



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 61 K 7/18



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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

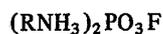
⑪

638 676

<p>⑳ Gesuchsnummer: 3298/78</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 28.03.1978</p> <p>③① Priorität(en): 28.03.1977 US 782114</p> <p>㉔ Patent erteilt: 14.10.1983</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14.10.1983</p>	<p>⑦③ Inhaber: Colgate-Palmolive Company, New York/NY (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Ronald Stanley Schreiber, Highland Park/NJ (US) Edward John Duff, Moston/Sandbach (GB)</p> <p>⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
---	--

⑤④ **Karies verhinderndes Mittel.**

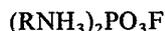
⑤⑦ Das Karies verhindernde Mittel enthält eine wirksame Menge einer Verbindung, welche Fluorid langsam abgibt. Diese Verbindung ist ein neues langkettiges Bis-Aminmonofluorphosphat der folgenden Formel



worin R einen Alkylrest oder Alkenylrest mit 8 - 18 C-Atomen bedeutet. Das Mittel enthält ausserdem pharmazeutisch annehmbare Trägermaterialien.

PATENTANSPRÜCHE

1. Karies verhinderndes Mittel, das eine wirksame Menge einer Verbindung enthält, welche Fluorid langsam abgibt, dadurch gekennzeichnet, dass diese Verbindung ein langkettiges Bis-Aminmonofluorphosphat der folgenden Formel ist



worin R einen Alkylrest oder Alkenylrest mit 8–18 C-Atomen bedeutet, und dass das Mittel pharmazeutisch annehmbare Trägermaterialien enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen für orale Anwendungszwecke geeigneten Träger enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluorverbindung in einer Menge vorhanden ist, die 100 bis 5000 ppm Fluoridäquivalente abgibt.

4. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen pH-Wert von 5 bis 7 aufweist.

5. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es Bis-Oleylaminmonofluorphosphat enthält.

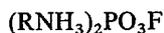
6. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluorverbindung in einer Menge vorhanden ist, die 100 bis 5000 ppm Fluoridäquivalente abgibt.

7. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es einen pH-Wert von 5 bis 7 aufweist.

8. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Bis-Oleylaminmonofluorphosphat enthält.

Die Erfindung betrifft ein Karies verhinderndes Mittel, das eine wirksame Menge einer Verbindung enthält, welche Fluorid langsam abgibt. Diese Verbindung ist ein neues, langkettiges alkyl- bzw. alkenylsubstituiertes Bis-Aminmonofluorphosphat.

Das erfindungsgemässe Karies verhindernde Mittel, das eine wirksame Menge einer Verbindung enthält, welche Fluorid langsam abgibt, ist dadurch gekennzeichnet, dass diese Verbindung ein langkettiges Bis-Aminmonofluorphosphat der folgenden Formel ist



worin R einen Alkylrest oder Alkenylrest mit 8–18 C-Atomen bedeutet, und dass das Mittel pharmazeutisch annehmbare Trägermaterialien enthält.

Die Karies verhindernde Wirkung von Fluoriden ist aus Public Health Reporter (Wash.) 48, 703 (1933) bekannt. Spätere Feststellungen, dass Fluoridionen in niedriger Konzentration mit Calciumphosphaten und mit dem Apatit im Zahnschmelz reagieren, führten zur Entwicklung zahlreicher Präparate, um Fluoridionen auf die Zahnoberfläche aufzubringen, wie beispielsweise die Aufbringung von Zahnlacken oder das Aufbringen konzentrierter Lösungen von Natriumfluorid, Natriummonofluorphosphat (z. B. gemäss GB-PS 1 270 752), Zinnfluorid und Kombinationen von Fluorid und Orthophosphorsäure oder Aminfluoriden sowie der Aufbringung von Fluoridgelen und die Verwendung von Fluorid enthaltenden Zahnpasten und Mundwässern. Die prophylaktische Wirkung dieser topischen Aufbringung zeigte erhebliche Unterschiede. Es wurde ferner aus Tierversuchen festgestellt, dass bei gleichem Gehalt an zur Verfügung stehendem Fluorid kleinere Anteile, die öfter dargeboten werden, kariostatisch wirksamer sind als grössere An-

teile, die mit grösseren Zeitabständen verfolgt werden; vergl. Regolati, Helv. Odont. Acta., Suppl. IX, 1975, Seiten 95 bis 130. Klinische Versuche von P. Torell und Y. Ericsson aus Acta Odont. Scand., 23, 287, 1965, haben gezeigt, dass ein öfteres Spülen des Mundes mit gering konzentrierten Fluoridlösungen wirksamer bei der Kariesbekämpfung ist als das Spülen mit höheren Konzentrationen in längeren Zeitabständen.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein Karies verhinderndes Mittel zu entwickeln, das eine wirksame Menge einer Verbindung enthält, welche Fluor abgibt. Diese Fluor enthaltende Verbindung wird im oralen Bereich adsorbiert und ermöglicht eine langsame Abgabe der Fluoridionen, und zwar entweder auf physikalische oder chemische Weise, und zwar in verhältnismässig langen Zeiträumen, bevor das Mittel aus dem Mundbereich entfernt wird. Die Verwendung derartig substantiver, langsam Fluor abgebender Mittel würde eine langzeitige, d. h. 1 bis 12 Stunden dauernde Zurverfügungstellung von Fluorid in niedrigen Konzentrationen und eine häufigere Abgabe ermöglichen, so dass im Gegensatz zu den bisherigen, Fluorid abgebenden Systemen ein Schutz für längere Tagesabschnitte ermöglicht wird.

Es sind verschiedene Produkte entwickelt worden, die unter ärztlicher Aufsicht aufgebracht werden können, wie beispielsweise Polyurethanzahnlacke auf Basis von Tolylen-diisocyanat mit einem Gehalt von 1% Difluorsilan, R-SiF₂(OH) sowie Fluorid enthaltende Silikatzemente, Fluorid enthaltende Acrylsäureharze, Fluorid enthaltende Carboxylzemente, Fluorid enthaltende Hydrogenpolymere u. dgl. Keine dieser Produkte kann jedoch von den betreffenden Personen selbst aufgebracht werden.

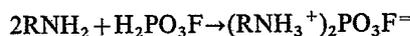
Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, für das Karies verhindernde Mittel neuartige Verbindungen vorzuschlagen, die das Fluorid langsam abgeben, wobei das Mittel selbst aufgebracht werden kann.

Zur Lösung dieser Aufgabe werden neuartige Bis-Aminmonofluorphosphate der allgemeinen Formel (R-NH₃)₂PO₃F eingesetzt, in denen R einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Diese Verbindungen haben im Wasser eine geringe Löslichkeit, sind jedoch insbesondere in einem Medium mit oberflächenaktiven Stoffen in Wasser dispergierbar. Eine 1%ige wässrige Lösung oder Dispersion dieser Verbindungen zeigt einen pH-Wert von 5 bis 6. Für in Lösungen mit einem pH-Wert unter 5 oder mit einem hohen pH-Wert, z. B. über 10, zeigen diese Verbindungen eine geringere Stabilität, da sie in starken Säuren oder Basen hydrolysieren.

Diese Aminmonofluorphosphate zeigen eine ausgezeichnete Substantivität gegenüber dem oralen Gewebe und dem Zahnschmelz und geben das Fluoridion langsam ab und verhindern eine Karies an den glatten Flächen und an den Rillen des Zahnes. Wenn die Alkylreste weniger als 8 Kohlenstoffatome oder mehr als 18 Kohlenstoffatome besitzen, ist die Substantivität im Mundbereich geringer.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der langkettigen Bis-Aminmonofluorphosphate beruht darauf, dass man ein entsprechendes C₈ bis C₁₈-Amin mit Monofluorphosphorsäure in einem nicht wässrigen Medium bei niedrigen Temperaturen von z. B. 0 °C umsetzt, wobei die folgende Umsetzung erfolgt:



Insbesondere werden die Bis-Aminmonofluorphosphate durch langsame Zugabe von Monofluorphosphorsäure zu einer verdünnten Lösung des langkettigenamins in einem organischen Lösungsmittel unter kräftigem Rühren nach

etwa 20 Minuten bis 2 Stunden unter gleichzeitigem Kühlen erhalten, da die Reaktion stark exotherm ist. Es kann jedes Lösungsmittel verwendet werden, in dem das Amin löslich ist, wie beispielsweise Ethanol, Toluol, Methanol, Propanol, Butanol u. dgl. Das Rühren soll hinreichend lange erfolgen, um eine optimale Umsetzung des langkettigen Amins zu ermöglichen. Das Molarverhältnis der Reaktanten kann von 1,4 bis 1 Anteil RNH₂ zu 1 Anteil H₂PO₃F erfolgen, um eine optimale Umsetzung des Amins mit der Säure zu ermöglichen. Vorzugsweise soll die Säure im Überschuss eingesetzt werden. Das erhaltene unlösliche feste oder wachsartige Reaktionsprodukt wird gewöhnlich von einer Aufschlämmung des organischen Lösungsmittels durch Filtrieren oder auf andere geeignete Weise abgetrennt. Anschließend kann dieses Produkt mit dem Lösungsmittel gewaschen und unter Vakuum oder Luft 12 bis 48 Stunden getrocknet werden, um das Lösungsmittel im wesentlichen zu entfernen. Die Trocknung kann bei Zimmertemperatur erfolgen und soll nicht bei Temperaturen über 45 °C durchgeführt werden, vorzugsweise in einem Bereich von 27 bis 45 °C.

Beispiel 1

Zur Herstellung von Bis-Oleylaminmonofluorophosphat wurden 14 g (0,14 Mol) Monofluorphosphorsäure langsam zu 58,66 g (0,72 Mol) Oleylamin in 300 ml Toluol gegeben, das in einem Eisbad bei einer Temperatur von 0 °C belassen wurde, wobei 20 Minuten bis 48 Stunden gerührt wurde. Aus der Lösung trennte sich ein festes Reaktionsprodukt ab, das filtriert und auf dem Filter mit gleichen Mengen des Toluollösungsmittels gewaschen wurde. Das Testreaktionsprodukt wurde vom Filter abgenommen und unter Vakuum 12 bis 48 Stunden bei 27 bis 45 °C zur Entfernung des Lösungsmittels getrocknet. IR-Untersuchungen des Oleylaminmonofluorophosphats zeigten Peaks bei 720 cm⁻¹ und 790 cm⁻¹ entsprechend der Absorption des PO₃F⁻ sowie Peaks von 1300 bis 1700 cm⁻¹ und 2300 bis 3000 cm⁻¹ entsprechend der RNH₃⁺-Absorption sowie einen P-O-Peak bei 1110 cm⁻¹, der zwischen dem Bereich des Hydroxyapatits (1070 cm⁻¹) und dem Na₂PO₃F (1175 cm⁻¹) lag.

Beispiel 2

Es wurde analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch jetzt Dodecylamin anstelle des Oleylamins verwendet wurde. Das erhaltene Dodecylaminmonofluorophosphat zeigte ähnliche IR-Spektren wie das Bis-Oleylaminmonofluorophosphat.

Beispiel 3

Es wurde nach dem Verfahren gemäss Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch jetzt Tetradecylamin anstelle des Oleylamins und Ethanol anstelle des Toluols verwendet wurden. Das erhaltene Bis-Tetradecylaminmonofluorophosphat zeigte ähnliche IR-Spektren wie das Bis-Oleylaminmonofluorophosphat, das typisch für die langkettigen Bis-Aminmonofluorophosphate ist.

Beispiel 4

Es wurde Beispiel 3 wiederholt, wobei jedoch jetzt Hexadecylamin anstelle des Tetradecylamins verwendet wurde. Das erhaltene Bis-Hexadecylaminmonofluorophosphat zeigte ähnliche IR-Spektren, wie sie für das langkettige Bis-Aminmonofluorophosphat typisch sind.

Die Verfahren gemäss Beispiel 1 können durch Verwendung anderer geeigneter nicht wässriger Lösungsmittel abgewandelt werden, wie beispielsweise durch Einsatz von Butanol, Ethoxyethanol, Propanol, Methanol und anderen organischen Lösungsmitteln, in denen langkettige Amine löslich sind. Das Verhältnis von Amin zur Monofluorphosphorsäure kann in einem Bereich von 1,4 bis 3 Mol

Amin je Mol der Säure schwanken. Man kann ferner andere langkettige Bis-Aminmonofluorophosphate herstellen, indem man andere langkettige Amine, wie Decylamin, Nonylamin, Octylamin, Undecylamin, Tridecylamin und Pentadecylamin einsetzt.

Die aktiven neuen Verbindungen werden in Zahnpflegemitteln, wie beispielsweise in Zahnpasta oder in Zahnpulver, in Konzentrationen eingesetzt, die Karies verhindern, d. h. es wird in der Regel eine so grosse Menge Aminmonofluorophosphat vorgesehen, dass 100 bis 5000 ppm F⁻ bei Hydrolyse und vorzugsweise 500 bis 2000 ppm abgegeben werden. Der bevorzugte pH-Wert für eine optimale langsame Freigabe des Fluorids liegt bei 5 bis 7, wengleich bei etwas niedrigeren pH-Werten von 4 oder höheren pH-Werten von 8,5 die Fluoridabgabe immer noch langsamer als bei üblichen anderen Fluorid abgebenden Verbindungen, wie Aminhydrofluorid, ist.

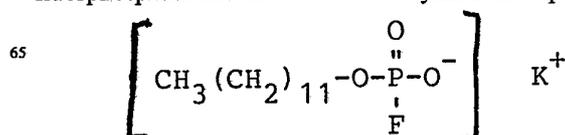
Es wurde festgestellt, dass die aktiven langkettigen Bis-Aminmonofluorophosphate sowohl eine langsame Fluoridabgabe als auch eine Substantivität gegenüber strukturellen Polysacchariden und dem Zahnschmelz zeigen, was für Antikariesmittel besonders geeignet ist.

Die Abgabe der Fluoridionen F⁻ aus den langkettigen Bis-Aminmonofluorophosphaten wurde in vitro mit einer Fluidionenelektrode bestimmt im Zusammenhang mit einer einzigen Bezugselektrode, wobei die Aufzeichnung auf einen Millivoltmeter gegen eine Standardlösung von einer 0,1 molaren und ein 100 ppm NaF enthaltenden Lösung bestimmt wurde. Alle Messungen wurden bei einem pH-Wert von 5,2 in einer 50%igen Gesamtionen-Pufferlösung bei Zimmertemperatur von 28 ± 2 °C durchgeführt unter Verwendung einer 20 ml-Lösung mit einem Gehalt von 10 ml destilliertem entsalztem Wasser und 10 ml eines Puffers. 50 mg der zu untersuchenden Verbindungen wurden in diese Lösung eingebracht und in die F-Ionenabgabe aufgezeichnet. Produkte, die sie aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften, nämlich ihrer wachsartigen oder viskosen Eigenschaften, leicht übertragen liessen, wurden auf kleinen Glassinpapierstücken eingesetzt.

Da die Bis-Aminmonofluorophosphate eine geringe Wasserlöslichkeit haben und Aminhydrofluoride in Wasser langsam löslich sind, wurden die Testverbindungen in 0,25%iger Aufschlämmung eingesetzt. Festes Natriummonofluorophosphat wurde als Fluorid abgebende Verbindung zur Kontrolle eingesetzt und deren Hydrolyse aufgezeichnet. Obwohl die Teilchengrösse der Festanteile eine geringe Einwirkung auf die Anfangsrate der F⁻-Freigabe zeigten, beeinflussten sie die Gesamtfreigaberate nur gering.

Die zu Vergleichszwecken verwendeten Aminhydrofluoride wurden in nicht wässrigen Lösungsmitteln durch Umsetzung konzentrierter Flusssäure (48%) mit den entsprechenden Aminen hergestellt, und zwar das Oleylamin · HF, das Hexadecylamin · HF usw.

Die relative Freigaberate von F⁻ für Kaliumdodecylmonofluorophosphat, Ethanolaminmonofluorophosphat, Pikolinsäuremonofluorophosphat und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiolmonofluorophosphat zeigten, dass die Art und Weise der F⁻-Freigabe völlig verschiedenen von der des Bis-Aminmonofluorophosphats gemäss Erfindung ist. Die aktiven neuen Verbindungen geben das Fluoridion mit einer Geschwindigkeit ab, die für Monofluorophosphat typisch ist, nämlich äusserst langsam, während die anderen Aminmonofluorophosphate und das Kaliumdodecylmonofluorophosphat



das F^- im wesentlichen sehr schnell, etwa wie Aminhydrofluoride, abgeben. Diese fast spontane Freigabe entspricht der von kleinen Proben von NH_4F . Ferner wurde festgestellt, dass die genannten langkettigen Bis-Aminmonofluorphosphate nur einen kleinen Anteil des zur Verfügung stehenden Fluorids in einer Zeit von etwa 30 Minuten abgeben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Die Substantivität der beschriebenen Bis-Aminmonofluorphosphate gegenüber einem Polysaccharidsubstrat wurde bestimmt, indem man Bromphenolblaufarbstoff als Erkennungslösung auf einem Baumwolltuch verwendete, das dem weichen Gewebe und dem Zahnbelag im Mund entspricht, 2,5 cm² Baumwolltuch wurde in einer 20 ml Aufschlämmung 60 Sekunden umgewälzt, die 1% der zu untersuchenden Verbindungen enthielt. Die Tuchproben wurden 30 Sekunden unter fließendem Leitungswasser abgespült

und dann in 20 ml einer 0,05%igen Bromphenolblaulösung umgewälzt und weitere 30 Sekunden unter fließendem Wasser abgespült. Die getrockneten Tuchproben wurden auf ihre Farbintensität untersucht und zeigten damit das Ausmass der Substantivität an, wobei stark gefärbte Probetücher einer hohen Substantivität entsprachen.

Die folgende Tabelle 1 zeigt, dass die aktiven langkettigen Bis-Aminmonofluorphosphate eine erheblich niedrigere Freigaberate des Fluoridions und ein erheblich grösseres Mass an Substantivität zeigten als andere Aminmonofluorphosphate, als Kaliumdodecylmonofluorphosphat oder Aminhydrofluoride, wodurch auf die überlegene Antikarieswirkung geschlossen werden kann.

In der folgenden Tabelle bedeutet HF Fluorwasserstoff, während PO_3F^- Monofluorphosphat und AMPD 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol bedeutet.

Tabelle 1

Verbindung	F-Freigabe in vitro	Bromphenolblaureaktion	Substantivität mit Bromphenolblautuch	Zustand
$NaPO_3F$	langsam	—	unbestimmt	fest
Bis-Oleylamin- PO_3F	langsam	+	stark	wachsartig
Picolinsäure- PO_3F	sehr schnell	Farbveränderung	Farbveränderung	fest
Ethanolamin- PO_3F	sehr schnell	—	unbestimmt	viskose
AMPD- PO_3F	schnell	—	unbestimmt	Flüssigkeit
K^+ -Dodecyl- PO_3F	schnell	Farbveränderung	Farbveränderung	wachsartig
Bis-Dodecylamin- PO_3F	sehr schnell	—	unbestimmt	fest
Bis-Tetradecylamin- PO_3F	langsam	+	sehr hoch	fest
Bis-Hexadecylamin- PO_3F	langsam	+	mässig	fest
Bis-Octadecylamin- PO_3F	langsam	+	mässig	fest
Bis-Nonadecylamin- PO_3F	langsam	+	wenig	fest
Hexadecylamin-HF	sehr schnell	+	sehr langsam	fest
Oleylamin-HF	sehr schnell	+	sehr langsam	fest

Kurzkettige Amin- PO_3F -Verbindungen reagieren nicht mit Bromphenolblau und zeigen damit ein unbestimmtes Ergebnis bezüglich der Substantivität. Die Acidität von Picolinsäure- PO_3F und K^+ (Dodecyl- PO_3F) bewirkte eine Farbänderung von Blau nach Gelb beim Bromphenolblau.

Die Substantivität der vorliegenden Bis-Amin- PO_3F -Verbindungen auf Menschenzähne wurde analog dem Baumwolltuchtest mit Bromphenolblau bestimmt. Anstelle von Tuch wurden vorher gereinigte Zähne mit menschlichem Speichel in Verbindung gebracht und dann mit einer 1%igen Aufschlämmung des zu untersuchenden Materials dadurch behandelt, dass man Zähne in dieser Aufschlämmung 30 Sekunden kräftig schüttelte und anschliessend 30 Sekunden mit Leitungswasser spülte. Die behandelten Zähne wurden dann in 10 ml einer 0,05%igen Bromphenolblaulösung suspendiert, umgewälzt und anschliessend 30 Sekunden mit Leitungswasser abgespült. Das Ausmass der Adsorption entspricht den Versuchen mit den Baumwollappen, wobei das Bis-Oleylamin- PO_3F und das Bis-Dodecylamin- PO_3F bei Zähnen die grösste Substantivität zeigten. Die Aufnahme der untersuchten Produkte ist sehr viel grösser bei oberflächlichen Rissen oder Spalten der Zähne als bei glatten Oberflächen, was durch ähnliche Versuche nachgewiesen wurde, die mit Zähnen durchgeführt wurden, die mit einer 0,05 molaren $HClO_4$ 15 Sekunden behandelt wurden. Die angeätzten Zähne zeigten eine verstärkte Adsorption der Bis-Amin- PO_3F -Verbindungen.

Weitere IR-spektroskopische Untersuchungen bei der Gesamtreflexion zur Feststellung der Wirkung der auf IR

ansprechenden chemischen Verbindungen, die mit der Zahnoberfläche reagieren, zeigen deutlich, dass, wenn einmal das Bis-Aminmonofluorphosphat vom Zahnschmelz oder auf der Zahnoberfläche als dünner Film adsorbiert ist, es nicht leicht ist, diese Schicht durch Spülen mit Wasser zu entfernen.

Das PO_3F^- -Anion, nämlich die Fluorid abgebende Komponente des Bis-Amin- PO_3F , ist ebenfalls substantiv gegenüber den Mundschleimhäuten und der Zahnoberfläche, und zwar etwa in gleicher Masse wie das RNH_3^+ -Kation. Durch die Bromphenolblau-Indikator-Reaktion wird die Substantivität des RNH_3^+ -Kations bestimmt.

IR-Spektren von 0,0025 cm dicken Schichten dieser Verbindungen auf dünnen Polyäthylenfolien zeigten vor und nach dem Spülen, dass die Absorption Banden der RNH_3^+ und PO_3F^- -Anteile nur gering beim Spülen abnehmen, während das Verhältnis der Banden I (1625 cm^{-1} für RNH_3^+) / I (1100 cm^{-1} für PO_3F^-) sich beim Spülen nicht wesentlich ändert. Daraus kann geschlossen werden, dass sowohl das RNH_3^+ -Kation als auch das PO_3F^- -Anion in gleichem Masse gegenüber den Substraten im oralen Bereich substantiv sind, so dass ein mässiges Spülen mit Wasser allein nicht die wesentlichen Mengen an Bis-Aminmonofluorphosphat entfernt.

Wenn die aktiven Verbindungen als Substantiv aufziehende und Fluorid langsam abgebende Karies verhindernde Mittel verwendet werden, können sie direkt auf die zu schützende Oberfläche aufgebracht werden oder in einem pharmazeutischen Träger dispergiert sein. Gewöhnlich wird

eine wirksame Menge, die etwa 100 bis 5000 ppm Gesamt-F abgibt, was etwa 0,025 bis 10 Gew.-% der Verbindung entspricht, in einem inerten Träger und einem Dispersionsmittel oder einem oberflächenaktiven Stoff eingebaut. Alternativ kann die wirksame Menge dieser Verbindung in einen festen Träger, der inert sein kann, eingebaut werden, wie Talkum, Ton, Diatomeenerde, Mehl u. dgl.

Wenn die genannten Verbindungen als Antikariesmittel in anderen Mischungen verwendet werden, so werden sie insbesondere in solchen Mengen in Zahnpflegemitteln eingebaut, dass sie 100 bis 5000 ppm Gesamt-F, vorzugsweise etwa 500 bis 2000 ppm Gesamt-F und meist 1000 ppm Gesamt-F, vorhanden sind. Beispielsweise kann Bis-Oleylaminomonofluorphosphat vorzugsweise in Mengen von 3,34 Gew.-% eingesetzt werden, wobei 1000 ppm Gesamt-F erhalten werden. Die Zahnpflegemittel sind meist Zahnpasten, Zahntabletten oder Zahnpulver, die als Träger etwa 20 bis 95 Gew.-% eines wasserunlöslichen Poliermaterials, vorzugsweise wasserunlöslichen Phosphats, wie unlösliches Natriummetaphosphat, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Trimagnesiumphosphat u. dgl., enthalten. Die Zahnpasten können ferner Wasser, Feuchthaltemittel wie Glycerin, Sorbitol, Propylenglykol 400 sowie Tenside, Gelliermittel wie Irish moss oder Natriumcarboxymethylcellulose, antibakterielle Zusätze, färbende Stoffe oder weisende Stoffe, Konservierungsmittel, Silikone, Chlorophyllverbindungen, weitere Ammoniak enthaltende Stoffe, Aromastoffe und Süßungsmittel enthalten.

Die Zahnpflegemittel können ferner Tenside enthalten, um die prophylaktische Wirkung zu verstärken oder eine gründliche oder vollständige Dispersion der erfindungsgemässen Mittel im Mundbereich zu bewirken und die Mischungen kosmetisch annehmbar zu machen. Als Tenside können anionische, nichtionische, ampholytische oder kationische Tenside eingesetzt werden, die vorzugsweise reinigende und schäumende Wirkung haben. Anionische Tenside, wie sie allgemein in Zahnpasten verwendet werden, sind mit den aktiven Verbindungen äusserst verträglich und ergeben eine stabile homogene Mischung mit erhöhter Antikarieswirkung. Geeignete anionische Tenside sind wasserlösliche Salze höherer Fettsäuremonoglyceridmonosulfate, wie Natriumsalze von monosulfatiertem Monoglycerid oder hydrierten Kokosnussölfettsäuren, höhere Alkylsulfate, wie Natriumlaurylsulfat, Alkylarylsulfonat, wie Natriumdodecylbenzolsulfonat, höhere Alkylsulfoacetate, höhere Fettsäureester von 1,2-Hydroxy-propansulfonaten und im wesentlichen gesättigte höhere aliphatische Acylamide von niederen aliphatischen Aminocarbonsäureverbindungen mit beispielsweise 12 bis 16 Kohlenstoffatomen im Fettsäurealkyl- oder -acylrest. Beispiele der zuletzt erwähnten Amine sind N-Lauroylsarcosin sowie die Natrium-, Kalium- und Ethanolaminsalze von N-Lauroyl-, N-Myristoyl- oder N-Palmitoylsarcosinaten, die im wesentlichen frei von Seifen oder ähnlichen höheren Fettsäuren sein sollen.

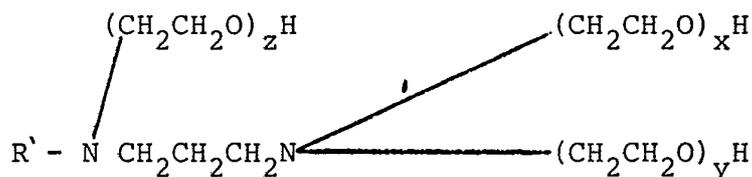
Nichtionische Tenside sind beispielsweise wasserlösliche Produkte, die sich von Kondensationsprodukten von Alkyloxiden oder äquivalenten Reaktionsprodukten mit hy-

drophoben Verbindungen mit einem reaktiven Wasserstoffatom ableiten. Die hydrophoben organischen Verbindungen können aliphatische, aromatische oder heterocyclische Verbindungen sein, wenngleich die ersten beiden bevorzugt werden. Bevorzugte hydrophobe Verbindungen sind höhere aliphatische Alkohole und Alkylphenole, wenngleich auch Carbonsäuren, Carboxamide, Mercaptane, Sulfonamide u. dgl. verwendet werden können. Die Ethylenoxidkondensationsprodukte mit höheren Alkylphenolen sind bevorzugte nichtionische Verbindungen. Gewöhnlich soll der hydrophobe Rest mindestens etwa 6 Kohlenstoffatome und vorzugsweise mindestens 8 Kohlenstoffatome enthalten und kann bis zu 50 Kohlenstoffatome oder mehr aufweisen. Die Alkylenoxidmenge schwankt erheblich je nach Art der hydrophoben Komponente, jedoch werden im allgemeinen mindestens etwa 5 Mol Alkylenoxid je Mol der hydrophoben Komponente verwendet. Die obere Grenze von Alkylenoxid schwankt ebenfalls, ist jedoch nicht so kritisch. Es können bis zu 200 Mol Alkylenoxid oder mehr je Mol hydrophober Komponente verwendet werden. Wenngleich Ethylenoxid das bevorzugte Oxyalkylierungsmittel ist, können auch andere niedrigere Alkylenoxide wie Propylenoxid, Butylenoxid und dergleichen vollständig oder teilweise anstelle des Ethylenoxids verwendet werden. Andere geeignete nichtionische Tenside sind Polyoxyalkylenester organischer Säuren, insbesondere höherer Fettsäuren, Harzsäuren, Tallölsäuren, Säuren von Erdöl oxydationsprodukten u. dgl. Diese Ester enthalten gewöhnlich etwa 10 bis 22 Kohlenstoffatome im Säurerest und 12 bis 30 Mol Ethylenoxid bzw. dessen Äquivalent.

Weitere bevorzugte nichtionische Tenside sind Alkylenoxidkondensationsprodukte mit höheren Fettsäureamiden. Die Fettsäuregruppe enthält im allgemeinen 8 bis 22 Kohlenstoffatome und wird mit etwa 10 bis 50 Molen Ethylenoxid kondensiert. Ferner können die entsprechenden Carboxamide und Sulfonamide verwendet werden.

Weitere nichtionische Tenside sind oxyalkylierte, höhere, aliphatische Alkohole. Die Fettalkohole können mindestens 6 und vorzugsweise mindestens 8 Kohlenstoffatome enthalten. Besonders bevorzugte Alkohole sind Lauryl-, Myristyl-, Cetyl-, Stearyl- und Oleylalkohole, wobei diese Alkohole mit mindestens 6 Molen Ethylenoxid und vorzugsweise etwa 10 bis 30 Molen Ethylenoxid kondensiert sind. Ein typisches, nichtionisches Tensid ist ein Oleylalkohol, der mit 15 Molen Ethylenoxid kondensiert ist. Entsprechende Alkylmercaptane, die mit Ethylenoxid kondensiert sind, sind ebenfalls für die erfindungsgemässen Mischungen geeignet.

Andere geeignete Tenside sind ampholytische Tenside, wie quaternisierte Imidazolderivate und kationische oberflächenaktive Germizide und antibakterielle Verbindungen wie Diisobutylphenoxyethyl dimethylbenzylammoniumchlorid, Benzyl dimethylstearyl ammoniumchlorid, tertiäre Amine mit einem Fettalkylrest mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen und zwei Polyoxyethylengruppen, die an den Stickstoff gebunden sind und die gewöhnlich insgesamt 2 bis 50 Ethenoxyreste je Molekül enthalten, sowie deren Salze mit Säuren und ferner Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel



in der R' ein Fettalkylrest mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet und x, y und z zusammen 3 oder grösser sind sowie deren Salze mit organischen Mineralsäuren. Vorzugsweise

soll die Gesamtmenge an oberflächenaktivem Stoff in 0,05 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf die Zahnpasta, betragen.

Die Mischungen werden bevorzugt mindestens einmal am Tag durch 30 bis 90 Sekunden dauerndes Bürsten der Zähne aufgebracht.

Beispiel 5

Es wurde eine Zahncreme der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile	Gew.-%
Bis-Oleylaminmonofluorphosphat	0,77
Natriumlaurylsulfat	1,00
Glycerin	22,00
Natriumpyrophosphat	0,25
Carboxymethylcellulose	0,85
Natriumsaccharin	0,20
Natriumbenzoat	0,50
Calciumcarbonat (gefällt)	5,00
Dicalciumphosphatdihydrat	46,85
Aromastoffe	0,80
Wasser	auf 100

Das Bis-Oleylaminmonofluorphosphat wurde mit der Zahnpasta vermischt, die durch gründliches Mischen der übrigen Bestandteile erhalten worden war. Die fertige Zahnpasta wurde in Zahnpastatuben abgepackt und bei Zimmertemperatur gelagert. Der pH-Wert der 20%igen Aufschläm-
5 mung betrug etwa 6,5. Diese Produkte zeigen eine lange Lagerzeit, d. h. sie sind bezüglich der F⁻-Freigabe durch Hydrolyse des aktiven Materials stabil.

Beispiel 6

Anstelle des Bis-Aminfluorphosphats aus Beispiel 5 wurden

- a) 0,78 Gew.-% Bis-Dodecylaminmonofluorphosphat
- b) 0,76 Gew.-% Bis-Tetradecylaminmonofluorphosphat
- 15 c) 1,00 Gew.-% Bis-Hexadecylaminmonofluorphosphat
- d) 0,50 Gew.-% Bis-Octadecylaminmonofluorphosphat
- e) 0,77 Gew.-% Bis-Decylaminmonofluorphosphat verwendet.

Es wurde in jedem Fall eine homogene, stabile Zahn-
20 sta erhalten, die sowohl auf den glatten Zahnflächen als auch in Zahnrisen oder Zahnspalten eine Karies verhinderte.