



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 7/22
C 07 C 129/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

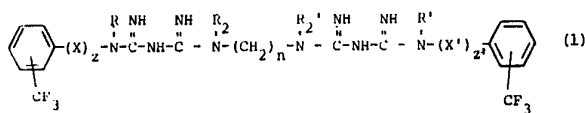
⑪

621 938

⑳ Gesuchsnummer:	9746/76	㉚ Inhaber:	The Procter & Gamble Company, Cincinnati/OH (US)
㉑ Anmeldungsdatum:	30.07.1976		
㉓ Priorität(en):	01.08.1975 US 601244 24.03.1976 US 669930	㉛ Erfinder:	Prem Sagar Juneja, Cincinnati/OH (US)
㉔ Patent erteilt:	13.03.1981		
㉞ Patentschrift veröffentlicht:	13.03.1981	㉜ Vertreter:	Ritscher & Seifert, Zürich

㉞ Mund- und/oder Zahnpflegemittel.

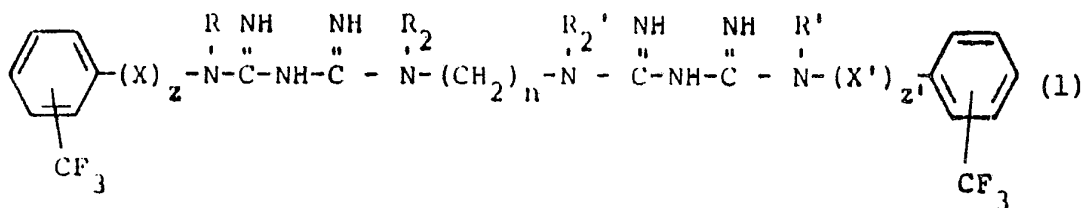
㉞ Ein Mund- und/oder Zahnpflegemittel, z.B. in Form eines Zahnputz- oder Mundspülmittels oder eines Kaugummi enthält einen Träger zur Verwendung in der Mundhöhle und einen Antiplaque-Wirkstoff der Formel (1)



in welcher n eine Zahl von 1 bis einschliesslich 4 bedeutet, X und X' je einen Alkylrest darstellen, der 1-3 C-Atome enthält, z und z' Null oder Eins sind, R und R' jeweils Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1-12 C-Atomen oder Arylreste mit 7-12 C-Atomen bedeuten und R₂ und R₂' jeweils Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1-2 C-Atomen sind, oder ein pharmakologisch zulässiges Salz einer Verbindung der Formel (1).

PATENTANSPRÜCHE

1. Mund- und/oder Zahnpflegemittel, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Träger zur Verwendung in der Mundhöhle und einen Antiplaque-Wirkstoff der Formel (1)



in welcher n eine Zahl von 1 bis einschliesslich 4 bedeutet, X und X' je einen Alkylenrest darstellen, der 1–3 C-Atome enthält, z und z' Null oder Eins sind, R und R' jeweils Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1–12 C-Atomen oder Aralkylreste mit 7–12 C-Atomen bedeuten und R₂ und R₂' jeweils Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1–2 C-Atomen sind, oder ein pharmakologisch zulässiges Salz einer Verbindung der Formel (1) enthält.

2. Mittel nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass n gleich 2 ist, z und z' jeweils Null sind und R, R', R₂ und R₂' jeweils Wasserstoffatome darstellen.

3. Mittel nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Trifluormethylgruppe in Formel (1) in meta-Stellung stehen.

4. Mittel nach einem der Patentansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass es den Antiplaque-Wirkstoff in Form eines wasserlöslichen, pharmakologisch zulässigen Salzes einer Verbindung der Formel (1) enthält.

5. Mittel nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es den Antiplaque-Wirkstoff in Form des Dihydrochlorid-, Diacetat- oder Digluconatsalzes einer Verbindung der Formel (1) enthält.

6. Mittel nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es den Antiplaque-Wirkstoff der Formel (1) oder dessen Salz in Anteilen von 0,01 bis 2,5%, insbesondere 0,05 bis 1,2% enthält, bezogen auf das Gewicht des Mittels.

7. Mittel nach Patentanspruch 1 in Form eines Zahnputzmittels, dadurch gekennzeichnet, dass es den Antiplaque-Wirkstoff der Formel (1) oder dessen Salz in Gewichtsanteilen von 0,1 bis 2,0% und als eine weitere Komponente 0,5 bis 95% Schleif- oder Scheuermittel enthält.

8. Mittel nach Patentanspruch 1 in Form eines Mundspülmittels, dadurch gekennzeichnet, dass es den Antiplaque-Wirkstoff der Formel (1) oder dessen Salz in Gewichtsanteilen von 0,5 bis 1,5% und ausserdem als zusätzliche Komponenten

(A) 5–40% Ethylalkohol,

(B) 0–20% Feuchthaltemittel,

(C) 0–2% Schaumbildner,

(D) 0–0,5% Süssmittel,

(E) 0,05–0,3% Geschmacksstoff und

(D) Wasser als restlichen Anteil

enthält.

9. Mittel nach einem der Patentansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich, bezogen auf das Gewicht des Mittels, 0,01 bis 1,25% Chelatbildner im Überschuss über die mit der Bis-biguanidverbindung reagierenden Menge an Chelatbildner enthält, wobei der Chelatbildner Nitritotriessigsäure, Ethylendiamindiessigsäure, Kojisäure, Maltol, Ethylmaltol, Calciumdihydrogenethylendiamintetraacetat, eine di-N-substituierte Ethylendiamindiessigsäure, deren Substituenten Ethyl- oder 2-Hydroxyethylgruppen sind, oder ein pharmakologisch zulässiges, wasserlösliches Salz eines solchen Chelatbildners ist.

Die Erfindung betrifft Mund- und/oder Zahnpflegemittel, d.h. oral anzuwendende Mittel, die bei ihrer normalen Verwendung während einer gewissen Zeit und in solcher Weise in der Mundhöhle verbleiben, dass sie praktisch alle Zahnoberflächen berühren, aber nicht absichtlich eingenommen werden. Solche Mittel sind beispielsweise Zahnputzmittel, Mundspülmittel, Prophylaxepasten und Lösungen zur örtlichen Anwendung (topische Lösungen).

Es ist bekannt, dass sich die antibakteriellen Bis-biguanide, wie Chlorhexidin, 1,6-Bis(N⁵-p-chlorphenyl-N¹-biguanido)-hexan, als Antiplaque-Wirkstoffe eignen, aber eine ausgeprägte Verfleckung der Zähne verursachen können. In der BE-PS 801 703 ist die Verwendung unlöslicher Salze von Bis-biguaniden in Mund- und/oder Zahnpflegemitteln zur Verminderung des Problems der Zahnverfleckung vorgeschlagen. In der BE-PS 811 878 ist die Verwendung von Metallionen-Chelatbildnern, wie Aminosäuren, Aminopolycarboxylaten und Hydroxypyronen zusammen mit den Bis-biguaniden zur Verminderung der Zahnverfleckung beschrieben. Ferner sind bestimmte Bis-biguanide vorgeschlagen worden, deren Alkylen-Brückengruppe 1 bis 4 C-Atome anstelle von 6 C-Atomen enthalten, und die eine erheblich geringere Fleckenbildungstendenz als Chlorhexidin haben.

Es wurde gefunden, dass bestimmte neue Bis-biguanidverbindungen, deren Alkylen-Brückengruppe 1 bis 4 C-Atome

enthält und deren endständige Stickstoffatome Trifluormethylphenylgruppen tragen, eine hervorragende Antiplaque-Wirkung und eine sehr geringe Tendenz zur Verfleckung der Zähne haben.

Gegenstand der Erfindung ist ein Mund- und/oder Zahnpflegemittel mit den in Patentanspruch 1 genannten Merkmalen.

Bevorzugt ist die Verbindung der Formel (1), in welcher z und z' jeweils Null sind, n zwei ist und R, R', R₂ und R₂' Wasserstoffatome bedeuten. Vorzugsweise steht die Trifluormethylgruppe in meta-Stellung, doch sind hier auch die entsprechenden ortho- und para-Isomeren geeignet.

Die pharmakologisch zulässigen bzw. pharmazeutisch annehmbaren Salze der obigen Verbindungen sind besonders zweckmässig. Die wasserlöslichen Salze, insbesondere die Dihydrochlorid-, Digluconat- und Diacetatsalze, sind besonders vorteilhaft, weil sie die Bildung von Mitteln bzw. Zubereitungen als klare Lösungen ermöglichen. Im Gegensatz zu Chlorhexidin, dessen Dihydrochlorid in Wasser unlöslich ist, sind die Hydrochloride von erfindungsgemässen Verbindungen wasserlöslich. Das Hydrochloridsalz entsteht bei der typischen Herstellung von Chlorhexidin und von erfindungsgemässen Verbindungen zwangsläufig. Im vorliegenden Zusammenhang gelten Salze dann als wasserlöslich, wenn sie bei 25°C in Wasser eine Löslichkeit von mehr als etwa 0,04 Gew.% zeigen.

Beispiele für Bis-biguanide der Formel (1) sind die folgenden:

Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)-methan,
 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,4-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)-butan,
 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylbenzyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,2-Bis(N⁵-p-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,2-Bis(N⁵-o-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-hexyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-2-phenäthyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-äthyl-N¹-biguanido)-äthan,
 1,4-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-äthyl-N¹-methyl-N¹-biguanido)-butan,
 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-methyl-N¹-äthyl-N¹-biguanido)-äthan,

sowie die wasserlöslichen Salze dieser Verbindungen, z. B. die Digluconat-, Dihydrochlorid- und Diacetatsalze. 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)äthan sowie die Dihydrochlorid-, Diacetat- oder Digluconatsalze hiervon werden am meisten bevorzugt.

Die Verbindungen (1) können dadurch hergestellt werden, dass man das Äthylen- oder Methylendiamindihydrochlorid (oder ein in entsprechender Weise N,N'-substituiertes Äthylen- oder Methylendiaminhydrochlorid) mit Natriumdiacyanamid, und beispielsweise ein Bis(N³-cyan-N¹-guanido)-äthan zu bilden, das dann mit dem Hydrochlorid des gewünschten m-Trifluormethylphenylamin zur gewünschten Bis-biguanid-Verbindung in Form ihres Hydrochloridsalzes umgesetzt wird. Diese allgemeine Herstellungsmethode für Bis-biguanide ist als solche bekannt, siehe z. B. Warner et al, J. Pharm. Sci. 62 No. 7, 1189-91 (1973) und Rose et al, J. Chem. Soc. 4422 (1956).

Die neuen Bis-biguanid-Antiplaque-Wirkstoffe werden als Komponente von Mund- und/oder Zahnpflegemitteln («Oral-Zubereitungen») verwendet, die im allgemeinen bezogen auf das Gewicht, 0,01 bis 2,5% (vorzugsweise 0,05 bis 1,2% und insbesondere 0,1 bis 0,8%) Bis-biguanid-Antiplaque-Wirkstoff und als restlichen Hauptanteil einen zur Verwendung in der Mundhöhle geeigneten Träger enthalten. Alle im folgenden angegebenen Prozentwerte sind, wenn nicht anders angegeben, auf das Gewicht bezogen. Je nach der Zusammensetzung bzw. der Art des Mittels können auch geringere oder grössere Anteile verwendet werden. Im allgemeinen ist es lediglich erforderlich, dass eine wirksame Menge Bis-biguanid-Verbindung im Mund vorhanden ist, welche für die Antiplaque- und/oder Antikaries-Wirksamkeit ausreicht. Allgemein werden Mengen von 0,001 g oder mehr an Bis-biguanid pro Anwendung als für die Plaquebekämpfung wirksame Mengen angesehen.

Der pH-Wert erfindungsgemässer Mittel wird vorzugsweise im Bereich von etwa 4,5 bis etwa 9,5 gehalten. Bei Werten unter etwa 4,5 kann der Zahnschmelz geschädigt werden. Werte von über 9,5 erzeugen eine kosmetisch unerwünschte Alkalinität und können zu Reizungen der Weichgewebe des Mundes führen.

Wie oben erwähnt, enthalten die erfindungsgemässen Mittel die oben beschriebenen Bis-biguanid-Antiplaque-Wirkstoffe und einen zur Verwendung in der Mundhöhle geeigneten Träger. Der Träger kann Wasser oder ein organisches Lösungsmittel, wie Alkohol, sein. Vorzugsweise ist die Trägerkomponente des Mund- und/oder Zahnpflegemittels eine übliche Zahnpaste, Mundspülzubereitung, Kaugummimasse oder dergleichen.

Zahnpflege- bzw. Zahnputzmittel enthalten ein schleifend bzw. scheuernd wirkendes Poliermittel und normalerweise

auch Schaumbildner, Geschmackstoff und Süßmittel. Zahnpasten enthalten ausserdem meist Feuchthaltemittel, Bindemittel und Wasser. Erfindungsgemässe Zahnpflege- bzw. Zahnputzmittel können zusätzlich zum Bis-biguanid-Antiplaque-Wirkstoff etwa 0,5 bis etwa 95% Schleif- bzw. Scheuermittel enthalten.

Für solche Zahnputzmittel können alle schleifend bzw. scheuernd wirkenden Poliermittel verwendet werden, die das Dentin nicht übermässig abschleifen. Hierzu gehören beispielsweise Calciumcarbonat, Dicalciumorthophosphat-dihydrat, Calciumpyrophosphat, Calciumpolymetaphosphat und unlösliches Natriumpolymetaphosphat. Vorzugsweise werden Schleif- bzw. Scheuermittel verwendet, die mit dem Bis-biguanid hochgradig kompatibel sind. Hierzu gehören beispielsweise Kondensationsprodukte aus Harnstoff und Formaldehyd, wie sie in der US-PS 3 070 510 beschrieben sind, Silica-Xerogele, wie sie in der US-PS 3 538 230 beschrieben sind, mit Fluorwasserstoffsäure behandelte amorphe Siliciumdioxide, wie sie in der US-PS 3 862 307 beschrieben sind, und mineralische Schleif- bzw. Scheuermittel, die mit kationischen Polymeren beschichtet sind, wie dies in der Literatur beschrieben ist. Die Teilchengrößen bzw. Teilchendurchmesser der Schleif- bzw. Scheuermittel liegen meist zwischen etwa 0,1 und etwa 20 Mikrometer.

Der Gesamtanteil an Schleif- bzw. Scheuermittel kann in den als Zahnputzmittel geeigneten erfindungsgemässen Zubereitungen z. B. 0,5 bis 95% des Gewichtes des Zahnputzmittels betragen. Bei Zahnpasten beträgt der Anteil an Schleif- bzw. Scheuermittel vorzugsweise z. B. 6 bis 60%, bei Zahnpulver z. B. 20 bis 95%.

Zahnpflege- bzw. Zahnputzmittel enthalten meist auch Tensid (auch als Schaumbildner bezeichnet).

Geeignete Tenside sollen verhältnismässig stabil sein, in einem breiten pH-Bereich schaumbildend wirken und nicht mit der Bis-biguanid-Verbindungen reagieren. Es können nichtseifenartige, nichtionische, kationische, zwitterionische und amphotere organische synthetische Tenside bzw. Detergenzien verwendet werden.

Für erfindungsgemässe Mund- und/oder Zahnpflegemittel geeignete nichtionische synthetische Detergenzien können allgemein als Verbindungen definiert werden, die durch Kondensation von Alkylenoxidgruppen (hydrophiles Verhalten) mit organischen hydrophoben Verbindungen, die eine aliphatische oder alkylaromatische Verbindung sein kann, erhältlich sind. Die Länge der mit einer gegebenen hydrophoben Gruppe kondensierten hydrophilen Gruppe, d. h. des Polyoxyalkylenrestes, kann ohne Schwierigkeiten so gewählt werden, dass eine wasserlösliche Verbindung mit dem gewünschten Eigenschaftsausgleich der hydrophilen und hydrophoben Anteile entsteht.

Beispielsweise ist eine bekannte Gruppe von nichtionischen synthetischen Detergenzien technisch unter der Handelsbezeichnung «Pluronic» erhältlich. Diese Verbindungen werden durch Kondensieren von Äthylenoxid mit einer hydrophoben Base hergestellt, die durch Kondensation von Propylenoxid mit Propylenglycol gebildet wird. Der hydrophobe und natürlich wasserunlösliche Teil des Moleküls hat ein Molekulargewicht von etwa 1500 bis etwa 1800. Die Zufügung von Polyoxyäthylengruppen zu diesem hydrophoben Teil wirkt in Richtung auf erhöhte Wasserlöslichkeit des Gesamtmoleküls und der flüssige Charakter der Produkte bleibt erhalten, bis der Polyoxyäthylenanteil etwa 50% des Gesamtgewichtes des Kondensates ausmacht.

Andere geeignete nichtionische synthetische Detergenzien sind unter anderen:

1. Polyäthylenoxidkondensate von Alkylphenolen, z. B. die Kondensate aus Alkylphenol, die eine Alkylgruppe mit etwa 6 bis 12 C-Atomen in gerader oder verzweigter Kette enthal-

ten, und Äthylenoxid in Anteilen von 10 bis 60 Mol Äthylenoxid pro Mol Alkylphenol. Der Alkylsubstituent solcher Verbindungen kann z. B. von polymerisiertem Propylen, Diisobutylene, Ocetan oder Nonan abgeleitet sein.

2. Produkte der Kondensation von Äthylenoxid mit den Produkten der Umsetzung von Propylenoxid und Äthylendiamin, d. h. Stoffen, die in ihrer Zusammensetzung je nach der gewünschten Eigenschaftsbilanz der hydrophoben und hydrophilen Anteile verändert werden können. Beispielsweise sind Verbindungen aus etwa 40 bis etwa 80 Gew. % Polyoxyäthylen geeignet, die ein Molekulargewicht von etwa 5000 bis etwa 11 000 aufweisen und durch Umsetzung der Äthylenoxidgruppen mit einer hydrophoben Base entstehen, die das Produkt der Umsetzung von Äthylendiamin mit überschüssigem Propylenoxid ist und ein Molekulargewicht in der Größenordnung von 2500 bis 3000 besitzt.

3. Das Kondensationsprodukt von aliphatischen Alkoholen, die 8 bis 18 C-Atome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, mit Äthylenoxid, z. B. einem Kokosnussalkohol/Äthylenoxid-Kondensat, das 10 bis 30 Mol Äthylenoxid pro Mol Kokosnussalkohol enthält, wobei die Kokosnussalkoholfraktion 10 bis 14 C-Atome enthält.

4. Langkettige tertiäre Aminoxide der Formel



in welcher R_3 einen Alkyl-, Alkenyl- oder Monohydroxyalkylrest von etwa 8 bis etwa 18 C-Atomen mit Null bis etwa zehn Äthylenoxidgruppen und Null bis 1 Glycerylgruppen und R_4 und R_5 jeweils 1 bis etwa 3 C-Atome und Null bis etwa 1 Hydroxygruppen enthalten, z. B. Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Hydroxyäthyl- oder Hydroxypropylreste. Der Pfeil in der Formel ist die übliche Darstellung einer semipolaren Bindung. Beispiele von zur Verwendung für die Erfindung geeigneten Aminoxiden sind unter anderen: Dimethyldodecylaminoxid, Oleyldi(2-hydroxyäthyl)-aminoxid, Dimethyloctylaminoxid, Dimethyldecylaminoxid, Dimethyltetradecylaminoxid, 3,6,9-Trioxaheptacyclidiäthylaminoxid, Di(2-hydroxyäthyl)-tetradecylaminoxid, 2-Dodecoxyäthylidimethylaminoxid, 3-Dodecoxy-2-hydroxypropyl-di(3-hydroxypropyl)-aminoxid, Dimethylhexadecylaminoxid.

5. Langkettige tertiäre Phosphinoxide der Formel

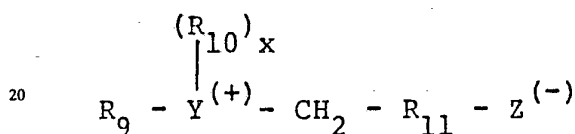


in welcher R_6 einen Alkyl-, Alkenyl- oder Monohydroxyalkylrest mit 8 bis 18 C-Atomen Kettenlänge, Null bis etwa 10 Äthylenoxidgruppen und Null bis 1 Glycerylgruppen und R_7 und R_8 jeweils Alkyl- oder Monohydroxyalkylgruppen sind, die 1 bis 3 C-Atome enthalten. Der Pfeil bedeutet wiederum eine semipolare Bindung. Beispiele geeigneter Phosphinoxide sind unter anderen: Dodecyldimethylphosphinoxid, Tetradecyldimethylphosphinoxid, Tetradecylmethyläthylphosphinoxid, 3,6,9-Trioxaocetacyldimethylphosphinoxid, Cetyltrimethylphosphinoxid, 3-Dodecoxy-2-hydroxypropyl-di(2-hydroxyäthyl)-phosphinoxid, Stearyldimethylphosphinoxid, Cetyläthylpropylphosphinoxid, Oleyldiäthylphosphinoxid, Dodecyldiäthylphosphinoxid, Tetradecyldiäthylphosphinoxid, Dodecyldipropylphosphinoxid, Dodecyl-di(hydroxymethyl)-phosphinoxid, Dodecyl-di(2-hydroxyäthyl)-phosphinoxid, Tetradecylmethyl-2-hydroxypropyl-phosphinoxid, Oleyldimethyl-phosphinoxid, 2-Hydroxydodecyldimethyl-phosphinoxid.

6. Langkettige Dialkylsulfoxide, die einen kurzketten Alkyl- oder Hydroxyalkylrest mit 1 bis etwa 3 C-Atomen (meist Methyl) und eine lange hydrophobe Kette enthalten, die ein Alkyl-, Alkenyl-, Hydroxyalkyl- oder Ketoalkylrest mit etwa 8 bis 20 C-Atomen, Null bis etwa 10 Äthylenoxidgruppen und Null bis 1 Glycerylgruppen sind. Beispiele solcher Verbindun-

gen sind unter anderen: Octadecylmethylsulfoxid, 2-Ketotridecylmethylsulfoxid, 3,6,9-Trioxooctadecyl-2-hydroxy-äthylsulfoxid, Dodecylmethylsulfoxid, Oleyl-3-hydroxypropylsulfoxid, Tetradecylmethylsulfoxid, 3-Methoxytridecylmethylsulfoxid, 3-Hydroxytridecylmethylsulfoxid, 3-Hydroxy-4-dodecoxybutylmethylsulfoxid.

Für erfindungsgemäße Mund- und/oder Zahnpflegemittel geeignete zwitterionische synthetische Detergenzien können allgemein als Derivate aliphatischer quaternärer Ammonium-, Phosphonium- und Sulfoniumverbindungen beschrieben werden, deren aliphatische Reste gerade oder verzweigte Ketten aufweisen, wobei eine der aliphatischen Gruppen etwa 8 bis 18 C-Atome und eine andere eine anionische, wasserlöslich machende Gruppe enthält, z. B. eine Carboxy-, Sulfonat-, Sulfat-, Phosphat- oder Phosphonatgruppe. Diese Verbindungen können der folgenden Formel entsprechen:



in welcher R_9 einen Alkyl-, Alkenyl- oder Hydroxyalkylrest mit etwa 8 bis 18 C-Atomen, Null bis etwa 10 Äthylenoxidgruppen und Null bis 1 Glycerylgruppen bedeutet, Y das Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ist, R_{10} eine Alkyl- oder Monohydroxyalkylgruppe mit 1 bis etwa 3 C-Atomen und x gleich Eins ist, wenn Y das Schwefelatom darstellt und gleich Zwei ist, wenn Y ein Stickstoff- oder Phosphoratom bedeutet, R_{11} eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis etwa 4 C-Atomen und Z eine Carboxylat-, Sulfonat-, Sulfat-, Phosphonat- oder Phosphatgruppe bedeutet. Spezielle Beispiele sind unter anderen die folgenden:

4-[N,N-Di(2-hydroxyäthyl)-N-octadecylammonium]-butan-1-carboxylat, 5-[S-3-Hydroxypropyl-S-hexadecylsulfonium]-3-hydroxypentan-1-sulfat, 3-[P,P-Diäthyl-P-3,6,9-trioxatetradecoxyphosphon]-2-hydroxypropan-1-phosphat, 3-[N,N-Dipropyl-N-3-dodecoxy-2-hydroxypropylammonium]-propan-1-phosphonat, 3-(N,N-Dimethyl-N-hexadecylammonium)-propan-1-sulfonat, 3-(N,N-Dimethyl-N-hexadecylammonium)-2-hydroxypropan-1-sulfonat, 4-[N,N-Di(2-hydroxyäthyl)-N(2-hydroxydodecyl)-ammonium]-butan-1-carboxylat, 3-[S-Äthyl-S(3-dodecoxy-2-hydroxypropyl)-sulfonium]-propan-1-phosphat, 3-[P,P-Dimethyl-P-dodecylphosphonium]-propan-1-phosphonat und 5-[N,N-Di(3-hydroxypropyl)-N-hexadecylammonium]-2-hydroxypentan-1-sulfat.

Für erfindungsgemäße Mund- und/oder Zahnpflegemittel geeignete kationische synthetische Detergenzien können allgemein als quaternäre Ammoniumverbindungen mit einer langen Alkylkette beschrieben werden, die etwa 8 bis 18 C-Atome enthält, wie Lauryltrimethylammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Cetyltrimethylammoniumbromid, Diisobutylphenoxyäthylidimethylbenzylammoniumchlorid, Kokosnussalkyltrimethylammoniumnitrit, Cetylpyridiniumfluorid, usw. Besonders bevorzugt sind die in der US-PS 3 535 421 beschriebenen quaternären Ammoniumfluoride mit Detergenseigenschaften.

Für die Erfindung geeignete amphotere synthetische Detergenzien können allgemein Derivate von aliphatischen, sekundären und tertiären Aminen beschrieben werden, in welchen der aromatische Rest eine gerade oder verzweigte Kette hat und in welchen einer der aliphatischen Substituenten etwa 8 bis etwa 18 C-Atome aufweist und einer eine anionische, wasserlöslich machende Gruppe enthält, z. B. die Carboxylat-, Sulfonat-, Sulfat-, Phosphat- oder Phosphonatgruppe. Beispiele entsprechend dieser Definition sind: Natrium-3-dodecylaminopropionat, Natrium-3-dodecylaminopropansulfonat, Dodecyl-beta-alanin, N-Alkyltaurine, wie sie durch Umset-

zung von Dodecylamin mit Natriumisothionat gemäss US-PS 2 658 072 erhältlich sind, N-Höheralkylaspartinsäuren, wie sie gemäss US-PS 2 438 091 erhältlich sind, sowie die unter der Handelsbezeichnung «Miranol» erhältlichen und in der US-PS 2 528 378 beschriebenen Produkte.

Zahlreiche weitere nichtionische, kationische, zwitterionische und amphotere synthetische Detergenzien sind bekannt und können in erfindungsgemässen Mitteln bzw. Zubereitungen als Schaumbildner verwendet werden. Weitere Beispiele sind in «McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, 1972 Annual», veröffentlicht von der Allure Publishing Corporation, zu finden.

Der Schaumbildner kann in Anteilen von z. B. 0,5 bis 5,0 % des Zahnputz- bzw. Zahnpflegemittels verwendet werden.

Zahnputz- bzw. Zahnpflegemittel enthalten normalerweise auch Geschmacksstoffe. Beispiele geeigneter Geschmacksstoffe zur Verwendung für die vorliegende Zahnpflege- bzw. Zahnputzmittel sind unter anderen Wintergreenöl (Methylsalicylat), Pfefferminzöl, Sassafrasöl (synthetisch) und Anisöl. Geschmacksstoffe werden meist in Anteilen von 0,01 bis 2,0 % verwendet.

Zahnpflege- bzw. Zahnputzmittel enthalten normalerweise auch Süssmittel bzw. Süsstoffe. Für Zahnpflegemittel sind unter anderen Saccharin, Dextrose und Lävulose geeignet. Die Süssmittel werden meist in Anteilen von z. B. 0,05 bis 2 % verwendet.

Zahnpasten enthalten zweckmässigerweise auch Verdickungsmittel, wie Hydroxyäthylcellulose und wasserlösliche Salze von Celluloseäthern einschliesslich Natriumcarboxymethylcellulose und Natriumcarboxymethylhydroxyäthylcellulose, natürliche Gummis bzw. Pflanzenschleime, wie Karayagummi, Arabischgummi und Tragant. Auch kolloidales Magnesiumaluminiumsilikat oder feinzerteiltes Siliciumdioxid kann zur Verbesserung der Textur des Produktes als Teil des Verdickungsmittels verwendet werden. Verdickungsmittel werden meist in Anteilen von 0,1 bis 5,0 % der Zahnpastenzubereitung verwendet.

Zahnpasten enthalten zweckmässigerweise auch Feuchthaltemittel. Geeignete Stoffe sind unter anderen Glycerin, Sorbit und andere einnehmbare mehrwertige Alkohole oder Mischungen hiervon. Solche Stoffe können z. B. 1 bis 50 % der Zahnpastenzubereitung ausmachen. Ausser den oben genannten typischen Zahnpastekomponenten ist meist Wasser als restlicher Anteil, allgemein bis etwa 50 %, vorhanden.

Mundspülmittel enthalten meist eine Wasser/Äthylalkohol-Lösung und gewünschtenfalls weitere Komponenten, wie Geschmacksstoffe, Süssmittel und Feuchthaltemittel der oben im Zusammenhang mit Zahnputzmitteln erwähnten Art. Der Alkoholanteil ermöglicht eine antibakterielle Wirkung. Mundspülmittel können auch Schaumbildner enthalten, wie sie oben im Zusammenhang mit Zahnputzmitteln genannt wurden. Feuchthaltemittel, wie Glycerin und Sorbit, ergeben im Mund ein feuchtes Gefühl und werden hier zweckmässigerweise ebenfalls verwendet. Mundspülmittel oder Zahnputzmittel enthalten manchmal auch antibakteriell wirksame Stoffe in Anteilen von z. B. 0,01 bis 2,0 %.

Mundspülmittel, die hier zur Verwendung als Träger geeignet sind, enthalten 5 bis 40 % Äthylalkohol, Null bis 20 % (vorzugsweise 5 bis 20 %) Glycerin oder andere Feuchthaltemittel. Null bis 2 % (vorzugsweise 0,1 bis 2 %) Schaumbildner, Null bis 0,5 % (vorzugsweise 0,05 bis 0,5 %) Süssmittel, wie Saccharin, Null bis 0,3 % (vorzugsweise 0,05 bis 0,3 %) Geschmacksstoff und als restlicher Anteil Wasser.

Kaugummi, die hier zur Verwendung als Träger geeignet sind, enthalten Kaugummigrundmasse und Geschmacksstoffe der oben im Zusammenhang mit Zahnpflegemitteln genannten Art. Der Geschmacksstoffanteil entspricht meist 0,01 bis 2,0 % der fertigen Kaugummizubereitung. Die Kaugummigrund-

masse ist eine kaubare Kunststoff/Pflanzengummi-Mischung, z. B. aus Naturkautschuk, Chicle, Polyvinylacetat, Estergummi, Cumaronharz und Paraffinharz. Typische Kaugummigrundmassen enthalten zum Erzielen des für die Kaubarkeit gewünschten Plastizitätsgrades meist Mischungen aus zwei oder mehreren Gummikomponenten. Gewünschtenfalls kann Kaugummi auch Maissirup als Weichmacher und Bindemittel und Zucker als Füllstoff bzw. Süssmittel enthalten. Ein typischer Kaugummi, der hier als Träger geeignet ist, enthält 15 bis 30 % Kaugummigrundmasse, 15 bis 20 % Maissirup, 50 bis 65 % Zucker und 0,05 bis 1,5 % Geschmacksstoffe.

Mundpastillen-Zubereitungen, wie sie häufig als meist raufenförmige Lutschpastillen verwendet werden und sich hier als Träger eignen, enthalten eine harte Bonbonmasse und mindestens einen Geschmacksstoff in Anteilen von 0,01 bis 2,0 %. Die Mundpastillenmassen können verschiedene andere Stoffe enthalten. Eine als Träger gemäss der Erfindung geeignete Mundpastillenzubereitung ist eine harte Bonbonmasse mit einem Gehalt von 0,05 bis 1,5 % Geschmacksstoff. Die harte Bonbonmasse ist eine verfestigte Lösung von amorphem Zucker und kann allgemein aus Zuckerlösungen gebildet werden, die bei hoher Temperatur so weit eingekocht sind, dass praktisch der gesamte Wasseranteil entfernt ist. Geschmacksstoffe und Antiplaque-Wirkstoff werden zweckmässig vor dem Einkochen zugesetzt. Die oben im Zusammenhang mit Zahnpflegemitteln erwähnten Geschmacksstoffe sind auch für Mundpastillen geeignet.

Bei der Verarbeitung von Zubereitungen mit Antiplaque-Wirkstoff zur Herstellung von Mund- und/oder Zahnpflegemitteln gemäss der Erfindung wird die in das Mittel eingeführte Wirkstoffmenge vorzugsweise so bemessen, dass pro Applikation des Mittels mindestens 0,001 g Antiplaque-Wirkstoff vorhanden sind. Bei Zahnpflege- bzw. Zahnputzmitteln beträgt die normale Applikationsmenge 1 bis 4 g und dementsprechend sollte das Zahnpflege- bzw. Zahnputzmittel mindestens etwa 0,03 %, vorzugsweise 0,1 bis 2 %, insbesondere 0,5 bis 1,5 %, Antiplaque-Wirkstoff enthalten. Bei Mundspülmitteln beträgt die typische, pro Anwendung eingesetzte Menge 10 bis 20 g, und ein Mundspülmittel sollte daher mindestens 0,01 %, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 % und insbesondere 0,1 bis 1,0 %, Antiplaque-Wirkstoff enthalten.

Die für Kaugummi und Mundpastillen typische Applikationsmenge beträgt 1 bis 4 g, und der Antiplaque-Wirkstoffanteil von Kaugummi bzw. Mundpastillen sollte daher mindestens 0,03 %, vorzugsweise 0,1 bis 2 %, insbesondere 0,5 bis 1,5 % betragen.

Allgemein enthalten die Mund- und/oder Zahnpflegemittel vorzugsweise 0,01 bis 2,5 % Antiplaque-Wirkstoff.

Erfindungsgemässe Mund- und/oder Zahnpflegemittel können gewünschtenfalls auch zusätzliche wirksame Stoffe enthalten, die sich zur regelmässigen Anwendung in der Mundhöhle eignen, etwa Antikariesmittel, z. B. wasserlösliche Fluoride, wie Natriumfluorid oder Zinn(II)-fluorid, sowie Antizahnsteinmittel, wie Trinatriumäthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat.

Obwohl die neuen Bis-biguanidverbindungen der Mittel der Erfindung die Zähne wesentlich weniger verflecken als Chlorhexidin, sind sie nicht völlig ohne Fleckenbildungsfähigkeit, und es ist daher oft wünschenswert, in die erfindungsgemässen Mittel bestimmte Chelatbildner einzuarbeiten, die zur Bekämpfung der allgemeinen Zahnverfleckungstendenz von Bis-biguanid-Antiplaquewirkstoffen sowie der Verfleckungstendenz der Zähne durch natürliche Ursachen, etwa dem Kontakt mit bestimmten Speisen und Getränken, geeignet sind. Solche Chelatbildner sind z. B. in der US-PS 3 937 807 beschrieben. Beispiele für zu diesem Zweck geeigneten Chelatbildnern sind Nitrolotriessigsäure, Äthylendiamindiessigsäure, Kojisäure, Maltol, Äthylmaltol, Calciumdihydrogenäthylendiamintetra-

acetat und di-N-substituierte Äthylendiaminsäuren, bei welchen die Substituenten Äthyl- oder 2-Hydroxyäthylgruppen sein können. Die pharmakologisch zulässigen, wasserlöslichen Salze dieser Chelatbildner sind besonders gut brauchbar, z. B. die Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Wenn ein Chelatbildner verwendet wird, sollte das Mittel eine ausreichende Menge an Chelatbildner enthalten, derart, dass ein gewisser Chelatbildnerüberschuss über diejenige Menge vorhanden ist, die mit dem vorhandenen Bis-biguanid reagiert oder reagieren wird. Die Konzentration eines solchen Chelatbildnerüberschusses beträgt allgemein 0,01 bis 1,25 %, bezogen auf das Gewicht des Mittels. Allgemein reagieren zwei Mol Chelatbildner mit einem Mol der Bis-biguanidverbindung.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern.

Beispiel 1

Es wird eine Zahnpasta folgender Zusammensetzung hergestellt:

Komponente	Gewichtsteile
Sorbit (70%ige Lösung)	20,00
Natriumsaccharin	0,21
«Veegum» (kolloidales Magnesiumaluminiumsilicat)	0,40
gefälltes Harnstoff/Formaldehyd-Kondensat (Scheuermittel)	30,00
Geschmacksstoff	1,00
Natriumcarboxymethylcellulose	1,30
Glycerin	10,00
1,2-Bis(N ⁵ -m-trifluormethylphenyl-N ¹ -biguanido)-äthandigluconat	0,70
Polyoxyäthylensorbitan(20)-mono-isostearat	1,50
destilliertes Wasser	Rest auf 100

Diese Zahnpaste ist bei üblicher Verwendung wirksam, indem sie die Bildung von Zahnplaque verlangsamt und einen erheblich geringeren Verfleckungsgrad auf den Zähnen bewirkt als Chlorhexidin.

Beispiel 2

Ein Mundspülmittel gemäss der Erfindung wird wie folgt zusammengestellt:

Komponente	Gewichtsteile
Äthylalkohol (95% in Wasser)	12,00
Cetylpyridiniumchlorid	0,10
Polyoxyäthylen(20)-sorbitan-monooleat	0,12
Natriumhydroxid (10% in Wasser)	0,02
Natriumsaccharin	0,055
Geschmacksstoff	0,16
1,2-Bis(N ⁵ -m-trifluormethylphenyl-N ¹ -biguanido)-äthan-dihydrochlorid	0,20
Farbe	0,50
Sorbit (70% in Wasser)	12,00
destilliertes Wasser	Rest auf 100

Bei Verwendung zum Spülen des Mundes in üblicher Weise ist dieses Produkt wirksam, indem es die Bildung von Zahnplaque verlangsamt und einen erheblich geringeren Verfleckungsgrad der Zähne bewirkt als Chlorhexidin.

Beispiel 3

Ein Kaugummi wird erfindungsgemäss aus folgenden Komponenten zusammengestellt:

Komponente	Gewichtsteile
Kaugummigrundmasse	21,30
Estergummi	6,40
Cumaronharz	9,60
15 trockener Kautschuklatex	3,20
Paraffinwachs (Fp 82° C)	2,10
Zucker	58,45
Maissirup (45° Baumé)	18,20
Geschmacksstoff	1,05
20 1,2-Bis(N ⁵ -m-trifluormethylphenyl-N ¹ -biguanido)-äthan-diacetat	1,00

Beim üblichen Kauen dieses Kaugummis wird die Bildung von Zahnplaque verzögert und erheblich weniger Zahnverfleckung bewirkt, als mit Chlorhexidin.

Beispiel 4

Wenn in den obigen Beispielen die 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)-äthan-Salze durch die Digluconat- oder Diacetatsalze der folgenden Verbindungen ersetzt werden, erhält man ähnliche Ergebnisse, indem die Antiplaquewirksamkeit mit erheblich geringerer Zahnverfleckung erzielt wird, als dies bei Verwendung von Chlorhexidin der Fall ist:

- 35 1,4-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)butan,
- 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylbenzyl-N¹-biguanido)äthan,
- 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-hexyl-N¹-biguanido)äthan,
- 40 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-2-phenäthyl-N¹-biguanido)-äthan,
- 1,4-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-äthyl-N¹-methyl-N¹-biguanido)-butan,
- 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylbenzyl-N⁵-methyl-N¹-biguanido)-äthan,
- 45 1,2-Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N⁵-phenäthyl-N¹-biguanido)-äthan,
- 1,2-Bis(N⁵-p-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)äthan,
- 1,2-Bis(N⁵-o-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)äthan,
- 50 Bis(N⁵-m-trifluormethylphenyl-N¹-biguanido)methan.