

(19) **DANMARK**



(12) **PATENTSKRIFT**

(11) **166802 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **4333/86** (51) Int.Cl.5 **A 61 K 7/18**
(22) Indleveringsdag: **10 sep 1986**
(41) Alm. tilgængelig: **14 mar 1987**
(45) Patentets meddelelse bkg. den: **19 jul 1993**
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: **13 sep 1985 US 775851**

(73) Patenthaver: ***COLGATE-PALMOLIVE COMPANY; 300 Park Avenue; New York; New York 10022, US**
(72) Opfinder: **Abdul *Gaffar; US, Thomas G. *Polefka; US**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Mundplejemiddel mod tandsten**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag: **4333-86**

Et mundplejemiddel såsom en tandpasta (herunder gel eller creme), mundvaskevæske, sugetablet, tyggegummi eller tandpulver indeholdende en tandstenschæmmende mængde af et lineært molekulært dehydratiseret polyphosphatsalt og til hæmning af enzymatisk hydrolyse af polyphosphatsaltet i spyt, en kombination af en fluoridiongivende kilde og et syntetisk lineært polymert polycarboxylat.

Den foreliggende opfindelse angår mundplejemidler indeholdende et middel mod tandsten.

5 Tandsten er en hård mineraliseret dannelse, som dannes på tænderne. Regelmæssig børstning hjælper til at forhindre en hurtig opbygning af disse aflejringer, men selv regelmæssig børstning er ikke tilstrækkelig til at fjerne alle tandstensaflejringerne, som hænger fast på tænderne. Tandsten dannes på tænderne, når krystaller af calciumphosphater begynder at blive aflejret i hinden, og den ekstra cellulære grundmasse af dentalplaquen bliver tilstrækkelig tæt sammenpakket til at aggregaterne bliver modstandsdygtige mod deformation. Der er ikke fuldstændig enighed om, ad hvilken vej calcium og orthophosphat til sidst bliver det krystallinske materiale, der kaldes hydroxyapatit (HAP). Der er dog almindelig enighed om, at ved 15 højere mætninger, dvs. over den kritiske mætningsgrænse, er forstadiet til krystallinsk HAP et amorft eller mikrokrySTALLINSK calciumphosphat. "Amorft calciumphosphat" er ganske vist beslægtet med hydroxyapatit, men er forskelligt herfra i sin atomare struktur, partikelmorfologi og støkiometri. Røntgen-diffraktionsmønstre af amorft calciumphosphat viser brede toppe, der er typiske for amorfe materialer, som mangler den langt-rækkende atomare orden der er karakteristisk for alle krystallinske materialer, herunder HAP. Det er derfor klart at midler, som effektivt griber ind i krystalvæksten af HAP vil være effektive som antitandstensmidler. En foreslået mekanisme ved hvilken antitandstensmidlerne ifølge opfindelsen hæmmer tandstensdannelse indebærer sandsynligvis en forøgelse af hindringen mod aktiveringsenergi, der således hæmmer omdannelsen af 25 forstadiet af amorft calciumphosphat til HAP.

30 Undersøgelser har vist, at der er en god sammenhæng mellem en forbindelses evne til at forhindre HAP krystallinsk vækst in vitro, og dens evne til at forhindre calcificering in vivo, forudsat naturligvis at denne forbindelse er stabil i og in-different overfor spyt og dets komponenter.

Det er velkendt at vandopløselige hexamethaphosphater, tripolyphosphater og pyrophosphater og lignende er effektive midler

til at undertrykke, hæmme, kompleksbinde og/eller chelatere calcium og magnesiumioner og er effektive inhibitorer af HAP-dannelse in vitro. US-patent nr. 4.515.772 beskriver orale antitandstensmidler indeholdende en kilde til fluoridion og opløselige dialkalimetalpyrophosphater alene eller blandet med tetraalkalimetalpyrophosphater. Dette patent beskriver ganske vist ikke noget eksperimentelt bevis på effektive og acceptable antitandstensresultater in vivo, men det henviser til en kendt teknik som viser, at pyrophosphat ville blive hæmmet af pyrophosphatase in vivo, dvs. af dette enzym i spyt. Den omfattende kendte teknik og modholdene i dette patent viser de mange anvendelser og funktioner af disse polyphosphater, der hidtil har været foreslået i orale præparater.

Som erkendt i det førnævnte patent, og som vist i det følgende, bliver disse lineære, molekulært dehydratiserede polyphosphater (dvs. hexametaphosphater, tripolyphosphater, pyrophosphater osv.), når de indføres i mundhulen og/eller spyt, betydeligt hydrolyseret af spytenzymer (phosphataser) til orthophosphater, der er ineffektive som inhibitorer af HAP-dannelse.

Det er et formål med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe et forbedret mundplejemiddel mod tandsten, som ikke er genstand for et eller flere af de ovennævnte problemer og ulemper.

Et yderligere formål med opfindelsen er at tilvejebringe et mundplejemiddel, som hæmmer omdannelsen af amorft calciumphosphat til HAP-krystalstruktur, der normalt står i forbindelse med tandsten.

Et andet formål med opfindelsen er tilvejebringelse af en forbedret fremgangsmåde til at hæmme dannelsen af tandsten.

Andre formål og fordele vil fremgå af den følgende beskrivelse.

Ifølge visse sider af opfindelsen angår den et mundplejemiddel indeholdende i en oralt acceptabel bærer en mod tandsten effektiv mængde af et eller en blanding af lineære, molekulært de-

hydratiserede polyphosphater, som væsentligt antitandstensmiddel og som kombinationsinhibitor mod enzymatisk hydrolyse af dette middel i spyt, en mængde af en fluorid ionkilde, der er tilstrækkelig til at give ca. 25-2.000 ppm fluoridioner og ca. 0,05-3% af et syntetisk, anionisk, lineært, polymert polycarboxylat, der har en molekylvægt på ca. 1.000 til ca. 1.000.000 fortrinsvis ca. 30.000 til 500.000.

Forbindelser, der giver en kilde til fluoridion, er omfattende beskrevet i den kendte teknik, som anti-cariesmidler. Syntetiske, anioniske, lineære, polymere polycarboxylater og deres komplekser med forskellige kationiske germicider, zink og magnesium er tidligere blevet beskrevet som antitandstensmidler som sådan, f.eks. i US-patent nr. 3.429.963, 4.152.420, 3.956.480, 4.138.477 og 4.183.914. Der er imidlertid ingen af disse patenter eller nogen anden kendt teknik, der beskriver brugen af sådanne polycarboxylater alene til hæmning af spythydrolyse af de lineære polyphosphater og endnu mindre i kombination med en forbindelse, der giver en kilde til fluoridion. Det skal forstås, at de syntetiske, anioniske, lineære, polymere polycarboxylater beskrevet i disse patenter er virksomme i midlerne og fremgangsmåderne ifølge den foreliggende opfindelse, og disse beskrivelser er i dette omfang inkorporeret heri gennem denne henvisning.

De lineære, molekylært dehydratiserede polyphosphater, der er virksomme ifølge opfindelsen som antitandstensmidler, er velkendte og benyttes i almindelighed i form af deres helt eller delvis neutraliserede vandopløselige alkalimetal (f.eks. kalium og fortrinsvis natrium) eller ammoniumsalte og alle blandinger heraf. Repræsentative eksempler indbefatter natriumhexametaphosphat, natriumtripolyphosphat, surt dinatriumpyrophosphat, surt trinatriumpyrophosphat og tetranatriumpyrophosphat og lignende. Lineære polyphosphater svarer til $(\text{NaPO}_3)_n$, hvor n er ca. 2 til 125. De anvendes i almindelighed i de foreliggende mundplejemidler i en omtrentlig vægtmængde på 0,7 til 7%, fortrinsvis 0,1 til 6% og mere foretrukket 2-6%. Når n er mindst 3 i $(\text{NaPO}_3)_n$, er disse polyphosphater glasagtige af karakter.

De syntetiske, anioniske, lineære, polymere polycarboxylater, der er virksomme ifølge opfindelsen, er ligeledes velkendte og anvendes fortrinsvis i form af deres delvis eller fortrinsvis helt neutraliserede vandopløselige alkalimetalsalte (f.eks. kalium og fortrinsvis natrium) eller ammoniumsalte. Foretrukne er 1:4 til 4:1 copolymerer af maleinsyreanhydrid eller maleinsyre med en anden polymeriserbar ethylenisk umættet monomer, fortrinsvis methylvinylether (methoxyethylen) med en molekylvægt på ca. 30.000 til ca. 1.000.000. Disse copolymerer kan fås f.eks. som Gantrez AN 139 (molekylvægt 500.000), A.N. 119 (molekylvægt 250.000) og fortrinsvis S-97 af farmaceutisk kvalitet (molekylvægt 70.000) fra GAF Corporation. Udtrykkene "syntetisk" og "lineære" skal udelukke kendte fortykkende eller gelerende midler omfattende carboxymethylcellulose og andre derivater af cellulose og naturlige gummier samt Carbopolerne, der har reduceret opløselighed på grund af tværbindinger.

Andre virksomme polymere polycarboxylater indbefatter de, der er beskrevet i US-patent nr. 3.956.180, der er nævnt ovenfor såsom 1:1 copolymererne af maleinsyreanhydrid med ethylacrylat, hydroxyethylmethacrylat, N-vinyl-2-pyrrolidon eller ethylen, hvor sidstnævnte kan fås f.eks. som Monsanto MEMA nr. 1103, molekylvægt 10.000 og EMA Grade 61 og 1:1 copolymerer af acrylsyre med methyl- eller hydroxyethylmethacrylat, methyl- eller ethylacrylat, isobutylvinylether eller N-vinyl-2-pyrrolidon.

Andre virksomme polymere polycarboxylater, der er beskrevet i de ovennævnte US-patenter nr. 4.138.477 og 4.183.914 indbefatter copolymerer af maleinsyreanhydrid med styren, isobutylen eller ethylvinylether, polyacrylsyre, polyitaconsyre og polymaleinsyre og sulfoacrylsyreoligomerer med molekylvægte så lave som 1.000, der kan fås som Uniroyal ND-2.

Egnede i almindelighed er polymeriserede olefinisk eller ethylenisk umættede carboxylsyrer indeholdende en aktiveret carbon-carbon olefinisk dobbeltbinding og mindst en carboxylgruppe, dvs. en syre indeholdende en olefinisk dobbeltbinding, som let virker ved polymerisation på grund af dens tilstedeværelse

i det monomere molekyle enten i α - β stilling i forhold til en carboxylgruppe eller som del af en endestillet methylen­gruppe. Illustrerende for sådanne syrer er acrylsyre, methacrylsyre, ethacrylsyre, α -chloracrylsyre, krot­onsyre, β -acryloxypropion­syre, sorbinsyre, α -chlorsorbinsyre, kanel­syre, β -styrilacrylsyre, muconsyre, itaconsyre, citraconsyre, mesaconsyre, glutaconsyre, aconitinsyre, α -phenylacrylsyre, 2-benzylacrylsyre, 2-cyklohexylacrylsyre, angelicasyre, umbelinsyre, fumar­syre, maleinsyre og anhydri­der deraf. Andre forskellige olefi­niske monomerer, der er copolymeriserbare med sådanne carboxylsyremonomerer, indbefatter vinylacetat, vinylchlorid, dimethylmaleat og lignende. Copolymerer indeholder tilstrækkeligt mange carboxylsyresaltgrupper til at være vand-opløselige.

Den syntetiske, anioniske, lineære, polymere polycarboxylatkomponent er hovedsagelig en hydrocarbon med eventuelle halogen og O-holdige substituent­er og bindinger som f.eks. findes i ester, ether­e og OH-grupper og anvendes i almindelighed i de foreliggende midler i omtrentlige vægtmængder på 0,05 til 3%, fortrinsvis 0,05 til 2% og mere foretrukket 0,1 til 2%. Mængder i den øvre del af disse intervaller anvendes typisk i tandplejemidler, dvs. orale præparater, der i almindelighed indeholder et tandslibemiddel, og som anvendes ved børstning af tænder, f.eks. tandpastaer, geler, cremer og pulvere. Mængder der overstiger disse intervaller kan anvendes til fortykkende eller gelerende formål.

Kilden til fluoridioner eller fluoraftgivende forbindelser, der kræves ifølge opfindelsen som en væsentlig komponent af den beskrevne inhibitorkombination er velkendt som anti-cariesmidler og virker også som sådanne midler i den foreliggende opfindelse. Disse forbindelser kan være svagt opløselige i vand eller kan være helt vandopløselige. De er karakteristiske ved deres evne til at frigøre fluoridioner i vand og ved at være fri for uønsket reaktion med andre forbindelser i mundplejemidlet. Blandt disse materialer er uorganiske fluori­der såsom opløselige alkalimet­al og jordalkalimetalsalte, f.eks. natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid, calciumfluorid, et

kobberfluorid såsom kuprofluorid, zinkfluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilicat, ammoniumfluorsilicat, natriumfluorzirconat, natriummonofluorophosphat, aluminiummono- og difluorophosphat og fluoreret natriumcalciumpyrophosphat. Alkalimetall og tinfluorider såsom natrium og stannofluorid, natriummonofluorophosphat (MFP) og blandinger deraf foretrækkes.

Mængden af fluorgivende forbindelse afhænger i en vis grad af typen af forbindelse, dens opløselighed og typen af mundplejemidlet, men det skal være en ugiftig mængde i almindelighed ca. 0,005 til ca. 3,0% i præparatet. I et tandplejemiddel, f.eks. gel, creme, tandpasta eller tandpulver anses en mængde af en sådan forbindelse som frigør op til ca. 2.000 ppm F-ion efter vægt af præparatet for tilfredsstillende. Enhver egnet minimumsmængde af en sådan forbindelse kan anvendes, men det foretrækkes at anvende tilstrækkelig meget forbindelse til at frigøre ca. 300 til ca. 2.000 ppm, mere foretrukket ca. 800 til ca. 1.500 ppm fluorid ion. Hvor det drejer sig om alkalimetallfluorider og stannofluorid findes denne komponent typisk i en mængde op til ca. 2 vægt% beregnet på vægten af præparatet og fortrinsvis i intervallet fra ca. 0,05 til 1%. Hvor det drejer sig om natriummonofluorophosphat kan forbindelsen findes i en mængde på ca. 0,1 til 3%, mere typisk ca. 0,76%.

I mundplejemidler såsom mundvaskevæsker, sugetabletter, tyggegummi findes den fluorgivende forbindelse typisk i en mængde tilstrækkelig til at frigøre op til ca. 500 ppm, fortrinsvis ca. 25 til ca. 300 ppm beregnet som vægt af fluorid ion. I almindelighed findes ca. 0,005 til ca. 1,0 vægt% af denne forbindelse.

I visse meget foretrukne udførelsesformer ifølge opfindelsen kan det orale middel være i det væsentlige flydende af karakter såsom en mundvaskevæske eller skyllevæske. I et sådant præparat er bæreren typisk en vand-alkoholblanding, der hensigtsmæssigt indeholder et fugtbindende middel som beskrevet nedenfor. I almindelighed er vægtforholdet mellem vand og alkohol i intervallet fra ca. 1:1 til ca. 20:1, fortrinsvis ca. 3:1 til 10:1 og mere foretrukket ca. 4:1 til ca. 6:1. Den to-

tale mængde vand-alkoholblanding i denne præparattype er typisk i intervallet fra ca. 70% til ca. 99,9 vægt% af præparatet.

5 pH-værdien af sådanne flydende eller andre præparater ifølge opfindelsen er i almindelighed i intervallet fra ca. 4,5 til ca. 9 og typisk fra ca. 5,5 til 8. pH-værdien er fortrinsvis i intervallet fra ca. 6 til ca. 8,0. Det er værd at bemærke, at midlerne ifølge opfindelsen kan anvendes oralt ved en pH-værdi
10 under 5 uden væsentligt at decalcificere eller på anden måde skade tandemaljen. pH-værdien kan reguleres med syre (f.eks. citronsyre eller benzoesyre) eller base (f.eks. natriumhydroxid) eller stødpude (f.eks. med natriumcitrat, benzoat, carbonat eller bicarbonat, dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphat osv.).
15

I visse andre ønskelige udførelsesformer ifølge opfindelsen kan mundplejemidlet være i hovedsagen fast eller pastaagtigt af karakter såsom tandpulver, en dentaltablet, en tandpasta, gel eller tandcreme. Bæreren i sådanne faste eller pastaagtige
20 mundplejemidler indeholder i almindelighed polerematerialer. Eksempler på polerematerialer er vanduopløseligt natriummethaphosphat, kaliummethaphosphat, tricalciumphosphat, dihydratiseret calciumphosphat, vandfrit dicalciumphosphat, calciumpyrophosphat, magnesiumorthophosphat, trimagniumphosphat, calciumcarbonat, aluminiumsilicat, zirconsilicat, siliciumdioxid, bentonit og blandinger deraf. Andre egnede polerematerialer indbefatter de partikelformede termohærdende harpikser, der er beskrevet i US-patent nr. 3.070.510 såsom melamin-, phenol- og urinstofformaldehyder og tværbundne polyepoxyder og polyesterer. Foretrukne polerematerialer indbefatter krystallinsk
25 siliciumdioxid, der har partikelstørrelse op til ca. 5 micron, en gennemsnitspartikelstørrelse op til ca. 1,1 micron og et overfladeareal op til ca. 50.000 cm²/g, silicagel eller colloid siliciumdioxid og kompleks amorf alkalimetallaluminiumsilicat.
30
35

Når der anvendes visuelt klare geler er et poleremiddel af colloidt siliciumdioxid såsom de, der forhandles under varemær-

ket SYLOID som Syloid 72 og Syloid 74, eller under varemærket SANTOCEL som Santocel 100 og alkalimetallaluminiumsilicatkomplekser særligt nyttige, da de har brydningsindekser tæt ved brydningsindekserne af de flydende systemer med geleringsmiddel (inkl. vand og/eller fugtbindende middel), der almindeligvis benyttes i tandplejemidler.

Mange af de såkaldte "vanduopløselige" polerematerialer er af anionisk karakter og indeholder også små mængder opløseligt materiale. Uopløseligt natriummetaphosphat kan således dannes på enhver ønsket måde som illustreret i Thorpes Dictionary of Applied Chemistry, bind 4, fjerde udgave, side 510-511. De former af uopløseligt natriummetaphosphat, der er kendt som Madrells salt og Kurrols salt er andre eksempler på egnende materialer. Disse metaphosphater udviser kun ganske ringe opløselighed i vand og omtales derfor i almindelighed som uopløselige metaphosphater (IMP). Der findes deri en mindre mængde opløseligt phosphatmateriale som urenheder i reglen nogle få procent såsom op til 4 vægt%. Mængden af opløseligt phosphatmateriale, der antages at indbefatte et opløseligt natriumtrimetaphosphat, hvor det drejer sig om uopløseligt metaphosphat kan reducere eller fjernes ved vask med vand, hvis det ønskes. Det uopløselige alkalimetallmetaphosphat anvendes typisk i pulverform med en sådan partikelstørrelse, at ikke mere end ca. 1% af materialet er større end ca. 37 micron.

Polerematerialet findes i almindelighed i de faste eller pastaagtige midler i vægtkoncentrationer på ca. 10% til ca. 99%. Fortrinsvis findes det i mængder, der ligger fra ca. 10% til 75% i tandpasta og fra ca. 70% til ca. 99% i tandpulver.

I en tandpasta kan den flydende bærer omfatte vand og fugtbindende middel typisk i en mængde der ligger fra ca. 10% til ca. 90 vægt% af præparatet. Glycerin, propylenglycol, sorbit, polypropylenglycol og/eller polyethylenglycol (f.eks. 400-600) eksemplificerer egnede fugtbindende midler/bærere. Fordelagtige er også flydende blandinger af vand, glycerin og sorbit. I klare geler, hvor brydningsindekset har betydning, anvendes fortrinsvis ca. 3 til 30 vægt% vand, 0 til ca. 80 vægt% glycerin og ca. 20 til 80 vægt% sorbit.

Tandpastaer, cremer og geler indeholder typisk et naturligt eller syntetisk fortykkelsesmiddel eller geleringsmiddel i mængder på ca. 0,1 til ca. 10, fortrinsvis ca. 0,5 til ca. 5 vægt%. Et egnet fortykkelsesmiddel er syntetisk hectorit, en syntetisk kompleks lerart af kolloid magniumalkalimetalsilicat, der kan fås f.eks. som Laponite (f.eks. CP, SP 2002, D) forhandlet af Laporte Industries Limited. Analyse af Laponite D viser ca. efter vægt 58,00% SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% Li₂O og noget vand og spormetaller. Dets sande vægtfylde er 2,53 og det har en tilsyneladende masserumvægt (g/ml ved 8% fugtighed) på 1,0.

Andre egnede fortykkelsesmidler indbefatter irsk mos, tragant, stivelse, polyvinylpyrrolidon, hydroxyethylpropylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose (der f.eks. kan fås som Natrosol), natriumcarboxymethylcellulose og kolloid siliciumdioxid såsom fint formalet Sylloid (f.eks. 244).

Det vil forstås at de orale præparater på sædvanlig måde skal sælges eller på anden måde fordeles i egnede mærkede pakninger. Et glas mundskyllevæske vil således have en etiket, der beskriver det som en mundskyllevæske eller mundvaskevæske og indeholder brugsanvisning, og en tandpastacreme eller gel vil i reglen være i en sammentrykkelig tube typisk aluminium, forret bly eller plast eller andet dispenseringsapparat til klemning, pumpning eller under tryk til afmåling af indholdet, og som har en etiket, der beskriver det som en tandpastagel eller tandcreme.

Organiske overfladeaktive midler anvendes i midlerne ifølge opfindelsen for at opnå forøget profylatisk virkning, for at understøtte opnåelse af grundig og fuldstændig dispersion af antitandstensmidlet i mundhulen og for at gøre de foreliggende midler kosmetisk mere acceptable. Det organiske overfladeaktive materiale er fortrinsvis anionisk, ikke-ionisk eller amfolytisk af karakter, og det foretrækkes at anvende som overfladeaktivt middel et rensende materiale, som bibringer midlet rensende og skummende egenskaber. Egnede eksempler på anioni-

5 ske overfladeaktive stoffer er vandopløselige salte af højere fedtsyremonoglyceridmonosulfater såsom natriumsaltet af monosulfateret monoglycerid af hydrogeneret kokosnødliefedtsyre, højere alkylsulfater såsom natriumlaurylsulfat, alkyl-arylsulfonater såsom natriumdodecylbenzensulfonat, højere alkylsulfoacetater, højere fedtsyreestere af 1,2-dihydroxypropansulfonat og de i hovedsagen mattede højere alifatiske acyl-amider af lavere alifatiske aminocarboxylsyreforbindelser såsom de der har 12 til 16 carbonatomer i fedtsyren, alkylet eller acylradikalet og lignende. Eksempler på de sidstnævnte amider er N-lauroylsarcosin og natrium, kalium og ethanolaminsaltene af N-lauroyl, N-myristoyl eller N-palmitoylsarcosin, der skal være i hovedsagen fri for sæbe eller lignende højere fedtsyremateriale. Brugen af disse sarcosinatforbindelser i mundplejemidlerne ifølge opfindelsen er særlig fordelagtig, da disse materialer udviser en forlænget og udtalt virkning til hæmning af syredannelse i mundhulen, der skyldes nedbrydning af kulhydrat foruden at de udøver nogen reduktion i opløseligheden af tandemalje i syreopløsninger.

20 Eksempler på vandopløselige ikke-ioniske overfladeaktive stoffer er kondensations-produkter af ethylenoxid med forskellige reaktionsdygtige hydrogenholdige forbindelser, som er reaktionsdygtige dermed og som har lange hydrofobe kæder (f.eks. alifatiske kæder med ca. 12 til 20 carbonatomer), hvilke kondensationsprodukter ("ethoxamere") indeholder hydrofile polyoxyethylenmolekyldele såsom kondensationsprodukter af poly(ethylenoxid) med fedtsyrer, fedtalkoholer, fede amider, polyvalente alkoholer (f.eks. sorbitanmonostearat) og polypropylenoxid (f.eks. Pluronic materialer).

35 Forskellige andre materialer kan inkorporeres i mundplejemidlerne ifølge opfindelsen såsom hvidgørende midler, konserveringsmidler, siliconer, chlorofylforbindelser, andre antitandstensmidler og/eller ammonierede materialer såsom urinstof, diammoniumphosphat og blandinger deraf. Hvor disse tilsætninger er til stede, inkorporeres de i præparaterne i mængder, som ikke har nogen væsentlig skadelig virkning på de ønskede egenskaber.

Ethvert egnet aromatiserende eller sødende materiale kan også anvendes. Eksempler på egnede aromatiserende bestanddele er aromatiserende olier, f.eks. olie af havemynte, pebermynte, vintergrøn, sassafras, kryddernellike, salvie, eukalyptus, merian, kanel, citron og appelsin og methylsalicylat. Egnede sødemidler indebefatter saccharose, lactose, maltose, sorbit, xylit, natriumcyclamat, perillartin, APM (aspartylphenylalaninmethylester), saccharin og lignende. hensigtsmæssigt kan aroma og sødemidler tilsammen udgøre fra 0,1 til 5 vægt% eller mere af præparatet.

I den foretrukne udførelse af opfindelsen bliver et oralt middel ifølge opfindelsen såsom en mundvaskevæske eller et tandplejemiddel indeholdende det beskrevne polyphosphat og inhibitor kombination i en mængde der er effektiv til at hæmme tandsten på tandoverflader fortrinsvis benyttet regelmæssigt på tandemalje såsom hver anden eller tredje dag eller fortrinsvis fra en til tre gange daglig ved en pH-værdi på 4,5 til ca. 9, i almindelighed ca. 5,5 til ca. 8, fortrinsvis ca. 6 til 8 i mindst to uger op til otte uger eller mere op til hele livet.

Midlerne ifølge opfindelsen kan inkorporeres i sugetabletter eller i tyggegummi eller andre produkter f.eks. ved omrøring i en varm gummigrundmasse eller ved at belægge den ydre overflade af en gummigrundmasse som eksempel på hvilke der kan nævnes jelutone, kautsjuk latex, vinylitharpikser osv. hensigtsmæssigt sammen med sædvanlige plastificeringsmidler eller blødgøringsmidler, sukker eller andre sødemidler eller kulhydrater såsom glucose, sorbit og lignende.

De følgende eksempler illustrerer nærmere karakteren af opfindelsen, men det skal forstås at opfindelsen ikke er begrænset hertil. Alle mængder er efter vægt og temperaturer er i °C med mindre andet er anført.

EKSEMPEL A

Virkning af spytenzymer på hæmning af HAP dannelse med HMP* og TSPP**.

In vitro dannelsen af HAP måles titrimetrisk ved en pH-stat metode. Stamopløsninger af 0,1 M CaCl_2 og 0,1 M NaH_2PO_4 fremstilles frisk i carbonatfrit afioniseret destilleret vand. Til 23 ml CO_2 -frit afioniseret destilleret vand sættes 1,0 ml af stamphosphatopløsningen og 1,0 ml af en vandig opløsning af $1 \times 10^{-4}\text{M}$ af det undersøgte antitandstensmiddel efterfulgt af 1,0 ml af stamcalciumchloridopløsningen som igangsætter reaktionen. Reaktionen udføres ved pH 7,4 under en nitrogenatmosfære. Forbrug af 0,1 N NaOH registreres automatisk, hvorefter den tid der kræves til krystaldannelse bestemmes. Tabel A viser resultaterne af denne fremgangsmåde.

Tabel AHæmningstid af krystalvækst (timer)

Tandstensmiddel	vand	spyt	pyrophosphatase	alk.phosphatase
HMP*	>12	>3	1,0	2,0
TSPP*	0,8	0,4	0,3	0,0

* Natriumhexametaphosphat

** Tetranatriumpyrophosphat

Tabel A viser at i vand forholder begge midler betydeligt HAP dannelse. Effektiviteten af disse midler reduceres imidlertid drastisk, når de inkuberes med spyt, således som det vises ved den kortere forhalingstid. Denne reduktion i effektivitet skyldes den enzymatiske hydrolyse af P-O-P bindinger. Inkubation af disse midler med pyrophosphatase og alkalisk phosphatase reducerer drastisk forhalingstiden og viser følsomheden af P-O-P bindingen for hydrolyse med phosphataser.

Eksempel 1Stabilisering af TSPP, STPP* og HMP mod enzymatisk hydrolyse i nærværelse af inhibitorer.

5 Enzymatisk hydrolyse udføres i 100 millimolær morfolinopropan-sulfonsyre - NaOH stødpudeopløsning (pH 7,0) indeholdende 1,3 mg/l af det pågældende polyphosphat. Inhibitorer ifølge opfindelsen tilsættes (undtagen til kontrollen) til en slutkoncentration på 1.000 ppm fluoridion (fra NaF) og 0,5% af natriumsaltet af hydrolyseret methoxyethylen-maleinsyreanhydrid (1:1) copolymer, molekylvægt 70.000 (Gantrez S-97 farmaceutisk kvalitet). Lige store aktiviteter af sur, alkalisk og uorganisk pyrophosphatase tilsættes så til at give en total phosphatase aktivitet på 0,3 enheder/ml. Prøver udtages af hver forsøgsop-

10 løsnings, og det totalte orthophosphat, der er tilgængeligt i hver prøve, måles efter 3 timers hydrolyse i 4N HCl ved 100°C. Reaktionsblandingerne inkuberes ved 37°C under rystning og lige store portioner tages på passende tidspunkter gennem de sidste 90 minutter til bestemmelse af orthophosphat. Tabel 1

15 viser resultaterne udtrykt som procent orthophosphat frigjort som følge af hydrolyse af polyphosphatet.

20

Tabel 1

25

	<u>%-Orthophosphat</u>	<u>% Relativ</u>
	<u>frigjort på 90 min.</u>	<u>beskyttelse</u>

	<u>Tandstensmiddel</u>	<u>Kontrol</u>	<u>med inhi-</u>	
			<u>bitor</u>	
30	TSPP	98	58	41
	STPP*	100	62	39
	HMP	95	40	57

* Natriumtripolyphosphat

35 Tabel 1 viser at efter 90 minutters inkubation i nærværelse af enzym, bliver mere end 95% af det tilgængelige orthophosphat frigjort fra polyphosphaterne i fravær af inhibitorerne. Med inhibitorer bliver hydrolyse af P-O-P bindinger i pyrophos-

phat, tripolyphosphat og hexametaphosphat reduceret henholdsvis 41%, 39% og 57%. Det skal bemærkes, at de enzymaktiviteter, der blev anvendt ved denne undersøgelse er mindst to til tre gange større end de der normalt findes i spyt. Disse data viser at kombinationen af inhibitorer ifølge opfindelsen betydeligt reducerer enzymatisk hydrolyse af de lineære polyphosphater.

Eksempel 2

Tandplejemiddel

Tabel 2

<u>Bestanddel</u>	<u>Dele</u>
afioniseret vand	37.578
glycerin	25.000
Zeo 49B (siliciumdioxid)	21.500
HMP (hexaphos)	6.000
Syloid 244 (syntetisk siliciumdioxid)	3.000
natriumlaurylsulfat	1.200
aroma	1.000
Gantrez (S-97 farmaceutisk kvalitet)	1.000
natriumhydroxid (50% opløsning)	1.000
Xanthangummi	1.000
natriumbenzoat	0.500
titandioxid	0.500
natriumsaccharin	0.300
natriumfluorid	0.242
B. Sammensætning som ovenfor, men indeholdende TSPP i stedet for HMP.	
C. Sammensætning som ovenfor, men indeholdende 5 dele STPP i stedet for 6 dele HMP.	

Eksempel 3Mundvaskevæske

		<u>Dele</u>
5	TSPP	3,0
	ethylalkohol	15,0
	Gantrez S-97	0,05
	glycerin	10,0
	aroma	0,4
10	natriumsaccharin	0,03
	NaF	0,05
	Pluronic F 108*	2,0
	afioniseret vand til Q.S.	100
15	* Polyoxyethylenret polyoxypropylen, ikke-ionisk blokpolymer, overfladeaktivt stof.	

Eksempel 4Sugetabletter

20		<u>Dele</u>
	sukker	75-98
	majssirup	1-20
	aromaolie	0,1-1,0
25	tabletsmøreolie	0,1-5
	polyphosphat	0,1-5
	Gantrez polymer	0,05-3
	NaF	0,01-0,05
	vand	0,01-0,2
30		
35		

Eksempel 5Tyggegummi

		<u>Dele</u>
5	gummibase	10 til 50
	bindemiddel	3 til 10
	fyldstof	5 til 80
	(sorbit, mannit eller kombination deraf)	
10	kunstigt sødemiddel	0,1 til 5
	polyphosphat	0,1 til 5
	Gantrez polymer	0,1 til 1,0
	NaF	0,01 til 0,05
15	aroma	0,1 til 5

P a t e n t k r a v

- 20 1. Mundplejemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det i en oralt acceptabel bærer indeholder en effektiv antitandstensmængde af et eller en blanding af lineære molekylært dehydratiserede polyphosphatsalte og som kombinationsinhibitor mod enzymatisk hydrolyse af dette middel i spyt, en mængde af en
- 25 fluoridionkilde tilstrækkelig at give 25 ppm til 2.000 ppm fluoridioner og 0,05 til 3% af et vandopløseligt, syntetisk, anionisk, lineært, polymert alkalimetal- eller ammonium-poly-carboxylat med en molekylvægt på ca. 1.000 til ca. 1.000.000.
- 30 2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder et eller en blanding af vandopløselige alkalimetal-pyrophosphater, tripolyphosphater eller hexametaphosphater.
- 35 3. Middel ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder efter vægt ca. 0,1 til 7% af polyphosphat-saltene.

4. Middel ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et eller en blanding af dialkalimetaldihydrogenpyrophosphat, trialkalimetalmønhydrogenpyrophosphat eller tetraalkalimetaldihydrogenpyrophosphat.
- 5 5. Middel ifølge krav 2 eller 4, k e n d e t e g n e t ved, at alkalimetallet er natrium og/eller kalium.
6. Middel ifølge krav 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder tetranatriumpyrophosphat og natriumfluorid som fluoridionkilde.
- 10 7. Middel ifølge krav 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at det lineære polymere polycarboxylat omfatter en copolymer af vinylmethylether og maleinsyre eller anhydrid med en molekylvægt på ca. 30.000 til ca. 500.000, fortrinsvis 70.000.
8. Middel ifølge krav 1-7 i form af en tandpastagel eller
15 creme med en pH-værdi på ca. 4,5 til 9 og yderligere indeholdende et dentalt acceptabelt poleremateriale, fortrinsvis siliciumdioxid..
9. Middel ifølge krav 1-7 i form af en mundvaskevæske med en pH-værdi på ca. 4,5 til 9.
- 20 10. Mundplejemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder i en oralt acceptabel bærer et vandopløseligt alkalimetalttripolyphosphat som antitandstensmiddel og som inhibitor mod enzymatisk hydrolyse af dette middel i spyt en mængde af fluoridionkilde tilstrækkelig til at give ca. 25 ppm til ca.
25 2000 ppm fluoridioner.
11. Middel ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder ca. 0,1 til ca. 7% natriumtripolyphosphat.