



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148273 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 1710/77

(51) Int.Cl.⁴: **A 61 K 7/22**
// C 07 C 91/06

(22) Indleveringsdag: 19 apr 1977

(41) Alm. tilgængelig: 21 okt 1977

(44) Fremlagt: 28 maj 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 apr 1976 GB 15971/76

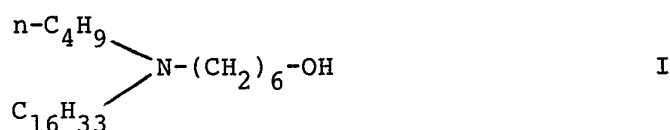
(71) Ansøger: **AB *FERROSAN; Malmoe, SE.**

(72) Opfinder: **Sven Erik Harry *Hernestam; SE, Nils Arne *Nilsson; SE, Lars-Olof *Willard; SE.**

(74) Fuldmægtig: **Kontor for Industriel Eneret**

(54) **Mund- og tandplejemiddel**

Den foreliggende opfindelse angår et mund- og tandplejemiddel såsom tandcrème, mundvand, tyggegummi eller tyggetabletter, indeholdende en plakhæmmende forbindelse. Ifølge opfindelsen er midlet ejendommeligt ved at det som plakhæmmende forbindelse indeholder N-n-butyl-N-cetyl-6-amino-1-hexanol, en hidtil ukendt forbindelse, med formlen



Dette middel har værdifulde egenskaber med hensyn til at modvirke plakdannelse på tænder og kan anvendes ved dental eller oral hygiejne. Aminoalkoholen med formel I kan inkorporeres i præparater til dental og/eller oral hygiejne sammen med konventionelle bærestoffer og excipienter.

De orale tilstande periodontitis og dental caries hos mennesker synes at være resultatet af komplicerede biologiske reaktioner mellem forskellige organismer, af hvilken tandplakken er opbygget. Kronisk periodontitis, måske den sædvanligste årsag til tandløsning, er en inflammatorisk proces i væv som bærer tænderne og er omtrent lige så almindeligt forekommende som dental caries.

Tandplak er en belægning på tandoverfladerne indeholdende fx madrester, der virker som medium for vekslende bakterieflora. Den fører til en speciel struktur af en hårdere vanduopløselig plak som bevirker både caries og inflammatoriske periodontitiske tilstande i denne region.

Inden for området for oral og dental hygiejne findes der et stort antal forskellige præparater som anvendes som rengøringsmidler og hygiejniske midler for den orale aktivitet. De kan anvendes i tandpastaer, tandcremer, tabletter og lignende præparatformer. Der har været foreslået et stort antal forskellige kemiske og biologiske midler til at fjerne tandplak efter at den er dannet eller for at beskytte tænderne mod caries og periodontitis. Den mekaniske fjernelse af tandplak har imidlertid hidtil været den mest effektive metode. De kemiske metoder til inhibering af plak har omfattet behand-

ling med forskellige slags forbindelser, antibiotika, kemo-terapeutika og desinfektionsmidler, fluorforbindelser, organiske fosfataser, chelatdannende forbindelser, emulgatorer etc. Eksempler på sådanne midler er penicillin (antibiotikum), klorhexidin og 8-hydroxikinolin (desinfektionsmidler), ætylen-diamintetraacetat (chelatlækker) og NaF (forstærkning af tand-emaljen).

Visse af de tidligere foreslåede midler har alt for ringe effekt, mens andre såsom antiseptika og antibiotika har tilbøjelighed til at give uheldige bivirkninger og yderligere andre udviser en vis toxicitet såsom fluorforbindelserne. (NaF kan ikke anvendes som antiplakmiddel, men under streng overvågning som emaljeforstærkende middel).

Det er klart at plakdannelsen er af meget kompliceret karakter og at det for dens elimination ad kemisk vej er nødvendigt at anvende forbindelser med speciel kemisk struktur uden udpræget antibakteriel virkning og udvisende meget lav toxicitet.

Forbindelsen I er underkastet intensive prøver in vitro og in vivo hvoraf nogle er refereret sidst i nærværende beskrivelse, og er sammenlignet med klinisk anvendte referenceforbindelser.

Den plakinhiberende virkning er studeret i en såkaldt kunstig mund, oprindeligt beskrevet af Pigman et al, J. dent. Res., 31 (1952), 627, men senere modificeret af Naylor et al, "Dental Plaque", 1969; se også belgisk patentskrift nr. 841.001.

Sådanne prøver med den omhandlede forbindelse har vist at den udøver en tydelig plakinhiberende virkning, meget bedre end den der udøves af klorhexidin. Den sidstnævnte forbindelse udviser foruden sin antiseptiske aktivitet nogle ikke ønskværdige bivirkninger såsom misfarvning af tænderne og udvikling af resistens ved kontinuerlig anvendelse. Forsøgsresultaterne har vist at der ikke selv efter 14 dage er dannet nogen plak.

Til forsøg in vivo angående den plakinhiberende virkning har hunde vist sig at være egnede forsøgsdyr (Egelberg, Odont. Revy, 16 (1965), 31-41).

Forsøgene udførtes på den måde at man gav hundene hård føde og gennemførte flere tandrensninger over en periode på 14 dage, hvorved hundene opnåede en god tandstatus, dvs rene tænder uden karies; gingivallommer og andre membraner i mundhulen har været uden anmærkning fra klinisk synspunkt.

Efter disse forbehandlingsuger påbegyndtes det egentlige forsøg. Hundene fik nu blød føde og tandrensningen ophørte, hvilket gav gunstige betingelser for plakdannelse og derefter tandødelæggelse.

Ved pensling af tænderne med de foreliggende forbindelser var det muligt at observere graden af plakinhibering.

En anden måde at registrere plakdannelsen på er kvantitativt at bestemme forøgelsen af mængden af væske i gingivallommerne, hvilket indebærer at sekretionen af gingivalvæske stiger (Attström et al, J. periodont. Res., Preprint 1971).

I henhold til disse kriterier har man studeret indvirkningen af den omhandlede forbindelse, der pensledes på tandfladen to gange om dagen i en periode på fire uger. Som kontrol anvendtes på samme hund fysiologisk natriumkloridopløsning.

De visuelle såvel som de kvantitative bestemmelser af tandstatus efter behandlingen viste at tænder behandlet med N-n-butyl-N-cetyl-6-amino-1-hexanol (forbindelse I) giver meget lav dannelse af plak. Det har også vist sig at denne forbindelse udviser meget lav toxicitet i sammenligning med lignende forbindelser.

Forbindelsen fremstilles og afprøves hensigtsmæssigt i form af hydroklorid eller hydrofluorid. De anvendes også i de orale præparater, selv om den frie base selv eller også andre farmakologisk acceptable salte kan bruges. Disse salte kan fremstilles ud fra basen ud fra konventionel måde, fx med maleinsyre, fumarsyre eller ravsyre.

De klinisk mest hensigtsmæssige midler er tandcremer, tandpastaer eller tandpulvere, mundvand, mundsprøjtepræparater, tyggegummi og tabletter. I midlerne indgår forbindelsen med formel I ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt i en koncentration på 0,1-5%, der har vist sig at give tilfredsstillende

lende resultater alt efter præparattypen. Forbindelserne I kan også anvendes sammen med andre farmakologisk virksomme stoffer såsom NaF, 6-n-amyln-m-kresol eller 2,4-diklor-benzylalkohol.

Opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle eksempler, eks. A på fremstilling af den omhandlede forbindelse og eks. 1-4 på præparater ifølge opfindelsen.

Eksempel A

(i) N-n-butyl-hexadekanamid

137,4 g palmitoylchlorid i 100 ml ætylæter sættes under omrøring ved stuetemperatur til 80,5 g n-butylamin i 700 ml ætylæter. Omrøringen fortsættes i en time under forsigtig tilbagesvaling. Udfældningen frafiltreredes og vaskedes omhyggeligt med vand. Reaktionsproduktet omkrystalliseredes fra ætanol til dannelse af 148,4 g af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt $74-76^{\circ}\text{C}$.

(ii) N-n-butyl-cetylamin-hydroklorid

101,7 g N-n-butyl-hexadekanamid sættes under omrøring til 25,8 g LiAlH_4 suspenderet i 2,5 liter tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 48 timer og sønderdeltes ved langsom tilsætning af vand og natriumhydroxyd. Udfældningen frafiltreredes. Tetrahydrofuranopløsningen tørredes og inddampedes. Remanensen destilleredes, kogepunkt $131-140^{\circ}/0,06\text{ mm Hg}$. Udbytte 86,2 g. Basen opløstes i ætylæter og hydrokloridet udfældedes med saltsyre i ætylacetat. Det urene hydroklorid omkrystalliseredes fra vand til dannelse af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt $240-241^{\circ}\text{C}$.

(iii) N-n-butyl-N-cetyl-adipinsyreamid-monometyler

En opløsning af 44,5 g adipoylchlorid-monometyler i 120 ml toluen sættes ved $20-25^{\circ}\text{C}$ dråbevis til en blanding af 80 g N-n-butyl-cetylamin og 27,7 g triætylamin i 500 ml toluen. Reaktionsblandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Toluenuopløsningen vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og inddampedes. Eliminering af toluenet gav den i overskriften angivne forbindelse i uren tilstand. Udbytte 109,8 g.

(iv) N-n-butyl-N-cetyl-6-amino-1-hexanol (forbindelse I)

88,2 g uren N-n-butyl-N-cetyl-adipamid-monometylester i 600 ml ætlæter sættes under omrøring til 53,9 g LiAlH_4 suspenderet i 2 liter ætlæter. Reaktionsblandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 65 timer og sønderdeltes ved langsom tilsætning af vand og natriumhydroxyd. Udfældningen frafiltrereres. Æteropløsningen tørredes og indampedes. Den som remanens vundne olie destilleredes til dannelse af 62,6 g af den i overskriften angivne forbindelse med kogepunktet $155-157^\circ\text{C}/0,03 \text{ mm Hg}$. Basen opløstes i æter og hydrokloridet udfældedes med saltsyre i ætylacetat. Efter omkrystallisation fra ætylacetat er smeltepunktet $58-59^\circ\text{C}$.

Eksempel 1Tandcrème

<u>Bestanddele</u>	<u>Vægt %</u>
Forbindelse I	2
Dikalciumpfostat	50
Sorbitol	6
Glycerol	18
Natriumkarboxymetylcellulose	2
Natriumlaurylsulfat	1
Natrium-saccharin	0,1
Pepermyntolie	0,9
Vand indtil	100

Eksempel 2Tyggegummi

<u>Kærne</u>	<u>Vægt %</u>
Forbindelse I	2
Fruktose	50
Glycerol	5
Mannitol	30
Gummigrundlag	2
Karboxymetylcellulose	10
Natriumcyklammat	1

Overtræk

	<u>Vægt %</u>
Karnaubavoks, indeholdende	
Fruktose	9
Gummi arabicum	5
Dextrin	2
Smagstoffer	2
(kærnematerialerne blandes ved 50°C)	

Eksempel 3

<u>Tyggetablet</u>	<u>Gram</u>
Forbindelse I	20
Sorbitol	800
Kartoffelstivelse	150
5%-vandig opløsning af gelatine	30
Pepermynteolie	-
Natriumcyklamat	2
Natriumsaccharin	1
Tabletteres i 1000 tabletter med 2% af forbindelsen I.	

Eksempel 4

<u>Mundvand</u>	<u>Vægt %</u>
Forbindelse I	1
Glycerol	10
Ætanol	15
Natriumcyklamat	1,0
Natriumsaccharin	0,1
Mentolaroma	0,1
Vand indtil	100

Forb. I som	Forsøg i kunstig mund			Overfladespænding i vandig opløsning			Mindste hæmmende koncentration, dpm		
	Konc., % v/r	pH	PIE	Konc., % v/r	pH	SE dyn/cm	Strept. mutans	Staph. aureus	Ps. aeruginosa
base	1,0	5,6	meget god				MIC>1000	4<MIC<8	MIC>1000
HCl-salt	1,0	5,5	meget god	1,0 1,0	3,7 5,5	37,7 31,1	250<MIC<500	4<MIC<8	MIC>1000

PIE = plakhæmmende virkning

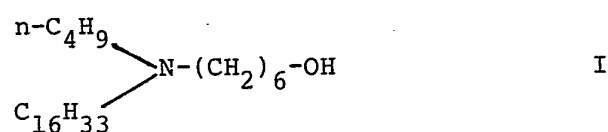
v/r = vægt/rumfang, dvs. forhold mellem fast stof og væske som mellem g og ml

dpm = dele pr. million

SE = overfladespænding

P a t e n t k r a v

1. Mund- og tandplejemiddel såsom tandcrème, mundvand, tyggegummi eller tyggetabletter, indeholdende en plakhæmmende forbindelse, k e n d e t e g n e t ved at det som plakhæmmende forbindelse indeholder N-n-butyl-N-cetyl-6-amino-1-hexanol med formlen



2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at det indeholder 0,1-5 vægt% af forbindelsen med formel I.

Fremdragne publikationer:

DE fremlæggeskrifter nr. 2252487, 2606519
 GB patent nr. 903158
 NO fremlæggeskrift nr. 131018
 NO patent nr. 116914
 US patent nr. 1969340.