

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159372 B



(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 7/16

(21) Patentansøgning nr.: 3353/80

(22) Indleveringsdag: 04 aug 1980

(41) Alm. tilgængelig: 25 feb 1981

(44) Fremlagt: 08 okt 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 aug 1979 US 69463 24 aug 1979 US 69464

(71) Ansøger: *Colgate-Palmolive Company; 300 Park Avenue; New York; New York 10022, US

(72) Opfinder: Abdul *Gaffar; US, John J. *Grecsek; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Mundplejemiddel

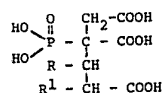
(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 2332383
US pat. nr. 4118476

(57) Sammendrag:

3353-80

Et mundplejemiddel indeholdende som antitandstemsmiddel farvende antibakterielle antiplaquemidler indeholder desuden som et antimisfarvningsadditiv til at nedsætte denne farvning en 2-phosphonbutan-1,2,4-tricarboxylsyreforbindelse med formlen



hvor R er H, lavere alkyl eller carboxyl, og R¹ er H eller methyl, eller et oralt acceptabelt salt deraf.

DK 159372 B

Opfindelsen angår et mundplejemiddel indeholdende som tandstensmodvirkende middel 0,01-10 vægt% af en carboxylgruppeholdig phosphonsyre i en acceptabel bærer.

Tandsten er en hård mineraliseret dannelse på tænderne.

5 Regelmæssig børstning forhindrer en hurtig opbygning af disse aflejringer, men selv regelmæssig børstning er ikke tilstrækkelig til at fjerne alle tandstensaflejringerne, som hænger fast på tænderne. Tandsten dannes på tænderne, når krystaller af calciumphosfater begynder at aflejres

10 i hinden og den ekstracellulære matrix af tandplaquen og bliver tilstrækkeligt tæt sammenpakket til, at aggregaterne bliver resistente mod deformation. Der er ikke fuldstændig enighed om måden, hvorpå calcium og orthophosphat til slut bliver det krystallinske materiale, der

15 kaldes hydroxyapatit (HAP). I almindelighed er man dog enige om, at ved højere mætninger, d.v.s. over den kritiske mætningsgrænse, er forstadiet til krystallinsk hydroxyapatit et amorft eller mikrokrySTALLinsk calciumphosphat. "Amorft calciumphosphat" er ganske vist beslægtet med hydroxyapatit,

20 men adskiller sig herfra ved sin atomare struktur, partikelmorfologi og støkiometri. Røntgendiffraktionsmønstre af amorft calciumphosphat viser brede toppe, der er typiske for amorf materialer, og som mangler den langtrækkende atomare orden, der er karakteristisk for alle krystallinske materialer, herunder hydroxyapatit. Det synes derfor,

25 som om midler, der effektivt generer den krystallinske vækst af hydroxyapatit, vil være effektive som anti-tandstensmidler. En foreslået mekanisme, hvorved anti-tandstensmidlerne, der indgår i mundplejemidlet ifølge opfindelsen,

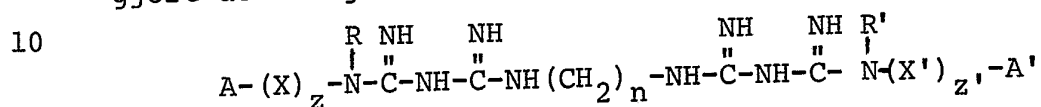
30 hindrer tandstensdannelse, indebærer sandsynligvis en stigning i aktiveringsenergigrænsen og hindrer derved omdannelsen af forstadiet amorft calciumphosphat til hydroxyapatit.

Undersøgelser har vist, at der er en god korrelation mellem en forbindelses evne til at forhindre hydroxyapatitkrystalvækst

35 in vitro og dens evne til at forhindre forkalkning in vivo.

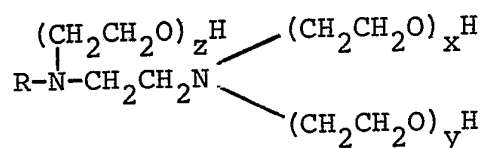
- Kationiske nitrogenholdige antibakterielle materialer er velkendt. Se for eksempel afsnittet om "Kvaternære ammonium- og beslægtede forbindelser" i artiklen om "Antiseptics and Disinfectants" i Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2.udgave (bind 2, s.632-635). Kat-
- 5 ioniske materialer, der har antibakteriel virkning (d.v.s. er germicider) anvendes mod bakterier og har været anvendt i mundplejemidler til at modvirke plaquedannelse forårsaget af bakterier i mundhulen.
- 10 Blandt de mest almindelige af disse antibakterielle antiplaque kvaternære ammoniumforbindelser er benzethoniumchlorid, også kendt som Hyamine 1622, eller diisobutylphenoxymethoxyethyldimethylbenzylammoniumchlorid. I et mundplejemiddel er dette materiale meget effektivt til at
- 15 fremme mundhygiejnen ved at reducere dannelsen af dentalplaque og tandsten, som i almindelighed ledsages af en reduktion i cariesdannelse og periodontale sygdomme. Andre kationiske antibakterielle midler af denne type er dem, der er nævnt for eksempel i de amerikanske patenter nr.
- 20 2.984.639, 3.325.402, 3.431.208 og 3.703.583 samt britisk patent nr. 1.319.396.
- Andre antibakterielle antiplaque kvaternære ammoniumforbindelser indbefatter dem, hvori en eller to af substituenterne på det kvaternære nitrogen har en carbonkædelængde (typisk alkylgruppe) på ca. 8 - 20, typisk 10 - 18 carbonatomer, medens de resterende substituenten har et lavere antal carbonatomer (typisk alkyl- eller benzylgruppe) såsom 1 - 7 carbonatomer, typisk methyl- eller ethylgrupper. Dodecyltrimethylammoniumbromid, dodecyldimethyl(2-phenoxy-
- 25 ethyl)ammoniumbromid, benzoyldimethylstearylammoniumchlorid, cetylpyridiumchlorid og kvaterniseret 5-amino-1,3-bis(2-ethylhexyl)-5-methylhexahydropyrimidin er eksempler på andre typiske kvaternære ammoniumforbindelser, der er antibakterielle midler.
- 30

Andre typer kationiske antibakterielle midler, der hensigtsmæssigt kan inkorporeres i mundplejemidler for at fremme mundhygiejnen ved at reducere plaquedannelse er amidinerne såsom de substituerede guanidiner, for eksempel chlorhexidin og den tilsvarende forbindelse, alex-
 5 idin, som har 2-ethylhexylgrupper i stedet for chlorphenylgrupper, og andre bis-biguanider såsom dem, der er beskrevet i tysk patentansøgning nr. P. 2.332.383, offentliggjort den 10. januar 1974, der 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 og op til 4 C-atomer, en nitrogruppe eller
 15 et halogenatom, (2) en alkylgruppe, der indeholder 1 - ca. 12 C-atomer, eller (3) alicykliske grupper med 4 - ca. 12 C-atomer, X og X' kan være et alkylradikal med 1 - 3 C-atomer, z og z' kan være enten 0 eller 1, R og R' kan repræsentere enten hydrogen, et alkylradikal med 1 - ca. 12
 20 C-atomer eller et aralkylradikal med 7 - ca. 12 C-atomer, n er et helt tal fra 2 inkl. til 12, og polymethylenkæden $(CH_2)_n$ kan være afbrudt af op til 5 ether-, thioether-, phenyl- eller naphthylgrupper. Disse står til rådighed som farmaceutisk egnede salte. Andre substituerede guanidiner
 25 er: N'-(4-chlorbenzyl)-N⁵-(2,4-dichlorbenzyl)biguanid, p-chlorbenzylbiguanid, 4-chlorbenzhydrylguanylstof, N-3-lauroxypropyl-N⁵-p-chlorbenzylbiguanid, 5,6-dichlor-2-guanidobenzimidazol og N-p-chlorphenyl-N⁵-laurylbiguanid.

De langkædede tertiære aminer har også antibakteriel virkning og antiplaquevirkning. Disse antibakterielle midler
 30 indbefatter tertiære aminer, som har en fed alkylgruppe (typisk 12 - 18 carbonatomer) og 2 poly(oxyethylen)grupper bundet til nitrogenet (typisk indeholdende i alt fra 2 til 50 ethenoxygrupper pr. molekyle) og salte deraf med
 35 syrer samt forbindelser med strukturen:



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

10 Den antibakterielle antiplaqueforbindelse er fortrinsvis en, der har en sådan antibakteriel virkning, at dens phenol= koefficient er noget over 50, fortrinsvis noget over 100 såsom over ca. 200 eller mere for S.aureus. For eksempel
er phenolkoefficienten (A.O.A.C.) af benzethoniumchlorid
15 anført af fabrikanten som 410 over for S.aureus. Det kationiske antibakterielle middel vil i almindelighed være et monomert (eller eventuelt dimert) materiale med en molekyl= vægt noget under 2.000 såsom mindre end ca. 1.000. Det
20 ligger imidlertid inden for opfindelsens rammer at anvende 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 ethyl= sulfonatet, phenylsulfonatet såsom p-methylphenylsulfonat,
nitrat, acetat, gluconat etc.

25 De nitrogenholdige kationiske antibakterielle midler og antibakterielle langkædede tertiære aminer fremmer effektivt mundhygiejnen, især ved at fjerne plaque. Anvendelse af dem har imidlertid været iagttaget at føre til farvning af dentaloverflader eller misfarvning.

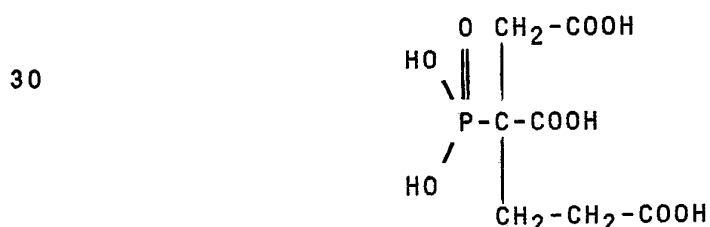
30 Grunden til dannelsen af sådan dentalfarvning er ikke blevet klart konstateret. Menneskelig tandemalje indeholder imidlertid en høj mængde (ca. 95%) hydroxyapatit (HAP), der indeholder Ca^{+2} -og PO_4^{-3} -ioner. I fravær af dentalplaque kan yderligere Ca^{+2} og PO_4^{-3} , især fra spyt, aflejres på

emaljen, og disse aflejring kan indeholde farvelegemer, der til sidst misfarver tandemaljen som en forkalket aflejring derpå. Det kan ses, at efterhånden som kationiske eller langkædede tertiære amin-antibakterielle midler fjerner plaque, denaturerer de også protein fra spyt i munden, og det denaturerede protein kan så virke som et kernedannende middel, der aflejres på og misfarver tandemaljen.

Tidligere anvendte additiver, der reducerede tandfarvning med kationiske antibakterielle antiplaquemidler, nedsatte i almindelighed også aktiviteten af antibakterielle antiplaquemidler såsom bis-biguanidoforbindelser, for eksempel ved at danne et bundfald med sådanne midler.

Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 2.332.383 kendes et mundplejemiddel, der sammen med en bis-biguanidforbindelse indeholder som tandstensmodvirkende middel en fosfonoethan- eller phosphonoethenforbindelse, som indeholder to carboxylgrupper, og fra US patentskrift nr. 4.118.476 kendes et mundplejemiddel indeholdende som middel til modvirkning af misfarvning en phosphonforbindelse med 1 phosphongruppe og 3 carboxylgrupper, men hvori alle de sidstnævnte grupper er vicinale, d.v.s. i stillingerne 2, 3, 4 eller 1, 2, 3.

Mundplejemidlet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at den carboxylgruppeholdige phosphonsyre er en 2-phosphonbutan-1,2,4-tricarboxylsyreforbindelse (PBTA) med formlen I



eller et oralt acceptabelt salt deraf, hvorhos midlet eventuelt indeholder 0-15% af mindst ét normalt farvende nitrogenholdigt antibakterielt antiplaquemiddel baseret på den frie baseform af midlet.

Den nævnte forbindelse har vist sig sammenlignet med beslægtede forbindelser at give en bedre virkning til hindring af dannelse af hydroxylapatit in vitro og til hindring af tandstensdannelse in vivo.

5

Forbindelsen med formlen I og fremgangsmåden til dens fremstilling er beskrevet i de amerikanske patentskrifter nr. 3.886.204 og 3.886.205.

10

Koncentrationen af PBTA-forbindelsen (eller saltet) i mundplejemidlerne kan variere mellem ca. 0,01 vægt% og ca. 10 vægt% og fortrinsvis ca. 0,1 - ca. 6 vægt%. Mundplejemidler, der under den sædvanlige brug ved et uheld kunne indtages, indeholder fortrinsvis lavere koncentrationer af PBTA-forbindelsen.

15

En mundvaskevæske ifølge opfindelsen indeholder således fortrinsvis mindre end ca. 2 vægt% af PBTA-forbindelsen, fortrinsvis ca. 0,1 - ca. 1,5 vægt%. Andre tandplejemidler, topiske opløsninger og profylaktiske pastaer, der skal administreres professionelt, kan fortrinsvis indeholde ca. 0,1 - ca. 3 vægt% af PBTA-forbindelsen.

20

PBTA-forbindelsen er et antikernedannende middel, og mundplejemidler ifølge opfindelsen indeholdende den er effektive til at nedsætte dannelsen af tandsten uden at afkalke tandemaljen for meget, og i modsætning til de ovenfor beskrevne nitrogenholdige antibakterielle antiplaquemidler har sådanne PBTA-forbindelser og -midler ringe eller ingen tendens til at farve tænderne, ligesom de effektivt hindrer gingivitis.

25

30

Det er en yderligere fordel ved opfindelsen, at disse antikernedannende antitandsten-PBTA-forbindelser uventet hæmmer, d.v.s. hindrer eller fjerner, misfarvning af tandemalje forårsaget af de ovennævnte nitrogenholdige antibakterielle antiplaquemidler uden at udfælde eller væsentligt skadeligt påvirke deres antibakterielle og antiplaquevirkning. Ikke alle antikernedannende midler er effektive

35

til at forhindre misfarvning forårsaget af sådanne antibakterielle midler. Victamide (også kendt som Victamin C), der er et kondensationsprodukt af ammoniak med phosphorpentoxid, forøger faktisk misfarvningen, selv i fravær af sådanne antibakterielle midler.

Når de er til stede, anvendes disse normalt farvende antibakterielle antiplaquemidler typisk i normalt effektive mængder, for eksempel således at mundplejemidlet indeholder mellem ca. 0,001 og 15 vægt% deraf. For at opnå de ønskede grader af antiplaquevirkning, indeholder det færdige mundplejemiddel fortrinsvis ca. 0,01 - ca. 5 vægt% og mest hensigtsmæssigt ca. 0,25 - 1,0 vægt% af det antibakterielle antiplaquemiddel, idet der her refereres til den frie baseform. Mest hensigtsmæssigt findes PBTA-forbindelsen i et molært overskud i forhold til mængden af antibakterielt antiplaquemiddel (baseret på den frie baseform) for bedst at formindske, hæmme eller forhindre farvning.

I visse meget foretrukne udførelsesformer kan mundplejemidlet ifølge opfindelsen være af i hovedsagen flydende karakter, såsom en mundvaskevæske eller skyllevæske. I et sådant præparat er bæreren typisk en vand/alkohol-blanding, der hensigtsmæssigt indeholder et fugtbindende middel som beskrevet nedenfor. I almindelighed er forholdet mellem vand og alkohol i intervallet fra ca. 1:1 til ca. 20:1, fortrinsvis ca. 3:1 til ca. 10:1 og mest hensigtsmæssigt ca. 4:1 til ca. 5:1 efter vægt. Den samlede mængde vand/alkoholblanding i denne type præparat er typisk i intervallet fra ca. 70 til ca. 99,99 vægt% af præparatet. pH-værdien af en sådan væske eller andre præparater ifølge opfindelsen er i almindelighed i intervallet fra ca. 4,5 til ca. 9 og typisk fra ca. 5,5 til ca. 8. pH-værdien er fortrinsvis i intervallet fra ca. 6 til ca. 8. Det er værd at bemærke, at midlerne ifølge opfindelsen kan anvendes oralt ved

en pH-værdi under 5 uden væsentligt af afkalke dentalemalje. pH-værdien kan reguleres med syre (for eksempel citronsyre eller benzoesyre) eller base (for eksempel natriumhydroxid) eller stødpude (såsom med fosfatstødpuder). Sådanne
5 flydende mundplejepræparater kan også indeholde et overfladeaktivt middel og/eller en fluorgivende forbindelse.

I visse andre hensigtsmæssige udførelsesformer ifølge opfindelsen kan mundplejemidlet være i det væsentlige fast eller pastaagtig af karakter såsom et tandpulver, en dental-
10 tablet, en tandpasta eller tandcreme. Bæreren i sådanne faste eller pastaagtige mundplejemidler indeholder i almindelighed polermateriale. Eksempler på polermaterialer er vanduopløseligt natriummetaphosphat, kaliummetaphosphat, tricalciumphosphat, dihydratiseret calciumphosphat, vandfrit
15 dicalciumphosphat, calciumpyrophosphat, magniumorthophosphat, trimagniumphosphat, calciumcarbonat, aluminiumoxid, hydratiseret aluminiumoxid, aluminiumsilikat, zirkonsilikat, siliciumdioxid, bentonit og blandinger deraf. Foretrukne polermaterialer indbefatter silicagel eller kolloid siliciumdioxid, komplekst amorft alkalimetalaluminiumsilikat
20 og hydratiseret aluminiumoxid.

Aluminiumoxid, især det hydratiserede aluminiumoxid, der forhandles af Alcoa som C333, som har et aluminiumoxidindhold på 64,9 vægt%, et siliciumdioxidindhold på 0,008%,
25 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 særligt effektiv.

30 Når der anvendes visuelt klare antitandstensgeler, er et polermiddel af kolloid siliciumdioxid såsom de, der forhandles under varemærket SYLOID som Syloid 72 og Syloid 74 eller under varemærket SANTOCEL som Santocel 100, og alkalimetalaluminiumsilikatkomplekser særligt nyttige, da de

har brydningsindeks tæt ved brydningsindekset af de systemer af geleringsmiddel og væske (inkl. vand og/eller fugtbindende middel), der almindeligvis anvendes i tandplejemidler. Af lignende grunde er alkalimetallaluminium=

5 silikatkomplekser særligt nyttige som polermiddel i visuel klare geler indeholdende PBTA-forbindelsen i kombination med de beskrevne nitrogenholdige antibakterielle antiplaquemidler.

10 Mange af de såkaldte "vanduopløselige" polermaterialer er af anionisk karakter og indeholder også små mængder opløseligt materiale. Uopløseligt natriummetaphosphat kan således dannes på enhver egnet måde som illustreret af Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, bind 9, 4.udgave, side 510-511. De former af uopløseligt natrium=

15 metaphosphat, 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 opløseligt

20 phosphatmateriale som urenheder, i reglen nogle få procent såsom op til 4 vægt%. Mængden af opløseligt phosphatmateriale, der antages at indbefatte et opløseligt natrium=trimetaphosphat, hvor det drejer sig om uopløseligt metaphosphat, kan reduceres ved vask med vand, hvis det ønskes.

25 Det uopløselige alkalimetallmetaphosphat anvendes typisk i pulverform med en sådan partikelstørrelse, at ikke mere end ca. 1% af materialet er større end ca. 37 mikron.

Polermaterialet findes almindeligvis i mængder, der ligger fra ca. 10 til ca. 99 vægt% af mundplejemidlet. Fortrinsvis findes det i mængder, der ligger fra ca. 10 til ca.

30 75% i tandpasta og fra ca. 70 til ca. 99% i tandpulver.

Ved fremstilling af tandpulvere er det i reglen tilstrækkeligt mekanisk at blande, for eksempel ved formalining, de forskellige faste bestanddele i passende mængder og par-

tikelstørrelser.

I pastaagtige mundplejemidler skal PBTA-forbindelsen være forenelig med de andre komponenter i præparatet. I en tandpasta kan den flydende bærer således omfatte vand og fugtbindende middel, typisk i en mængde der ligger fra
5 ca. 10 til ca. 90 vægt% af præparatet. Glycerin, propylen-glycol, sorbit eller polyethylenglycol 400 kan også være til stede som fugtbindende midler eller bindemidler. Særligt fordelagtige flydende bestanddele omfatter blandinger
10 af vand, glycerin og sorbit.

I klare geler, hvor brydningsindekset har betydning, anvendes fortrinsvis 3 - 30 vægt% vand, 0 - 80 vægt% glycerin og 20 - 80 vægt% sorbit. Et geleringsmiddel såsom naturlige eller syntetiske gummier eller gummiagtige
15 materialer, typisk irsk mos, natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carbopolerne (for eksempel 934, 940 og 941), tragant, polyvinylpyrrolidon eller stivelse eller blandinger deraf eller lignende findes i reglen i tandpasta i en
20 mængde op til ca. 10 vægt%, fortrinsvis i intervallet fra ca. 0,5 til ca. 5 vægt%. I en tandpasta eller gel afpasses mængderne af væsker og faste stoffer til dannelse af en cremeagtig eller geleret masse, der kan udpresses fra en trykbeholder eller fra en sammentrykkelig tube, for
25 eksempel af aluminium eller bly.

Det faste eller pastaagtige mundplejemiddel, der typisk har en pH-værdi målt på en 20% opløsning på 4,5 - 9, i almindelighed ca. 5,5 - ca. 8 og fortrinsvis ca. 6 - ca. 8, kan også indeholde et overfladeaktivt middel og/eller en fluorafrigivende forbindelse.
30

Det vil forstås, at mundplejemidlerne - som det er almindeligt - skal sælges eller på anden måde fordeles i passende etiketterede pakninger. Et glas med mundskyllevæske vil således have en etiket, der beskriver det som en mundskyllevæske eller mundvaskevæske, og som har brugsanvisning, og en tandpasta vil i reglen være i en sammentrykkelig tube, typisk af aluminium, foret bly eller kunststof eller i anden beholder til udklemning og afmåling af indholdet, som har en etiket, der beskriver det som en tandpasta eller en tandcreme.

Organiske overfladeaktive midler anvendes i midlerne ifølge opfindelsen for at opnå forøget profylaktisk virkning, bidrage til at opnå grundig og fuldstændig dispersion af PBTA-midlet i mundhulen og gøre de foreliggende midler kosmetisk mere acceptable. Det organiske overfladeaktive materiale er fortrinsvis anionisk, ikke-ionisk eller amfolytisk af karakter, og det foretrækkes at anvende som overfladeaktivt middel et rensende materiale, som bibringer midlet rensende og skummende egenskaber. Egnede eksempler på anioniske overfladeaktive midler er vandopløselige salte af højere fedtsyremonoglyceridmonosulfat såsom natriumsaltet af monosulfateret monoglycerid af hydrogeneret kokosnøddolie, fedtsyrer, højere alkylsulfater såsom natriumlaurylsulfat, alkylarylsulfonater såsom natriumdodecylbenzensulfonat, højere alkylsulfoacetater, højere fedtsyreestere af 1,2-dihydroxypropansulfonat og de i det væsentlige mættede højere alifatiske acylamider af lavere alifatiske aminocarboxylsyreforbindelser såsom dem, der har 12 - 16 carbonatomer i fedtsyren, alkylet eller acylradikalerne og lignende. Eksempler på sidstnævnte amider er N-lauroylsarcosin og natrium-, kalium og ethanolaminsaltene af N-lauroyl-, N-myristoyl- eller N-palmitoylsarcosin, der skal være i det væsentlige fri for sæbe eller lignende højere fedtsyremateriale. Brugen af disse sarcosinatforbindelser i tandplejemidler ifølge opfindelsen er særligt fordelagtig, da disse materialer udviser en for-

længet og udtalt virkning til hæmning af syredannelse i mundhulen på grund af nedbrydning af kulhydrat, samtidig med at de udøver nogen reduktion i opløseligheden af tandemalje i syreopløsninger.

- 5 Eksempler på vandopløselige ikke-ioniske overfladeaktive midler er kondensationsprodukter af ethylenoxid med forskellige reaktionsdygtige hydrogenholdige forbindelser, der er reaktionsdygtige dermed, og som har lange hydrofobe kæder (for eksempel alifatiske kæder med ca. 12 - 20 carbonatomer), hvilke kondensationsprodukter ("ethoxamere")
10 indeholder hydrofile polyoxyethylenmolekyldele såsom kondensationsprodukter af poly(ethylenoxid) med fedtsyrer, fedtalkoholer, fede amider, polyvalente alkoholer (for eksempel sorbitanmonostearat) og polypropylenoxid (d.v.s.
15 Pluronic materialer).

- I visse udførelsesformer ifølge opfindelsen findes en fluorafgivende forbindelse i mundplejemidlet. Disse forbindelser kan være svagt opløselige i vand eller kan være helt vandopløselige. De er karakteristiske ved deres evne til
20 at frigøre fluoridioner i vand og ved i hovedsagen at være fri for reaktion med andre forbindelser i mundplejemidlet. Blandt disse materialer er uorganiske fluorider såsom opløselige alkalimetal-, jordalkalimetal- og tunge metalsalte, for eksempel natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid,
25 id, et kobberfluorid såsom cuprofluorid, zinkfluorid, et tinfluorid såsom stannifluorid eller stannochlorfluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilikat, ammoniumfluorsilikat, natriumfluorzirconat, natriummonofluorophosphat, aluminiummono- og difluorophosphat og fluoreret natriumcalciumpyrophosphat. Alkalimetal - og tinfluorider såsom na-
30 trium- og stannofluorider, natriummonofluorophosphat og blandinger deraf foretrækkes.

Mængden af den fluorgivende forbindelse afhænger i nogen grad af typen af forbindelse, dens opløselighed og typen

af mundplejemiddel, men det skal være en ugiftig mængde. I et fast mundplejemiddel såsom en tandpasta eller et tandpulver anses en mængde af en sådan forbindelse, der frigør et maksimum på ca. 1 vægt% af præparatet, for til-
5 fredsstillende. Enhver egnet minimal mængde af en sådan forbindelse kan anvendes, men det er at foretrække, at der anvendes tilstrækkelig meget forbindelse til at frigøre 0,005 - 1% og fortrinsvis ca. 0,1% fluoridion. I de tilfælde, hvor det drejer sig om alkalimetalfluorider
10 og stannofluorid, er denne komponent typisk til stede i en mængde op til ca. 2 vægt%, beregnet på vægten af præparatet, og fortrinsvis i intervallet fra 0,05 til 1%. Hvor det drejer sig om natriummonofluorophosphat, kan forbindelsen findes i en mængde op til 7,6 vægt%, mere typisk
15 ca. 0,76%.

I et flydende mundplejemiddel såsom en mundvaskevæske findes den fluorgivende forbindelse typisk i en mængde tilstrækkelig til at frigøre op til ca. 0,13 vægt%, fortrinsvis 0,0013 - 0,1 vægt% og mest hensigtsmæssigt
20 0,0013 - 0,5 vægt% fluoridion.

Forskellige andre materialer kan inkorporeres i mundplejemidlerne ifølge opfindelsen såsom hvidgørende midler, konserveringsmidler, siliconer, chlorophylforbindelser, andre antitandstensmidler, antibakterielle antiplaquemidler
25 og/eller ammonierede materialer såsom urinstof, diammoniumphosphat og blandinger deraf. Når sådanne tilsætninger er til stede, inkorporeres de i præparaterne i mængder, der ikke har nogen væsentlig skadelig virkning på de ønskede egenskaber. Ethvert egnet aromatiserende eller sødende
30 materiale kan også anvendes. Eksempler på egnede aromatiserende bestanddele er aromatiserende olier, for eksempel olie af havemynte, pebermynte, vintergrønt, sassafras, kryddernellike, salvie, eucalyptus, merian, kanel, citron og appelsin samt methylsalicylat. Egnede sødemidler indbefatter
35 saccharose, lactose, maltose, sorbit, xylit, na=

triumcyklamat, perillartin, APM (aspartylphenylalanin=methylester), saccharin og lignende. Hensigtsmæssigt udgør aroma- og sødemidler tilsammen fra 0,01 til 5% eller mere af præparatet.

- 5 Ved fremstilling af mundplejemidlerne ifølge opfindelsen foretrækkes det, men det er ikke væsentligt, at tilsætte PBTA, efter at de andre bestanddele (undtagen måske noget af vandet) er blandet eller bragt i berøring med hinanden for at undgå en tendens til, at PBTA udfældes.
- 10 For eksempel kan en mundskyllevæske eller mundvaskevæske fremstilles ved at blande ethanol og vand med aromatiserende olie, overfladeaktivt middel, fugtbindende middel, eventuelt antibakterielt antiplaquemiddel såsom cetylpyridiumchlorid, benzethoniumchlorid eller chlorhexidin, sødemiddel, 15 farve og derpå den ovenfor definerede PBTA-forbindelse, efterfulgt af yderligere vand efter ønske.

- En tandpasta kan fremstilles ved at danne en gel med befugtningsmiddel, gummi, fortykkelsesmiddel eller geleringsmiddel 20 del såsom hydroxyethylcellulose, sødemiddel og dertil sætte polermiddel, aroma, eventuelt antibakterielt antiplaquemiddel, yderligere vand, og derpå den ovenfor definerede PBTA-forbindelse. Hvis natriumcarboxymethylcellulose anvendes som geleringsmiddel sammen med et antibakterielt 25 antiplaquemiddel af bis-biguanidtypen, følges fremgangsmåden i enten U.S. patent nr. 3.843.779 eller U.S. patent nr. 3.842.168, modificeret ved inkludering af PBTA-forbindelsen.

- Mundplejemidlet ifølge opfindelsen, såsom en mundvaskevæske eller tandpasta anvendes på tandemalje fortrinsvis fra 1 til 3 30 gange daglig ved en pH-værdi på ca. 4,5 - ca. 9, i almindelighed ca. 5,5 - ca. 8, fortrinsvis 6 - 8.

De følgende eksempler illustrerer nærmere karakteren af opfindelsen. Alle mængder omtalt deri og i kravene er efter vægt, med mindre andet er anført.

5 EKSEMPEL 1.

Hæmning af krystalvækst af HAP.

10 Dette bedømmes ved en pH Stat-metode. 1,0 ml af en vandig opløsning på $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ - $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ af antitandstensmidlet, der undersøges, og 0,1 M natriumdihydrogenphosphat anbringes i en reaktionskolbe med 22 - 23 ml destilleret vand under stadig omrøring i en atmosfære af nitrogen. Hertil sættes 1 ml 0,1 M CaCl_2 , og pH-værdien indstilles til
 15 $7,4 \pm 0,05$ med NaOH (endelig koncentration af Ca^{++} og $\text{PO}_4^{3-} = 4 \times 10^{-3} \text{ M}$). Forbrug af 0,1 N NaOH registreres automatisk af en pH Stat (radiometer). Ved denne prøve sker dannelsen af HAP i to tydelige faser. Først hurtig baseforbrug (1 - 4 minutter), som derpå formindskes indtil
 20 15 - 20 minutter, hvor der sker en anden hurtig optagelse. En forsinkelse af tidspunktet for det andet hurtige forbrug eller et totalt fravær af et andet hurtigt forbrug viser en indblanding i krystalvæksten af HAP. Midler, der blander sig i HAP-krystalvæksten, er effektive antitandstensmidler.
 25 Når PBTA afprøves ved den foregående metode, fås følgende resultater.

TABEL I.

30	<u>Anti-</u> <u>tandstensmiddel</u> <u>(konc.)</u>	<u>Tid for</u> <u>HAP-dannelse</u>	<u>Forsinkelse af</u> <u>HAP-dannelse</u>
	Vand (kontrol)	15 minutter	-
	PBTA (4 ppm)	25 minutter	10 minutter
35	PBTA (8 ppm)	75 minutter	60 minutter
	PBTA (10 ppm)	129 minutter	114 minutter
	PBTA (20 ppm)	33,8 time	

Ovenstående resultater viser, at PBTA effektivt hæmmer krystalvæksten af HAP in vitro, og at hæmningen ikke skyldes kompleksdannelse eller chelatering af calcium, da der anvendes substøkiometriske forhold PBTA:calcium.

- 5 I de følgende eksempler, der illustrerer mundvaskepræparater ifølge opfindelsen, er Pluronic F108 en polyalkylenoxid-blokpolymer.

<u>EKSEMPLER</u>		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
10	Aroma	0,22%	0,22%	0,22%	0,22%
	Ethanol	15,0	15,0	15,0	15,0
	Pluronic F108	3,0	3,0	3,0	3,0
	Glycerin	10,0	10,0	10,0	10,0
	Na Saccharin	0,03	0,03	0,03	0,03
	PBTA	0,1	0,2	0,5	1,0
15	Vand q.s.til	100	100	100	100
	pH (med NaOH)	7,4	7,4	7,4	7,4
	Udseende	Klar	Klar	Klar	Klar

Det følgende eksempel illustrerer en antitandstens-tandpasta ifølge opfindelsen.

20	<u>EKSEMPEL</u>	<u>6</u>
	Siliciumdioxid	30
	Glycerin	16
	Sorbit (70%)	6
	Pluronic F108	3
25	Hydroxyethylcellulose	1,2
	PBTA	2
	Natriumsaccharin	0,17
	Aroma	0,8
	Vand q.s. til	100

- 30 Tabel II nedenfor illustrerer mundvaskepræparater ifølge opfindelsen og antifarvevirkningen af det foretrukne PBTA-

additiv deri. Tandfarvningsegenskaberne af præparaterne bedømmes ved at opslæmme hydroxyapatit (Biogel), et specifikt spytprotein, en carbonylkilde (for eksempel acetaldehyd) og en pH 7 phosphatstødpude med og uden mundvaskepræparatet, som undersøges. Blandingen rystes ved 37°C i 18 timer. Det farvede HAP-pulver fraskilles ved filtrering, tørres, og farveniveauerne (i reflektans-enheder) bestemmes på en Gardner farveforskels-måler.

10

TABEL II.

Klare mundvaskevæsker.

EXEMPLER	7	8	9	10	11	12	13
Ethanol	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
15 Glycerin	10	10	10	10	10	10	10
Pluronic F108 ¹	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Aroma	0,146	0,146	0,146	0,146	0,146	0,146	0,146
20 Saccharin (Na)	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
CPC ²		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
PBTA			0,1	0,2	0,3	0,5	1,0
25 Vand q.s. til	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
pH (med 1N NaOH)	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Reflektans	56,8	39,6	42,1	43,6	46,2	47,8	55,9
30 Forskel	-	+17,2	-2,5	- 4,0	- 6,6	- 8,2	-16,3

| Sammenlignet med eksempel 8 —→ |

35

1. Polyalkylenoxid-blokpolymer.
2. Cetylpyridiniumchlorid.

Ovenstående resultater viser klart, at PBTA væsentligt reducerer den tandmisfarvning, der sædvanligvis fremkaldes af antibakterielle antiplaquemedler eksemplificeret ved CPC. En PBTA-koncentration på ca. 1,0% synes at give udmærkede resultater. Sådanne additiver reducerer også eller hæmmer tandstensgingivitis og nedsætter ikke kendeligt antiplaquevirkningen af de viste antiplaquemedler.

Anvendelse af ækvivalente mængder af følgende antibakterielle antiplaquemedler i stedet for det i eksemplerne 9-13 anvendte CPC giver præparater, der også frembringer en uventet reduktion i tandmisfarvning og tandsten.

EKSEMPLER

Antibakterielt antiplaquemiddel

14

Benzethoniumchlorid (BC)

15

Chlorhexidindiacetat

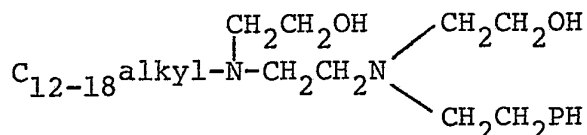
15

16

Chlorhexidindigluconat

17

Dodecyltrimethylammoniumbromid

1819

Alexidindihydrochlorid

20

De følgende sammensætninger eksemplificerer tandpastaer med antiplaquevirkning og nedsat misfarvning og tandstensdannelse.

<u>EKSEMPLER</u> (dele)		<u>20</u>	<u>21</u>	<u>22</u>
	Hydratiseret aluminiumhydroxid	30	30	30
	Polyethylenglycol 600	22	22	22
	Pluronic F108	3	3	3
5	Hydroxypropylmethylcellulose	1,2	1,2	1,2
	BC	0,5	-	-
	Hibitan	-	4,725	-
	CPC	-	-	0,5
	PBTA	1,0	1,0	1,0
10	Natriumsaccharin	0,17	0,17	0,17
	Aroma	0,8	0,8	0,8
	Vand, q.s. til	100	100	100

15 Sammenligningseksempel 1

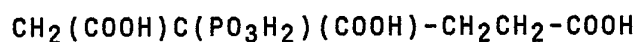
Der blev undersøgt in vitro dannelsen af hydroxylapatit (HA) efter A. Gaffars Metode ifølge J. Dent. Res. 64, 6-10, idet der som udgangsopløsninger blev anvendt en 0,1 molær CaCl_2 -opløsning og en 0,1 molær NaH_2PO_4 -opløsning i destilleret vand. Til 23 ml vand blev sat 1 ml af en fosfat-forrådsopløsning, der indeholdt inhibatoren i forskellige koncentrationer. Derefter blev der tilsat 1 ml af calciumudgangsopløsningen, og reaktionstiden blev bestemt. Udgangskoncentrationen af calcium- og fosfatopløsningerne var 4 mmol. Forsøgene blev udført ved en pH-værdi på 7,4 under nitrogen, og baseforbruget blev bestemt automatisk med en 0,1 n NaOH-opløsning. Ved stuetemperatur blev bestemt tiden til HA-dannelse og forhalingen. Inhibitorerne var følgende:

30

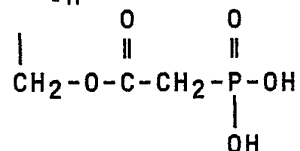
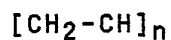
<u>Forbindelse</u>	<u>Strukturformel</u>
PFA Phosphonmyresyre	$\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{COOH}$
PAA Phosphoneddikesyre	$\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
35 PPT 1 phosphonopropan- 1,2,3-tricarboxylsyre	$\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$

PBTA 2-phosphonbutan-1,2,4-

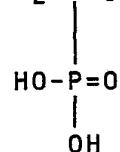
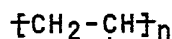
tricarboxylsyre



PAPA Polyallylphosphonoacetat



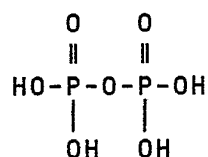
PVPA Polyvinylphosphonsyre



MA Malonsyre



PPI Pyrophosphat



Herved blev opnået de i tabel III anførte resultater.

Tabel III

Inhibitor	Molær koncen- tration $\times 10^{-5}$	HA-dannelse i min.	Forhaling af HA- dannelse i min.
Ingen	0	18	-
PFA	13,0	37	19
PAA	28,0	96	77
PPT	6,2	62	44
PBTA	3,0	78	60
PVPA	15,0	30	12
PAPA	27,0	48	30
MA	20,0	18	Ingen
PPI	10,0	66	48

De ovenstående værdier viser, at ved anvendelsen ifølge opfindelsen af PBTA opnås den længste tid til HA-dannelse ved den mindste koncentration af inhibitoren og den største forhaling ved den mindste koncentration af inhibitoren.

Sammenligningseksempel 2

Der blev undersøgt krystalvæksten af HA eller hindring deraf analogt med fremgangsmåden ifølge Moreno m.fl. i Dissue Res. 24, 47/57, idet der blev anvendt en overmættet HA-opløsning af 250 ml KH_2PO_4 og CHCl_3 , og idet alle opløsninger indeholdt en 50 mmol kogsaltkoncentration for at efterligne spyt. Der blev bestemt den fuldstændige hindring af krystalvæksten i løbet af 5 timer for en 10^{-6} molær opløsning, hvorved der fremkom de i tabel IV anførte værdier.

10

Tabel IV

Koncentration i 10^{-6} mol/liter til fuldstændig hindring af væksten på 5 timer	
Inhibitor	
PFA	30
PAA	1,3
PPT	2,0
PBTA	0,2
PAPA	0,7

15

Sammenligningseksempel 3

Der blev undersøgt tandstensdannelser ved dyreforsøg med rotter med topisk påførte inhibitorer i en 1 vægt% opløsning. Der blev målt formindskelsen af tandstensdannelsen i procent. Værdierne er anført i tabel V.

Tabel V

Inhibitor	Tandstensformindskelse
PPT	29,6
PBTA	33,0
PAPA	27,6
PVPA	16,0

30

Disse værdier viser, at PBTA bevirker en betydeligt forøget hæmning af tandsten.

Sammenligningseksempel 4

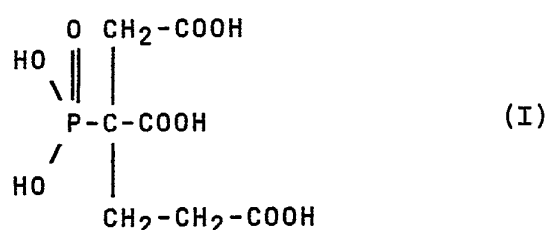
Analogt blev undersøgt den hæmmende virkning på en 3 måneder gammel tandstensdannelse hos Beagle-hunde, igen i 1% opløsning, sammenlignet med en placebobehandling. Resultaterne er vist i tabel VI.

Tabel VI

Inhibitor	Formindskelse af tandstensdannelse
PFA	33,4
PAA	50,0
PBTA	84,0

P a t e n t k r a v .

1. Mundplejemiddel indeholdende som tandstensmodvirkende middel 0,01 - 10 vægt% af en carboxylgruppeholdig phosphonsyre i en acceptabel bærer, k e n d e t e g n e t ved, at den carboxylgruppeholdige phosphonsyre er en 2-phosfonbutan-1,2,4-tricarboxylsyreforbindelse (PBTA) med formlen I



eller et oralt acceptabelt salt deraf, hvorhos midlet eventuelt indeholder 0-15% af mindst ét normalt farvende nitrogenholdigt antibakterielt antiplaquemiddel baseret på den frie baseform af midlet.

2. Mundplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det antibakterielle antiplaquemiddel er kationisk og findes i en mængde på mindst ca. 0,001 vægt%.
- 5 3. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 2, k e n d e t e g - n e t ved, at forbindelsen (I) findes i en mængde på ca. 0,1 - ca. 6 vægt%.
4. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 3, k e n d e t e g n e t ved, at det antibakterielle antiplaquemiddel er en substi-
tueret guanidin.
- 10 5. Mundplejemiddel ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det antibakterielle antiplaquemiddel er et farma-
ceutisk anvendeligt vandopløseligt salt af et middel valgt af gruppen bestående af chlorhexidin og -alexidin.
- 15 6. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 3, k e n d e t e g - n e t ved, at det antibakterielle antiplaquemiddel er benzethoniumchlorid.
- 20 7. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 3, k e n d e t e g - n e t ved, at det antibakterielle antiplaquemiddel er en kvaternær ammoniumforbindelse indeholdende 1 - 2 alkyl-
grupper med 8 - 20 carbonatomer.
8. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 3, k e n d e t e g - n e t ved, at det antibakterielle antiplaquemiddel er cetylpyridiniumchlorid.
- 25 9. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 8, k e n d e t e g - n e t ved, at bæreren er en vandig alkohol, og at midlet er en mundvaskevæske med en pH-værdi på ca. 4,5 - ca. 9.
10. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 8, k e n d e t e g - n e t ved, at bæreren omfatter en flydende bærer og et geleringsmiddel, og at et dentalt acceptabelt polermateriale

er til stede, og at midlet er en tandpasta med en pH-værdi på ca. 4,5 - ca. 9.

11. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 10, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder ca. 0,01 - ca. 5,0 vægt% af nævnte middel.