффективное количество анионного поверхностно-активного вещества, **отличающийся** тем, что упомянутая система поверхностно-активного вещества включает также алкилгликозид формулы $RO(C_6H_{10}O_5)_xH$, где R – алифатический остаток спирта жирного ряда $C_{12}-C_{22}$, а x – число в диапазоне от 1 до 20.
2. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что R – алифатический остаток спирта жирного ряда $C_{12}-C_{16}$, а x – число в диапазоне от 1,2 до 2,0.
3. Состав по п. 2, **отличающийся** тем, что x имеет значение 1,4.

4. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия.
5. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является алкилбензолсульфонат натрия.
6. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является лауроилсаркозинат натрия.
7. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является сульфоклаурат.
8. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является N-метил-N-кокоилтаурат натрия.
9. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является кокомоноглицеридсульфат натрия.
10. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфоацетат натрия.
11. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что анионное поверхностно-активное вещество содержится в нем в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 мас. %, а алкилгликозид – в концентрации от 0,1% до 2%.
12. Состав по п. 1, **отличающийся** тем, что весовое соотношение анионного поверхностно-активного вещества к гликозиду составляет от 10:1 до 1:5.

Настоящее изобретение относится главным образом к составу для обработки полости рта, содержащему анионное поверхностно-активное вещество, которое обладает пониженным неблагоприятным воздействием на ткани полости рта.

Поверхностно-активные вещества, и в частности, анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, являются обязательным ингредиентом составов для обработки полости рта и служат в качестве средства, обеспечивающего растворение, диспергирование и смачивание других составных частей, содержащихся в зубных порошках или пастах, и они являются особенно эффективными при растворении имеющихся в порошках и пастах ароматических и

вкусовых добавок. Косметический эффект от наличия поверхностно-активного вещества состоит в том, что оно способствует вспениванию состава для обработки полости рта. Составы для обработки полости рта с высокой степенью вспенивания предпочитают потребителями потому, что вспенивание способствует созданию ощущения того, что состав для обработки полости рта чистит эффективно только в том случае, если он хорошо вспенивается.

Введение анионных поверхностно-активных веществ, таких как лаурилсульфат натрия, в составы для обработки полости рта типа зубных порошков и паст оказывает неблагоприятное воздействие на ткани полости рта, и о таких неблагоприятных

гоприятных воздействиях сообщалось в "Руководстве по профилактической стоматологии" Р.К. Колдвелла (R.C.Coldwell) и Р.Е. Стаффарда (R.E.Staffard), 196, издательство В.Б. Саундерс (Saunders) (1977г.); в работе Л.Дж. Гварниери (L.J. Guarnieri) IADR (Вести международной Ассоциации Стоматологов) Реферат № 661 (1974 г.); Л.Дж.Гварниери, Диссертация, Университет штата Индиана (1970 г.). Примером такого неблагоприятного воздействия является раздражение десен.

Поэтому в данной области предпринимался поиск средств для снижения неблагоприятного воздействия на ткани полости рта, вызываемого составами для обработки полости рта, содержащими анионное поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия.

Неожиданно было установлено, что составы для обработки полости рта, такие как зубные порошки и пасты, гели, зубные эликсиры и тому подобные составы, содержащие поверхностно-активные вещества типа лаурилсульфата натрия, оказывают меньшее раздражающее воздействие на ткань ротовой полости, когда эффективный объем алкилгликозида вводится в состав для обработки полости рта.

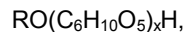
В находящейся на рассмотрении патентной заявке США № 08/078.527 раскрыт состав для обработки полости рта, обладающий лучшими органолептическими свойствами и реологической устойчивостью при хранении, этот состав для обработки полости рта содержит систему поверхностно-активного вещества, включающую лаурилсульфоацетат натрия и алкилгликозид. В заявке нет никаких указаний на то, что включение в состав алкилгликозида будет эффективным средством для ослабления раздражающего действия анионных поверхностно-активных веществ типа лаурилсульфата натрия.

Соответствующие примеры анионных поверхностно-активных веществ, которые используются при изготовлении составов для обработки полости рта согласно настоящему изобретению, включают в себя растворимые в воде соли моносультатированных моноглицеридов высшей жирной кислоты, такие как натриевая соль моносультатированного моноглицерида гидрогенизированных кислот кокосового масла, такие как N-метил-N-кокоил-таурат, натриевый кокомоглицерид сульфат, высшие алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия, алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфат натрия, высшие алкилсульфоацетаты, такие как лаурилсульфоацетат натрия, эфиры высшей жирной кислоты 1,2 дигидроксипропанового сульфоната, сульфолаурат и лаурилсаркозинат натрия.

Анионное поверхностно-активное вещество вводится в состав для обработки полости рта согласно настоящему изобретению в концентрации от около 0,1 до около 3,0% по весу, а в предпочтительном варианте реализации изобретения от около 0,3 до около 1,5% по весу.

Включение алкилгликозида в составы для обработки полости рта, содержащие анионные поверхностно-активные вещества, уменьшает раздражающее воздействие анионного поверхностно-активного вещества без ухудшающего влияния на свойства вспенивания состава для обработки полости рта.

Алкилгликозиды, которые вводятся в составы для обработки полости рта согласно настоящему изобретению, имеют формулу:



где R - это алифатический остаток, радикал C₁₂₋₂₂ спирта жирного ряда, а x - это целое число в диапазоне от 1 до 20, в предпочтительном варианте реализации изобретения от 1 до 10, а в наиболее предпочтительном варианте от 1,2 до 2,0.

Введение алкилгликозидов в составы для обработки полости рта известно в данной области. Например, патент США № 4.748.158 раскрывает использование алкилгликозидов в комбинации с противомикробным бигуанидным соединением для повышения противомикробного действия состава. Патент США № 4.923.685 раскрывает антимикробный зубной эликсир, содержащий противомикробное бигуанидное соединение, ароматизатор, а в качестве поверхностно-активной системы комбинацию C₈-C₁₄ алкилгликозида, этоксилированного глицерида жирной кислоты и сорбитанового неполного эфира.

Алкилгликозиды, используемые при практической реализации настоящего изобретения, обычно получают в результате реакции глюкозы или олигосахарида со спиртом жирного ряда, содержащим 12-22 атома углерода, а в более предпочтительном варианте со спиртом, содержащим в себе алкильную группу, имеющую от 12 до 18 атомов углерода. Алкилгликозиды, имеющие алкильную группу из 12-16 атомов углерода, являются предпочтительными для практической реализации настоящего изобретения. Алкилгликозиды, полученные с использованием спиртов жирного ряда, содержащих меньше, чем 12 атомов углерода, непригодны из-за наличия низшей алкильной цепи, например, включения C₄-C₁₀, свободного спирта с разрушающим эффектом относительно органолептических свойств составов по уходу за полостью рта, в которые включен алкилполигликозид. Полигликозиды, содержащие C₁₂-C₁₆ алкилгликозиды, поставляются на рынок корпорацией "Оризон Кемикл Дивижн оф Хенкель" (Horizon Chemical Division of Henkel, Inc) под товарным знаком "Plantaren".

Особо предпочтительным свойством гликозида Plantaren, полезным для практической реализации настоящего изобретения, является наличие неионного алкилполигликозида, который продается под товарным знаком "Plantaren 1200 UP" и имеет формулу:



где n = 12 - 16, а x (степень полимеризации) равна 1,4. Вещество имеет pH порядка 11,4; удельный вес при температуре 25°C порядка 1,1 г/мл; расчетная величина HLB порядка 11,5; вязкость по Брукфельду при температуре 35°C, шпинделе ротационного вискозиметра 21, числе оборотов 5-10 об/мин, составляет приблизительно от 15.000 до 20.000 сантистоксов в секунду.

Алкилгликозид вводится в составы по уходу за полостью рта согласно настоящему изобретению в концентрации от около 0,1 до около 2,0%

по весу, предпочтительно от около 0,2 до около 1% по весу. При изготовлении поверхностно-активной системы в соответствии с настоящим изобретением анионное поверхностно-активное вещество и алкилгликозид содержатся в составе для обработки полости рта в весовом отношении анионного поверхностно-активного вещества к полигликозиду от 10:1 до 1:5, а весовое отношение от 3:1 до 1:1 является предпочтительным.

Составы для обработки полости рта, изготавливаемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть в основном полутвердыми или пастообразными как зубная паста, гель или зубной крем. Связывающее вещество в таких полутвердых или пастообразных препаратах для обработки полости рта обычно содержит в себе полирующий материал.

Примеры материалов, которые могут использоваться в качестве полирующих ингредиентов в составах для обработки полости рта, изготовленных в соответствии с настоящим изобретением, включают в свой состав кислый углекислый натрий, кремнистые полирующие вещества, растворимые в воде, гидроокись алюминия, вторичный кислый фосфорнокислый кальций, включая дигидрат вторичного кислого фосфорнокислого кальция, безводный дигидрат дикальцийфосфата и безводный вторичный кислый фосфорнокислый кальций. Кремнистые полирующие соединения включают коллоидный силикатный ксерогель, осажденную двуокись кремния и алюмосиликат натрия или сорта кремнезема, содержащие в себе связанный алюминий, обычно в количествах от 0,1 до 7% по весу. Другие полирующие материалы включают метафосфат натрия, углекислый кальций, тримагнийфосфат, углекислый магний, и т.п. Могут быть использованы смеси полирующих материалов.

Обычно полирующий материал включается в полутвердые или пастообразные составы для чистки зубов в количестве от около 15 до около 60% по весу, а в предпочтительном варианте от около 20 до около 55%.

В зубных пастах, гелях или зубных кремах состав для обработки полости рта формируется с использованием воды и увлажняющего носителя обычно в количествах, лежащих в диапазоне от около 10 до около 90% состава.

Носители увлажняющей среды, такие как сорбит, обычно поступающий на рынок в 70% водных растворах, глицерин, полиэтиленгликоль с низким молекулярным весом (например, приблизительно от 200 до 600) или пропиленгликоль, являются типичными примерами носителей увлажняющей среды, которые используются при создании зубных паст, гелей или составов для ухода за зубами, и которые вводятся в составы для обработки полости рта, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением в концентрации от около 10 до около 40% по весу, а в предпочтительном варианте от около 15 до около 30% по весу.

Зубные пасты, кремы и гели обычно содержат в своем составе сгуститель или желатинизирующий агент натурального или синтетического происхождения в концентрациях от около 0,1 до около 10% по весу, а в предпочтительном вариан-

те приблизительно от около 0,5 до около 5% по весу. Соответствующие сгустители включают в себя ирландский мох, смолу трагаканта, крахмал, оксиэтилпропилцеллюлозу, оксибутилметилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, оксиэтилцеллюлозу и натриевую карбоксиметилцеллюлозу.

Составы для обработки полости рта в соответствии с настоящим изобретением содержат также вещества, которые являются существенно жидкими как зубной эликсир или полоскание. В таких составах связывающим веществом обычно является водно-спиртовая смесь и желательно, чтобы в них был увлажнитель, как это будет описано ниже. Обычно весовое соотношение между водой и спиртом лежит в диапазоне приблизительно от 1:1 до 20:1, в предпочтительном варианте приблизительно от 3:1 до 10:1, а в более предпочтительном варианте приблизительно в диапазоне между 4:1 и 6:1. Общее количество водно-спиртовой смеси в средствах этого типа обычно находится в диапазоне от около 70% до около 99,9% по весу от всего средства.

pH составов для обработки полости рта, изготовленных в соответствии с настоящим изобретением, обычно лежит в диапазоне между 6 и 8 приблизительно. pH может регулироваться с помощью кислоты (например, лимонной кислоты или бензойной кислоты) или основания (например, гидроокиси натрия) или буферных реагентов (таких как лимоннокислый натрий, бензойнокислый натрий, карбонат или бикарбонат натрия, вторичный кислый фосфат натрия, первичный кислый фосфат натрия, и т.п.).

В некоторых предпочтительных формах реализации настоящего изобретения соли, производные от фтористой кислоты, обладающие свойством противокариесного действия, могут быть введены в составы для обработки полости рта, и они отличаются способностью высвобождать ионы фтористого соединения в воде. Среди этих материалов имеются неорганические соли металлов, например, фтористый натрий, фтористый калий, фтористая медь, фторосиликат натрия, фторосиликат аммония, монофторфосфорнокислый натрий, моно- и дифторфосфорнокислый алюминий.

Количество соединения, производного от фтористой кислоты, зависит до некоторой степени от типа соединения, его растворимости и от типа препарата для обработки полости рта, однако это количество должно быть таким, чтобы не вызывался токсический эффект, и обычно в составе содержится от около 0,01 до около 3%. В полутвердом или пастообразном составе для обработки полости рта, таком как гель, зубная паста или крем, определенное количество такого соединения может быть использовано, однако в предпочтительном варианте следует применять достаточное количество фтористого соединения, чтобы высвобождать от около 0,005% до около 1%, а еще более предпочтительно около 0,1% иона фтористого соединения. Обычно в случаях применения фтористых соединений щелочного металла этот компонент присутствует в количестве приблизительно до 2,5% по весу относительно веса препарата, в предпочтительном варианте эта величина должна лежать в диапазоне между около 0,05%

и около 1%. В случае применения монофторфосфорнокислого натрия соединение может присутствовать в составе в количестве приблизительно от около 0,1 до около 3%.

В жидком составе препарата для обработки полости рта, таком как зубной эликсир или полоскание, соединение, содержащее производные фтористой кислоты, обычно присутствует в количестве, достаточном для высвобождения до около 1,0%, а в предпочтительном варианте от около 0,001% до около 0,5% по весу иона фторида. В общем случае от около 0,01 до около 3% по весу такого соединения содержится в составе.

Соли пирофосфорной кислоты, обладающие свойством противодействовать образованию винного камня и разрушать его, такие как вторичные или третичные соли фосфорной кислоты, производные от щелочных металлов, типа $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ и $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, полифосфаты с длинной цепью, такие как гексаметафосфат натрия и циклический фосфат, такой как триметафосфат натрия, вводятся в твердые составы для обработки полости рта, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно в концентрации от около 0,5 до около 8% по весу. В жидкие составы для обработки полости рта соли пирофосфорной кислоты вводятся в концентрации от около 0,1 до около 3% по весу.

Антибактериальные ингредиенты могут также включаться в составы для обработки полости рта, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением. Особенно полезны некаатионные антибактериальные агенты, в основе которых лежат фенольные и бифенольные соединения, галоидированный дифениловый эфир, галоидированные салициланилиды и, в частности, фтористые салициланилиды, эфиры бензойной кислоты и карбанилиды. Примерами таких соединений являются 4-хлорфенол, 2-2'-трихлор-2-гидроксидифениловый эфир (Триклозан), 3,4',5-трихлорсалициланилид, 5-п-октаноил-3'-трифторметилсалициланилид, эфиры р-гидроксibenзойной кислоты, особенно метиловые, этиловые, пропиловые, бутиловые и бензиловые эфиры, 3,4,4'-трихлоркарбанилид и 3,3',4'-трихлоркарбанилид. Триклозан и 5-п-октаноил-3'-трифторметилсалициланилид в количествах от 0,03% до 1% являются предпочтительными для использования в составах, изготовленных в соответствии с настоящим изобретением. Неионный антимикробный агент, такой как сесквитерпеновый спирт, какими являются меролитол и бисаболл, такие полезны для применения в составах согласно настоящему изобретению.

Когда антибактериальные агенты включаются в составы для обработки полости рта, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, в состав для обработки полости рта может быть введен также агент, усиливающий антибактериальное действие. Использование агентов, усиливающих антибактериальное действие препарата, в комбинации с такими антибактериальными агентами, как Триклозан и галоидированный салициланилид, известно в этой области, в качестве примера можно привести патенты США № 5.188.821 и № 5.192.531. В предпочтительном ва-

рианте агент, усиливающий антибактериальное действие состава, представляет собой натуральный или синтетический анионполимерный поликарбоксилат, имеющий молекулярный вес от около 1.000 до около 1.000.000, наиболее приемлемым является диапазон молекулярных весов между около 30.000 и около 500.000. Синтетические анионполимерные поликарбоксилаты обычно применяются в форме их свободных кислот или в предпочтительном варианте в форме частично, а еще лучше полностью нейтрализованного водного раствора солей щелочного металла, например, калия, но более предпочтительно натрия или аммония. Предпочтение отдается соотношениям от 1:4 до 4:1 сополимеров малеинового ангидрида или кислоты с другими поддающимися полимеризации этиленненасыщенным мономерам, в предпочтительном варианте это метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид, имеющий молекулярный вес от около 30.000 до около 1.000.000, а наиболее предпочтительный диапазон молекулярных весов заключается приблизительно в пределах между около 30.000 и около 50.000. Эти сополимеры можно приобрести у фирмы Гантрес (Gantrez), например, марок AN 139 (молекулярный вес 500.000), AN 119 (молекулярный вес 250.000), но предпочтение отдается материалу S-97 Фармацетикал Грейд (Фармацевтическое качество) (молекулярный вес 70.000) от корпорации GAF.

Полисилоксаны, такие как жидкие силиконовые масла типа дифенил или ди($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкильные полисилоксаны и особенно диметилполисилоксан, также могут применяться при практической реализации настоящего изобретения в качестве агента, усиливающего антибактериальное действие состава.

Агент, усиливающий антибактериальное действие, вводится в составы, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, в весовых количествах в диапазоне от около 0,05 до около 5%, а в предпочтительном варианте от около 0,1 до около 3%.

Любой соответствующий ароматизирующий или подслащивающий материал может быть также использован. Примерами соответствующих ароматизирующих или вкусовых составляющих являются ароматизирующие масла, например, кудрявомятное масло, перечномятное масло, винтереновое масло, сассафрасовое масло, гвоздичное масло, шалфейное масло, эвкалиптовое масло, коричное масло, лимонное масло, апельсиновое масло и метилсалицилат. Соответствующие подслащивающие агенты включают в свой состав сахарозу, лактозу, мальтозу, ксилит, цикламат натрия, перилловое масло, аспартиловый фенилаланин, метиловый эфир, сахарин и тому подобное. Соответственно, ароматизирующие и подслащивающие агенты каждый в отдельности или вместе могут составлять от около 0,1% до около 5% в большинстве препаратов.

Агенты, используемые для уменьшения чувствительности зубов, такие как хлористый стронций, азотнокислый калий, лимоннокислый калий, могут быть также включены в составы для обработки полости рта, изготавливаемые в соответствии с настоящим изобретением, в концентрациях от около 0,1% до около 10% по весу.

Различные другие материалы могут быть включены в составы для обработки полости рта по настоящему изобретению, как антикоагулянты, такие как бензойнокислый натрий, соединения кремния, соединения, содержащие хлорофилл, и/или аммонизированные материалы, такие как мочевины, диаминофосфат, и смеси этих материалов. Эти препараты, усиливающие и сохраняющие действие других компонентов, если они имеются в составе для обработки полости рта, вводятся в состав в количествах, которые не должны оказывать вредного воздействия на свойства и характеристики, которые хотят получить от всего состава.

Агенты для отбеливания зубов также могут быть включены в составы для обработки полости рта, изготавливаемые в соответствии с настоящим изобретением. Особенно полезными являются окисляющие агенты, такие как перекись водорода, перекись мочевины, надуксусная кислота, перекись кальция, надборнокислый натрий, надуглекислый натрий или любой другой материал, который в водном растворе действует как перекись водорода. Количество активного кислорода в таких составах для обработки полости рта может изменяться в пределах от около 0,7% до около 5% по весу, а в предпочтительном варианте от около 0,5% до около 2% по весу.

Составы для обработки полости рта согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены соответствующим смешиванием ингредиентов

тов. При изготовлении полутвердых или пастообразных составов, таких как зубная паста, сгуститель типа карбоксиметилцеллюлозы или оксиэтилцеллюлозы диспергируется с увлажнителем, вода, соли, такие как тетранатриевый пирофосфат, фторид натрия или монофторфосфат натрия, и подслащающий агент, такой как сахарин, добавляются потом и перемешиваются. Полирующий агент, такой как дигидрат вторичного кислого фосфорнокислого кальция, анионное поверхностно-активное вещество, алкилгликозид и ароматизатор добавляются потом. Ингредиенты после этого перемешиваются в вакууме в течение приблизительно 15-30 минут. Получившийся в результате этих операций гель или паста расфасовывается в тубу.

Следующие примеры являются дальнейшей иллюстрацией настоящего изобретения, однако очевидно, что изобретение не ограничивается этими примерами. Все величины и пропорции, приведенные здесь и в прилагаемых пунктах формулы изобретения, даны по весу, за исключением тех случаев, когда это оговаривается особо.

Пример 1.

Была изготовлена серия зубных паст, имеющих составы, представленные в таблице 1. В этих составах поверхностно-активная система состояла из поверхностно-активной системы, содержащей 1,3% по весу анионного поверхностно-активного вещества и алкилгликозида.

Таблица 1

Состав	A	B	C	D	E	F	G
Ингредиент	Вес. %						
Дигидрат вторичного фосфата кальция	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00
Глицерин	22,22	22,22	22,22	22,22	22,22	22,00	22,00
Анионное поверхностно-активное вещество C ₁₂ -C ₁₆ алкилгликозид* (AG)	0,30	0,39					
Ароматизатор	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
Монофторсульфат натрия (MFP)	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76
Na Карбоксиметилцеллюлоза (NaCMC)	0,50	0,50					
Оксиэтилцеллюлоза (HEC)	0,50	0,50					
Тетранатрийпирофосфат (TSPP)	0,25	0,25					
Na Сахарин	0,20	0,20					
Деионизированная вода pH 6,6-7,2	q.s.	q.s.	q.s.				

Анионное поверхностно-активное вещество, используемое в каждом из приведенных выше составов A-G, представлено ниже:

Состав Анионное поверхностно-активное вещество

A Лаурилсульфат натрия

B Алкилбензолсульфонат натрия

C Лаурилсаркозинат натрия

D Сульфоклаурат

E N-метил N-кокоилтаурат натрия

F Кокомоноглицеридсульфат натрия

G Лаурилсульфоацетат натрия

* Характеристики алкилгликозида (Plantaren 1200 UP)

Активность, %	48-52
Свободный спирт, %	0,4-0,8
Средняя степень полимеризации D.P.	1,4
pH 10% раств.	11,4-11,8

Состав был изготовлен смешиванием глицерина с NaCMC и HEC с последующим добавлением TSPP и Na Сахарина, а затем деионизированной воды. Смесь помещалась в двухступенчатый планетарный вакуумный смеситель. Дигидрат вторичного кислого фосфорнокислого кальция MFP, ароматизатор, анионное поверхностно-активное вещество и AG добавлялись к смеси и ингредиенты перемешивались в вакууме в течение приблизительно 15-20 мин. Гомогенные пасты были получены с использованием составов A-G.

Раздражающая способность комбинации поверхностно-активное вещество/алкилгликозид, которая использовалась для изготовления зубной пасты составов A-G согласно настоящему изобретению, оценивалась в соответствии с методикой испытаний, описанной в статье под заглавием "Прогнозирование раздражающей способности поверхностно-активного вещества по реакции набухания коллагеновой пленки". Журнал Косметического Общества, Химия, 37, стр. 199-210 (июль-август 1986 г.) (J. Soc. Cosmet, Chem, 37, 199-210). В этом испытании *in vitro* набухание (поглощение тритированной воды) субстрата коллагеновой пленки связывалось с раздражающим действием анионных поверхностно-активных веществ и составов, в основе которых лежат эти ингредиенты. Реакция набухания зависит от концентрации и более сильное набухание субстрата свидетельствует о большей раздражающей способности вещества. Результаты этого испытания *in vitro*, как было установлено, коррелируются с данными исследований, полученными в лабораторных и естественных (*in vivo*) условиях и в клинических наблюдениях.

При проведении испытания на раздражающую способность поверхностно-активного вещества использовалась коллагеновая пленка, постав-

ляемая корпорацией Колла-Тек, Инк., Плейнсборо, штат Нью-Йорк, эта пленка, полученная из внутренней мышцы-сгибателя быка, разрезалась на квадратики размером 1,27 x 1,27 см (0,5 x 0,5 дюйма) весом приблизительно 10 мг. Каждый квадратик помещался в ампулу с винтовой крышкой объемом 20 мл и обрабатывался 10 мл раствора, содержащего 1% смесь 0,7% анионного поверхностно-активного вещества (AS) в комбинации с 0,3% алкилгликозидом (AG) Plantaren 1200 и в достаточной степени тритированной водой ($^3\text{H}_2\text{O}$), чтобы получить 1×10^5 распадов в минуту на миллилитр (dpm/me).

Квадратики пленки извлекались из всех растворов и каждый из них промывался в литре деионизированной воды на протяжении приблизительно 5 с для того, чтобы удалить любые остатки тритированной воды, а затем помещался в сцинтилляционную ампулу.

Пленки, подверженные воздействию 1% растворов поверхностно-активного вещества, перемешивались в ампулах с 1 мл 2 N NaOH и растворялись в сцинтилляционной смеси марки Эколум (Корпорация Биомедикалс - ICN Biomedicals, Inc.), подкисленной 0,25 мл концентрированной перхлорной кислоты, и исследовались на радиоактивность с использованием сцинтилляционного спектрометра Beckman LS06800. Набухание определялось как число микролитров тритированной воды, поглощенной одним миллиграммом сухого коллагена (ul/mg). Результаты исследования представлены в таблице 2 ниже.

Для того, чтобы получить сравнительные результаты, испытание на раздражающую способность было повторено с той лишь разницей, что определялась раздражающая способность поверхностно-активной системы, состоящей только из одного анионного поверхностно-активного вещества с той же концентрацией, что и система анионное поверхностно-активное вещество/алкилгликозид. Результаты этих испытаний также представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анионное поверхностно-активное вещество (AS)	Раздражающая способность коллагена (ul/mg)	Набухание
	% AS	% AS + 0,3% AG
Лаурилсульфат натрия	23,738	14,633
Алкилбензолсульфонат натрия	15,197	9,773
Лауроилсаркозинат натрия	9,872	7,127
Сульфоклаурат	9,685	9,204
N-метил N-кокоилтаурат натрия	8,872	7,927
Кокомоноглицеридсульфат натрия	7,785	6,647
Лаурилсульфоацетат натрия	7,618	7,048

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что в каждом случае система анионное поверхностно-активное вещество/алкилгликозид имеет существенно меньшую раздражающую способность по сравнению с тем, когда одно анионное поверхностно-активное ве-

щество вводится с этой же самой концентрацией в испытательные растворы.

Пример 2.

Для того, чтобы оценить вспенивающие свойства зубных паст, содержащих комбинацию анионного поверхностно-активного вещества и ал-

килгликозида в соответствии с настоящим изобретением, был приготовлен раствор искусственной слюны в соответствии с методикой, предложенной Тавссом и др. в журнале "Фармацевтические Науки", 1984, 73 (g), 1148-52 (Tavss et al, J. Pharm. Sci.), с составом, представленным ниже.

Состав искусственной слюны

Ингредиент	Концентрация, г/л
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0,228
MgCl ₂ · 6H ₂ O	0,061
NaCl	1,017
K ₂ CO ₃ · 15H ₂ O	0,603
NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O	0,204
NaH ₂ PO ₄ · 7H ₂ O	0,273
Вода	q.s.
Конц. HCl	В количестве достаточном для того, чтобы получить pH 6,9

К искусственной слюне было добавлено 16% по весу дигидрата вторичного кислого фосфорнокислого кальция и 0,3% по весу ароматизатора вместе с 0,3% по весу системы поверхностно-активного вещества, состоящего из анионного поверхностно-активного агента и алкилполигликозида в различных весовых соотношений, которые представлены в таблице 3. Анионными поверхностно-активными веществами были лаурилсульфат натрия (SLS), додецилсульфоацетат натрия (DSS), N-метил N-кокоилтаурат натрия (SMCT) и алкилбензолсульфонат натрия (SABS). Концентрация полученного в результате испытательного раствора соответствовала растворению зубной пасты в слюне в отношении 1:2, которое обычно происходит с зубной пастой в полости рта.

При проведении испытания на вспенивание 15 мл испытательного раствора помещалось в

стерильную капсулу-трубку для центрифугирования объемом 50 мл. Шесть репликатов были помещены в водяную баню, нагретую до 37°C, приблизительно на 15 мин. Трубки-капсулы для центрифугирования фиксировались в установке для встряхивания кривошипного типа и затем встряхивались в среднем по 50 раз в течение периода времени в 10 с. Трубки перемещались примерно на 7,0 см в каждом цикле. Верхний и нижний уровни пены регистрировались в трубках-капсулах в моменты времени через 5 и 20 с после встряхивания.

Разность в уровнях дает величину "объема пены" в миллилитрах. Повышение величин объема пены коррелируется с увеличением способности к пенообразованию, что благоприятно воспринимается потребителями, использующими зубные пасты.

Прямая связь, как было установлено, существует между результатами испытаний на пенообразование, в которых использовалась разбавленная зубная паста, и оценкой способности к пенообразованию, полученной непосредственно при использовании человеком зубной щетки с неразбавленной зубной пастой. Величины объема пены в испытательных растворах представлены в таблице 3 ниже.

С целью получения сравнительных результатов, методика примера 2 была реализована повторно, за исключением того, что приготавливались растворы, в которых присутствовали либо только поверхностно-активное вещество (0,3% по весу), либо только алкилгликозид (0,3% по весу). Эти сравнительные растворы также представлены в таблице 3.

Таблица 3

Способность зубной пасты к пенообразованию

Система поверхностно- активного вещества	Объем пены (мл)					
	AS/AG в весовом соотношении				Составы с одним поверхностно-активным веществом	
	1:3	1:1	3:1	10:1	AS	AG
SLS/AG	15	21	27	10	7	5
DSS/AG	25	25	27	25	25	5
SMCT/AG	21	22	21	20	20	5
SABS/AG	18	22	22	20	17	5

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что составы для обработки полости рта, содержащие систему "анионное поверхностно-активное вещество (AS)/алкилгликозид (AG)", обладают уровнями способ-

ности к пенообразованию, равными или большими по сравнению с теми уровнями, которые существуют, когда либо одно поверхностно-активное вещество, либо один алкилгликозид присутствуют в растворе.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03