



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **308933**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 7/16

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19950229	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.10.28, PCT/EP93/02991
(22) Inng. dag	1995.01.20	(85) Videreføringsdag	1995.01.20
(24) Løpedag	1993.10.28	(30) Prioritet	1992.11.06, DE, 4237500
(41) Alm. tilgj.	1995.01.20		
(45) Meddelt dato	2000.11.20		

(71) Patenthaver	Henkel KGaA, D-40191 Düsseldorf, DE
(72) Oppfinner	Klaus Schumann, Erkrath, DE Franz Förg, Langenfeld, DE Hans Laska, Düsseldorf, DE
(74) Fullmektig	Jan E. Helgerud - Bryns Patentkontor AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Remineraliserende tannpleiemiddel**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En tannpasta med vanlige komponenter og som poleringsmiddel inneholder en kombinasjon av kiselsyrer og dikalsiumfosfatdihydrat (brushitt), bevirker en god restaurering av tannoverflaten. Dette oppnås ved kontrollert remineralisering, særlig i skrapespor og dentinkanalene. Virkningen kan forsterkes ved tilsetning av magnesiumioner og/eller fluorfosfationer.

Foreliggende oppfinnelse angår tannpleiemidler med en virkning som restaurerer tannoverflaten, særlig en tannpasta, for restaurering av tannoverflaten.

5 Tannpleiemidler tjener i første rekke for rengjøring av tannoverflatene for spiserester, misfarvinger og fast vedheftende, bakterielle tannbelegg. Ut over dette forsøker man ved hjelp av spesielle tilsetninger, for eksempel ved fluorforbindelser eller antimikrobielle stoffer, å forebygge
10 tannsykdommer som karies eller parodontose.

Som et av de første stadier i tannkaries kan man observere lesjoner i tannsmelten og åpne små dentinkanaler, såkalte Tomes Pits, som oppstår ved oppløsningsprosesser under
15 innvirkning av syredannende bakterier. Disse forstyrrelser av dentinsubstansen gjør seg bemerkbar for eksempel ved tannhalssensibilitet og for temperatursvingninger. Mens man kun bekjemper de smertefulle symptomer ved tilsetning av desensibiliserende aktivstoffer har man ved tilsetninger som
20 reduserer apatitoppløseligheten allerede forsøkt å forhindre dannelsen av slike tannoverflatelesjoner. I den senere tid er det også foreslått å redusere tilstedeværende skader ved hjelp av remineraliserende tannpleiemidler. Således er det foreslått av Chow og Brown ("J.Dent. Res.", 54, (1975), 65-
25 70) å anvende dikalsiumfosfat-dihydrat for remineralisering av dentin. Fra US 4.097.588 er det kjent et munnvann med remineraliserende virkning og som er mettet med $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

30 De til nu kjente forsøkt på å restaurere tannoverflaten på denne måte har imidlertid ført til en ukontrollert vekst av hydroksylapatitkrystaller på tannoverflaten, noe som yttet motstand mot et ytterligere angrep på tannoverflaten. Et mål ved foreliggende oppfinnelse var derfor å utvikle en tann-
35 pasta som bevirker en kontrollert remineralisering, særlig i skrape- og dentinkanaler og som langt på vei utjevner disse slik at det dannes en lukket, glatt tannoverflate.

Det er funnet at dette mål i stor grad oppnås ved oppfinn-
elsens poleringsmiddelkombinasjon.

5 Gjenstand for oppfinnelsen er således et tannpleiemiddel for
restaurering av tannoverflatene og med et innhold av
poleringsmidler, fluorforbindelser, fuktretensjonsmiddel,
bindemidler og vann, og dette tannpleiemiddel karakteriseres
ved at det som poleringsmiddel inneholder en kombinasjon av
10 kiselsyre og dikalsiumfosfatdihydrat (brushitt) i vektfor-
holdet 10:1 til 1:1.

Det er observert at det ved regelmessig behandling av tennene
med oppfinnelsens tannpasta ble oppnådd en lukning av dentin-
15 kanalen under langtgående utjevning av tannoverflatene.

Som kiselsyre-poleringsmiddel egner seg alle som polerings-
legemer kjente kiselsyrer, hydrogelkiselsyrer og fellings-
kiselsyrer. Gelkiselsyrer fremstilles ved omsetning av
20 natriumsilikatoppløsninger med sterke, vandige mineralsyrer
under dannelse av en hydrosol, aldri til hydrogel, vasking
og tørking. Hvis denne tørking skjer under skånende beting-
elser til vanninnhold på 15 til 35% oppnår man de såkalte
hydrogelkiselsyrer slik de for eksempel er kjent fra US
25 4.153.680. Ved tørking til vanninnhold under 15 vekt-% skjer
det en irreversibel krymping av den på forhånd løse struktur
av hydrogelen til den tette struktur til de såkalte xero-
geler. Slike xerogelkiselsyrer er for eksempel beskrevet i US
3.538.230.

30 En andre, foretrukken egnet gruppe av kiselsyrepolerings-
midler er fellingskiselsyrene. Disse oppnås ved utfelling av
kiselsyre fra fortynnede alkalisilikatoppløsninger ved
tilsetning av sterke syrer under betingelser der aggreger-
35 ingen til sol og gel ikke kan inntre. Egnede fremgangsmåter
for fremstilling av fellingskiselsyrer er for eksempel
beskrevet i DE-OS 25 22 486 og DE-OS 31 14 493. Fortrinnsvis

egner seg en i henhold til DE-OS 31 14 493 fremstilt fellingskiselsyre med en BET-overflate på 15-110 m²/g, en partikkelstørrelse på 0,5 til 20 µm og der minst 80 vekt-% av primærpartiklene skal ligge under 5 µm og en viskositet i 5 30%ig glyserol:vann (1:1)-dispersjon på 30-60 Pa.s (20°C) i en mengde av 10-20 vekt-% av tannpasta.

Foretrukne fellingskiselsyrer oppviser i tillegg til dette avrundede hjørner og kanter og er kommersielt tilgjengelige 10 under betegnelsen Sident® fra firma Degussa.

For å oppnå en tilstrekkelig høy andel av kiselsyrer med en midlere partikkelstørrelse på mindre enn 5 µm og særlig med en andel av minst 3 vekt-%, beregnet på den totale tannpasta, 15 av kiselsyre med en primærpartikkelstørrelse på 1-3 µm, anvender man fortrinnsvis ved siden av den nevnte fellingskiselsyre også en mer finfordelt type med en BET-overflate på 150-250 m²/g. En egnet kiselsyre av denne type er for eksempel Sipernat® 22LS fra firma Degussa og som anvendes i 20 en mengde av 1-5 vekt-% av tannpastaen.

For dannelsen av en glattoverflate har det vist seg å være spesielt fordelaktig når oppfinnelsens tannpasta inneholder små mengder nyutfelt kiselsyre, det vil si kiselsyre som er 25 oppnådd in situ ved pastafremstillingen. Dette oppnås for eksempel ved at man ved fremstilling av tannpastaen overholder en pH-verdi på 3-5, for eksempel ved hjelp av sitronsyre, og derefter hever pH-verdien ved tilsetning av små mengder av en vandig natriumsilikatopløsning til pH 7- 30 7,5. Den på denne måte in situ dannede kiselsyre er ytterst finkornet og utgjør mindre enn 0,1 vekt-% av tannpastaen.

Ved siden av kiselsyrepoleringsmidler kan det også være til stede små mengder andre kjente poleringsstoffer som alu- 35 miniumoksyd i form av svakt kalsinert leire med et innhold av γ- og α-aluminiumoksyd. Et slikt aluminiumoksyd kan oppnås kommersielt under betegnelsen "Poliertonerde P10 feinst" fra

firma Giulini-Chemie. Vektforholdet mellom slik eventuell ytterligere poleringsmiddelkomponent og kiselrepoleringsmiddel bør dog ikke være større enn 1-15:100.

5 Den andre, obligatoriske poleringsmiddelkomponent er dikalsiumfosfat-dihydrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) som forekommer i naturen som brushitt. Dikalsiumfosfat-dihydrat har vært anvendt som poleringsmiddel i tannpastaer i lang tid og kan også oppnås kommersielt i egnede kornstørrelser fra 1-50 μm .
10 Den foretrukne anvendelsesmengde er 1-5 vekt-% av tannpastaen.

Oppfinnelsens tannpastaer bør helst ikke inneholde noen ytterligere kalsiumionedannende poleringsmiddelkomponent som
15 kritt eller andre kalsiumfosfater.

Man har derimot observert at magnesiumioner utøver en gunstig innflytelse på den kontrollerte krystallvekt hos den i tannlesjonene voksende hydroksylapatitt som fremmer den akselererte utharding av tannemaljen og derfor yter et ytterligere bidrag til løsning av oppfinnelsens oppgave. En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er derfor en tannpasta som inneholder et vannoppløselig magnesiumsalt i en mengde tilsvarende 0,1-0,5 vekt-% Mg. Som magnesiumsalter egner seg
20 alle salter som er oppløselige i vann ved 20°C i en mengde av minst 0,5 vekt-% beregnet som Mg, for eksempel MgSO_4 , MgCl_2 og magnesiummonofluorfosfat (MgPO_3F).
25

Man har videre fastslått at fluorfosfationer har en gunstig innflytelse på den kontrollerte krystallvekst hos hydroksylapatitt. Foretrukket er derfor tannpastaer ifølge oppfinnelsen som som fluorforbindelse inneholder et monofluorfosfat i en mengde tilsvarende 0,2 til 2,0 vekt-% (PO_3F). For dette egner seg for eksempel alkalisaltene, for eksempel det
30 kommersielt tilgjengelige natriummonofluorfosfat. Det foretrukne innhold av magnesiumioner og av fluorfosfationer
35

kan oppnås på spesielt fordelaktig måte ved at det som fluorforbindelse anvendes magnesiummonofluorfosfat.

Som bærer for oppfinnelsens tannpastaer som muliggjør innstillingen av en egnet konsistens for dosering fra tuber, dispenserbeholdere eller fleksible flasker, på grunnlag av oppfinnelsens poleringsmiddelkombinasjon, egner seg en kombinasjon av fuktretensjonsmidler, bindemidler og vann. Som fuktretensjonsmidler kan man anvende for eksempel glycerol, sorbitt, cylitt, propylenglykoler, polyetylenglykoler og særlig slike med en midlere molekylvekt på 200-800. Som konsistensregulatorer (henholdsvis bindemidler) egner seg for eksempel naturlige og/eller syntetiske, vannoppløselige polymerer som alginater, carragheenater, tragant, stivelse og stivelseseter, celluloseeter som karboksymetylcellulose (Na-salt), hydroksyetylcellulose, metylhydroksypropylcellulose, guar, akaziagummi, agar-agar, xanthangummi, Johannesbrød-mel, pektiner, vannoppløselige karboksivinyllpolymerer (for eksempel av typen Carbopol®), polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, polyetylenglykoler og særlig slike med molekylvekter fra 1 500-1 000 000.

Ytterligere stoffer som egner seg for viskositetskontroll er for eksempel sjiktsilikater som montmorillonitt-leirer, kolloidale fortykningskiselsyrer som aerogel-kiselsyrer, pyrogene kiselsyrer og finoppmalte fellingskiselsyrer. En bærer som er godt egnet for fremstilling av tannpastaer med oppfinnelsens poleringsmiddelkombinasjon inneholder:

30	15	-	25 vekt-% glycerol
	10	-	20 vekt-% sorbitt
	1	-	5 vekt-% polyetylenglykol (MV:400)
	1	-	5 vekt-% fortykningskiselsyre
	0,1	-	1 vekt-% xanthangummi, og
35	35		vekt-% vann.

Tannpastaene kan også innstilles så lavt når det gjelder viskositeten at de kan doseres som "flytende tannrensemiddel) med en viskositet på fra 2000-10000 m.Pa.s (25°C) fra en fleksibel plastflaske til tannbørsten, der trengte inn i busten, men ikke dryppe av fra tannbørsten. Bindemidler som egner seg for dette formål er fortrinnsvis en kombinasjon av 0,1-1 vekt-% xanthangummi og 0,01-5 vekt-% av en viskositetsstabiliserende tilsetning fra gruppen

- hydroksypropylsubstituerte hydrokolloider eller
- polyetylenglykol/polypropylenglykol-kopolymerer

med en midlere molekylvekt fra 1000 til 5000.

Ytterligere vanlige tannpastatilsetninger som til sammen kan utgjøre ca. 5 vekt-% av tannpastasammensetningen er for eksempel tensider for å understøtte rengjøringsvirkningen og eventuelt for å utvikle skum ved tannpussing og for stabilisering av dispersjonen av poleringsmiddelkomponenten i bæreren. Egnede tensider er for eksempel lineære natrium-C₁₂₋₁₈-alkylsulfater. Disse stoffer oppviser i tillegg en enzymhemmende virkning på det bakterielle stoffskifte i tannbelegget. Ytterligere egnede tensider er alkalisalter, fortrinnsvis natriumsalter av alkylpolyglykoletersulfat med 12-16 C-atomer i den lineære alkylgruppe og 2-6 glykoletergruppen i molekylet, av lineært alkan(C₁₂₋₁₈)-sulfonat, av sulforavsyremonoalkyl(C₁₂₋₁₈)-estere, av sulfaterte fettsyremolekylglyceroler, sulfaterte fettsyremonoalkanolamider, sulfonyleddiksyrealkyl(C₁₂₋₁₆)-estere, acylsarcosiner, acyltaurider og acylisetonater, hver med 8-18 C-atomer i acylgruppen. Også zwitterioniske, amfolyttiske og ikke-ioniske tensider er egnet, for eksempel oksetylater av fettsyremono- og -diglyceroler, av fettsyresorbinat estere og alkyl(oligo)-glukosider.

35

Ytterligere vanlige tannpastatilsetninger er

- konserveringsmidler og antimikrobielle stoffer, som for eksempel p-hydroksybenzosyremetyl-, etyl- eller propyl-ester, natriumsorbat, natriumbenzoat, bromklorofen, fenylsalisylsyreester, biguanider, thymol og så videre;
- 5 - søtningsmidler som natriumsaccharin, natriumcyklamat, sucrose, lactose, maltose eller fructose;
- aromastoffer som peppermynteolje, krusemynteolje, eukalyptusolje, anisolje, fennikelolje, karbeolje, mentylacetat, kanelaldehyd, anethol, vannilin, thymol samt
- 10 blandinger av disse og andre naturlige og syntetiske aromastoffer;
- pigmenter som titandioksyd;
- fargestoffer;
- buffere som for eksempel primære, sekundære eller tertiære
- 15 alkalifosfater eller sitronsyre/natriumcitrat; og
- sårhelbredende og betnnelsesinhiberende stoffer som allantoin, urinstoff samt azulen, kamilleaktivbestanddel, acetylsalisylsyrederivater.

20 De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen nærmere.

E K S E M P L E R

Man fremstilte tannpastaer ifølge oppfinnelsen i eksemplene 1,2 og 3 samt en sammenligningstannpasta i eksempel S idet

25 sammensetningen er angitt i tabell 1.

30

35

T a b e l l I

Bestanddel	1	2	3	S
Fellingskiselsyre: Sident 12 DS	12,0	12,0	12,0	12,0
Fellingskiselsyre: Sipernat 22 LS	3,0	3,0	3,0	6,0
Dikalsiumfosfat-dihydrat	4,0	4,0	4,0	-
10 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$	1,4	1,4	-	-
Natrium-monofluorfosfat $NaPO_3F$	0,8	0,8	0,8	0,8
Glyserol 86% (beregnet varmfri)	18,0	18,0	18,0	18,0
Sorbitt 70% (beregnet varmfri)	14,0	14,0	14,0	14,0
Polyetylenglykol (MV:400)	2,0	2,0	2,0	2,0
15 Fortykningskiselsyre (FK 320 DS)	1,0	1,33	1,33	1,33
Xanthangummi (Keltrol F)	0,54	0,54	0,54	0,71
Titandioksyd (type Anatas)	1,0	1,0	1,0	1,0
Natrium-laurylsulfat (Texapon K 1296)	1,44	1,44	1,44	1,44
Natriumvannglass (beregnet som Na_2SiO_3)	0,06	-	-	-
20 Natriumhydroksyd	-	0,01	0,01	0,01
Sitronsyre (.1 H_2O)	0,03	0,03	0,03	0,03
Saccharin	0,2	0,2	0,2	-
Smaksstoffer	0,8	0,8	0,8	0,8
Vann	39,73	39,45	40,85	41,88

Man anvendte følgende handelsprodukter:

30 Sident 12 DS:	Fellingskiselsyre	fra	firma	Degussa	AG,
				Frankfurt	a.M.
	BET-overflate:	80	m^2	/g	
	Stampet densitet:	220	g/l		
35 Sipernat 222 LS:	Fellingskiselsyre	fra	firma	Degussa	AG,
				Frankfurt	a.M.
	BET-overflate:	190	m^2	/g	
	Stampet densitet:	80	g/l		

Kiselsyre FK

320 DS: Fellingiskiselsyre fra firma Degussa AG,
Frankfurt a.M.

BET-overflate: 170 m²/g

5 Stampet densitet: 80 g/l

Keltrol F: Xabthangummi fra firma KELCO, Brüssel

Texapon K

1296-granulat: Na-laurylsulfat fra Henkel KGaA, Düsseldorf

10 **Påvisning av virkningen**

Med oppfinnelsens tannpasta (eksempel 1) og sammenlignings-
tannpastaen (Eksempel S, uten dikalsiumfosfat-dihydrat og
uten magnesiumsulfat, gjennomførte man følgende forsøk:

15 Fra en humantann sagde man ut 4 x 5 mm store stykker (såkalte
slabs) fra kronen (for forsøk med smelten) og fra rotområdet
(for forsøk med dentin) og overflaten ble jevnet ut med
våtslipemiddelpapir og polert glatt med polerpasta.

20 Det oppnådde smelteslabs ble i tillegg etset med 0,1 molar
vandig melkesyre som inneholdt 500 mg/l hydroksylapatitt, ved
pH = 4,6 og T = 37°C i 6 timer.

25 De således forberedte prøver ble så pusset daglig to ganger i
5 min. med prøvetannpastaen, fortynnet 1:1 med vann. I det
øvrige tidsrom ble prøvene lagret ved 37°C i en CaPO₄ · 2H₂O-
suspensjon som ble fremstilt friskt to ganger daglig, morgen
og aften, ved felling (CaCl₂ + Na₂HPO₄ → CaHPO₄ + 2NaCl).
Denne tannbehandling ble gjennomført i 20 dager.

30 Før behandlingen, det vil si etter poleringen av de bentytete
prøveslabs, og etter avsluttet behandling, tok man opp
rasterelektronmikroskopiske (REM) opptak av prøvenes
overflater.

35 I de vedlagte avbildninger 1-6 er opptakene gjengitt i
målestokk 5000:1.

- Bilde 1: Humansmelte, ubehandlet
- Bilde 2: Humandentin, ubehandlet
- Bilde 3: Humansmelte, behandlet med sammenlignings-
tannpasta S
- 5 Bilde 4: Humandentin, behandlet med sammenlignings-
tannpasta S
- Bilde 5: Humansmelte, behandlet med tannpastaen fra
eksempel 1. Man erkjenner at hydroksylapatitt er
utskilt i rillene i overflatestrukturen.
- 10 Bilde 6: Humandentin, behandlet med tannpastaen fra
eksempel 1. Man erkjenner tydelig den langt-
gående lukning av dentinkanalene på grunn av
utskilt hydroksylapatitt.

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1.

Tannpleiemiddel for restaurering av tannoverflaten og med
5 innhold av poleringsmidler, fluorforbindelser, fuktretens-
sjonsmidler, bindemidler og vann, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det som poleringsmiddel inneholder en kombinasjon
av kiselsyre og dikalsiumfosfatdihydrat (brushitt) i vektfor-
holdet 10:1 til 1:1.

10

2.

Tannpleiemiddel ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det inneholder et vannopløselig magnesiumsalt i
en mengde tilsvarende 0,1-0,5 vekt-% magnesium.

15

3.

Tannpleiemiddel ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det som fluorforbindelse inneholder et
monofluorfosfat i en mengde tilsvarende 0,2-2,0 vekt-%
20 (PO_3F^-).

4.

Tannpleiemiddel ifølge krav 2 eller 3, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det som fluorforbindelse inneholder
25 magnesiummonofluorfosfat.

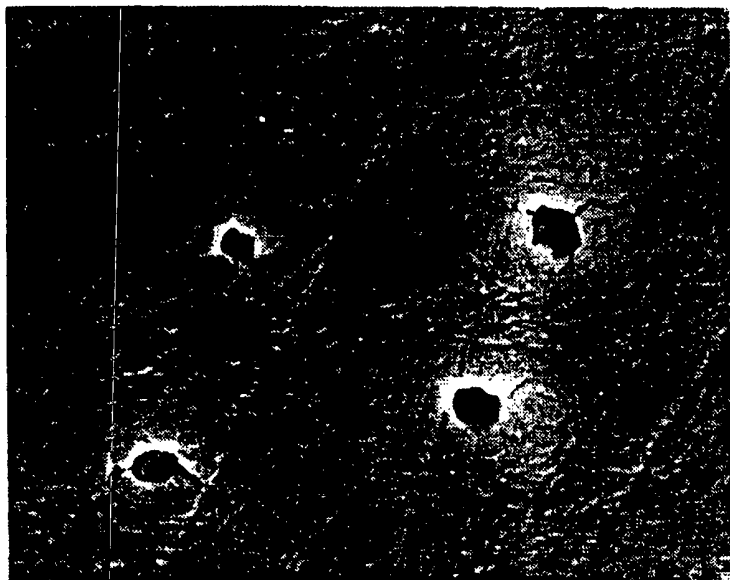
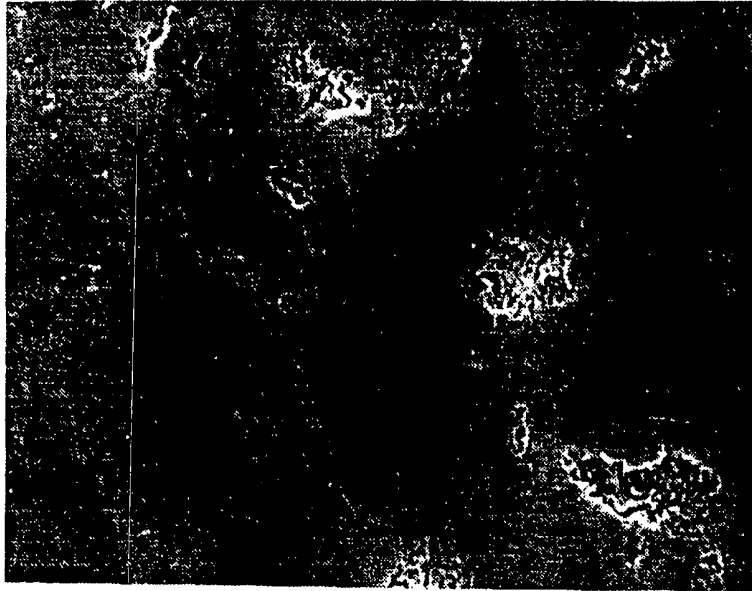
5.

Tannpleiemiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som polerings-
30 middel inneholder en fellingskiselsyre med en midlere
partikkelstørrelse på 0,5-30 mikron (μ) i en mengde på 10-20
vekt-% og dikalsiumfosfatdihydrat (brushitt) i en mengde på
1-5 vekt-%.

35

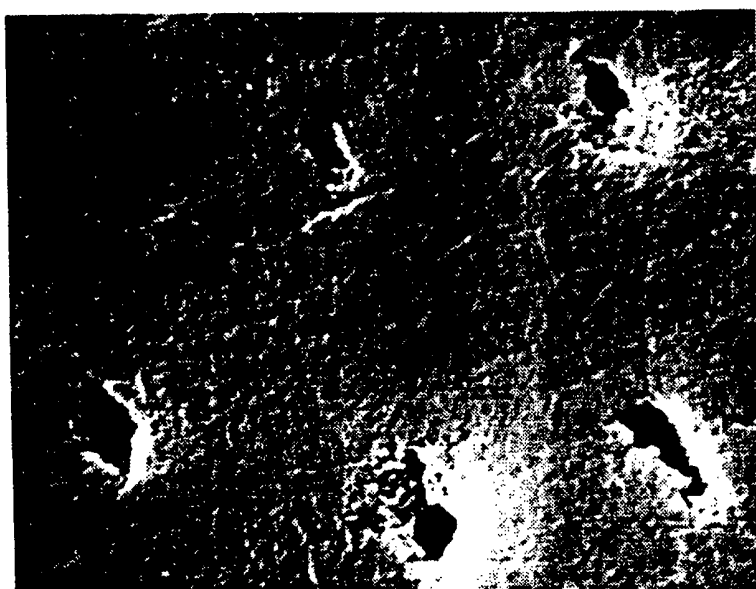
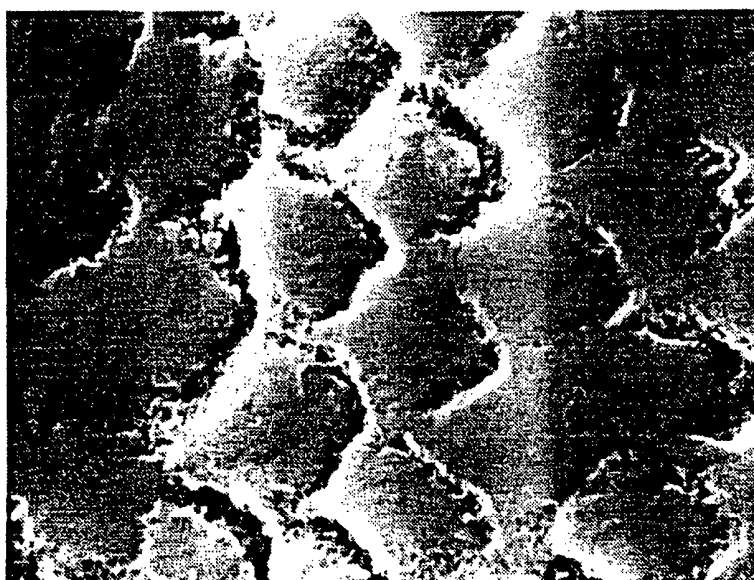
308933

1/3



308933

2/3



308933

3/3

