



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 30 500 T2 2006.03.30

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 011 621 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 30 500.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/18500

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 946 860.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/013852

(86) PCT-Anmeldetag: 18.09.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 25.03.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.06.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.03.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 8/25 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

59222 P 18.09.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

University of Maryland, Baltimore, Baltimore, Md., US; Usbiomaterials Corp., Alachua, Fla., US

(72) Erfinder:

LITKOWSKI, J., Leonard, Baltimore, US; HACK, D., Gary, Columbia, US; GREENSPAN, C., David, Gainesville, US

(74) Vertreter:

Benedum, U., Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 81669 München

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ZUSAMMENSETZUNGEN ZUM BLEICHEN VON ZÄHNEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Weißen, Aufhellen, Bleichen oder zur Entfernung von Verfärbungen von Zähnen unter Verwendung bestimmter bioaktiver Glaszusammensetzungen

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Ein Zahn besteht aus einer inneren Dentinschicht und einer äußereren harten Schmelzschicht, die die Schutzschicht des Zahns bildet. Die Zahnschmelzschicht hat natürlicherweise eine undurchsichtig weiße oder leicht gelblich-weiße Farbe. Diese Schmelzschicht kann Flecken bekommen oder sich verfärbten. Die Zahnschmelzschicht besteht aus Hydroxyapatitmineralkristallen, die eine leicht poröse Oberfläche bilden. Man nimmt an, dass die poröse Natur der Schmelzschicht dafür verantwortlich ist, dass Flecken bildende und verfärbende Substanzen in den Schmelz eindringen und den Zahn verfärbten können. Zudem erwirbt der Zahn auf natürliche Weise einen als Belag bezeichneten Film, der aus Speichelglykoproteinen besteht. Der Belag kann ebenfalls einer Verfärbung unterliegen. Wenn hier die Begriffe "Zahn" oder "Zähne" verwendet werden, sollen sie für ein Material stehen, das aus Apatit und dem erlangten Belag besteht.

**[0003]** Viele Substanzen, denen eine Person täglich gegenüber steht oder mit denen sie täglich in Kontakt kommt, können die Zähne "verfärbten" oder deren "Weiße" verringern. Insbesondere verfärbten die Zähne die konsumierten Nahrungsmittel, Tabakprodukte und Flüssigkeiten, wie Tee oder Kaffee. Diese Flecken bildenden und verfärbenden Substanzen können dann in die Schmelzschicht eindringen. Dieses Problem tritt allmählich über viele Jahre auf, verleiht aber dem Zahnschmelz eine merkliche Verfärbung.

**[0004]** WO 96/10985 offenbart Gläser, die teilchenförmiges bioaktives Siliciumdioxid enthalten und die Pulpareizung eines Zahns verringern und/oder die Struktur eines Zahns stärken können und daher zur Behandlung überempfindlicher Zähne Anwendung finden. Es wird vorgeschlagen, dass solche Gläser nur aus Siliciumoxid oder Siliciumhydroxid bestehen oder ein oder mehrere zusätzliche Elemente enthalten können, ausgewählt aus Ca, P, Na, K, Al, B, N, Mg, Ti oder F. Es wird ebenfalls vorgeschlagen, dass es empfehlenswert ist, bioaktive Glaszusammensetzungen zu verwenden, die Calcium und Phosphat umfassen, die dazu beitragen können, die Remineralisierung von Dentin einzuleiten, oder alternativ getrennte Quellen für Calcium und Phosphat zusammen mit einem bioaktiven Glas zu verwenden, das diese nicht enthält.

**[0005]** WO 97/27148 offenbart teilchenförmige bioaktive und biokompatible Gläser, die Zähne remineralisieren können und besonders zur Verringerung von Dentinüberempfindlichkeit Anwendung finden.

**[0006]** Das US-Patent 4 632 826 offenbart ein Poliermittel, das ein Siliciumdioxid-Poliermittel in Kombination mit einem schwach kalzinierten Aluminiumoxid-Poliermittel umfasst, für die Verwendung in einem Zahnreinigungsmittel.

**[0007]** Man hat zum Weißen von Zähnen verschiedene Behandlungsarten eingesetzt, einschließlich In-office-Bleaching, Night-guard-Bleaching und weißender Zahnpasten. Die verfügbaren Verfahren und Zusammensetzungen sind jedoch aus einer Reihe von Gründen nicht zufriedenstellend. Zum einen war die Verringerung der Farbnuance weniger als ideal.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0008]** Es ist jetzt entdeckt worden, dass die obigen bioaktiven Gläser zum Weißen von Zähnen eingesetzt werden können. Folglich stellt die Erfindung ein Verfahren zum Weißen von Zähnen bereit, umfassend das Zusammenbringen einer Zahnstruktur mit einer Zähne weißenden Menge eines teilchenförmigen bioaktiven und biokompatiblen Glases.

**EINGEHENDE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG**

**[0009]** Die folgenden Wörter sollen hier die gleiche Bedeutung haben, die ihnen bei ihrer gegenwärtigen Verwendung auf den Fachgebieten der Mund- und Zahnpflege zugeschrieben wird. Ein speziellerer Gebrauch für die Erfindung ist im Folgenden beschrieben.

**[0010]** Der Begriff "Weißen" wird hier überall, wo er erscheint, derart verwendet, dass er Bleichen, Aufhellen oder Entfernen von Verfärbungen von den Zähnen umfasst. Die Erfindung stellt ein Verfahren zum Weißen, Aufhellen oder Bleichen von Zähnen bereit. Das Verfahren eignet sich auch zur Entfernung von Verfärbungen von Zähnen. Das Verfahren umfasst das Zusammenbringen von Zähnen mit einer Zähne wirksam weißen Menge eines bioaktiven Glases, wie in WO 96/10985 und WO 97/27148 offenbart. Vorzugsweise werden mehrfache Anwendungen durchgeführt. Jede Anwendung kann zwischen 0,02 bis 0,3 g bioaktives Glas umfassen. Geeigneterweise umfasst das erfindungsgemäße Verfahren zum Weißen von Zähnen das Zusammenbringen der Zähne mit der Zähne wirksam weißen Menge bioaktiven Glases zweimal täglich für zwei Wochen oder mehr. Der Begriff "Zähne weißende Menge" wird hier derart verwendet, dass er für jede Menge steht, die nach 4 Wochen zweimal täglicher Anwendung für zwei Minuten oder mehr pro Anwen-

dung zu einer Aufhellung gemäß der Vita-Farbtön-Skala von ein oder mehr Tönen bei einem Patienten führt, der vor Behandlung einen Ton dunkler als A3.5 aufweist.

**[0011]** Also stellt die Erfindung ein Verfahren zum Weißen von Zähnen bereit, umfassend das Zusammenbringen von Zähnen mit einer Zähne wirksam weißenden Menge von teilchenförmigem bioaktivem und biokompatiblem Glas, das Siliciumdioxid oder -hydroxid enthält und wahlfrei ein oder mehrere Elemente aus Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N oder F.

**[0012]** Vorzugsweise umfasst das bioaktive Glas mindestens Na, Ca und P. Es ist aber auch möglich, einfache Natriumsilikatgläser zusammen mit externen Quellen für Calcium und Phosphat zu verwenden. Für den Fachmann ist selbstverständlich, dass eine externe Quelle für Calcium und Phosphat aus Speichel stammen oder in die Mundhygienezusammensetzung formuliert sein kann.

**[0013]** Ein erfindungsgemäßes bioaktives Glas ist eine Glaszusammensetzung, die in vitro eine Schicht von Hydroxycarbonatapatit bildet, wird sie in eine simulierte Körperflüssigkeit eingebracht. Erfindungsgemäß bioaktive Gläser können durch eine Mehrzahl von Verfahren hergestellt werden, d.h. aus Schmelze oder Sol-Gel, und eine Reihe von Zusammensetzungsbestandteilen und -bereichen aufweisen. Zum Beispiel liefert die folgende Zusammensetzung in Gewichtsprozent ein akzeptables und bevorzugtes bioaktives Glas:

$\text{SiO}_2$	40–60
$\text{CaO}$	10–30
$\text{Na}_2\text{O}$	10–35
$\text{P}_2\text{O}_5$	2–8
$\text{CaF}_2$	0–25
$\text{B}_2\text{O}_3$	0–10
$\text{K}_2\text{O}$	0–8
$\text{MgO}$	0–5

**[0014]** Bioaktive Gläser mit diesen Eigenschaften liefern ein Material, das wirksamer mit der Zahnstruktur in Wechselwirkung tritt. Die Zugabe von Fluorid in die Glaszusammensetzung verbessert und verstärkt die Zahnstruktur. Weitere Beispiele umfassen Sol-Gel-Gläser mit beispielsweise 40 bis 86 Gew.-%  $\text{SiO}_2$ , im Wesentlichen ohne Natrium, 6–36 Gew.-% Ca und 2–12 Gew.-%  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Ein erfindungsgemäßes biokompatibles Glas löst keine übermäßig schädliche Immunantwort aus.

**[0015]** Bei einigen Ausführungsformen der Erfindung werden extrem kleine Teilchen verwendet. Zum Beispiel sind Teilchen im Bereich von 2  $\mu\text{m}$  bis Submikron geeignet. Die erfindungsgemäßes Teilchengröße wird mittels Rasterelektronenmikroskopie oder Laserlichtstreutechniken (z.B. Coulter LS100) be-

stimmt. Überraschenderweise ruft das bioaktive Glas mit relativ kleiner Teilchengröße keine signifikante Immunantwort hervor. Außerdem wird es in der Regel nicht von Makrophagen aufgenommen und bei dieser Anwendung inaktiv gemacht.

**[0016]** Die erfindungsgemäßes Zusammensetzungen können als Mundhygienezusammensetzungen formuliert werden, wie Zahnreinigungsmittel, Zahnpasta, Gele, Pulver, Mundwasser, Spülösungen und Darreichungen zum Saugen oder Kauen, wie Gummien, Pastillen, Tabletten und Bonbons.

**[0017]** Diese Mundhygienezusammensetzungen umfassen geeigneterweise zwischen 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 25 Gew.-%, stärker bevorzugt 5 bis 10 Gew.-% bioaktives Glas.

**[0018]** Neben den Wirkstoffen enthalten die für diese Erfindung geeigneten Mundhygienezusammensetzungen die üblichen Träger, Bindemittel, Tenside, Feuchthaltemittel, Farbstoffe, Pigmente, Antiplaquemittel, antibakterielle Mittel, Bioklebstoffmittel, Schleifstoffe, Antikariesmittel, Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Füllstoffe und dergleichen.

**[0019]** Bei einer Zahnpastaformulierung umfasst ein Schleifmittel gewöhnlich amorphes und geliertes Siliciumdioxid, Kieselgallerte oder Quarzsand, Kunststoffteilchen, Aluminiumoxid, Calciumcarbonat und Zinkorthophosphat, unlösliche Metaphosphate und Calciumpyrophosphat. Siliciumdioxid wird hier besonders bevorzugt als Schleifmittel verwendet. Die Patent- und die wissenschaftliche Literatur ist voller Beispiele für solche Schleifmittel. Das US-Patent 4 822 599 listet eine Reihe Zahnreinigungsmittel-Schleifstoffe auf und gibt kommerzielle Quellen und Verfahren für ihre Herstellung an. Die bioaktiven Glasteilchen können das zurzeit in Zahnpasten verwendete Schleifmittel insgesamt, teilweise oder gar nicht ersetzen.

**[0020]** Anorganische Verdicker können in die erfindungsgemäßes Zahnreinigungsmittel eingebracht werden. Dazu gehören Quarzsand, wie von Cabot Corporation erhältliches Cabosil, und verdickende Siliciumdioxide, einschließlich der von J. M. Huber unter der Bezeichnung Zeodent 165 erhältlichen. Organische Verdicker, wie natürliche und synthetische Gummien und Kolloide, können ebenfalls in die erfindungsgemäßes Zahnreinigungszusammensetzung eingebracht werden. Beispiele für solche Verdicker umfassen Carrageenan (irisches Moos), Xanthangummi und Natriumcarboxymethylcellulose, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxyethylpropylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxyethylcellulose (zusammen getrocknete Mischungen von mikrokristalliner Cellulose-Cellulosegummi). Der anorganische oder organische Verdicker kann in die erfindungsgemäßes Zu-

sammensetzungen in einer Konzentration von 0,05 bis 2 Gew.-% und vorzugsweise 0,1 bis 1,5 Gew.-% eingebracht werden.

**[0021]** Fluorid bereitstellende Salze mit Antikarieswirkung können ebenfalls in die erfindungsgemäßen oralen Zusammensetzungen eingebracht werden. Sie sind durch ihre Fähigkeit gekennzeichnet, Fluoridionen in Wasser freizusetzen. Vorzugsweise wird ein wasserlösliches Fluoridsalz eingesetzt, das 10 bis 5000 ppm Fluoridion und vorzugsweise 1000 bis 1500 ppm Fluoridion liefert. Zu diesem Materialien gehören wasserlösliche Alkalimetallsalze, zum Beispiel Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Natriummonofluorophosphat und Natriumfluorsilikat. Natriummonofluorophosphat ist das bevorzugte Fluorid bereitstellende Salz.

**[0022]** Bei der Ausführung der Erfindung verwendete Pigmente umfassen nichttoxische, wasserunlösliche anorganische Pigmente, wie Titandioxid und Chromoxid-Grün, Ultramarinblau und -rosa und Eisen(II)oxide, sowie wasserunlösliche Farblacke, die durch Strecken von Calcium- oder Aluminiumsalzen von FD&C-Farbstoffen auf Aluminiumoxid hergestellt werden, wie FD&C-Lack Grün Nr. 1, FD&C-Lack Blau Nr. 2, FD&C-Lack R&D Nr. 30 und FD&C-Lack Gelb Nr. 15. Die Pigmente haben eine Teilchengröße im Bereich von 5–1000 Mikron, vorzugsweise 250–500 Mikron, und liegen in einer Konzentration von 0,5 bis 3 Gew.-% vor. Farbstoffe sind gewöhnlich empfindlich gegenüber dem Peroxid-Inhaltsstoff und werden nicht in das Zahnreinigungsmittel gegeben. Für FD&C-Grün Nr. 3 wurde aber gefunden, dass es ausbleichbeständig ist, wenn CaO<sub>2</sub> im Zahnreinigungsmittel vorliegt.

**[0023]** Jeder geeignete Geschmacks- oder Süßstoff kann eingesetzt werden. Beispiele für geeignete Geschmacksinhaltsstoffe sind geschmackbildende Öle, z.B. Öle von Krauseminze, Pfefferminze, Wintergrün, Sassafras, Gewürznelke, Salbei, Eukalyptus, Majoran, Zimt, Zitrone und Orange sowie Methylsalicylat. Geeignete Süßstoffe umfassen Saccharose, Lactose, Maltose, Sorbit, Natriumcyclamat, Perillartine und Natriumsaccharin. Geeigneterweise können Geschmacks- und Süßstoffe zusammen 0,01% bis 5% oder mehr der Zubereitungen ausmachen.

**[0024]** Verschiedene andere Substanzen können in die erfindungsgemäßen Bestandteile der oralen Zusammensetzungen eingebracht werden. Beispiele dafür umfassen Konservierungsmittel, Silikone und Chlorophyllverbindungen, Vitamine, wie die Vitamine B6, B12, C, E und K, antibakterielle Mittel, wie Chlorhexidin, halogenierte Diphenylether, wie Triclosan, Desensibilisierungsmittel, wie Kaliumnitrat und Kaliumcitrat, und deren Gemische. Diese Hilfsstoffe werden in das Zahnreinigungsmittel in Mengen eingebracht, die die gewünschten Eigenschaften und

Merkmale im Wesentlichen nicht nachteilig beeinflussen, und werden je nach dem besonderen Typ der Verbindung ausgewählt und in den richtigen Mengen verwendet.

**[0025]** Die Herstellung teilchenförmiger bioaktiver Gläser ist dem Durchschnittsfachmann bekannt und bedarf hier keiner weiteren Beschreibung. Ebenso ist die Herstellung von Gelen, Zahnpasten, Spülungen, Mundwässern, Gummen, Kaugummis ebenfalls im Stand der Technik bekannt. Bioaktive Gläser können in diese Produkte durch eine Reihe von Verfahren eingebracht werden, einschließlich einfaches Mischen. Der Durchschnittsfachmann erkennt, dass es unter einigen Umständen notwendig ist zu verhindern, dass das bioaktive Glas mit den wässrigen oder anderen Komponenten des Abgabeverehikels in Kontakt kommt, damit das bioaktive Glas nicht vorzeitig reagiert. Dies kann auf vielerlei Weisen erfolgen, die dem Durchschnittsfachmann bekannt sind und zu denen beispielsweise zweiteilige Spritzen mit einer Mischkammer gehören.

**[0026]** Neben der direkten Anwendung des bioaktiven Glases auf die Zähne kann die erfindungsgemäße bioaktive Glaszusammensetzung auch in Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser als Basismedium angewendet werden.

**[0027]** Die Erfindung stellt auch die Verwendung eines bioaktiven und biokompatiblen Glases, wie hier vorstehend definiert, wahlfrei zusammen mit einer Quelle für Calcium und/oder Phosphat, zur Herstellung einer Zusammensetzung zum Weißen von Zähnen bereit.

#### Beispiel

**[0028]** Zehn gesunde erwachsene Freiwillige wurden bezüglich der Aufnahme in die 4-wöchige klinische Studie untersucht. Zum Grundlinienzeitpunkt wurde der Farbton vom mittleren Drittelpunkt bis zum Schnidenrand mithilfe einer Vita-Tonskala in der folgenden Reihenfolge gemessen: B1, A1, B2, D2, A2, C1, C2, D4, A3, D3, B3, A3.5, B4, C3, A4, C4 (Lumin Vacuum-Farbskala, Vita). Nur Patienten mit einem Ton von nicht mehr als A3.5 waren für diese Studie qualifiziert. Der Zustand von Hart- und Weichgewebe wurde für jeden Patienten vor der Studie und bei jeder Studienuntersuchung notiert. Die Patienten wurden instruiert, ausschließlich 7,5%iges Zahnreinigungsmittel zweimal täglich zu verwenden, 2 Minuten Bürstzeit beizubehalten und keine anderen Mundpflegeprodukte zu benutzen. Alle Patienten wurden nach zwei und vier Wochen wieder einbestellt.

**[0029]** Nach zwei Wochen betrug die mittlere Veränderung der Farbtonstreifen 4,2 mit einem Bereich von 0 bis 8. Nach vier Wochen betrug die mittlere Veränderung der Farbtonstreifen 5,8 mit einem Bereich von

0–8. Keine schädliche Wirkung auf das Hart- und das Weichgewebe wurde beobachtet. Eine statistische Analyse zeigte, dass zwischen zwei Wochen und vier Wochen und der Grundlinie ein signifikanter Unterschied bestand ( $p < 0,05$ , ANOVA). Es lässt sich schlussfolgern, dass für 7,5%iges Zahnreinigungsmittel gezeigt werden konnte, dass es die Zähne mit einer mittleren Tonveränderung von 5,8 ohne schädliche Wirkung weißt. Diese Studie wurde teilweise von USBiomaterials Corporation unterstützt.

**[0030]** Das in dem Beispiel beschriebene 7,5%ige Zahnreinigungsmittel umfasste 7,5 Gew.-% bioaktives Glas mit der folgenden Zusammensetzung:

SiO <sub>2</sub>	45
CaO	24,5
Na <sub>2</sub> O	24,5
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	6

### Patentansprüche

1. Verfahren zum Weißen von Zähnen umfassend das Zusammenbringen von Zähnen, die einer Weißung bedürfen, mit einer Zähne wirksam weißen Menge von teilchenförmigem bioaktiven und biokompatiblen Glas, wobei das teilchenförmige, bioaktive und biokompatible Glas Siliciumoxid oder -hydroxid enthält und wahlfrei ein oder mehrere Elemente aus Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N oder F.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das bioaktive und biokompatible Glas mindestens Na, Ca und P enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das bioaktive und biokompatible Glas zusammen mit einer Menge Calcium und/oder Phosphat verabreicht wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das bioaktive und biokompatible Glas in Gewichtsprozent enthält:

SiO <sub>2</sub>	40–60
CaO	10–30
Na <sub>2</sub> O	10–35
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	2–8
CaF	0–25
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0–10
K <sub>2</sub> O	0–8
MgO	0–5.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das teilchenförmige bioaktive und biokompatible Glas Teilchen von weniger als 90 Mikrometer enthält.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die wirksame Menge 0,02 bis 0,3 Gramm ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das teilchenförmige Glas in einer Zahnpasta oder einem Gummi ist.

8. Verfahren zum Weißen von Zähnen, umfassend das Zusammenbringen von Zähnen mit einer Färbungen wirksam reduzierenden Menge von teilchenförmigem bioaktiven und biokompatiblen Glas nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5.

9. Verwendung von teilchenförmigem bioaktiven und biokompatiblen Glas, umfassend Siliciumoxid oder -hydroxid und wahlfrei ein oder mehrere Elemente aus Na, K, Ca, Mg, B, Ti, Al, P, N oder F, in einer Mundhygienezusammensetzung für ein Weißen der Zähne.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen