



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148898 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: **3650/77**

(51) Int.Cl.⁴: **A 61 K 7/22**

(22) Indleveringsdag: **16 aug 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **17 feb 1978**

(44) Fremlagt: **11 nov 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **16 aug 1976 US 714714**

16 aug 1976 US 714715

16 aug 1976 US 714716

16 aug 1976 US 714717

16 aug 1976 US 714719

(71) Ansøger: ***COLGATE-PALMOLIVE COMPANY; New York, US.**

(72) Opfinder: **Abdul *Gaffar; US, Hollandra P. *Niles; US.**

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

(54) **Antibakterielt mundplejemiddel**

DK 148898 B

Den foreliggende opfindelse angår et antibakterielt mundplejemiddel, som omfatter en oral bærer, mindst ét nitrogenholdigt antibakterielt antiplaque middel af gruppen bestående af kationiske antibakterielle antiplaque midler og langkædede aminer indeholdende en alkylgruppe med 12 til 18 kulstofatomer som antibakterielle antiplaque midler og et middel, som fjerner misfarvning, dannet af disse nitrogenholdige antibakterielle antiplaque midler.

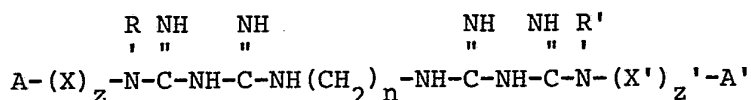
Kationiske antibakterielle materialer er velkendt. Se f.eks. afsnittet om "Quaternary Ammonium and Related Compounds" i artiklen om "Antiseptics and Disinfectants" i Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2. udgave (bind 2, side 632-635). Kationiske materialer, der har antibakteriel virkning (d.v.s. er germicider), anvendes mod bakterier og har været anvendt i mundplejemidler til at modvirke tandstensdannelse forårsaget af bakterier i mundhulen.

Blandt de mest almindelige af disse antibakterielle antiplaque kvaternære ammoniumforbindelser er benzethoniumchlorid, også kaldet Hyamine 1622 eller diisobutylphenoxyethoxyethylmethylbenzylammoniumchlorid. I et mundplejemiddel er dette materiale meget effektivt til at fremme mundhygiejnen ved at nedsætte dannelsen af plaque og tandsten, som i reglen ledsages af en reduktion i cariesdannelse og periodontale sygdomme. Andre kationiske antibakterielle midler af denne type er de, der er nævnt f.eks. i de amerikanske patentskrifter nr. 2.984.639, 3.325.402, 3.431.208 og 3.703.583 og britisk patentskrift nr. 1.319.396.

Andre antibakterielle antiplaque kvaternære ammoniumforbindelser indbefatter dem, hvori en eller to af substituenterne på det kvaternære nitrogen har en kulstofkædelængde (typisk alkylgruppe) på ca. 8-20, typisk 10-18 kulstofatomer, medens de resterende substituent har et lavere antal kulstofatomer (typisk alkyl eller benzylgruppe), såsom 1-7 kulstofatomer, typisk methyl- eller ethylgrupper. Dodecyltrimethylammoniumbromid, benzyldimethylstearylammmoniumchlorid, cetylpyridiniumchlorid og kvaterniseret 5-amino-1,3-bis(2-ethylhexyl)-5-methyl-hexahydropyrimidin er typiske kvaternære antibakterielle ammoniumforbindelser.

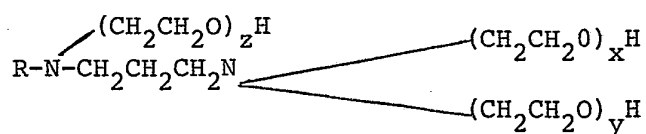
Andre typer kationiske antibakterielle midler, der hensigtsmæssigt

inkorporeres i mundplejemidler for at fremme mundhygiejnen ved at reducere plaquedannelse, er amidinerne såsom de substituerede guanidiner, f.eks. chlorhexidin, og den tilsvarende forbindelse alexidin, der har 2-ethylhexylgrupper i stedet for chlorphenylgrupper, og andre bis-biguanider såsom de, der er beskrevet i tysk offentliggørelses-skrift nr. 2.332.383, som angiver følgende formel



hvor A og A' angiver enten (1) et phenylradikal, der som substituent kan indeholde op til 2 alkyl- eller alkoxygrupper med 1 til ca. 4 kulstofatomer, en nitrogruppe eller et halogenatom, (2) en alkylgruppe, der indeholder 1 til ca. 12 kulstofatomer, eller (3) alicykliske grupper med 4 til ca. 12 kulstofatomer, X og X' kan repræsentere et alkylradikal med 1-3 kulstofatomer, z og z' kan være enten 0 eller 1, R og R' kan repræsentere enten hydrogen, et alkylradikal med 1 til ca. 12 kulstofatomer eller et aralkylradikal med 7 til ca. 12 kulstofatomer, n er et helt tal på 2 til 12 inklusive, og den polymere kæde $(\text{CH}_2)_n$ kan være afbrudt af op til 5 ethergrupper, thioethergrupper, phenylgrupper eller naphthylgrupper. Disse står til rådighed som farmaceutisk anvendelige salte. Andre substituerede guanidiner er: N'-(4-chlorbenzyl)-N⁵-(2,4-dichlorbenzyl)biguanid, p-chlorbenzylbiguanid, 4-chlorbenzhydrylguanylurinstof, N-3-lauroxypropyl-N⁵-p-chlorbenzylbiguanid, 5,6-dichlor-2-guanidobenzimidazol og N-p-chlorphenyl-N⁵-laurylbiguanid.

De langkædede tertiære aminer har også antibakteriel og antiplaque virkning. Sådanne antibakterielle midler indbefatter tertiære aminer, der har en fed alkylgruppe (typisk 12 til 18 kulstofatomer) og 2 poly(oxyethylen)grupper bundet til nitrogenet (typisk indeholdende i alt fra 2 til 50 ethenoxygrupper pr. molekyle) og salte deraf med syrer og forbindelser med strukturen:



hvor R er en fed alkylgruppe indeholdende 12-18 kulstofatomer, og x, y og z i alt er 3 eller mere, samt salte deraf. I almindelighed foretrækkes kationiske midler på grund af deres antiplaque effektivitet.

Den antibakterielle antiplaque forbindelse er fortrinsvis en, som har en antibakteriel virkning, således at dens phenolkoefficient er noget over 50, fortrinsvis over 100, såsom over ca. 200 eller mere, for S.aureus. F.eks. angives phenolkoefficienten (A.O.A.C.) for benzethoniumchlorid af fabrikanten til 410 over for S.aureus. Det kationiske antibakterielle middel vil i almindelighed være et monomert (muligvis dimert) materiale med en molekyelvægt noget under 2000, såsom mindre end ca. 1000. Der kan imidlertid også anvendes et polymert kationisk antibakterielt middel. Det kationiske antibakterielle middel tilføres fortrinsvis i form af et oralt acceptabelt salt deraf såsom chloridet, bromidet, sulfatet, alkylsulfonatet såsom methylsulfonatet og ethylsulfonatet, phenylsulfonatet såsom p-methylphenylsulfonatet, nitratet, acetatet eller gluconatet.

De kationiske antibakterielle midler og antibakterielle langkædede tertiære aminer fremmer effektivt mundhygiejnen, især ved at fjerne plaque. Deres anvendelse har imidlertid vist sig at føre til misfarvning af tandoverflader eller misfarvning ud over den, der optræder ved normal berøring af tandoverflader med fødevarer, drikkevarer, tobak o.s.v.

Grunden til dannelsen af sådan tandmisfarvning i nærværelse af antibakterielt antiplaque middel er ikke blevet klart konstateret. Meneskelig tandemalje er normalt dækket af en proteinholdig hinde (afledt af spytprotein), hvorover der kan være et lag bakteriel plaque. Emaljen indeholder en høj mængde (ca. 95%) hydroxyapatit, som indeholder Ca^{+2} og PO_4^{-3} ioner. I fravær af tandplaque kan yderligere Ca^{+2} og PO_4^{-3} , især fra spyt, blive aflejret på tandhinden på emaljen, og disse aflejringer kan indeholde farvende stoffer, som til sidst misfarver tanden som en forkalket aflejring derpå. Det kan være, at samtidigt med at de kationiske eller langkædede tertiære aminer som antibakterielle midler fjerner plaque, denaturerer de også protein fra spyt i de omgivelser, som findes i munden, og det denaturerede protein kan så virke som kernetdannende middel, hvori Ca^{+2} og PO_4^{-3}

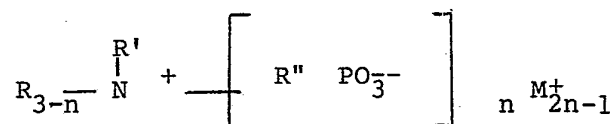
ioner aflejres og derpå krystalliseres som hydroxyapatit. Små krystaller af hydroxyapatit giver et stort overfladeareal, hvorpå tandmisfarvning eller pletter fastholdes.

Tidligere anvendte additiver, som nedsatte tandmisfarvning af kationiske antibakterielle antiplaque midler, nedsatte i almindelighed også aktiviteten af de antibakterielle midler eller deres evne til at virke på tandplaque i målelig grad. Dette gælder således de fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.332.383 kendte additiver, hvoraf Victamid (Victamine C), som er kondensationsproduktet af ammoniak med phosphor=pentoxid, faktisk forøger misfarvningen selv i fravær af et kationisk antibakterielt antiplaque middel, og dette stof og andre fra nævnte tyske ansøgning kendte phosphorholdige midler, såsom dinatriumethanol-hydroxy-1,1-diphosphonsyre (EHDP) salt udfælder i nærværelse af antibakterielt middel, såsom bisguanidoforbindelse og reducerer derved antiplaque effektiviteten af det antibakterielle middel.

Det har nu vist sig, at de i den kendetegnende del af krav 1 definerede phosphonsyreforbindelser udgør et antikernedannende additiv, som forhindrer misfarvning af tandemaljen, der skyldes brugen af de kationiske eller langkædede tertiære aminer som antibakterielle midler uden at bevirke nogen væsentlig forringelse af den antibakterielle og antiplaque virkning af disse midler. Andre fordele vil fremgå af følgende beskrivelse.

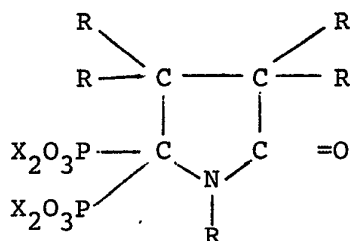
Mundplejemidlet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at midlet, som fjerner misfarvning dannet af nævnte nitrogenholdige antibakterielle antiplaque middel, er valgt af gruppen bestående af

(A) en vandopløselig kvaternær aminoalkylenphosfonforbindelse af formlen



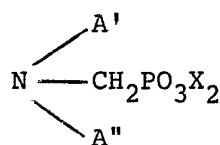
hvor R er C₁ til C₂₀ alkyl, alkenyl, cykloalkyl eller aralkyl, R' er C₁ til C₂₀ alkyl eller alkenyl, R'' er C₁ til C₆ alkylen eller alkenylen, n er et helt tal fra 1 til 3, og M er en oralt acceptabel kation,

(B) en vandopløselig diphosfonpyrrolidonforbindelse med formelen



hvor R'erne uafhængigt af hinanden er H, C₁₋₆ alkyl eller C₂₋₆ hydroxyalkyl, og X er en oralt acceptabel kation,

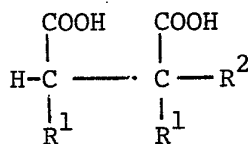
(C) en vandopløselig N-methylenphosfonatforbindelse med formelen



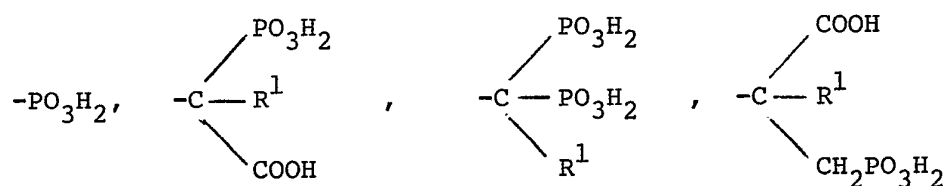
hvor A' er -CH₂CH₂OH, -CH₂COOX eller -CH₂PO₃X₂, A'' er -CH₂CH₂OH eller -CH₂COOX, og X er en oralt acceptabel kation,

(D) phosphoneddikesyre (PAA) med formelen H₂O₃P-CH₂-COOH eller et oralt acceptabelt salt deraf, og

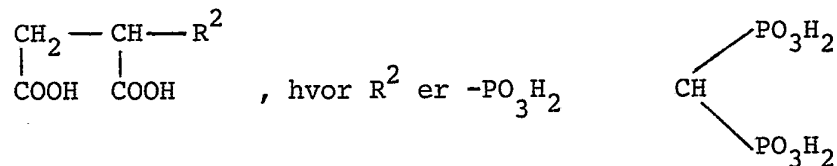
(E) en vandopløselig fosfonholdig forbindelse med formelen



hvor R¹ er hydrogen, C₁ til C₄ alkyl eller (CH₂)₁₋₂ COOH, og R² er



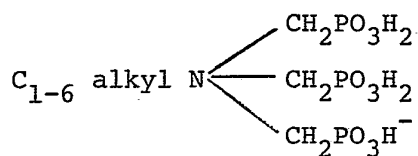
og blandinger deraf og fortrinsvis af formelen



og blandinger deraf eller et oralt acceptabelt salt deraf.

Typiske oralt acceptable kationer indbefatter H, metal (f.eks. natrium og kalium), ammonium eller C₁-C₁₈ mono-, di- og trisubstitueret ammonium (f.eks. alkanol substitueret såsom mono-, di- og triethanolammonium).

De foretrukne forbindelser af gruppe (A) er de, hvori n = 3, R' er lavere alkyl med C₁ til C₆, fortrinsvis C₁ til C₄ og mest fortrinsvis methyl, og R" er methylen. Disse forbindelser har formelen



I ovenstående formler kan kationen M f.eks. være hydrogen, alkali-metal (f.eks. natrium, kalium, lithium), ammonium eller substitueret ammonium såsom C₁-C₁₈ mono-, di- eller trisubstitueret ammonium (f.eks. alkanolsubstitueret såsom mono-, di- og triethanolammonium).

Eksempler på virksomme fosphoncarboxylsyrer med ovenstående formel (E) indbefatter:

- (a) 1-phosphonethan-1,2-dicarboxylsyre,
- (b) 2-phosphonpropan-2,3-dicarboxylsyre,
- (c) 2-phosphonbutan-2,3-dicarboxylsyre,
- (d) 1-phosphonpropan-1,2-dicarboxylsyre,
- (e) 1-phosphonpropan-1,2,3-tricarboxylsyre,
- (f) 1-phosphonbutan-2,3,4-tricarboxylsyre,
- (g) 2-phosphonbutan-2,3,4-tricarboxylsyre,
- (h) 1-phosphonbutan-1,2,3-tricarboxylsyre,

- (i) 2-phosphonpentan-2,3,4-tricarboxylsyre,
- (j) 1,1-diphosphonpropan-2,3-dicarboxylsyre,
- (k) 1,1-diphosphonbutan-2,3-dicarboxylsyre,
- (l) 2,2-diphosphonbutan-3,4-dicarboxylsyre og
- (m) 1,1-diphosphon-2-methylpropan-2,3-dicarboxylsyre.

Ovenstående forbindelser (a) og (j) foretrækkes.

Antibakterielle midler, som er kationiske germicider eller langkædede amingermicider, der kan anvendes ifølge opfindelsen, er beskrevet ovenfor. De anvendes typisk i sådanne mængder, at det orale produkt indeholder mellem ca. 0,001% og 15 vægt% af midlet. For at få den ønskede grad af antiplaque virkning indeholder det færdige orale produkt fortrinsvis ca. 0,01% til ca. 5% og mest hensigtsmæssigt ca. 0,25% til 1,0 vægt% af midlet. Disse mængder refererer til mængden af den frie baseform af midlet.

Den misfarvning, som i almindelighed forekommer på tandemalje, forhindres uventet, når der anvendes den kvaternære aminoalkylenphosphonsyre eller et vandopløseligt salt deraf. Disse materialer er antikerne-dannende midler. I sig selv (selv i fravær af kationiske antiplaque antibakterielle midler) er de effektive til at reducere dannelsen af tandsten uden at afkalke emaljen. Ikke alle antikernedannende midler er dog effektive til at forhindre misfarvning af kationiske antibakterielle midler, samtidigt med at de tillader, at disse midler bevarer antiplaque virkningen.

Amerikansk patent nr. 3.934.002 beskriver kombineret af de ovenfor beskrevne bis-biguanid antiplaque midler med forskellige antitandstensmidler, hvoraf nogle indeholder phosphongrupper, men ingen svarende til de phosphonholdige additiver, der anvendes ifølge den foreliggende opfindelse.

Additiverne af gruppe (A), der foretrækkes mest, er N-methylamino=tri(methylenphosphonsyre) (i det følgende kaldet QUMATMP) og dens vandopløselige salte (f.eks. natrium, kalium og ammoniumsalte). Andre foretrukne forbindelser indbefatter: N-ethylaminotri(methylenphosphonsyre), N-n-propylaminotri(methylenphosphonsyre), N-methylamino=tri(ethylenphosphonsyre) og de vandopløselige salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium- og ammoniumsalte.

Blandinger af enhver af de foregående kan anvendes ifølge opfindelsen.

Disse kvaternære aminoalkylenphosphonater kan fremstilles på enhver bekvem måde, f.eks. som beskrevet i amerikansk patentskrift nr. 3.925.453.

Phosphonforbindelsen af gruppe (B), som foretrækkes mest, er pyrrolidon-5,5-diphosphonsyre og dens vandopløselige salte (f.eks. natrium-, kalium- og ammoniumsalte). Andre forbindelser indbefatter: N-methylpyrrolidon-5,5-diphosphonsyre, N-ethylpyrrolidon-5,5-diphosphonsyre, N-isopropylpyrrolidon-5,5-diphosphonsyre, N-2-hydroxyethylpyrrolidon-5,5-diphosphonsyre og de vandopløselige salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium- og ammoniumsalte.

Blandinger af enhver af de foregående diphosphonpyrrolidoner kan anvendes ifølge opfindelsen. Disse diphosphonpyrrolidonforbindelser kan fremstilles på enhver bekvem måde, f.eks. som beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.343.147.

N-methylenphosphonforbindelserne af gruppe (C), der foretrækkes mest, er iminodieddikesyre-N-methylenphosphonsyre (i det følgende kaldet IDANMPA) og dens vandopløselige salte (f.eks. natrium-, kalium- og ammoniumsalte). Andre N-methylenphosphonatforbindelser indbefatter: N-carboxymethyl-amino-dimethylenphosphonsyre, monoethanolaminodimethylenphosphonsyre, diethanolamino-methylenphosphonsyre og de vandopløselige salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium- og ammoniumsalte.

Blandinger af enhver af de foregående kan anvendes ifølge opfindelsen.

Disse N-methylenphosphonsyreforbindelser kan fremstilles på enhver bekvem måde, f.eks. som beskrevet i britisk patent nr. 1.394.035.

Phosphoncarboxylsyernerne af gruppe (E) og egnede salte deraf, der anvendes ifølge opfindelsen, kan fremstilles på enhver bekvem måde, f.eks. som beskrevet i britisk patent nr. 1.394.172.

Den koncentration af midlet, som fjerner misfarvning forårsaget af

det nitrogenholdige antibakterielle antiplaque middel i mundplejemidlerne, kan variere meget, typisk fra ca. 0,01 vægt%. Der er ingen øvre grænse for mængden, der kan anvendes, undtagen den, der kan dikteres af omkostninger og uforenelighed med bæreren. I almindelighed anvendes koncentrationer fra ca. 0,01% til ca. 10 vægt%. Mundplejemidler, som ved sædvanlig brug kunne blive indtaget utilsigtet, indeholder fortrinsvis lavere koncentrationer af det misfarvningsreducerende middel. En mundvaskevæske ifølge opfindelsen indeholder således fortrinsvis mindre end 3 vægt% af de misfarvningsreducerende midler. Tandplejemidler, topiske opløsningsmidler og profylaktiske pastaer, hvoraf sidstnævnte skal administreres professionelt, kan indeholde fra 0,01 til 10 vægt%, fortrinsvis fra 0,1 til 5 vægt% af det misfarvningsreducerende middel. Mest hensigtsmæssigt findes det misfarvningsreducerende middel i et molært overskud i forhold til mængden af antibakterielt antiplaque middel (beregnet på den frie base deraf) for bedst at forhindre misfarvning af det antibakterielle antiplaque middel.

I visse særligt foretrukne udførelsesformer ifølge opfindelsen kan det orale middel være i hovedsagen flydende af karakter såsom en mundvaskevæske eller skyllevæske. I et sådant præparat er bæreren typisk en blanding af vand og alkohol. I almindelighed er forholdet mellem vand og alkohol i intervallet fra ca. 1:1 til ca. 20:1, fortrinsvis fra 3:1 til 20:1 og mest hensigtsmæssigt ca. 17:3 efter vægt. Den samlede mængde blanding af vand og alkohol i denne type præparat er typisk i intervallet fra ca. 70% til ca. 99 vægt% af præparatet. pH-værdien af sådanne flydende præparater 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 bemærkelsesværdigt, at midlet ifølge opfindelsen tillader brug af disse fosphonforbindelser ved en pH-værdi under 5 uden i væsentlig grad at afkalke tandemaljen.

Disse flydende orale præparater kan også indeholde et overfladeaktivt middel og/eller en forbindelse, som giver fluor.

I visse andre ønskelige udførelsesformer ifølge opfindelsen kan det orale middel være i det væsentlige fast eller pastaagtigt af karakter såsom et tandpulver, en tandtablet eller en tandpasta eller tandcreme.

Bæreren i sådanne faste eller pastaagtige orale præparater indeholder polermateriale. Eksempler på polermaterialer er vandopløselig natriummetaphosphat, kaliummetaphosphat, tricalciumphosphat, dihydratiseret calciumphosphat, vandfri calciumphosphat, calciumpyrophosphat, magnesiumorthophosphat, trimagniumphosphat, calciumcarbonat, aluminiumoxid, hydratiseret aluminiumoxid, aluminiumsilikat, zirconsilikater, siliciumdioxid, bentonit og blandinger deraf. Foretrukne polermaterialer indbefatter krystallinsk siliciumdioxid med partikelstørrelser op til 5 mikron, en gennemsnitspartikelstørrelse op til 1,1 mikron og et overfladeareal op til $50.000 \text{ cm}^2/\text{g}$, silicagel, kompleks amorf alkalimetallaluminiumsilikat og hydratiseret aluminiumoxid (f.eks. α -aluminiumoxidtrihydrat).

Aluminiumoxid, især α -aluminiumoxidtrihydrat forhandlet af Alcoa som C333, der har et aluminiumoxidindhold på 64,9 vægt%, et siliciumdioxidindhold på 0,008%, et ferrioxidindhold på 0,003% og et fugtighedsindhold på 0,37% ved 110°C , og som har en vægtfylde på 2,42 og en sådan partikelstørrelse, at 100% af partiklerne er mindre end 50 mikron, og 84% af partiklerne er mindre end 20 mikron, er særlig velegnet.

Når der anvendes visuelt klare geler, er et polermiddel af colloidt siliciumdioxid såsom de, der forhandles under varemærket Syloid såsom Syloid 72 og Syloid 74 eller under varemærket Santocel såsom Santocel 100 og alkalimetallaluminiumsilikatkomplekser, særligt nyttige, fordi de har brydningsindekser nær ved brydningsindekserne af de systemer af geleringsmiddel og væske (inklusive vand og/eller fugtbindende middel), der almindeligvis anvendes i tandplejemidler.

Mange af de såkaldte vandopløselige polermaterialer er af anionisk karakter og indeholder også små mængder opløseligt materiale. Uopløseligt natriummetaphosphat kan således dannes på enhver egnet måde som vist i Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, bind 9, 4. udgave, side 510-511. De former af uopløseligt natriummetaphosphat, der kaldes Madrell's salt og Kurrol's salt, er andre eksempler på egnede materialer. Disse metaphosphatsalte udviser en ganske lille opløselighed i vand og omtales derfor almindeligvis som uopløselige metaphosphater. Der findes deri en mindre mængde opløselige phosphatmaterialer som urenheder, i reglen nogle få procent såsom op til 4 vægt%. Mængden af opløseligt phosphatmateriale, som antages at ind-

befatte et opløseligt natriumtrimetaphosphat, hvor det drejer sig om uopløseligt natriummetaphosphat, kan reduceres ved vask med vand, hvis det ønskes. Det uopløselige alkalimetaphosphat anvendes typisk i pulverform med en sådan partikelstørrelse, at ikke mere end 1% af materialet er større end 37 mikron.

Polermaterialet findes typisk i mængder, der ligger fra ca. 20 til ca. 99 vægt% af det orale præparat. Fortrinsvis findes det i mængder, der ligger fra ca. 20% til ca. 75% i tandpasta og ca. 70 til ca. 99% i tandpulver.

Ved fremstilling af tandpulvere er det i reglen tilstrækkeligt at i-blande mekanisk, f.eks. ved formaling, de forskellige faste bestanddele i passende mængder og partikelstørrelser.

I pastaagtige orale præparater skal den ovenfor beskrevne kombination af antibakterielt antiplaque middel og phosphonforbindelse være forenelig med de andre komponenter af præparatet.

I en tandpasta kan den flydende bærer således omfatte vand og fugtbindende middel, typisk i en mængde fra ca. 10% til ca. 90 vægt% af præparatet. Glycerin, sorbit eller polyethylenglycol kan også være til stede som fugtbindende midler eller bindemidler. Særligt fordelagtige flydende bestanddele omfatter 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. Et geleringsmiddel såsom naturlige eller syntetiske gummier eller gummiagtige materialer, typisk irsk mos, natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose eller hydroxyethylcellulose kan anvendes. Andre geleringsmidler, der kan anvendes, indbefatter tragant, polyvinylpyrrolidon og stivelse. De findes i reglen i tandpasta i en mængde op til 10 vægt%, fortrinsvis i intervallet fra ca. 0,5 til ca. 5%. De foretrukne geleringsmidler er methylcellulose og hydroxyethylcellulose. I en tandpasta eller gel afpasses mængderne af væske og faste stoffer til dannelse af en cremeagtig eller geleret masse, som kan udpresses af en trykbeholder eller af en sammentrykkelig tube, f.eks. af aluminium eller bly.

Det faste eller pastaagtige orale præparat, der typisk har en pH-værdi målt på en 20% opslæmning på ca. 4,5 til ca. 9, i reglen ca. 5,5 til ca. 8 og fortrinsvis ca. 6 til ca. 8,0, kan også indeholde et overfladeaktivt middel og/eller en forbindelse, der giver fluor.

I mundplejemidler såsom mundskyllevæsker og tandpastaer findes ofte et overfladeaktivt middel, f.eks. for at fremme skumning. Det vil forstås, at det foretrækkes at anvende ikke ioniske overfladeaktive midler i stedet for de tilsvarende anioniske midler. Eksempler på vandopløselige ikke ioniske overfladeaktive midler er kondensationsprodukter af ethylenoxid med forskellige forbindelser, som er reaktionsdygtige dermed, og som har lange hydrofobe kæder (f.eks. alifatiske kæder med 12 til 20 kulstofatomer), hvilke kondensationsprodukter ("ethoxamere") har hydrofile polyoxyethylenenheder såsom kondensationsprodukter af ethylenoxid og fedtsyrer, fedtalkoholer, fede amider, herunder alkoholer såsom sorbitanmonostearat eller polypropylenoxid (d.v.s. Pluronic).

I visse udførelsesformer ifølge opfindelsen findes en fluorgivende forbindelse i det orale præparat. Disse forbindelser kan være svagt opløselige i vand eller kan være fuldstændigt vandopløselige. De er karakteristiske ved deres evne til at frigøre fluoridioner i vand og ved i hovedsagen at være fri for reaktion med andre forbindelser i det orale præparat. Blandt disse materialer er uorganiske fluorider såsom opløselige alkalimetalsalte, jordalkalimetalsalte og tunge metalsalte, f.eks. natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid, blyfluorid, et kobberfluorid såsom cuprofluorid, zinkfluorid, et tinfluorid såsom stannifluorid eller stannochlorfluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilikat, ammoniumfluorsilikat, natriumfluorzirconat, natriummonofluorphosphat, aluminiummono- og difluorphosphat og fluoret natriumcalciumpyrophosphat. Alkalimetal og tinfluorider såsom natrium- og stannofluorider, natriummonofluorphosphat og blandinger deraf, især natriumfluorid og natriummonofluorphosphat, foretrækkes.

Mængden af den fluorgivende forbindelse afhænger i nogen grad af typen af forbindelse, dens opløselighed og typen af det orale præparat, men det må være en ugiftig mængde. I et fast oralt præparat såsom en tandpasta eller et tandpulver er en mængde af en sådan forbindelse, som frigør maksimalt ca. 1 vægt% af præparatet, anset for tilfreds-

stillende. Enhver egnet minimumsmængde af en sådan forbindelse kan anvendes, men det foretrækkes at anvende tilstrækkelig meget forbindelse til at frigøre fra ca. 0,005% til 1% og fortrinsvis ca. 0,1% fluoridion. Hvor det drejer sig om alkalimetalfluorider og stannofluorid, findes denne komponent typisk i en mængde op til 2 vægt% beregnet på vægten af præparatet og fortrinsvis i intervallet fra 0,05 til 1%. Hvor det drejer sig om natriummonofluorophosphat, kan denne forbindelse findes i en mængde op til 7,6 vægt%, mere typisk 0,76%. Når den findes i blanding, er forholdet mellem natriummonofluorophosphat og natriumfluorid hensigtsmæssigt ca. 1:1 til ca. 3:1 beregnet på den mængde fluor, der leveres af hver.

I flydende mundplejemiddel såsom en mundvaskevæske findes den fluorgivende forbindelse typisk i en mængde tilstrækkelig til at frigøre op til 0,13%, fortrinsvis fra 0,0013% til 0,1% og mest hensigtsmæssigt fra 0,0013% til 0,05 vægt% fluoridion.

Forskellige andre materialer kan inkorporeres i de orale præparater ifølge opfindelsen. Eksempler er hvidgørende midler, konserveringsmidler, siliconer, chlorophylforbindelser og ammonierede materialer såsom urinstof, diammoniumphosphat og blandinger deraf. Når disse tilsætninger er til stede, inkorporeres de i præparater i mængder, som ikke har nogen væsentlig skadelig virkning på de ønskede egenskaber.

Ethvert egnet aromatiserende eller sødende materiale kan også anvendes. Eksempler på aromatiserende bestanddele er aromatiske olier, f. eks. olier af havemynte, pebermynte, vintergrønt, sassafras, krydderellike, salvie, eucalyptus, merian, kanel, citron og appelsin og methylsalicylat. Egnede sødemidler indbefatter saccharose, lactose, maltose, sorbit, natriumcyclamat, perillartin og natriumsaccharin. Hensigtsmæssigt kan aroma og sødemidler tilsammen udgøre fra 0,01 til 5% eller mere af præparatet.

Ved fremstilling af mundplejemidler ifølge opfindelsen, der indeholder et bærestof, som typisk indeholder vand, er det meget ønskeligt om ikke væsentligt at tilsætte phosphonadditivet, efter at de andre bestanddele (undtagen måske noget af vandet) er blandet eller bragt i berøring med hinanden for at undgå en tendens til dannelse af et bundfald.

F. eks. kan en mundskyllevæske eller mundvaskevæske fremstilles ved at blande ethanol og vand med aromatiserende olie, ikke ionisk overfladeaktivt middel, fugtbindende middel, kationisk antibakterielt antiplaque middel såsom benzethoniumchlorid, cetylpyridiniumchlorid eller chlorhexidin, sødemiddel og farve og derpå tilsætte det misfarvningsreducerende middel og yderligere vand efter behov.

En tandpasta kan fremstilles ved at danne en gel med fugtbindende middel, gummi eller fortykkelsesmiddel såsom hydroxyethylcellulose, sødemiddel og dertil sætte polermiddel, aroma, antibakterielt middel såsom benzethoniumchlorid, cetylpyridiniumchlorid eller chlorhexidin og yderligere vand efterfulgt af tilsætning af det misfarvningsreducerende middel. Hvis der anvendes natriumcarboxymethylcellulose som geleringsmiddel, følges fremgangsmåden ifølge enten US patentskrift nr. 3.842.168 eller US patentskrift nr. 3.843.779 modificeret ved at inkludere den kvaternære aminoalkylenphosphonforbindelse.

Ved udførelse af opfindelsen bliver et oralt præparat ifølge opfindelsen såsom en mundvaskevæske eller en tandpasta indeholdende kationisk eller langkædet amin som antibakterielt antiplaque middel i en mængde effektiv til at fremme mundhygiejnen og det misfarvningsreducerende middel i en mængde effektiv til at reducere misfarvning af tandoverflader, der ellers ville fremkomme ved tilstedeværelsen af det antibakterielle antiplaque middel, påført regelmæssigt på tandemalje, fortrinsvis fra ca. 5 gange om ugen til ca. 3 gange dagligt, ved en pH-værdi på ca. 4,5 til 9, i almindelighed ca. 5,5 til ca. 8, fortrinsvis ca. 6 til 8.

De følgende eksempler illustrerer nærmere opfindelsens karakter, men det vil forstås, at opfindelsen ikke er begrænset hertil. Midlerne fremstilles på sædvanlig måde, og alle mængder og mængdeforhold, der omtales i beskrivelsen og kravene, er efter vægt, med mindre andet er anført.

Eksempel 1-3

Der fremstilles og afprøves følgende mundvaskevæske:

	<u>Dele</u>
Aromatiseret alkohol	15
Pluronic F-108 (polyalkenoxidblokpolymer)	3
Glycerin	10
Benzethoniumchlorid (BC)	0,075
Natriumsaccharin	0,03
QMATMP	x
Vand	til 100
pH 7,0 (indstillet med 5 N natriumhydroxid).	

Alle midler er klare uden synligt tegn på udfældning. QMATMP (N-methylaminotri (methylenphosphonsyre)) og ca. 10 dele af vandet sættes til de andre forud blandede bestanddele.

Misfarvningsegenskaberne in vitro af midlet afprøves som følger i dette og andre eksempler: 250 mg oksealbumin (krystalliseret 3 gange) sættes til 2 g hydroxyapatit (HAP) pulver (Biogel), der tjener som substrat for en misfarvning, medens proteinerne simulerer tandhinde og giver en aminkilde. Mundskyllevæsken sættes til blandingen efterfulgt af en 7,5% pufret acetaldehyd, der tjener som carbonylkilde. Blandingen rystes ved 37°C i 18 timer. Det farvede HAP skilles fra opløsningen ved filtrering og tørres ved 37°C. Farven på pulveret aflæses på en Gardner farveforskelsmåler. Farveniveauerne bestemmes på en Gardner farveforskelsmåler, før og efter at forsøgsmidler er påført på det farvede materiale.

Følgende tabel I viser antimisfarvningsresultaterne, når de anførte mængder (x) af QMATMP anvendes i ovennævnte mundvaskemiddel.

Tabel I - Antimisfarvning

<u>Eks.</u>	<u>Dele (x) QMATMP</u>	<u>Reflektans</u>	<u>Reflektansforskel</u>
1	0	41,0	0
2	0,1	56,0	15,0
3	0,2	58,0	17,0

Ovenstående resultater viser klart, at disse katernære aminoalkylenphosphonsyreforbindelser eksemplificeret ved QMATMP i væsentlig grad

nedsættes tandmisfarvning, der normalt forårsages af BC. Disse forsøg udføres med pH-værdien indstillet til ca. 7,0, idet pH-værdien før indstilling ligger fra ca. 4 til 4,8. Præparater indstillet til pH liggende fra ca. 5 til 8 giver lignende resultater.

Eksempel 4,5

Følgende sammensætninger eksemplificerer tandpastaer med antiplaque virkning og reduceret misfarvning.

	<u>Eks.4</u>		<u>Eks.5</u>
Hydratiseret aluminiumoxid	30	(dele)	30
Glycerin	16		16
Sorbit (70%)	6		6
Pluronic F-108	3		3
Hydroxyethylcellulose	1,2		1,2
Benzethoniumchlorid	0,5		---
Chlorhexidindigluconat (20%)	---		4,725
QMATMP	2		2
Natriumsaccharin	0,17		0,17
Aroma	0,8		0,8
Vand	til 100		til 100

Eksempel 6-12

Der fremstilles og afprøves et mundvaskepræparat som følger:

<u>Mundvaskepræparat</u>	<u>Dele</u>
Aromatiseret alkohol	15
Pluronic F108 (polyalkenoxidblokpolymer)	3
Glycerin	10
Benzethoniumchlorid (BC)	0,075
Natriumsaccharin	0,03
Pyrrolidon-5,5-diphosphonsyre (PYDP)	x
Vand	til 100
pH 7,0 (indstillet med 5N NaOH)	
Udseende, stabilitet	klar

PYDP og ca. 10 dele af vandet sættes til de andre forud blandede bestanddele.

Følgende tabel I viser antimisfarvningsresultaterne in vitro, når de anførte mængder (x) PYDP anvendes i ovennævnte mundvaskepræparat.

Tabel I - Antimisfarvning

<u>Eks.</u>	<u>Phosphon forbindelse</u>	<u>Dele (x)</u>	<u>Reflektans</u>	<u>Reflektans- forskell</u>
6	-	0	40,0	0
7	PYDP	0,1	52,0	12,0
8	PYDP	0,2	55,0	15,0
9	PYDP	0,3	50,0	10,0
10	PYDP	0,4	54,0	14,0
11	PYDP	0,5	52,0	12,0
12	PYDP	1,0	51,0	11,0

Ovenstående resultater viser klart, at pyrrolidondiphosphonsyreadditiverne ifølge opfindelsen eksemplificeret ved PYDP væsentligt reducerer den tandmisfarvning, der sædvanligvis frembringes af BC. Disse forsøg udføres med pH-værdien af præparatet indstillet til ca. 7,0, hvilken pH-værdi før indstillingen ligger fra ca. 3,5 til 4,6. Præparater indstillet til pH liggende fra ca. 5 til 8 giver lignende resultater.

Eksempel 13,14

De følgende sammensætninger eksemplificerer tandpastaer med anti-plaque aktivitet og reduceret misfarvning:

	<u>Eks.</u>		<u>Eks.</u>
	<u>13</u>		<u>14</u>
Hydratiseret aluminiumoxid	30	dele	30
Glycerin	16		16
Sorbit (70%)	6		6
Pluronic F-108	3		3
Hydroxyethylcellulose	1,2		1,2
Benzethoniumchlorid	0,5		--

Chlorhexidindigluconat (20%)	--	4,725
PYDP	2	2
Natriumsaccharin	0,17	0,17
Aroma	0,8	0,8
Vand	til 100	100

Eksempel 15-21

Der fremstilles og afprøves en mundvaskevæske som følger:

	<u>Dele</u>
Aromatiseret alkohol	15
Pluronic F-108 (polyalkenoxidblokpolymer)	3
Glycerin	10
Benzethoniumchlorid (BC)	0,075
Natriumsaccharin	0,03
IDANMPA	x
Vand	til 100

pH 7,0 (indstillet med 5 N natriumhydroxid).

Alle sammensætninger er klare uden synligt tegn på udfældning. IDANMPA og ca. 10 dele af vandet sættes til de andre forud blandede bestanddele. Farvegraden bestemmes in vitro på en Gardner farvefor-skelsmåler før og efter, at forsøgssammensætningen påføres på det farvede materiale. Følgende tabel I viser antimisfarvningsresulta-terne, når de anførte mængder (x) af IDANMPA anvendes i ovennævnte mundvaskevæske.

Tabel I - antimisfarvning

<u>Eks.</u>	<u>Dele (x) IDANMPA</u>	<u>Reflektans</u>	<u>Reflektansforskel</u>
15	0	40,0	0
16	0,1	52,0	12,0
17	0,2	56,0	16,0
18	0,3	57,0	17,0
19	0,4	51,0	11,0
20	0,5	58,0	18,0
21	1,0	57,0	17,0

Ovenstående resultater viser klart, at N-methylenphosphonatadditiverne ifølge opfindelsen eksemplificeret ved IDANMPA væsentligt reducerer tandmisfarvning, der normalt frembringes af BC. Disse forsøg udføres med pH-værdien indstillet til ca. 7,0, idet pH-værdien før indstilling lå fra ca. 3,5 til 4,8. Præparater indstillet til en pH-værdi, der ligger fra ca. 5 til 8, giver lignende resultater.

Eksempel 22,23

	<u>Eks.</u>	
	<u>22</u>	<u>23</u>
Hydratiseret aluminiumoxid	30	(dele) 30
Glycerin	16	16
Sorbit (70%)	6	6
Pluronic F-108	3	3
Hydroxyethylcellulose	1,2	1,2
Benzethoniumchlorid	0,5	---
Chlorhexidindigluconat	---	4,725
IDANMPA	2	2
Natriumsaccharin	0,17	0,17
Aroma	0,8	0,8
Vand	til 100	til 100

Eksempel 24-30

Der fremstilles og afprøves følgende mundvaskevæske:

<u>Mundvaskevæske</u>	<u>Dele</u>
Aromatiseret alkohol	15
Pluronic F 108 (polyalkenoxid blokpolymer)	3
Glycerin	10
Benzethoniumchlorid (BC)	0,075
Natriumsaccharin	0,03
Phosphoneddikesyre (PAA)	x
Vand	til 100
pH 7,0 (indstillet med 5N NaOH)	
Udseende, stabilitet	klar

PAA og ca. 10 dele af vandet sættes til de andre forud dannede bestanddele.

Følgende tabel I viser antimisfarvningsresultaterne in vitro, når de viste mængder (x) af PAA anvendes i ovennævnte mundvaskevæske.

Tabel I - Antimisfarvning

<u>Eks.</u>	<u>Dele (x) PAA</u>	<u>Reflektans</u>	<u>Reflektansforskel</u>
24	0	39,0	0
25	0,1	56,0	17,0
26	0,2	54,0	15,0
27	0,3	56,0	17,0
28	0,4	53,0	14,0
29	0,5	55,0	16,0
30	1,0	53,0	14,0

Ovenstående resultater viser klart, at PAA for alle størrelser af x i væsentlig og kendelig grad nedsætter tandmisfarvningen, der normalt fremkaldes af BC. Disse forsøg er udført med pH-værdien indstillet til ca. 7,0, idet pH-værdien før indstillingen lå fra ca. 3,5 til 4,6. Sammensætninger indstillet til en pH-værdi, der ligger fra ca. 5 til 8, giver lignende resultater.

Eksempel 31,32

Følgende sammensætninger eksemplificerer tandpastaer med antiplaque virkning og reduceret misfarvning:

	<u>Eks.</u>	
	<u>31</u>	<u>32</u>
Hydratiseret aluminiumoxid	30	(dele) 30
Glycerin	16	16
Sorbit (70%)	6	6
Pluronic F-108	3	3
Hydroxyethylcellulose	1,2	1,2
Benzethoniumchlorid	0,5	---
Chlorhexidindigluconat (20%)	---	4,725
Phosphoneddikesyre	2	2

Natriumsaccharin	0,17	0,17
Aroma	0,8	0,8
Vand	til 100	til 100

Eksempel 33-46

I de følgende eksempler fremstilles og afprøves et mundvaskemiddel som følger:

<u>Mundvaskemiddel</u>	<u>Dele</u>
Aromatiseret alkohol	15
Pluronic F 108 (polyalkenoxid blokpolymer)	3
Glycerin	10
Benzethoniumchlorid (BC)	0,075
Natriumsaccharin	0,03
Phosphonholdig forbindelse	x
Vand	til 100
pH 7,0 (indstillet med 5N NaOH)	
Udseende, stabilitet	klar

Den fosphonholdige forbindelse og ca. 10 dele af vandet sættes til de andre forud blandede bestanddele.

Følgende tabel I viser antimisfarvningsresultaterne in vitro, når de viste mængder (x) af den fosphonholdige forbindelse anvendes i ovenstående mundvaskemiddel.

Tabel I - Antimisfarvning

<u>Eks.</u>	<u>Phosphon- forbindelse</u>	<u>Dele (x)</u>	<u>Reflektans</u>	<u>Reflektansforskel</u>
33	-	0	40,0	0
34	DPPD ^x	0,1	45,0	5,0
35	"	0,2	49,0	7,0
36	"	0,3	53,0	13,0
37	"	0,4	60,0	20,0
38	"	0,5	53,0	13,0
39	"	1,0	56,0	16,0
40	PEDA ^{xx}	0,1	43,0	3,0

41	PEDA **	0,2	54,0	14,0
42	"	0,3	58,0	18,0
43	"	0,4	52,0	12,0
44	"	0,5	54,0	14,0
45	"	0,6	60,0	20,0
46	"	1,0	51,0	11,0

* 1,1-diphosphonpropan-2,3-dicarboxylsyre

** 1-phosphonethan-1,2-dicarboxylsyre

Ovenstående resultater viser klart, at phosphonalkanpolycarboxylsyre-additiverne ifølge opfindelsen eksemplificeret ved DPPD og PEDA i væsentlig grad nedsætter tandmisfarvningen, der normalt frembringes af BC. Forsøgene udføres med pH-værdien af præparatet indstillet til ca. 7,0, idet pH-værdien før indstillingen lå fra ca. 3,5 til 5,0. Præparater indstillet til pH-værdi fra ca. 5 til 8 giver lignende resultater.

Eksempel 47

In vivo prøver for antiplaque og antimisfarvningsvirkning udføres på beagles med mundvaskepræparatet i eksempel 1 indeholdende 0,075 dele BC, 0,5 dele DPPD og 0,1 del N-ethylaminotri(ethylenphosphonsyre) i stedet for QMATMP, kontrolpræparatet i eksempel 1 indeholdende 0,075 dele BC og intet DPPD og en placebo, der hverken indeholder BC eller DPPD. Beaglerne underkastes først dentalprofylakse for at fjerne eksisterende bløde og hårde tandaflejringer. En afslørende opløsning anvendes for at sikre fuldstændig fjernelse. Påføringer foretages ved forsigtig sprøjtning to gange om dagen, 5 dage om ugen i 6 uger. Misfarvningen bedømmes relativt ved visuel iagttagelse af mundhulen. Plaque bedømmes efter sprøjtning af tænderne med den afslørende opløsning. Resultaterne er følgende:

	Antal hunde	Gennemsnits plaque	Gennemsnits misfarvning	Misfarvningsforskel sammenlignet med placebo
Placebo	8	2,4	0,38	0
Kontrol (+BC)	7	1,8	0,53	+39,4%
+BC+DPPD	8	1,8	0,32	-42,3%

Det er klart fra ovenstående resultater, at de phosphonholdige additiver ifølge opfindelsen eksemplificeret ved DPPD i væsentlig grad nedsætter tandmisfarvning (med 42,3%) forårsaget af antibakterielle antiplaque midler eksemplificeret ved det kationiske BC og faktisk nedsætter misfarvningen til mindre end placebo. Disse resultater viser også, at disse tilsatte forbindelser ikke påvirker antiplaque virkningen af de antibakterielle antiplaque midler, der fremkalder misfarvning.

Eksempel 48,49

Følgende sammensætninger eksemplificerer tandpastaer med antiplaque virkning og reduceret misfarvning:

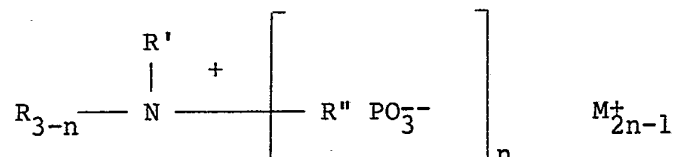
	<u>Eks.</u>	
	<u>48</u>	<u>49</u>
Hydratiseret aluminiumoxid	30	30
Glycerin	16	16
Sorbit (70%)	6	6
Pluronic F-108	3	3
Hydroxyethylcellulose	1,2	1,2
Benzethoniumchlorid	0,5	-
Chlorhexidindigluconat (20%)	-	4,725
DPPD	2	2
Natriumsaccharin	0,17	0,17
Aroma	0,8	0,8
Vand	til 100	til 100

P a t e n t k r a v .

1. Mundplejemiddel omfattende en oral bærer, mindst ét nitrogenholdigt antibakterielt antiplaque middel af gruppen bestående af kationiske antibakterielle antiplaque midler og langkædede aminer indeholdende en alkylgruppe med 12 til 18 kulstofatomer som antibakterielle antiplaque midler og et middel, som fjerner misfarvning,

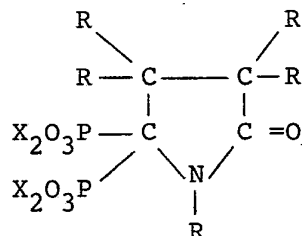
dannet af disse nitrogenholdige antibakterielle antiplaque midler, kendt og tegnet ved, at midlet, som fjerner misfarvning, er valgt af gruppen bestående af

(A) en vandopløselig kvaternær aminoalkylenphosphonforbindelse af formlen



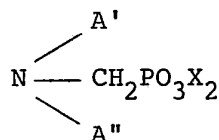
hvor R er C₁ til C₂₀ alkyl, alkenyl, cykloalkyl eller aralkyl, R' er C₁ til C₂₀ alkyl eller alkenyl, R'' er C₁ til C₆ alkylen eller alkenylen, n er et helt tal fra 1 til 3, og M er en oralt acceptabel kation,

(B) en vandopløselig diphosphonpyrrolidonforbindelse med formlen



hvor R'erne uafhængigt af hinanden er H, C₁₋₆ alkyl eller C₂₋₆ hydroxyalkyl, og X er en oralt acceptabel kation,

(C) en vandopløselig N-methylenphosphonatforbindelse med formlen

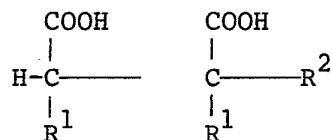


hvor A' er -CH₂CH₂OH, -CH₂COOX eller -CH₂PO₃X₂, A'' er -CH₂CH₂OH eller -CH₂COOX, og X er en oralt acceptabel kation.

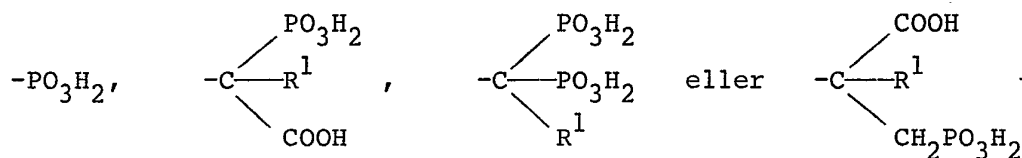
(D) phosphoneddikesyre (PAA) med formlen H₂O₃P-CH₂-COOH eller

et oralt acceptabelt salt deraf, og

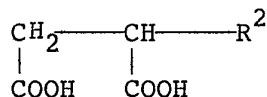
(E) en vandopløselig phosphonholdig forbindelse med formelen



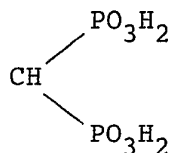
hvor R^1 er hydrogen, C_1 til C_4 alkyl eller $(\text{CH}_2)_{1-2} \text{COOH}$, og R^2 er



og blandinger deraf og fortrinsvis af formelen



hvor R^2 er $-\text{PO}_3\text{H}_2$ eller



og blandinger deraf, eller et oralt acceptabelt salt deraf.

2. Mundplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det antibakterielle antiplaque middel findes i en mængde, der giver ca. 0,001% til ca. 15 vægt% beregnet på den frie baseform af midlet, og at den kvaternære aminoalkylenphosphonforbindelse findes i en mængde på ca. 0,01% til ca. 10 vægt%.

3. Mundplejemiddel ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det antibakterielle antiplaque middel findes i en mængde på ca. 0,01% til ca. 5 vægt% beregnet på den frie baseform af midlet, og at den kvaternære aminoalkylenphosphonforbindelse findes i et molært overskud i forhold til nævnte middel.

4. Mundplejemiddel ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at bæreren er en blanding af vand og alkohol, hvorhos midlet er en mundvaskevæske med en pH-værdi på ca. 4,5 til ca. 9.

5. Mundplejemiddel ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at bæreren omfatter en flydende bærer og et geleringsmiddel, og et dentalt acceptabelt polermateriale er til stede, hvorhos midlet er en tandpasta med en pH-værdi på ca. 4,5 til ca. 9.

6. Mundvaskemiddel ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder ca. 0,01% til ca. 5,0% beregnet på den frie basevægt af benzethoniumchlorid og i forhold dertil et molært overskud inden for intervallet fra ca. 0,1% til ca. 5 vægt% af det misfarvningsreducerende middel.

7. Mundvaskevæske ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder ca. 0,01% til ca. 5% beregnet på den frie basevægt af et vandopløseligt farmaceutisk anvendeligt salt af chlorhexidin og i forhold dertil et molært overskud i intervallet fra ca. 0,1% til ca. 5 vægt% af det misfarvningsreducerende middel.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2332383.