



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 668 360 A5

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>: A 61 K 7/28

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑲ Gesuchsnummer: 2503/85</p>	<p>⑦③ Inhaber: Colgate-Palmolive Company, New York/NY (US)</p>
<p>⑳ Anmeldungsdatum: 12.06.1985</p>	
<p>③① Priorität(en): 12.06.1984 US 619878 12.06.1984 US 619879</p>	<p>⑦② Erfinder: Gaffar, Abdul, Somerset/NJ (US) Ren, Peter, Somerset/NJ (US) Esposito, Anthony, Jersey City/NJ (US) Gelsomino, Vincent Paul, New Brunswick/NJ (US) Dring, Timothy Robert, Wharton/NJ (US) McPherson, Diane, Whitehouse Station/NJ (US) Moy, Debbie, New York/NY (US)</p>
<p>②④ Patent erteilt: 30.12.1988</p>	
<p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.12.1988</p>	<p>⑦④ Vertreter: E. Blum &amp; Co., Zürich</p>

⑤④ **Schäumendes beständiges Mundpflegemittel.**

⑤⑦ Beständige Mundpflegemittel, die das Enzym Dextranase, ein anionisches Tensidsystem, vorzugsweise mit einem Gehalt an amphoteren oder nicht-ionischen Tensiden, und einen polykationischen Stabilisator einschliesslich Proteinen, Polypeptiden und Polyaminen enthalten, der die Dextranase in Anwesenheit des anionischen Tensids stabilisiert, ohne dessen schäumende und reinigende Eigenschaften zu beeinträchtigen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Schäumendes, beständiges Mundpflegemittel, dadurch gekennzeichnet, dass es in einem dentalen Träger

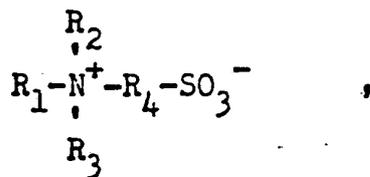
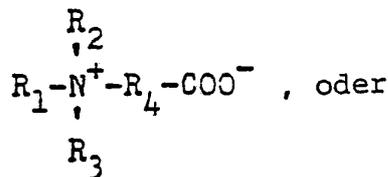
- ein oder mehrere anionische Tenside,
- eine Dextranase in einer Menge, die 1000 bis 55 000 Einheiten/g Mundpflegemittel anfängliche Enzymaktivität liefert und
- eine zum Stabilisieren dieser Enzymaktivität gegen Verlust beim Altern und gegen Inaktivierung durch die anionischen Tenside wirksame Menge eines polykationischen Stabilisators der Gruppe aus Proteinen, Polypeptiden und Polyaminen enthält, wobei das Gewichtsverhältnis von anionischem Tensid zu Stabilisator 1:1 bis 1:2 beträgt.

2. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der polykationische Stabilisator ein quaternäres Derivat von hydrolysiertem Kollagenprotein, Polylysin, Polyarginin, Protaminsulfat, Polyacryloxyalkylammoniumsalz, Polyvinylpyridiniumammoniumsalz, Polyoxyethylen-(dimethylamino)-ethylendichlorid und/oder Poly-N-(2-hydroxypropylmethacrylamid) ist.

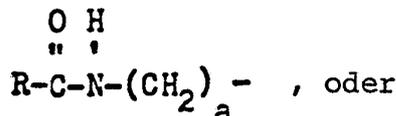
3. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein nicht-ionisches Tensid in dem Gewichtsverhältnis von nicht-ionischem Tensid zu anionischem Tensid von 2:1 bis 1:2 enthält.

4. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein amphoterer Tensid der Gruppe aus Betainen und Sulfobetainen enthält, wobei das molare Verhältnis von anionischem zu amphoterem Tensid 1,2:1 bis 1:2 ist.

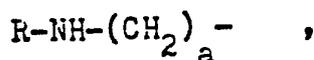
5. Mundpflegemittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das amphotere Tensid der allgemeinen Formel



entspricht, worin R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 10 bis 20 Kohlenstoffatomen, den Amidorest



den Aminorest



bedeutet, wobei R ein Alkylrest mit 10 bis 20 Kohlenstoffatomen und a eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist; worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils für Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen stehen und worin R<sub>4</sub> eine Alkyl- oder Hydroxyalkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, und etwa 2 bis 6 Gew. % der Zusammensetzung ausmacht.

6. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der polykationische Stabilisator etwa 0,5 bis 5 Gew. % der Zusammensetzung ausmacht.

7. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Dextranase etwa 0,05 bis 4 Gew. % der Zusammensetzung ausmacht.

8. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das anionische Tensid Natriumlaurylsulfat ist.

9. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die anionischen Tenside Natriumlaurylsulfat und Ammoniumlaurylthersulfat sind.

10. Mundpflegemittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das nicht-ionische Tensid ein Blockpolymer aus etwa 80 % Polyoxyethylen und etwa 20 % Polyoxypropylen eines Molekulargewichts von 3250 ist.

11. Mundpflegemittel nach Anspruch 1 in Form einer Zahnpasta, dadurch gekennzeichnet, dass es etwa 30 bis 75 Gew. % eines wasserunlöslichen Poliermittels enthält.

12. Mundpflegemittel nach Anspruch 1 in Form eines Zahnpulvers, dadurch gekennzeichnet, dass es etwa 70 bis 80 % wasserunlösliches Poliermittel enthält.

13. Mundpflegemittel nach Anspruch 1 in Form eines wässrigen Mundspülmittels, dadurch gekennzeichnet, dass es etwa 5 bis 10 % Ethanol enthält.

14. Mundpflegemittel nach Anspruch 1 in Form eines Kaugummis, dadurch gekennzeichnet, dass es etwa 20 bis 35 % eines Gummibasisstoffs enthält, der einen natürlichen oder synthetischen elastomeren Füllstoff aufweist.

15. Mundpflegemittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Poliermittel hydratisiertes Aluminiumoxid ist.

16. Mundpflegemittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Poliermittel Dicalciumphosphatdihydrat ist.

17. Mundpflegemittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Poliermittel Siliciumdioxid ist.

18. Mundpflegemittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Flüssigkeitsgehalt von 20 bis 75 Gew. % der Zusammensetzung aufweist.

19. Mundpflegemittel nach Anspruch 4 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der polykationische Stabilisator ein quaternäres Derivat von hydrolysiertem Kollagenprotein ist.

## BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft neue, schäumende und beständige Zahnpflegemittel auf Basis von anionischen Tensiden mit einem Gehalt an Dextranaseenzymen, welche durch einen polykationischen Stabilisator enzymatisch, physikalisch und kosmetisch stabilisiert sind, wobei gegebenenfalls anwesendes amphoterer Tensid zur Stabilisierung der Formulierung beiträgt.

Der Stand der Technik enthält Informationen über die Wirksamkeit von Dextranase gegen Zahnplaque sowie über die Dispergierung und Entfernung derselben, z. B. in einem Artikel von Bowen in British Dental Journal, Band 124, Nr. 8, Seiten 347–349 (16. April 1968); einem Artikel von Fitzgerald et al in JADA, Band 76, Seiten 301–304 (Februar 1968); und in einem Artikel von Duany et al in Journal of Preventive Dentistry, Band 2, Nr. 2, Seiten 23–27 (März–April 1975). Die Dextranaseenzyme verringern die Entstehung von Zahnkaries und Wurzelhautrekrankung auch bei lokaler Anwendung. Diese Enzyme bauen die in der Plaque aus Saccharose durch Strep. mutans synthetisierten Dextrane ab oder zersetzen sie. Die Dextrane dienen als Leim für die Plaquehaftung.

Deshalb hat man üblichen Mundpflegemitteln wie Zahnpasten, Spülmitteln und Kaugummi, die reinigende und schäumende Tenside enthalten, Dextranase einverleibt, wie in der japanischen Patentanmeldung der Veröffentlichungsnummer 56 834/1973 und in GB-PS 1 319 423 angegeben, wonach ein anionisches Tensid enthalten ist. Diese Tenside, insbesondere die anionischen Tenside, haben die Tendenz, Enzyme wie Dextranase zu deaktivieren, was ohne Stabilisierung mit einem schnellen Verlust an Enzymaktivität einhergeht. Die Herstellung eines beständigen und schäumenden, Dextranase enthaltenden Zahnpflegemittels ist somit schwierig. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Stabilisatoren in dextranasehaltige Zahnpflegemittel eingebaut. Beispielsweise lehrt US-PS 3 991 177, Mangan-II- und Calciumionen anzuwenden, um die Dextranasen in Zahnpflegemitteln in Anwesenheit von anionischem Tensid wie Natrium-N-lauroylsarcosinat zu stabilisieren. In US-PS 3 981 989 wird Gelatine oder Pepton zur Stabilisierung von Dextranasen in Anwesenheit von Natriumlaurylsulfat vorgeschlagen. US-PS 4 140 758 lehrt die Anwendung von Mangan-, Calcium- oder Magnesiumionen und Mischungen derselben als Stabilisator/Aktivator für Dextranase. Gemäss der japanischen PS 013 318 werden Eugenol und 1-Menthol als Dextranasestabilisatoren in Anwesenheit anionischer Tenside verwendet, gemäss der japanischen PS 010 350 wird für Mundpflegemittel ein Gemisch von Dextranase und Omegaaminosäuren vorgeschlagen, um die bakterielle Plaquebildung zu verhindern. In der französischen Patentanmeldung 82/05 799 wird ein Mundpflegemittel beschrieben, das ein Gemisch von Dextranase und  $\alpha$ -1,3-Glucanase enthält. Gemäss der britischen Patentanmeldung 2 061 727A werden Aluminiumoxide und hydratisierte Aluminiumoxide als Schleifmittel eingesetzt, um die Dextranase in Zahnpflegemitteln zu stabilisieren.

In US-PS 3 562 385 werden Zahnpflegemittel mit Antiplaque- und Antizahnsteinwirkung beschrieben, die ein Gemisch aus einer Biguanidoverbindung, Dextranase und Natriumhexametaphosphat enthalten. US-PS 3 622 661 beschreibt Mundpflegemittel mit Dextranase und dem speziellen Bindemittel Irish Moos oder Gummitragacanth, um die Entmischung beim Stehen zu verhindern. Mundpflegemittel mit Antiplaque- und/oder Antizahnsteinwirkung mit einem Gehalt an Dextranase sind auch in den US-PS 3 630 924; 3 686 393 und 3 751 561 beschrieben. Mundpflegemittel, die Dextranase in Kombination mit anderen Enzymen enthalten, werden in US-PS 4 335 101 vorgeschlagen. Gemäss US-PS 4 138 476 wurde Dextranase molekular durch Anwendung eines Phosphoproteinträgers und eines Reagenz wie Ethylchlorformiat molekular modifiziert, um in der Mundhöhle längere Wirkungszeiten zu gewährleisten.

In US-PS 4 058 596 sind kosmetisch und enzymatisch stabile Zahnpasten beschrieben, die eine neutrale, durch ein teilweise hydrolysiertes Protein stabilisierte Protease von *B. subtilis* enthalten. Die Zugabe eines Metallions der IIA Gruppe zu der Kombination aus neutraler Protease und hydrolysiertem Protein gewährleistet zusätzliche Stabilität, wie in US-PS 4 058 595 angegeben.

Somit ist das Problem der Dextranasestabilisierung in Anwesenheit anionischer Tenside hinreichend bekannt und es gibt eine Reihe von Stabilisierungsvorschlägen. Nicht bekannt ist es, hierfür einen polykationischen Stabilisator der Gruppe aus Proteinen, Polypeptiden und Polyaminen anzuwenden, insbesondere ein quaternisiertes hydrolysiertes Protein (Crotein Q), Polylysin, Polyarginin, Protaminsulfat, Polyacryloxyalkylammoniumsalz, Polyvinylpyridiniumammoniumsalz, Polyoxyethylen-(dimethylamino)-ethylendichlorid (Busan-77) und Poly-N-(2-hydroxypropylmethacrylamid).

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Zugabe eines polykationischen Protein-, Peptid- und/oder Polyamin-Stabilisators zu einem Zahnpflegemittel, das ein Dextranaseenzym und ein oder mehrere anionische Tenside, vorzugsweise in Kombination mit amphoteren oder nicht-ionischen Tensiden enthält, eine bessere Stabilität des Enzyms beim Lagern gewährleistet als Gelatine oder andere bekannte Enzymstabilisatoren, ohne dass die Schaum- oder Waschkraft des anionischen Tensids nachteilig beeinflusst wird.

Aufgabe der Erfindung ist daher ein beständiges Zahnpflegemittel, das ein anionisches Tensid, ein Dextranaseenzym und einen polykationischen Stabilisator enthält. Aufgabe der Erfindung ist ferner ein schäumendes und in Anwesenheit von anionischen und nicht-ionischen Tensiden sowie von anionischen und amphoteren Tensiden beständiges dextranasehaltiges Zahnpflegemittel. Aufgabe der Erfindung ist darüber hinaus ein physikalisch und kosmetisch beständiges dextranasehaltiges Zahnpflegemittel, das die Enzymaktivität beim Altern bewahrt sowie ein Zahnpflegemittel, in dem die Schäumkraft des anionischen Tensidsystems nicht geschädigt ist.

Die Erfindung ist durch die Merkmale im unabhängigen Anspruch gekennzeichnet.

Zur Lösung der Aufgabe wird ein Mundpflegemittel vorgeschlagen, das sich dadurch auszeichnet, dass es in einem dentalen Träger ein anionisches Tensidsystem, eine Dextranase und einen polykationischen Stabilisator der Gruppe aus Proteinen, Polypeptiden und Polyaminen enthält. Typische Stabilisatoren sind quaternäre Derivate von hydrolysiertem Protein, Polylysin, Polyarginin, Protaminsulfat, Polyacryloxyalkylammoniumsalz, Polyvinylpyridiniumammoniumsalz, Polyoxyethylen-(dimethylamino)-ethylendichlorid und Poly-N-(2-hydroxypropylmethacrylamid).

Insbesondere betrifft die Erfindung ein beständiges Mundpflegemittel, das in Form eines Pulvers, einer Paste, Creme, Flüssigkeit oder eines Kaugummis vorliegen kann und ein anionisches Tensidsystem, eine Dextranase in einer 1000 bis 55 000 Einheiten/g Mundpflegemittel anfängliche Enzymaktivität oder Anfangsenzymaktivität liefernden Menge und einen polykationischen Stabilisator in einem Gewichtsverhältnis von anionischem Tensid zu Stabilisator von 1:1 bis 1:2 enthält.

Dextranaseenzyme werden von einer Reihe von «Produzenten» (sources) erzeugt, die gemäss Erfindung alle brauchbar sind. Meist werden sie von wachsendem *Penicillium funiculosum* oder anderen Pilzen in einem dextranhaltigen Medium produziert. Das Dextran besitzt im allgemeinen Handelsqualität und wird von *Leuconostoc mesenteroides* erhalten. Dieses handelsübliche Dextran enthält etwa 95%  $\alpha$ -1,6-Glucosidbindungen und etwa 5%  $\alpha$ -1,3-Glucosidbindungen. Der *Penicilliumorganismus* produziert die Dextranase, die insbesondere die 1,6-Bindungen hydrolysiert.

Dextranase kann auch nach Verfahren hergestellt werden, die im Stand der Technik beschrieben sind. Dazu gehören das von Bowen beschriebene Verfahren in «British Dental Journal», Band 124, Nr. 8, vom 16. April 1968, Seiten 343–349. Ein weiteres Verfahren ist in US-PS 2 742 399 beschrieben. (Siehe auch Tsuchiya et al, «Journal of Bacteriology», Band 64, Seite 513).

Nach dem von Bowen beschriebenen Verfahren kann Dextran von nicht-cariogenen Streptokokkenstämmen wie ATCC 10 558, 903–1600, IIA2+3, oder *Leuconostoc mesenteroides* hergestellt und nach dem von Wood et al, «Archives of Oral Biology», Band 11, 1066, Seiten 1039 ff. beschriebenen Verfahren gereinigt werden, mit der Ausnahme, dass *L. mesenteroides* bei 25°C gezüchtet wird.

Dextranase kann durch Inokulieren von *Penicillium funiculosum* in Kolben mit 250 ml eines 0,5% Hefeextrakt und

1% Dextran enthaltenden Mediums hergestellt werden. Die Kolben werden bei 30 °C 4 Tage auf einem Schüttelinkubator inkubiert. Dann wird die Kultur 20 Minuten mit 3000 g zentrifugiert und durch Whatman 42 Filterpapier filtriert. Anschließend wird in 16 mm (Visking) Röhrchen gegen entsalztes Wasser dialysiert und durch Dialyse gegen Polyethylenglykol (Molekulargewicht 20 000) auf das 50fache konzentriert. Die nach diesem Verfahren erzeugte Dextranase besitzt ein Molekulargewicht von etwa 200 000 bis 275 000. Die Dextranase kann gegebenenfalls durch Fraktionierung mit Ammoniumsulfat weiter gereinigt werden.

Weitere Verfahren zum Herstellen von Dextranase sind in US-PS 2 742 399 beschrieben.

Dextranasen bakteriellen Ursprungs sind in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ebenfalls verwendbar. Dextranase bakterieller Herkunft kann nach der allgemeinen Methode hergestellt werden, nach der man Enzyme von Bakterien erhält. Der bevorzugte Dextranaselieferant für die Zwecke der Erfindung ist jedoch eine Mutante von *Bacillus coagulans*, NRRL B-3977 (Beckmann Dextranasekatalog Nr. 680 000). Von Bakterien stammende Dextranase kann durch Zugabe von  $\alpha$ -1,3-Dextran oder einem Gemisch von  $\alpha$ -1,6-,  $\alpha$ -1,3- und  $\alpha$ -1,4-Dextranen erhalten werden.

Der Bakterienstamm kann in einen Schüttelkolben oder Fermentator bei 25°–40 °C 1 bis 5 Tage inokuliert werden. Die sterilen Wachstumsmedien können aus dem vorher erwähnten Dextran oder Mutan in Kombination mit einem Gemisch von Kohlehydrat (Stärke, Glukose, Saccharose, Cellulose), stickstoffhaltigen Verbindungen (Proteinabbauprodukten, Gelatine, Casein, Ammoniumsalzen), Wachstumsstimulatoren (Hefeextrakt, Maisquellwasser, wasserlöslichen Treberrückständen), oder Mineralien bestehen. Schutzstoffe können anwesend sein und das Enzym kann dekantiert, filtriert oder zentrifugiert werden, um die Zellen (intrazelluläre Dextranase) abzuscheiden. Die extrazelluläre Dextranase kann mit Ammoniumsulfat, Aceton, Natriumsulfat oder einem ähnlichen Salz ausgefällt werden. Die intrazellulären Dextranasen werden autolysiert und extrahiert. Im Anschluss an die Salzfractionierungsstufe kann das Enzym weiter durch zahlreiche säulenchromatographische Methoden (DEAE-, Sephadex-, ECTEOA-, Hydroxyapatit-Säulen) gereinigt und gefroren oder durch Zugabe von Protein, Dextran, Salz usw. stabilisiert werden. (Die Reinigungsstufen werden meist bei Kühltemperaturen durchgeführt).

Die Menge an Dextranase, die in den Mundpflegemitteln der Erfindung angewandt wird, ist mindestens so gross, dass sie die Mundhygiene wirksam fördert. Diese Menge hängt von der Aktivität der Dextranase ab, die meist 1000 bis 55 000 Einheiten/g Mundpflegemittel zur Verfügung stellt und damit von der Art und Weise ihrer Herstellung. Typisch ist ein Dextranaseenzymmaterial mit einer Aktivität von etwa 5000 bis 10 000 Einheiten/g Dextranase. Eine Beckmann-Dextranaseeinheit ist die Menge an Enzym, die pro Minute bei 35 °C und einem pH von 6,0 1 Mol reduzierenden Zucker aus 1  $\mu$ g Maltosemonohydrat oder ursprünglichem Dextran erzeugt.

Dextranase mit einer Aktivität von etwa 1000 bis 55 000 Einheiten/g Mundpflegemittel kann in Mengen von etwa 0,05 bis 4 Gew.% des Mundpflegemittels anwesend sein, obgleich geringere Mengen an Dextranase angewandt werden können.

Das Zahnpflegemittel der Erfindung weist vorzugsweise 5000 bis 55 000 Einheiten/g Zahnpflegemittel Anfangsenzymaktivität auf, ist physikalisch und kosmetisch beständig und bewahrt die Enzymaktivität lange Zeit (mindestens 75% Enzymaktivität nach 12 Wochen Altern bei 37,8 °C entsprechend 100 °F).

Ein wesentlicher Bestandteil der erfindungsgemässen dextranasehaltigen Zahnpflegemittel ist ein verträgliches anionisches Tensid, das einen beständigen Schaum erzeugt und dazu beiträgt, eine gründliche und vollständige Dispersion des Mundpflegemittels in der gesamten Mundhöhle zu erzielen. Die anionischen Tenside enthalten eine Sulfonat-, Sulfat-, Carboxylat- oder Phosphatgruppe als die anionische wasserlöslich machende Gruppe. Beispiele für geeignete anionische Tenside sind die Seifen, z. B. die wasserlöslichen Salze höherer Fettsäuren oder Harzsäuren, die sich von Fetten, Ölen und Wachsen tierischen, pflanzlichen oder maritimen Ursprungs ableiten können, wie z. B. die Natriumseifen von Talg, Fett, Kokosnussöl, Tallöl und Mischungen derselben; die sulfatierten und sulfonierten synthetischen Tenside, insbesondere solche mit 8 bis 26 und vorzugsweise etwa 12 bis 22 Kohlenstoffatomen im Molekül. Beispiele für geeignete anionische Tenside sind die höheralkylmononuklearen aromatischen Sulfonate wie die höher-Alkylbenzolsulfonate mit 8 bis 16 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe in einer geraden oder verzweigten Kette, z. B. die Natriumsalze von Decyl-, Undecyl-, Dodecyl (Lauryl)-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl- oder Hexadecylbenzolsulfonat und die C<sub>8</sub>–C<sub>16</sub>-Alkyltoluol-, Xylol- und Phenolsulfonate, nämlich C<sub>8</sub>–C<sub>16</sub>-Alkyl-naphthalinsulfonat, Ammoniumdiamyl-naphthalinsulfonat und Natriumdinonylnaphthalinsulfonat; sulfatierte aliphatische Alkohole wie Natriumlauryl- und Hexadecylsulfate, Triethanolaminlaurylsulfat und Natriumoleylsulfat; sulfatierte Alkoholether wie Lauryl-, Tridecyl- oder Tetradecylsulfate mit 1 bis 5 Ethylenoxidteilen; Ammoniumlauryl-ethersulfat; sulfatierte und sulfonierte Fettöle, -säuren oder ester wie die Natriumsalze von sulfoniertem Castoröl und sulfatiertem Rotöl; sulfatierte Hydroxyamide wie sulfatiertes Hydroxyethylauramid; das Natriumsalz von Laurylsulfacetat; das Natriumsalz von Dioctylsulfosuccinat, das Natriumsalz von Oeylemethyltaurid und Natrium-N-laurylsarcosinat.

Verwendbar gemäss Erfindung sind ferner die Schwefelsäureester von unvollständig mit höheren Fettsäuren veresterten mehrwertigen Alkoholen, z. B. Kokosnussölmonoglyceridmonosulfat, Talgdiglyceridmonosulfat; und die hydroxy-sulfonierten höheren Fettsäureester wie die höheren Fettsäureester von Alkylsulfonsäuren niederen Molekulargewichts, z. B. Ölsäureester von Isethionsäure.

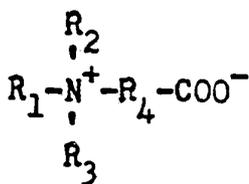
Die am häufigsten gebrauchten anionischen Tenside sind die Ammonium-, Mono-, Di- und Triethanolamin-, und Alkalimetall (Natrium und Kalium)-Salze der höheren Alkylbenzolsulfonate der höheren Alkylsulfate, der höheren Fettsäuremonoglyceridsulfate und der sulfatierten ethoxylierten Alkohole, Ammoniumlaurylethersulfat, Natrium-N-lauroylsarcosinat, Dioctylnatriumsulfosuccinat und Mischungen derselben.

Vorzugsweise werden das oder die anionischen Tenside in einer Menge von etwa 0,1 bis 5 Gew.% des Trägers oder dentalen Mediums verwendet.

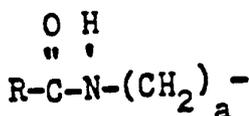
Andere geeignete Tenside sind nicht-ionische Tenside wie die Kondensate von Sorbitanmonostearat mit annähernd 20 bis 60 Molen Ethylenoxid, Kondensate von Ethylenoxid mit Propylenoxidkondensaten von Propylenglykol («Pluronic»); Kondensate von höheren Fettalkoholen oder Ethern mit Ethylenoxyd; Kondensate von Alkylthiophenolen mit 10 bis 15 Ethylenoxideinheiten, und Ethylenoxidaddukte von Monoestern mehrwertiger Alkohole und inneren Estern derselben wie Sorbitanmonolaurat, Sorbitmonooleat, Mannitanmonopalmitat und Sorbitanmonoisostearat. Spezielle Beispiele umfassen Polyoxyethylen-20-sorbitanmonooleat (Tween 80), Polyoxyethylen-20-sorbitanmonoisostearat. Das Gewichtsverhältnis von anionischem zu nicht-ionischem Tensid von 1:1, 1:2 und 2:1 gewährt in Anwesenheit eines

polykationischen Stabilisators wie Crotein Q eine gute Dextranasebeständigkeit.

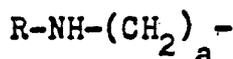
Das amphotere Tensid, das ein bevorzugter zusätzlicher tensidischer Bestandteil ist, sowohl anionische als auch kationische Gruppen besitzt, ionisch ausgeglichen ist und einen isoelektrischen Punkt bei einem pH von etwa 7 hat, umfasst die Betaine und Sulfobetaine. Die Betaine sind eine Klasse amphoterer Tenside, die Alkylbetaine, Alkylamidobetaine und Alkylaminobetaine der allgemeinen Formel



umfassen, worin  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 10 bis etwa 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 12 bis 16 Kohlenstoffatomen oder den Amidorest

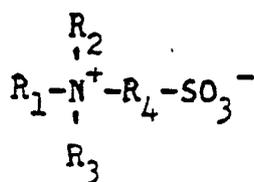


oder einen Aminorest



bedeutet, wobei  $R$  eine Alkylgruppe mit etwa 10 bis 20 Kohlenstoffatomen ist und  $a$  für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht; worin  $R_2$  und  $R_3$  jeweils Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise einem Kohlenstoffatom sind; worin  $R_4$  eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls einer Hydroxylgruppe ist. Typische Alkyldimethylbetaine sind beispielsweise Decylbetain oder 2-(N-Decyl-N,N-dimethylammonio)-acetat, Cocobetain oder 2-(N-Coco-N,N-dimethylammonio)-acetat, Myristylbetain, Plamitylbetain, Laurylbetain, Cetylbetain, Stearylbetain usw. In ähnlicher Weise umfassen die Amidobetaine Cocoamidoethylbetain, Cocoamidopropylbetain, Lauramidopropylbetain und dergleichen.

Die Sulfobetaine, deren Struktur der der Betaine ähnlich ist, besitzen anstelle der Carboxylatgruppen Sulfonatgruppen, entsprechen der allgemeinen Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die gleichen Bedeutungen wie oben haben, und umfassen Alkylsulfobetaine, Alkylamidosulfobetaine und Alkylaminosulfobetaine.

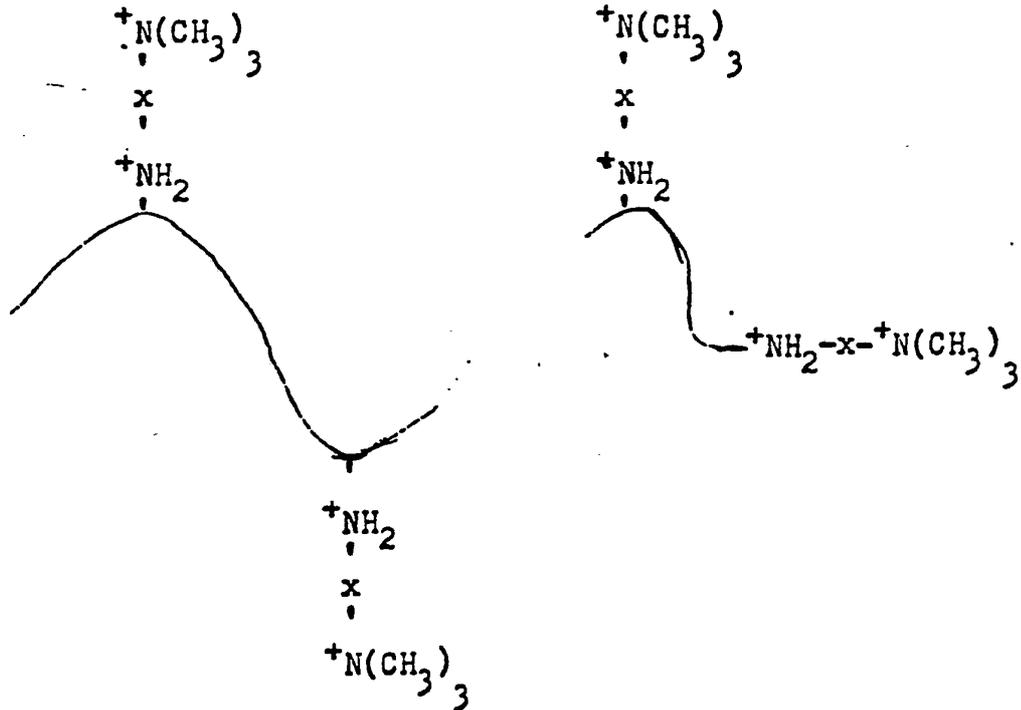
Das Molverhältnis von anionischem (speziell dann, wenn Natrium-lauryl-sulfat das einzige vorhandene anionische Tensid ist) zu amphoterem Tensid von 1:1 bis 1:2, wobei das Optimum annähernd bei 1,2:1 liegt, gewährt eine gute Dextranasestabilität in Anwesenheit eines polykationischen Stabilisators wie Crotein Q.

Es wird angenommen, dass dieses Verhältnis deshalb so vorteilhaft ist, weil es in optimaler Weise ein gemischtes Micellsystem schafft, das die denaturierende Wirkung des Natriumlaurylsulfats einzuschränken hilft. Wenn man die Betainmenge auf einen Betrag, der ein Verhältnis von Natriumlaurylsulfat (NaLS) zu Betain von 1:2 (0,5:1) ergibt, oder mehr erhöht, erhält man ein beständiges Zahnpflegemittel mit unbefriedigenden Geschmackseigenschaften. Dieses Tensidsystem erzeugt einen beständigen Schaum und unterstützt die gründliche und vollständige Dispergierung des Zahnpflegemittels in der Mundhöhle. J. Garcia Dominguez, International Journal of Cosmetic Science, Band 3, Seiten 57–68 (1981) beschreibt, dass amphoterer Betain Natriumlaurylsulfat daran hindert, Dextranase in wässriger Lösung zu denaturieren, und zwar dadurch, dass aufgrund ionischer Wechselwirkung mit NaLS gemischte Micellen gebildet werden. Seine Anwendung in einem Zahnpflegemittel zusammen mit dem kationischen Proteinestabilisator ergibt jedoch eine Formulierung mit überraschender und aussergewöhnlicher Stabilität, die beim Altern ihre Enzymaktivität behält.

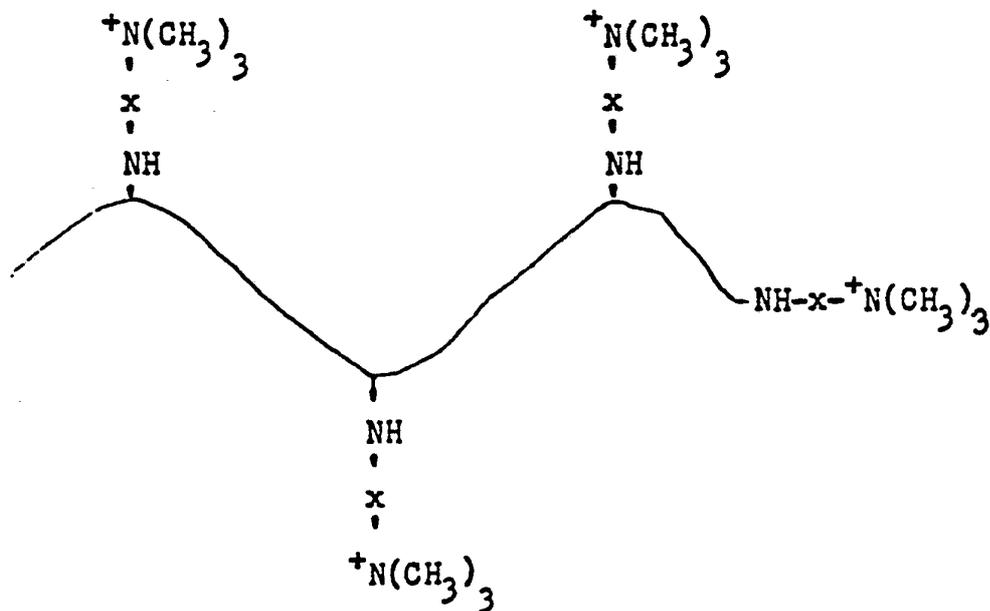
Vorzugsweise wird das amphotere Tensid in einer Menge von etwa 2 bis 6 Gew.% des Trägers oder dentalen Mediums verwendet.

Die Desaktivierung der Dextranase durch anwesendes anionisches Tensid in den Zahnpflegemitteln macht es wesentlich, etwa 0,5 bis 5 Gew.% eines kationischen Stabilisators mit mehreren positiven Ladungen zuzusetzen, der in Wechselwirkung mit dem anionischen Tensid Natriumlaurylsulfat (NaLS) tritt, wodurch die Fähigkeit des letzteren, mit dem Enzym Dextranase in Wechselwirkung zu treten verringert wird. Geeignete Stabilisatoren sind polykationisch und umfassen Proteine, Polypeptide und Polyamine. Insbesondere ist der polykationische Stabilisator aus der Gruppe aus einem quaternären Derivat von hydrolysiertem Kollagenprotein, Polylysin, Polyarginin, Protaminsulfat, Polyacryloxyalkylammoniumsalz, Polyvinylpyridiniumammoniumsalz, Polyoxyethylen-(dimethylamino)-ethylendichlorid (Busan-77), Poly-N-(2-hydroxypropylmethacrylamid). Kationische Tenside wirken nicht als Stabilisator für die Dextranase. Das bevorzugte Verhältnis von Stabilisator:anionischem Tensid, um das anionische Tensid zu binden und seine Wechselwirkung mit Dextranase zu verhindern, liegt in dem Gewichtsbereich von 1:1 bis 2:1.

Das quaternäre Derivat von hydrolysiertem Kollagenprodukt, ein bevorzugter polykationischer Stabilisator, ist ein Produkt von Croda Inc. New York, bekannt als Crotein Q, dessen pI mindestens 9,5 bis 10,5 ist, das ein gebrochenweisses (off-white) freifliessendes Pulver ist und als «steartrimoniumhydrolysiertes tierisches Protein» (steartrimonium hydrolyzed animal protein) bezeichnet wird. Die freien Aminogruppen in dem Proteinmolekül reagieren mit dem quaternären Ammoniumreagenz unter Bildung des quaternisierten Derivats mit den positiven Mehrfachladungen. Bei pH-Werten unter 5,5 zeigt das Crotein Q eine zweifach positive Ladung aufgrund der Protonierung von NH-Gruppen in der Proteinkette, was in einem Diagramm in dem Crodata Circular 7778 auf Seite 2 dargestellt ist.



Bei einem pH von 9,5 ist die quaternäre Gruppe von Q immer noch positiv geladen.



Die Stabilisatorwirkung von Crotein Q auf die Dextranaseaktivität wurde in einem gemischten Tensidsystem bestimmt. Es wurde ein wässriges System angewandt, da die Alterungszeiten kürzer sind als jene, die für Zahnpflegemittel erforderlich sind. Es wurden die Wirkungen von Temperatur, Tensid und Cortein Q-Konzentrationen ermittelt. Die für einen 50-%igen Aktivitätsverlust erforderliche Zeit ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) wurde berechnet und für Vergleichszwecke verwendet. Von jedem Versuch werden repräsentative Beispiele angegeben.

Wirkung der Natriumlaurylsulfat-(NaLS) Konzentration auf die Enzymaktivität:

NaLS-Konzentration %	$t_{\frac{1}{2}}$ (26°C) Std
0,5	2,8
1,0	0,8

Die Desaktivierung des Enzyms steigt mit der NaLS-Konzentration.  
Einfluss der Temperatur auf die Desaktivierung des Enzyms:

Versuchsbedingungen	$t_{\frac{1}{2}}$ (38°C) Std	$t_{\frac{1}{2}}$ (26°C) Std
1% NaLS	0	0,8
1% NaLS + 1% Cro- tein	1,5	22,0
1% NaLS + 0,5% Plu- ronic (Tensidgemisch)	1,1	14,6
Tensidgemisch + 1% Crotein	5,3	31,7

Die Enzymaktivität wird bei niedrigeren Temperaturen stabilisiert.

Die Beständigkeit der Enzymaktivität als Funktion von Crotein Q:

System	$t_{\frac{1}{2}}$ (38°C) Std
1% NaLS, 1% Crotein	1,8
1% NaLS, 2% Crotein	14,8

In Anwesenheit von Tensid(en) steigt die Beständigkeit des Enzyms mit der Konzentration von Crotein Q.

Die mit Dextranaseenzymen durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen haben gezeigt, dass die Enzym desaktivierenden Wirkungen anionischer Tenside wie Natriumlaurylsulfat (NaLS) in Anwesenheit eines polykationischen Stabilisators wie Crotein Q verringert werden können. Obwohl der exakte Mechanismus, nach dem der Stabilisator diese Funktion ausübt, nicht bekannt ist, wird die Hypothese aufgestellt, dass der polykationische Stabilisator bevorzugt die Reaktion des Enzyms mit den anionischen Tensiden verhindert, ohne die Schaumeigenschaften derselben zu beeinträchtigen. Die bevorzugte Wechselwirkung des Stabilisators mit dem Tensid verhindert die Desaktivierung der Dextranase durch das anionische Tensid.

Die Beständigkeit des dextranasehaltigen Zahnpflegemittels wird durch die verbliebene Enzymaktivität über einen längeren Zeitraum gemessen, wie in Tabelle I gezeigt, wozu Vergleichsproben dieses Zahnpflegemittels, die anionische und/oder nicht-ionische Tenside und Stabilisatoren enthalten, gemäss der folgenden Verfahrensweise bewertet werden. Es werden 0,95 ml Dextran (110 000 durchschnittliches Molekulargewicht), gelöst in 0,1 m Natriumacetat, zu 0,05 ml verdünnter Dextranase in destilliertem Wasser mit einem Gehalt von 200 bis 300 Einheiten/ml gegeben und 30 Minuten bei 37°C digeriert. Am Ende der Digerierzeit wird 1 ml Farbreagenz unter Mischen hinzugefügt und es wird 15 Minuten in einem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Proben werden gekühlt, unter Vermischen mit 10 ml Wasser versetzt und es werden OD-Ablesungen bei 540 nm unter Anwendung des Maltose-Standards gemacht. 1,0 ml Maltose (100–1000 µg/ml) und 1 ml Farbreagenz werden 15 Minuten gekocht, gekühlt und die O.D.-Ablesung wird bei 540 nm nach Zugabe von 10 ml H<sub>2</sub>O durchgeführt. Das Farbreagenz enthält 5 g 3,5-Dinitrosalicylsäure, 1 g Phenol, 0,25 g Natriumsulfit und 100 g Kaliumnatriumtartrat, gelöst in 500 ml 2-%iger NaOH. Eine Einheit Dextranaseaktivität ist definiert als die Freisetzung von 1 µg Maltosemonohydrat (Baker) pro Minute bei 37°C.

Die Beispiele 1–7 inklusive werden anschliessend eingehender beschrieben.

Tabelle I % verbliebene Aktivität (Wochen bei 38°C)

Zahnpflegemittel	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vergleichsprodukt*	64,6 ± 2,1	48,2 ± 1,2	46,9 ± 2,6	41,6 ± 10,1	33,2 ± 0,6	26,7 ± 0,3	26,2 ± 2,0	26,5 ± 0,1	24,9 ± 1,0
(1) 0,5% NaLS	4,8 ± 0,2	3,5 ± 0,3	5,4 ± 1,2	2,8 ± 0,0	2,0 ± 0,4	3,2 ± 0,3	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,0	2,1 ± 0,2
(2) 0,5% Pluronic**	83,9 ± 2,1	76,6 ± 3,1	75,7 ± 3,1	62,1 ± 1,8	56,9 ± 2,1	49,5 ± 2,2	46,5 ± 1,3	51,3 ± 2,8	47,1 ± 0,2
(3) 0,5% NaLS + 0,5% Pluronic	68,4 ± 1,9	55,3 ± 1,6	43,7 ± 1,0	32,7 ± 1,7	28,7 ± 0,4	21,5 ± 0,6	18,9 ± 1,0	16,0 ± 0,6	13,6 ± 2,7
(4) 0,5% NaLS + + 1% Polyox***	93,9 ± 1,9	88,3 ± 1,1	81,8 ± 5,0	75,0 ± 2,4	73,4 ± 1,7	68,9 ± 2,9	61,3 ± 1,7	63,7 ± 2,0	54,1 ± 1,8
(5) 0,5% NaLS + 0,5% Pluronic + 1% Crotein Q	94,8 ± 0,8	95,2 ± 1,1	92,6 ± 3,2	98,2 ± 1,9	94,7 ± 2,5	80,2 ± 0,3	84,6 ± 1,2	88,3 ± 2,2	80,2 ± 4,9
(6) 0,5% NaLS + + 1% Pluronic + 1% Gelatine	76,5 ± 1,1	78,2 ± 0,5	71,1 ± 0,9	75,2 ± 4,7	74,4 ± 1,9	66,9 ± 2,3	64,0 ± 0,9	70,0 ± 1,4	64,6 ± 0,8
(7) 0,5% NaLS + + 1% Pluronic pyrrolidon	70,7 ± 0,6	55,8 ± 1,8	49,2 ± 1,9	48,1 ± 3,5	38,5 ± 0,3	34,9 ± 1,7	32,9 ± 1,0	30,9 ± 1,6	26,4 ± 1,7

\* Vergleichszahnpflegemittel mit einem Gehalt an Enzym, jedoch ohne NaLS oder Stabilisator

\*\* Blockpolymer aus etwa 80% Polyoxyethylen und etwa 20% Polyoxypropylen, wobei das letztere ein Molekulargewicht von 3250 besitzt, erhältlich von BASF Wynadotte Co.

\*\*\* Wasserlösliches Harz, ein Polymer von Polyethylenoxid mit hohem Molekulargewicht, erhältlich von der Union Carbide Corp.

Aus der Tabelle geht hervor, dass das Enzym per se in Abwesenheit von Tensid in der Zahncrème instabil ist. Ein Zusatz von NaLS erhöhte die Desaktivierungsgeschwindigkeit (1). Die Zugabe von Pluronic zu dem NaLS/Enzym-Zahnpflegemittel (3) stabilisiert die Dextranase nicht. Die weitere Zugabe von Polyox ergibt eine ungenügende Stabilisierung (4), im Vergleich mit Crotein Q, (5), das eine bessere Beständigkeit des Enzyms in dem Zahnpflegemittel ergab als Gelatine (Vgl. 5 mit 6). Polyvinylpyrrolidon (7) bewirkt keine Stabilisierung der Dextranase in dem Zahnpflegemittel.

Die Stabilität oder Beständigkeit des dextranasehaltigen Zahnpflegemittels, die durch die verbliebene oder aufrechterhaltene Enzymaktivität über einen längeren Zeitraum gemessen wird, ist auch in Tabelle II gezeigt, worin Vergleichsproben des anionische und amphotere Tenside enthaltenden Zahnpflegemittels unter Anwendung der manuellen Methode von Tsuchiya et al, Journal of Bacteriology, Band 64 (4) Seiten 513–514, (1952) bewertet werden, die für den Technicon-Autoanalysator modifiziert sein kann, wobei beide mit dem colorimetrischen Reagenz Dinitrosalicylsäure arbeiten. Gealterte, in Wasser und Puffer solubilisierete Proben wurden 11,5 Minuten mit Dextransubstrat inkubiert, die Reaktion

wurde durch Sieden gestoppt, die Lösung mit Farbreagenz umgesetzt. Es wurde die dekadische Extinktion (absorbance) abgelesen und mit einer Glucosestandardkurve verglichen, um die verbliebene prozentuale Enzymaktivität zu bestimmen. Ungeachtet der Widersprüchlichkeiten (inconsistencies) der Enzymaktivitäten, die bei gealterten Zahnpflegemittelproben festgestellt wurden, bei denen sich ein Ansteigen der Aktivität beim Altern zeigte, machen die Trends einen allmählichen Verlust der Enzymaktivität der Zahnpflegemittel gegen Ende der 12wöchigen Alterung bei 37,8 °C (100 °F) deutlich. Mit einigen der besseren Formulierungen wurden Stichproben gemacht und es wurde durch Analyse mit der Hand ein Verlust von bis zu 30% nach 12 Wochen gemäss der oben beschriebenen Methode festgestellt.

Die Beispiele 8–10 inklusive sind anschliessend eingehender beschrieben.

Die Beispiele 11–17 einschliesslich vertreten andere beständige Zahnpflegemittelformulierungen mit einem dualen Tensidsystem unter Anwendung üblicher Feuchthaltemittel, Verdickungsmittel, Aromastoffe und dergleichen in üblichen Mengen, wie in der vorliegenden Beschreibung angegeben.

Tabelle II  
NaLS/Betain/Dextranase Formulierungen und Alterungswerte

Beispiele	Bestandteile	Anfangs- enzymaktivität	% der Anfangsenzymaktivität			
			3 Wochen	6 Wochen	9 Wochen	12 Wochen
8	3,6% Dextranase (0,83 mg Protein/ml), 2% Crotein Q, 1,8% NaLS, 5% Betain, Siliciumdioxid	53 130	104	98	103	99
9	3,6% Dextranase (0,83 mg Protein/ml), 2% Crotein Q, 1,8% NaLS, 5% Betain, Aluminiumoxid	49 392	100	98	87	79
10	0,65% Dextranase (0,83 mg Protein/ml), 1% Crotein Q, 1,2% NaLS, Aluminiumoxid	5 340	0	0	0	0
11	Aluminiumoxid, 2% Crotein Q, 1,2% NaLS, 4% Betain <sup>1</sup> , 0,55% Dextranase	4 570	110	101	95	83
12	Siliciumdioxid, 2% Crotein Q, 1,2% NaLS, 4% Betain, 1% Amid, 2,1% Dextranase	18 600	84	71	67	81
13	Aluminiumoxid, 2% Crotein Q, 1,2% NaLS, 4% Betain, 1,8% Dextranase	13 800	99	88	107	107
14	Aluminiumoxid, 2% Crotein Q, 0,3% NaLS, 0,9% ALES <sup>2</sup> , 4% Betain, 1,8% Dextranase	13 400	91	95	116	113
15	Aluminiumoxid, 2% Crotein Q, 0,3% NaLS, 0,9% ALES, 4% Betain, 3,6% Dextranase	27 000	103	99	123	121
16	Siliciumdioxid, 2% Crotein Q, 0,3% NaLS, 0,9% ALES, 4% Betain, 3,6% Dextranase	28 300	102	99	120	119
17	Aluminiumoxid, 3% Crotein Q, 1,2% NaLS, 5% Betain, 3,6% Dextranase	23 200	104	141	139	148

<sup>1</sup> Sulfatiertes Amidobetain

<sup>2</sup> Ammoniumlauryl ethersulfat (60% aktiv, Formelgewicht 432)

Die Proben wurden bei 37,8°C (100°F) gealtert. Die Aktivitäten wurden durch colorimetrische Spektrophotometrie unter Anwendung von 3,5-Dinitrosalicylsäure bestimmt.

Berechnungen: NaLS (94% wirksamer Bestandteil, Formelgewicht 288,38)  $18 \text{ g} \times 0,94 = 16,9 \text{ g} = 0,0587 \text{ Mole}$   
Betain (27% aktiver Bestandteil, Formelgewicht 283)  $50 \text{ g} \times 0,27 = 13,5 \text{ g} = 0,0477 \text{ Mole}$   
Molverhältnis NaLS: Betain = 0,06:0,05 = 1,2:1

Die Wechselwirkungen zwischen Stabilisator und anionischem Tensid zur Verhinderung von dessen Wechselwirkung mit Dextranase verringert die Schaumfähigkeit des anionischen Tensids nicht nennenswert. Die Schäumeigenschaften der Tenside wurden nach dem Standardschaumhöhenverfahren gemessen. Diese Analyse wurde bei 37 °C sowohl in

destilliertem als auch in hartem Wasser (105 ppm CaCl<sub>2</sub> und 70 ppm MgCl<sub>2</sub>) durchgeführt. Es wurden Lösungen hergestellt, die einzeln oder in Kombinationen 0,1% NaLS und 0,2% Crotein Q enthielten. Das Schaumvolumen wurde in 5 ml nach 30 Umkehrungen des Messzylinders gemessen.

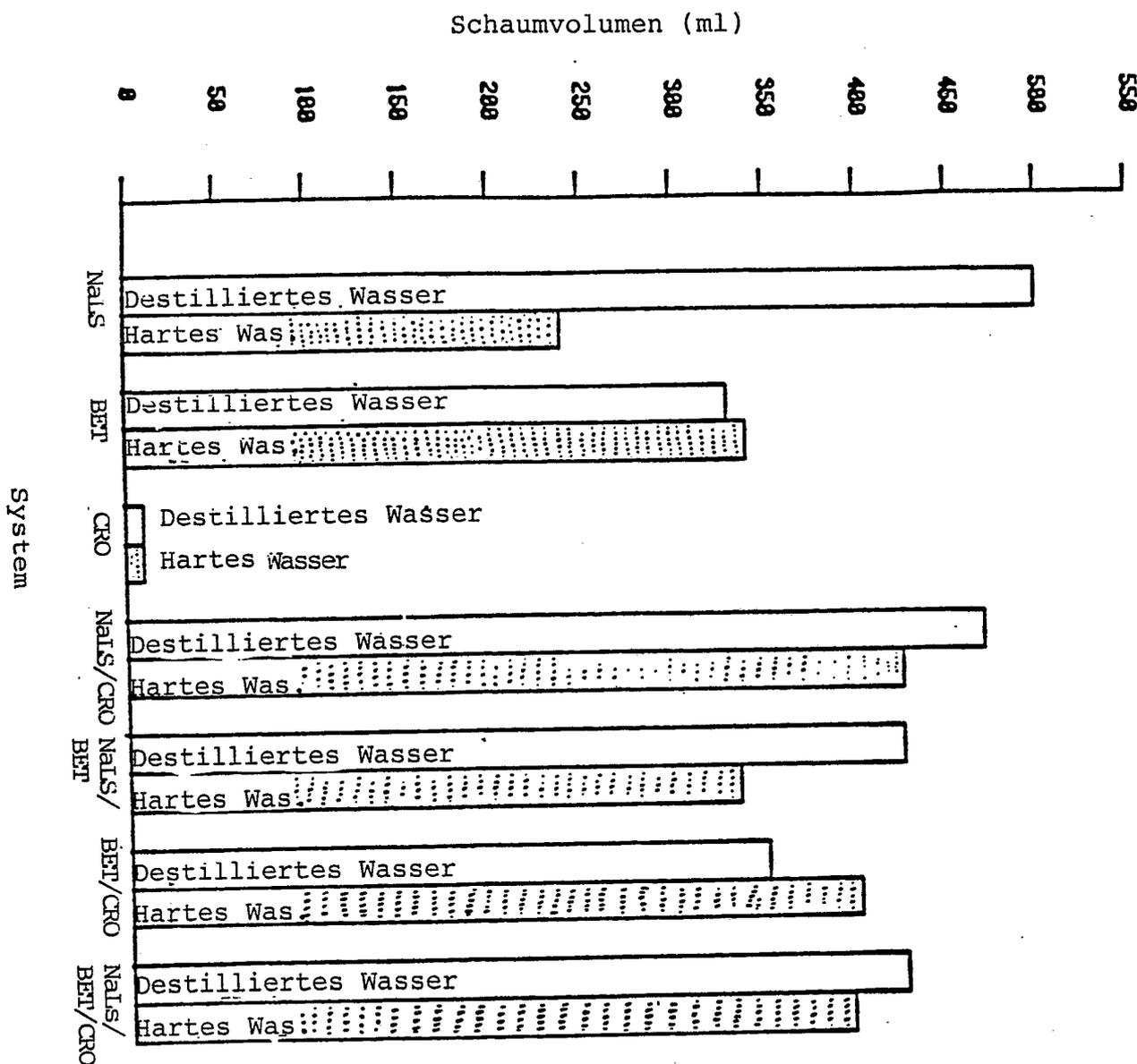
Tabelle III

	0,1% NaLS	0,2% Crotein Q	0,1% NaLS + 0,2% Crotein Q
Destilliertes Wasser	500 ml	12 ml	475 ml
hartes Wasser	238 ml	12 ml	425 ml

Diese Werte zeigen, dass Crotein Q, welches nicht schäumt, in destilliertem Wasser das Schäumen von NaLS nicht schnell verringert, und dass es in hartem Wasser das Schäumen von NaLS verstärkt. Ausserdem wird festgestellt, dass das Schäumen von NaLS in hartem Wasser drastisch

verringert wird, jedoch durch den Stabilisator Crotein Q in 20 hohem Mass gesteigert wird.

Die folgende Zeichnung zeigt die relativen Schaumvolumen in destilliertem Wasser und hartem Wasser.



Diese Daten zeigen, dass NaLS in destilliertem Wasser das grösste Schaumvolumen bildet. Solche Kombinationen, die NaLS und Crotein enthalten, schäumen besser als die Kombination von NaLS und Betain, Crotein und Betain, und Betain allein. Es wird auch festgestellt, dass Crotein das Schäumen von NaLS nicht schnell verringert, Betain jedoch schon. In hartem Wasser wird das Schäumen von NaLS drastisch verringert, wogegen das Schäumen von Betain nicht beeinträchtigt wird. In hartem Wasser wird das Schäumen von NaLS in hohem Mass durch den Stabilisator Crotein verstärkt. Insgesamt ist aus diesen Ergebnissen zu entnehmen, dass das System, das die optimale Enzymstabilisierung

gewährleistet, nämlich NaLS + Crotein + Betain, gute Schäumeigenschaften ungeachtet der Wasserhärte zeigt. Dieser Punkt ist wesentlich, da die Konzentration an zweiwertigen Kationen in der Mundhöhle ziemlich hoch ist.

5 Untersuchungen unter beschleunigtem Altern ergeben ferner, dass enzymatisch, physikalisch und kosmetisch beständige Zahnpflegemittel, die ungefähr 5000 Dextranase-Einheiten pro Gramm Zahnpflegemittel enthalten, in Anwesenheit von Betain und anionischen Tensiden sowie dem kationischen Stabilisator gut schäumen, wie in Tabelle IV gezeigt.

Tabelle IV

Probe	Bestandteile	% der Anfangs-enzymaktivität (Recovery)	Gealtert bei 37,8°C	* Höhe des Schaums (ml)
1	Aluminiumoxid – 1,2% Betain, 1,2% NaLS, 2% Crotein Q	95	9 Wochen	54
2	Aluminiumoxid – 0,9% Betain, 0,8% NaLS, 1% Crotein Q	96	9 Wochen	34
3	Aluminiumoxid – 1,2% Betain, 0,6% NaLS, 1% Crotein Q	98	9 Wochen	30
4	Siliciumdioxid – 1,2% Betain, 0,6% NaLS, 2% Crotein Q	104	6 Wochen	32
5	Aluminiumoxid – 1,2% Betain, 0,6% NaLS,	83	9 Wochen	35
6	Aluminiumoxid – 1,2% Betain, 0,5% NaLS	89	9 Wochen	32

\* Die Schaumhöhe wurde gemessen nach Schütteln von 1 g Zahnpflegemittel in 10 ml harten Wassers von 175 ppm bei 32,2°C (90°F) während 15 Sekunden.

Zahnpasten und Zahnpulver enthalten üblicherweise ein im wesentlichen wasserunlösliches Polier- oder Schleifmittel, das mit der Formulierung verträglich ist. Bevorzugte verträgliche Materialien, die das Zahnpflegemittel nicht nachteilig beeinflussen, umfassen Dicalciumphosphatdihydrat, Siliciumdioxid und hydratisiertes Aluminiumoxid. Das Poliermittel kann das einzige Trägermaterial sein wie in einem Zahnpulver, und ist in einer Menge von bis zu etwa 80% des dentalen Trägers anwesend. Im allgemeinen macht es etwa 30 bis 75% des dentalen Trägers aus.

In Zahnpastafomulierungen sollen die flüssigen und festen Stoffe notwendigerweise so bemessen sein, dass sie eine cremige Masse der erwünschten Konsistenz bilden, die sich als Strang aus einem unter Druck befindlichen Behälter oder einer zusammenlegbaren Tube (z. B. aus Aluminium oder Blei) auspressen lässt. Im allgemeinen bestehen die Flüssigkeiten in den Zahnpasten hauptsächlich aus Wasser, Glycerin, wässrigen Lösungen von Sorbit, Propylenglykol, Polyethylenglykol 400 usw. sowie geeigneten Mischungen derselben. Meistens ist es vorteilhaft, ein Gemisch anzuwenden, das sowohl Wasser als auch ein Feuchthaltemittel oder Bindemittel wie Glycerin oder Sorbit enthält. Der Gesamtflüssigkeitsgehalt liegt im allgemeinen bei 20 bis 75% des Trägers. Die Menge an Wasser liegt im allgemeinen bei 10 bis 25% des Trägers. Es ist bevorzugt, in Zahnpasten auch ein Geliermittel wie die natürlichen und synthetischen Gummen und gummiähnlichen Materialien wie Irish Moos, Gummistragacanth, Stärke, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Viscarin GMC, Iota carrageenan und dergleichen anzuwenden, gewöhnlich in einer Menge bis zu etwa 10% und vorzugsweise etwa 0,2 bis 5% des Trägers.

Der Träger kann gegebenenfalls eine fluorhaltige Verbindung enthalten, die eine vorteilhafte Wirkung auf die Pflege

und Gesundheit der Mundhöhle besitzt, beispielsweise die Löslichkeit des Zahnschmelzes in Säure verringert und die Zähne gegen Schlechtwerden oder Faulen schützt. Beispiele umfassen Zinn-II-fluorid, Kalium-Zinn-II-fluorid (SnF<sub>2</sub>KF), Natriumhexafluorstannat, Zinn-II-chlorfluorid, Natriumfluorzirkonat und Natriummonofluorophosphat. Diese Substanzen, die in Wasser dissoziieren oder fluorhaltige Ionen freisetzen, sind in geeigneter Weise in dem Träger in einer wirksamen aber nicht toxischen Menge anwesend, die gewöhnlich im Bereich von etwa 0,1 bis 5 Gew.% liegt.

Dem Träger können auch verschiedene andere Materialien einverleibt werden. Beispiele sind färbende oder weissen-  
de Substanzen (z. B. Titandioxid), Schutzstoffe (z. B. Natriumbenzoat), Silikone, Chlorophyllverbindungen, sich von Ammoniak ableitende Substanzen wie Harnstoff, Diammoniumphosphat und Mischungen derselben, Alkohol, Menthol und andere Bestandteile. Diese Hilfsstoffe werden in die erfindungsgemässen Zahnpflegemittel in Mengen eingebaut, die die Eigenschaften und das Verhalten nicht nachteilig beeinflussen. Sie werden entsprechend ausgewählt und in geeigneten Mengen je nach Präparat angewandt.

Aromatisierende oder süssende Substanzen, wie sie üblicherweise in Zahnpflegemitteln Verwendung finden, können in den Träger eingebaut werden. Wenn solche Materialien anwesend sind, tragen sie zur Modifizierung der speziellen Geschmacksrichtung des Aromas in der erwünschten Weise bei. Beispiele für solche zusätzlichen Substanzen umfassen die aromatischen Öle, z. B. die Öle von Grüner Minze, Pfefferminz, Wintergrün, Sassafras, Gewürznelke, Salbei, Eucalyptus, Majoran, Zimt, Zitrone und Orange sowie Methylsilylat. Geeignete Süssungsmittel umfassen Saccharose, Lactose, Maltose, Sorbit, Natriumcyclamat und Saccharin. Die

Duft- und Süßungstoffe machen zusammen etwa 0,01 bis 2% des Trägers aus.

Das Zahnpflegemittel kann durch Vermischen der Bestandteile in geeigneter Weise hergestellt werden. Um zum Beispiel eine Zahnpasta herzustellen, wird ein Geliermittel wie Natriumalginat, Carboxymethylcellulose oder Iotacarrageenan und gegebenenfalls ein Schutzstoff wie Natriumbenzoat in einem Feuchthaltemittel wie Glycerin dispergiert. Wasser kann ebenfalls anwesend sein. Dann können zusätzliches Feuchthaltemittel und Wasser mit der Dispersion vermischt werden und es wird eine homogene Paste, Creme oder ein homogenes Gel gebildet. Dann werden Zahnschleifmittel, Tenside und Aromastoffe zugesetzt. Anschließend wird die Zahnpasta sorgfältig entlüftet (z. B. im Vakuum) und in Tuben gefüllt. Die Formulierung kann während des Mischens oder nach dem Mischen entlüftet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, wobei, wenn nicht anders angegeben, alle Teile gewichtsbezogen sind.

#### Beispiele 1—7

Die Stabilisierungseigenschaften der Beispiele 1 bis 7, die durch die in einem längeren Zeitraum verbliebene Enzymaktivität gemessen wurden und in Tabelle I zusammengestellt sind, zeigen klar die überlegenen Eigenschaften von Beispiel 5, bei dem ein polykationischer Stabilisator in einem Zahnpflegemittel gemäß Erfindung mit Dextranase und anionischem Tensid enthalten ist. Die anderen Beispiele betreffen Vergleichsprodukte, die keinen polykationischen Stabilisator (1), anstelle desselben nicht-ionisches Tensid oder nicht-ionische Tenside (3 und 4) oder kationische Verbindungen (7) oder Gelatine (6) enthalten.

Zahnpflegemittel	%Bestandteile						
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Glycerin	15	15					
Natriumalginat	1,0	1,0					
Sorbit 7-%ige Lösung	15	15					
Natriumsaccharin	0,1	0,1					
NaLS	0,5	—	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Pluronic (F108) <sup>1</sup>	—	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
hydratisiertes Aluminiumoxid	50	50					
Siliciumdioxid Huber	2	2					
Aromastoff	1	1					
Dextranase	5000	5000					
	Einheiten/g	Einheiten/g					
Croetin Q	—	—	—	—	1,0	—	—
Gelatine	—	—	—	—	—	1,0	—
Polyox <sup>2</sup>	—	—	—	1,0	—	—	—
Polyvinylpyrrolidon	—	—	—	—	—	—	1,0
Wasser	Q.S.						

<sup>1</sup> Blockpolymer von etwa 80% Polyoxyethylen und etwa 20% Polyoxypropylen, wobei der letztere Rest ein Molekulargewicht von 3250 besitzt, erhältlich von BASF Wyandotte Co.

<sup>2</sup> Wasserlösliches Harz, ein Polyethylenoxidpolymer mit hohem Molekulargewicht, erhältlich von der Union Carbide Corp.

#### Beispiel 8 Gelförmige Zahnpasta

Bestandteile	%
Glycerin	25
CMC <sup>1</sup>	0,35
Natriumbenzoat	0,5
Natriumsaccharin	0,2
Monofluorphosphat (MFP)	0,76
Sorbit	24,09
Carbowax – PEG 600 <sup>2</sup>	3
FDC Blau Nr. 1, 1%ig	0,1
entsalztes Wasser	6,6
Siliciumdioxid, das kombiniert Aluminiumoxid enthält <sup>3</sup>	18
kolloidales Siliciumdioxidaerogel <sup>4</sup>	8
Natriumlaurylsulfat (NaLS)	1,8
Betain Tego-S-1066 <sup>5</sup>	5
Croetin Q	2
Aromastoff	1
Dextranase (20 000 Einheiten/g)	3,6

#### Beispiel 8 (Fortsetzung)

Bestandteile	%
pH 6,5	
Schaum 84 ml	
<sup>1</sup> Carboxymethylcellulose	
<sup>2</sup> Polyethylenglykol, Molekulargewicht 600	
<sup>3</sup> Zeo 49B, aus J.M. Huber	
<sup>4</sup> Syloid 244	
<sup>5</sup> Ein sulfatiertes amphoterer Tensid, hergestellt von der Goldschmidt Chemical Corp., 27% Aktivbestandteile	

#### Beispiel 9 Zahnpasta

Bestandteile	%
Iota carrageenan	0,9
Glycerin	22
Natriumbenzoat	0,5

## Beispiel 9 (Fortsetzung)

Bestandteile	%
MFP Natriummonofluorophosphat	0,76
entsalztes Wasser	12,24
hydratisiertes Aluminiumoxid	50
NaLS	1,8
sulfatiertes Amidobetain (1,5% Aktivbestandteile)	5
Crotein Q	2
Aromastoff	1
Dextranase (20 000 Einheiten/g)	3,6
pH 7,41	
Schaum 83 ml	

Beispiel 10  
Zahnpasta

Bestandteile	%
Iota carrageenan	0,9
Glycerin	22
Natriumsaccharin	0,2
Methyl-Paraben	0,1
MFP	0,76
Crotein Q	1
entsalztes Wasser	23,19
hydratisiertes Aluminiumoxid	50
NaLS	1,2
Dextranase (20 000 Einheiten/g)	0,65
pH 8,08	

Die Weglassung von Betain verringert die Enzymstabilität dieser Zusammensetzung auf Null.

Beispiel 11  
Zahnpasta

Bestandteile	%
Iota carrageenan	0,9
Glycerin	22,0
MFP	0,76
Natriumbenzoat	0,5
Natriumsaccharin	0,2
hydratisiertes Aluminiumoxid	50
NaLS	1,2
Betain	4,0
Crotein Q	2
Aromastoff	1
Dextranase (10 000 Einheiten/g)	1,8
entsalztes Wasser	15,64
pH 7,44	
Schaum 58 ml	

Beispiel 12  
Zahnpasta

Bestandteile	%
Iota carrageenan	0,9
Glycerin	22
Natriumbenzoat	0,5
Natriumsaccharin	0,2
MFP	0,76

## Beispiel 12 (Fortsetzung)

Bestandteile	%
hydratisiertes Aluminiumoxid	50
entsalztes Wasser	13,64
NaLS	1,2
Betain tego-S 1066	5
Crotein Q	3
Aromastoff	1
Dextranase (10 000 Einheiten/g)	1,8
pH 7,17	
Schaum 71 ml	

Beispiel 13  
Zahnpasta

Bestandteile	%
Iota carrageenan	0,9
Glycerin	22
Natriumbenzoat	0,5
Natriumsaccharin	0,2
MFP	0,76
hydratisiertes Aluminiumoxid	50
entsalztes Wasser	11,84
NaLS	1,2
Betain	5
Crotein Q	3
Aromastoff	1
Dextranase (20 000 Einheiten/g)	3,6
pH 7,28	
Schaum 60 ml	

Beispiel 14  
Mundspülmittel

Bestandteile	%
Ethanol (90%)	5–10
Glycerin	10–20
Natriumsaccharin	0–5
Natriumbenzoat	0–5
Pluronic F108	1–2
Dextranase (1000–20 000 Einheiten/ml)	0,05–1
Natriumlaurylsulfat (NaLS)	0,1–0,5
Crotein Q	0,5–3
Aromastoff	0,22–0,5
Wasser	Q.S.

Beispiel 15  
Zahnpulver

Bestandteile	%
Hydratisiertes Aluminiumoxid	70–80
Glycerin	10
NaLS	0,1–0,5
Natriumsaccharin	0,1
Aromastoff	1,0
Dextranase	1000–20 000 Einheiten/g
Crotein Q	0,5–3
Wasser	Q.S.

Beispiel 16  
Kaugummi

Bestandteile	%
Gummibasis (natürlicher oder synthetischer elastomerer Füllstoff z.B. Gummi arabicum)	20-35
Sorbit	10-20
Dextranase (5000-20 000 Einheiten/g)	0,1-1,0
Natriumlaurylsulfat	0,1-0,5
Crotein Q	0,5-3
Aromastoff	0,5-2
Dextrose	Q.S.

Beispiel 17  
Zahnpasta

Bestandteile	%
Glycerin	22
Carrageenan	1,3
Dicalciumphosphatdihydrat	50
Natriumbenzoat	0,5
Natriumsaccharin	0,2
Crotein Q	1,3
NaLS	0,75

Beispiel 17 (Fortsetzung)

Bestandteile	%
Pluronic (F108)	0,5
Aromastoff	1
Dextranase	5000-20 000 Einheiten/g
Wasser	Q.S.

In der folgenden Tabelle sind weitere dextranasehaltige Zahnpflegeformulierungen angegeben, die physikalisch und kosmetisch beständig sind und beim Altern die Enzymaktivität bewahren.

Die Beispiele 18 bis 26 inklusive beschreiben Zahnpflegemittel auf Basis eines wässrigen Trägers, der einen geeigneten Aromastoff enthält. Die Beispiele 18 bis 21 inklusiv enthalten 1,8% Dextranase. Beispiel 22 enthält 2,1%, Beispiel 23 enthält 2,5% und die Beispiele 24 bis 26 inklusive enthalten 3,6% Dextranase. Übliche Feuchthaltemittel oder Mischungen derselben in geeigneten Mengen wie in dieser Beschreibung angegeben wurden eingesetzt. Die Produkte gemäss den Beispielen 18, 19, 21, 24 und 26 enthalten Glycerin, während die Produkte gemäss den Beispielen 20, 22, 23 und 25 ein Gemisch von Glycerin und Sorbit enthalten.

Beispiele 10-18  
Zahnpasten

Beispiel	Bestandteile	Schaum (ml)	Anfangsenzymaktivität (Einheiten)	Aktivität nach 12 Wochen bei 37,8°C	% Anfangsaktivität
18	Iota* /Aluminiumoxid, 1,2% NaLS 4% Betain, 2% Crotein Q	58	13 800	15 200	110
19	Iota/Aluminiumoxid, 3% NaLS, 0,9% ALES; 4% Betain, 2% Crotein Q	58	13 400	15 100	113
20	Siliciumdioxid, 0,3% NaLS, 0,9% ALES, 4% Betain, 2% Crotein Q	46	14 000	15 800	113
21	Iota/Aluminiumoxid, 1,2% NaLS, 5% Betain, 3% Crotein Q	71	12 500	16 100	129
22	Siliciumdioxid, 1,2% NaLS, 4% Betain, 2% Crotein Q, 1% Amid	55	18 600	15 000	81
23	Siliciumdioxid, 0,6% NaLS, 4% Betain, 2% Crotein Q, 1% Amid	37	23 800	18 700	79
24	Iota/Aluminiumoxid, 0,3% NaLS, 0,9% ALES, 4% Betain, 2% Crotein Q	50	27 000	32 700	121
25	Siliciumdioxid, 0,3% NaLS, 0,9% ALES, 4% Betain; 2% Crotein Q	51	28 300	33 800	119
26	Iota/Aluminiumoxid, 1,2% NaLS, 5% Betain, 3% Crotein Q	60	23 200	34 300	148

\* Carrageenan

Die obigen Formulierungen können abgeändert werden. Beispielsweise können andere anionische Tenside wie höhere Alkylbenzolsulfonate, Fettsäureseifen wie Talgseife, sulfatierte Alkoholether und dergleichen anstelle der in den Bei-

spielen angegebenen speziellen anionischen Tenside verwendet werden. In gleicher Weise können andere Betaine und sulfatierte Betaine anstelle der speziellen Betaintenside in den Beispielen eingesetzt werden. Ebenfalls können andere

nicht-ionische Tenside für die speziellen nicht-ionischen Tenside in den Beispielen verwendet werden.

Es können andere Verdickungs- oder Geliermittel anstelle von Carboxymethylcellulose, Carrageenan oder Natriumalginat verwendet werden wie Stärke, Irish Moos, Gummitragacanth und dergleichen.

Ebenfalls können andere polykationische Stabilisatoren anstelle des in den Beispielen angegebenen Crotein Q verwendet werden wie Polylysin, Polyarginin, Protaminsulfat, Polyvinylpyridiniumammoniumsalze, Poly-N-(2-hydroxypropylmethacrylamid).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65