



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 010 397 T2 2008.10.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 635 781 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 8/89** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 010 397.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/014324**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 751 626.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/000199**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.05.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.01.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.03.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.10.2008**

(30) Unionspriorität:
461796 13.06.2003 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(73) Patentinhaber:
ISP Investments Inc., Wilmington, Del., US

(72) Erfinder:
**PLOCHOCKA, Krystyna, Scotch Plains, NJ 07076,
US**

(74) Vertreter:
LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(54) Bezeichnung: **POLYMERE ABGABE- UND FREISETZUNGSSYSTEME FÜR MUNDPFLEGE-WIRKSTOFFE**

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

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

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft Mundpflegezusammensetzungen, insbesondere ein Polymer zur Verwendung in solchen Zusammensetzungen, das eine reaktive Gruppe enthält, die kovalent an ein aktives Material, wie z. B. ein Bakterizid, einen Geschmacksstoff und/oder eine etherische Ölverbindung gebunden ist, wobei die Bindung unter den wässrigen Bedingungen im Mund des Anwenders leicht hydrolysierbar ist, um das darin enthaltene Material freizusetzen.

1. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Zu Mundpflegezusammensetzungen, wie z. B. Zahnputzmittel, Zahnprothesenhaftmittel, Mundpflaster, Mittel gegen Zahnbelag, Mundwasser und Kaugummis, sind normalerweise ein oder mehrere aktive Materialien, insbesondere antimikrobielle Verbindungen, z. B. Triclosan oder Thymol, oder Geschmacksstoffe, z. B. Menthol und Thymol; oder etherische Öle zugesetzt. Diese aktiven Materialien werden direkt nach der Anwendung im Mund des Anwenders freigesetzt und sind demgemäß zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr verfügbar.

[0003] Andererseits wird in den verwandten US-Patenten 6.315.987 und 6.464.961 ein Copolymer von Maleinsäureanhydrid mit Methylvinylether mit z. B. einer aktiven Mentholgruppe, die durch Veresterung kovalent an das reaktive Anhydrid des Copolymers gebunden ist, beschrieben, wobei die Estergruppe in einer wässrigen Lösung nur langsam hydrolysiert, weshalb zum Zeitpunkt der Anwendung nur sehr wenig des aktiven Stoffs freigesetzt wurde.

[0004] Aus diesen Gründen besteht ein Ziel dieser Erfindung in der Bereitstellung einer ein Polymer umfassenden Mundpflegezusammensetzung, die ein Zufuhrsystem darstellt, das einen Teil der aktiven Verbindung freisetzen kann, wenn das Polymer den wässrigen Bedingungen des Mundes ausgesetzt wird, während der Rest des Polymers für eine spätere Hydrolyse zur Verfügung steht.

[0005] Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Mundpflegezusammensetzung, worin das Polymer auch bioadhäsiv an den Zähnen und am Zahnfleisch des Anwenders haftet.

[0006] Diese und weitere Ziele und Merkmale der Erfindung werden hierin durch Bereitstellung eines Polymers zur Verwendung in einer Mundpflegezusammensetzung erreicht, die eine Monomer-Grundeinheit mit einem aktiven Material, das kovalent an eine hydrolysierbare Seitengruppe der Monomereinheit gebunden ist, und eine Spacer-Gruppe, die zwischen der Hauptkette des Polymers und der hydrolysierbaren Seitengruppe angeordnet ist, umfasst, wobei das Polymer eine vorbestimmte hohe Geschwindigkeit bei der wässrigen Hydrolyse aufweist, um das aktive Material daraus freizusetzen.

ZEICHNUNGEN

[0007] Die Figur zeigt ein Diagramm, in dem die ppm freigesetztes Menthol für verschiedene Polymere und Copolymere der Erfindung über der Zeit aufgetragen sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Hierin wird ein Polymer zur Verwendung in einer Mundpflegezusammensetzung beschrieben, die eine Monomer-Grundeinheit mit einem aktiven Material, das kovalent an eine hydrolysierbare Seitengruppe der Monomereinheit gebunden ist, und eine Spacer-Gruppe, die zwischen der Hauptkette des Polymers und der hydrolysierbaren Seitengruppe angeordnet ist, umfasst, wobei das Polymer eine vorbestimmte hohe Geschwindigkeit bei der wässrigen Hydrolyse aufweist, um das aktive Material daraus freizusetzen.

[0009] Genauer gesagt kann das Polymer einen wesentlichen Teil des aktiven Materials innerhalb von 24 Stunden ab dem Zeitpunkt, an dem das Polymer im Mund des Anwenders vorhanden ist, freisetzen, während der Rest später eine weitere wässrige Hydrolyse erfährt.

[0010] Vorzugsweise weist das Polymer eine Spacer-Gruppe auf, die Alkylen, Carbonat, Alkylenoxy, Amino,

Amido, Anhydrid, Aminosäure oder Alkylenester, insbesondere Alkylen, z. B. Methylen, ist.

[0011] Eine bevorzugte hydrolysierbare Seitengruppe ist eine Carboxylgruppe, die einen Ester oder ein Amid mit dem aktiven Material bilden kann, worin die Monomer-Grundeinheit gegebenenfalls auch eine andere Carboxylgruppe enthält.

[0012] Die Seiten- und Carboxylgruppen können an die gleichen oder an unterschiedliche Kohlenstoffatome in der Polymer-Hauptkette gebunden sein, sind aber vorzugsweise an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden.

[0013] Ein besonders bevorzugtes Polymer ist ein solches, bei dem das aktive Material in der Monoester-Seitengruppe von Itaconsäure vorhanden ist.

[0014] Geeignete aktive Materialien umfassen antimikrobielle Mittel, Geschmacksstoffe oder etherische Öle, z. B. Menthol, Thymol, Triclosan, Methylsalicylat und dergleichen. Menthol ist bevorzugt.

[0015] In einer bevorzugten Form der Erfindung umfasst das Polymer außerdem ein Comonomer, insbesondere ein wasserlösliches Comonomer, z. B. (Meth)acrylsäure, Itaconsäure, Vinylacetat, ein Malest, ein Fumarat, Vinylpyrrolidon, Vinylcaprolactam, Methacrylsäure, Vinylamid, Alkylvinylether, Maleinsäureanhydrid, Vinylsulfonsäure, Dimethylaminopropylmethacrylsäure oder Dimethylaminopropylmethacrylamid. Acrylsäure ist bevorzugt. Solche wasserlöslichen Copolymere weisen vorzugsweise Bioadhäsionseigenschaften auf.

[0016] Bevorzugte Polymere weisen eine Estergruppe auf, die das aktive Material enthält, das einen 5- oder 6-gliedrigen Anhydridring mit einer Carboxylgruppe im Polymer bilden kann.

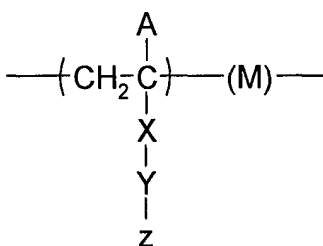
[0017] Die Polymere der Erfindung finden vor allem in Mundpflegezusammensetzungen, wie z. B. Zahnputzmittel, Zahnprothesenhaftmittel, Mundpflaster, Mittel gegen Zahnbelag, Mundwasser und Kaugummis, Anwendung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Das Polymer der vorliegenden Erfindung kann durch Umsetzung eines geeigneten Monomers mit einem aktiven Material, um ein Monomer mit einer hydrolysierbaren Seitengruppe zu bilden, worin das aktive Material kovalent gebunden ist, gefolgt von Polymerisation des Reaktionsprodukts hergestellt werden. Alternativ dazu kann das Monomer zuerst polymerisiert werden, wonach das aktive Material mit einer Seitengruppe des polymerisierten Monomers umgesetzt wird, um das gewünschte Polymer zu bilden. Comonomere können mit dem gewählten Monomer copolymerisiert werden, nachdem das Monomer mit dem aktiven Material umgesetzt wurde, oder nach der Polymerisation des Monomers. Vorzugsweise werden das Monomer und Comonomer vor oder nach der Umsetzung mit dem aktiven Material gemeinsam polymerisiert.

[0019] Gemäß der Erfindung werden hierin Polymere bereitgestellt, die kovalent gebundene aktive Komponenten enthalten, welche als wirksame Zufuhr- und Freisetzungssysteme für solche aktiven Materialien in wässrigen Mundpflegezusammensetzungen verwendet werden können. Aktive Materialien umfassen antimikrobielle Verbindungen, wie z. B. Triclosan oder Thymol; oder Geschmacksstoffe, z. B. Menthol oder Thymol. Diese aktiven Materialien sind durch eine Estergruppe, die eine rasche wässrige Hydrolyse im Mund erfahren kann, kovalent in einer Seitengruppe des Polymers gebunden. Solche Polymere können auch durch Copolymerisation von Monomeren mit einem Comonomer, wie z. B. (Meth)acrylsäure, Itaconsäure, Vinylacetat, einem Maleat, einem Fumarat, Vinylpyrrolidon, Vinylcaprolactam, Vinylsulfonsäure, Methacrylsäure, Vinylamid, Alkylvinylether, Maleinsäureanhydrid, Dimethylaminopropylmethacrylsäure oder Dimethylaminopropylmethacrylamid, hergestellt werden, und zwar durch Veresterung von Carboxyl- oder Anhydridseitengruppen; oder durch Umesterung von Estergruppen in einem Polymer.

[0020] Das Polymer der Erfindung ist durch die folgende generische Formel dargestellt:



worin:

X Methylen ist;

Y eine Carboxylgruppe ist;

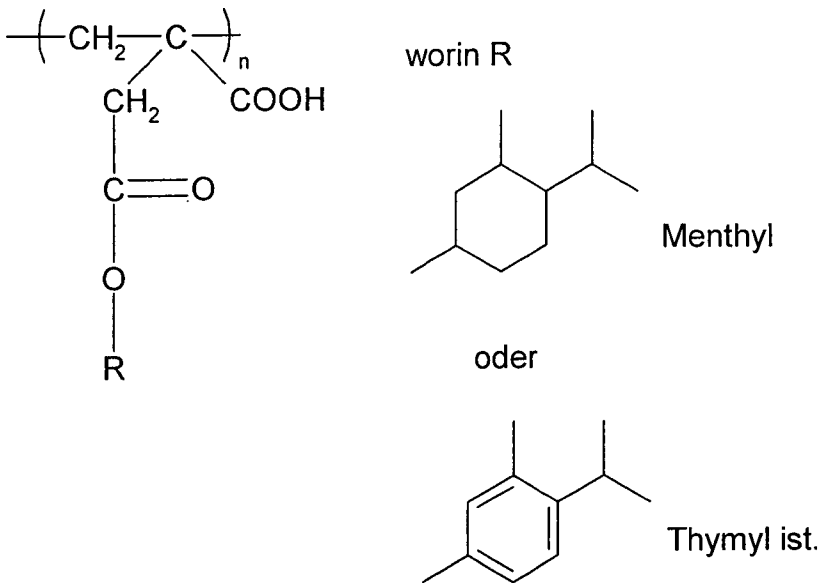
Z der Rest eines aus Triclosan, Thymol und Menthol ausgewählten aktiven Materials ist;
eine Carbonsäuregruppe ist; und

M ein optionales Comonomer ist.

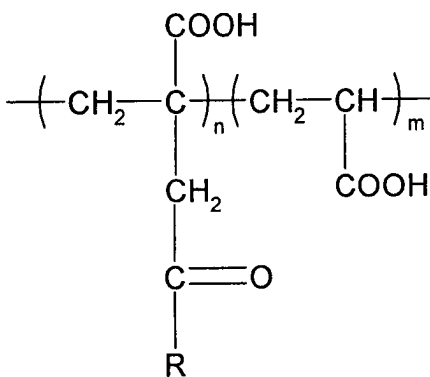
[0021] Z ist vorzugsweise Menthol.

[0022] Geeignete M-Comonomere, z. B. (Meth)acrylsäure, sind vorhanden, um das Polymer in einer wässrigen Lösung löslich zu machen, im Allgemeinen in einer Menge von bis zu 95% des Polymers.

[0023] Ein bevorzugtes Hauptmonomer der Erfindung ist der Thymyl- oder Menthylmonoester von Itaconsäure ("MI"), dessen Polymer die folgende Formel aufweist:



[0024] Ein bevorzugtes Copolymer der Erfindung umfasst "MI"- und Acrylsäure-Grundeinheiten ("MI/AS") der folgenden Formel:

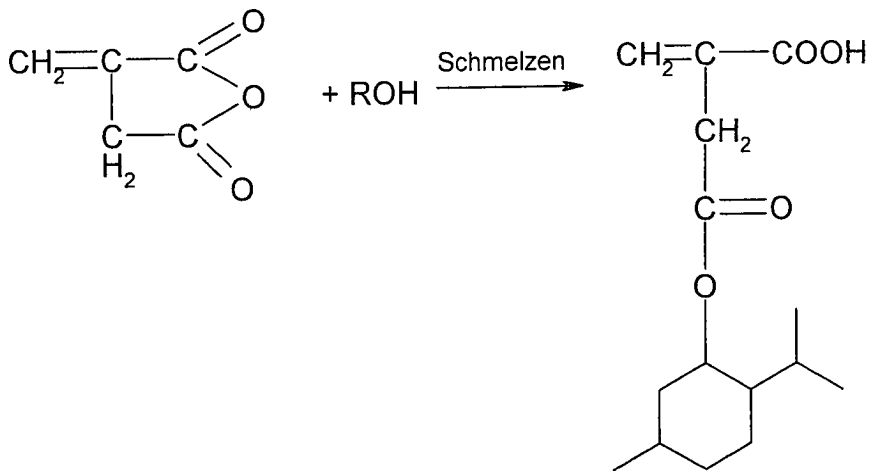


[0025] Worin geeigneterweise Folgendes gilt:

n = 0,05–0,95; und

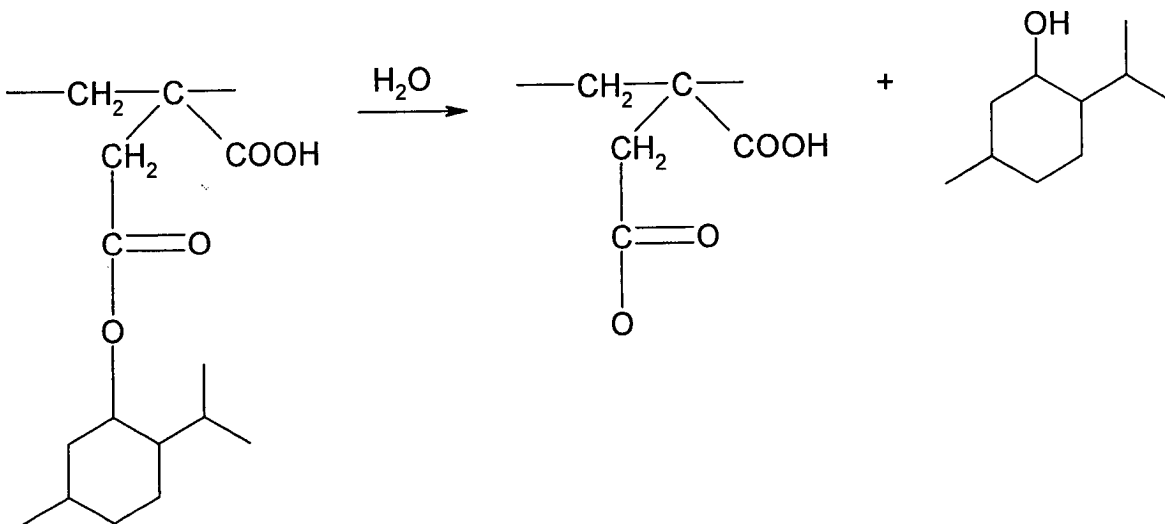
m = 0,05–0,95.

[0026] Das Monomenthyliitaconat kann wie folgt durch direkte Veresterung in einer Schmelze von Itaconsäureanhydrid und Menthol einfach hergestellt werden:



worin ROH Menthol ist.

[0027] Die wässrige Hydrolyse des "MMI"-Copolymers verläuft wie folgt:



[0028] Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen beschrieben.

BEISPIEL 1

Monomethylitaconat ("MMI")

[0029] Ein Dreihalsrundkolben mit einem Ölbad, Überkopfrührer, Rückflusskühler, der mit einem Trockenrohr und einem Temperaturfühler ausgestattet war, wurde mit 46,9 g (0,30 mol) Menthol und 36,7 g (0,33 mol) Itaconsäureanhydrid befüllt. Die Reaktanten wurden erhitzt, bis die Bestandteile schmolzen (etwa 80°C). Dann wurde der Rührer eingeschaltet, und die Temperatur wurde 4 h lang gehalten. Anschließend wurde die Temperatur auf 90°C erhöht und 5 h lang gehalten, wonach der Inhalt des Kolbens halbfest wurde. Der Kolbeninhalt wurde in eine mit Kunststoff ausgekleidete Glasschale gefüllt, worauf sich das Material im Laufe einiger Tage zu einem wachsartigen Feststoff verfestigte. Ausbeute 73 g. Das Produkt wurde durch GC-MS als Monomethylitaconat mit einem Spurengehalt von Itaconsäureanhydrid und Menthol identifiziert. Die Reaktionsabfolge und die Molekülstruktur von Monomethylitaconat wurde gezeigt.

BEISPIEL 2

Homopolymerisation von Monomethylitaconat (Poly-"MMI")

[0030] Ein 1 l fassender Büchi-Reaktor wurde mit 15,0 g Monomethylitaconat, 3,0 g Luperox® 11M75 (t-Butylperoxy-pivalat, Atofina) als Initiator und 200 ml Methyl-t-butylether (MTBE), der separat mit Stickstoff gespült worden war, gefüllt. Der Reaktor wurde verschlossen und mit Stickstoff gespült. Dann wurde mit dem Rühren begonnen, und der Inhalt wurde auf 65°C erhitzt. Die Temperatur und die Rührbedingungen wurden 6 h lang

beibehalten. Dann wurde der Reaktor abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurde erneut 1,0 g Luperox® 11M75 als Booster zugesetzt, und der Reaktor wurde erneut mit Stickstoff gespült und unter Rühren wiederum auf 75°C erhitzt. Nach 6 h bei dieser Temperatur wurde der Reaktor abgekühlt. Der Inhalt war eine halbtransparente, leicht viskose Flüssigkeit; diese wurde in eine mit Kunststoff ausgekleidete Glasschale gegossen. Die Flüssigkeit wurde bei Raumtemperatur vakuumgetrocknet, bis der Großteil des Lösungsmittels entfernt war. Das resultierende glasartige Produkt wurde dann gemahlen und in einem Vakuumofen getrocknet (65°C, 6 h). Ausbeute: 12,4 g eines leicht gelben, feinen Pulvers, das durch ¹³C-NMR als Homopolymer von Monomethylitaconat identifiziert wurde.

BEISPIEL 3

Copolymerisation von Monomethylitaconat und Acrylsäure ("MMI/AS")

A. MMI/AS (28/72)

[0031] Ein 1 l fassender Büchi-Reaktor wurde mit 15,0 g (0,056 mol) Monomethylitaconat und 300 ml Methyl-t-butylether (separat mit Stickstoff gespült) gefüllt. Der Reaktor wurde verschlossen und mit Stickstoff gespült. Dann wurde die Temperatur auf 65°C erhöht. Eine Lösung von 8,1 g Acrylsäure in 50 ml MTBE und 3 g Luperox® 11M75 in 50 ml MTBE wurde hergestellt. Die Hälfte der Luperox^R-Lösung wurde innerhalb von 6 h zugesetzt. Die Temperatur wurde 1 h lang gehalten, und dann wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurde die Reaktion auf 65°C erhitzt, und die verbleibende Hälfte der Lösung wurde innerhalb von 3 h zugesetzt. Dann wurde die Temperatur auf 75°C erhöht und 3 h lang gehalten. Anschließend wurde der Reaktor abgekühlt, und der Inhalt wurde in eine mit Kunststoff ausgekleidete Glasschale gegeben. Die trübe Lösung wurde luftgetrocknet, gefolgt von Vakuumtrocknung. Das Produkt wurde gemahlen, was 21,3 g eines leicht gelblichen Pulvers ergab, das durch ¹³C-NMR als Copolymer aus 28 Mol-% Monomethylmaleat und 72 Mol-% Acrylsäure identifiziert wurde.

B. MMI/AS (11/89)

[0032] Auf gleiche Weise wurde ein Copolymer aus 11 Mol-% Monomethylitaconat und 89 Mol-% Acrylsäure hergestellt. Seine Molekülstruktur und Monomeranteile wurden durch ¹³C-NMR bestätigt. Die Molekülstruktur des Monomethylitaconat/Acrylsäure-Copolymers ist oben angeführt.

BEISPIEL 4

Copolymerisation von Itaconsäureanhydrid und Acrylsäure

[0033] Ein 1 l fassender, mit Stickstoff gespülter Büchi-Reaktor wurde mit 4,48 g (0,038 mol) Itaconsäureanhydrid und 450 ml MTBE (separat mit Stickstoff gespült) gefüllt. Der Reaktor wurde verschlossen und auf 65°C erhitzt. Dann wurden 29,65 g (0,412 mol) Acrylsäure und eine Lösung von 3,0 g Luperox® 11M75 in 30 ml MTBE innerhalb von 6 h zugesetzt. Der Reaktor wurde dann 1 h lang bei 65°C gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurden die Reaktanten auf 75°C erhitzt, und eine Lösung von 2,0 g Luperox® 11M75 in 20 ml MTBE wurde innerhalb von 5 h zugesetzt. Die Reaktanten wurden auf 85°C erhitzt, und die Temperatur wurde 2 h lang gehalten. Danach wurde der Reaktor abgekühlt und entleert. Die resultierende weiße Aufschlämmung wurde filtriert und auf dem Filter mit MTBE gespült. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet (65°C, 7 h). Ein feines, weißes Pulver wurde erhalten. Ausbeute: 21 g des Copolymers mit 8 Mol-% Itaconsäureanhydrid (durch ¹³C NMR).

BEISPIEL 5

Veresterung eines Itaconsäureanhydrid/Acrylsäure-Copolymers mit Menthol (Poly-MMI/AS)

[0034] Das Itaconsäureanhydrid/Acrylsäure-Copolymer aus Beispiel 4 (10 g) und Menthol (5 g) wurden in eine verschlossene Glasampulle gefüllt. Die Ampulle wurde dann unter gelegentlichem Schütteln, um das geschmolzene Menthol zu verteilen, in einem Ölbad mit 120°C 12 h lang erhitzt. Der Inhalt wurde dann gemahlen und mit Hexan extrahiert, um überschüssiges Menthol zu entfernen. Der extrahierte Feststoff wurde im Vakuum getrocknet (65°C, 7 h) und gemahlen. Ausbeute: 10,2 g eines gelblichen Pulvers. Das FTIR-Spektrum war ähnlich wie jenes des Monomethylitaconat/Acrylsäure-Copolymers aus Beispiel 3, was zeigt, dass die Veresterung des Copolymers mit Menthol erreicht wurde.

Veresterung eines Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymers mit Menthol ("Ganmen")

[0035] Pulver Gantrez® 903 AN (Produkt von ISP) (15,6 g) wurde in einem 250 ml fassenden, verschlossenen Dreihalsrundkolben mit Rührer und Ölbad mit 31,2 g Mentholkristallen vermischt. Der Inhalt wurde unter Rühren 24 h lang auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Temperatur auf 120°C erhöht und 24 h lang gehalten. Das Produkt war ein glasartiges, gelbliches Material, das entnommen, gemahlen und mit Hexan extrahiert wurde, um nichtumgesetztes Menthol zu entfernen. Die Ausbeute an leicht gelbem Pulver betrug 21 g.

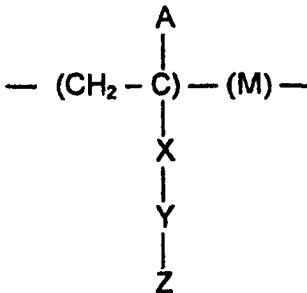
HYDROLYSE DER BEISPIELE 2, 3A, 3B UND 6 (FIGUR)

[0036] Die einzelnen Polymere wurden in Boratpuffer mit einem pH von 7 gelöst, nachdem 60% ihrer -CO-OH-Gruppen mit NaOH neutralisiert worden waren (basierend auf NMR-Daten). Die Lösungen wurden in GC-Phiolen verschlossen und in einen Ofen mit 37°C gestellt. Die Phiolen wurden alle 24 h herausgenommen und durch GC auf freies Menthol getestet. In der Figur sind Diagramme dargestellt, in denen freies Menthol (ppm) in wässriger Lösung über der Zeit aufgetragen ist. Die beiden oberen Kurven beziehen sich auf MMI/AS-Copolymere bei 0,5 Gew.-% in Wasser, und die beiden unteren auf Poly(MMI) und Ganmen bei 1% in Wasser. Die Daten in der Figur zeigen, dass Menthol etwa 20-mal schneller aus MMI/AS-Copolymeren freigesetzt wird als aus dem Ganmen-Vergleich.

[0037] Eine raschere Freisetzung von Menthol aus MMI-Polymeren als aus dem Mentylester von Methylvinylether/Maleinsäure-Copolymeren (Ganmen) bestätigt die Auswirkung des Spacers -CH₂- auf die Freisetzungsgeschwindigkeit.

Patentansprüche

1. Polymer, umfassend Grundeinheiten der Formel:



worin:

A eine Carbonsäuregruppe ist;

X Methylen ist;

Y eine Carboxylgruppe ist;

Z der Rest eines aus Triclosan, Thymol und Menthol ausgewählten aktiven Materials ist; und

M ein optionales Comonomer ist.

2. Polymer nach Anspruch 1, wobei das aktive Material einen 5- oder 6-gliedrigen Anhydridring mit der Carbonsäuregruppe in wässriger Lösung bilden kann.

3. Polymer nach Anspruch 1, wobei das aktive Material Menthol ist.

4. Polymer nach Anspruch 1, umfassend ein Comonomer.

5. Polymer nach Anspruch 4, wobei das Comonomer ein wasserlösliches Comonomer ist.

6. Polymer nach Anspruch 4, wobei das Monomer (Meth)acrylsäure, Itaconsäure, Vinylacetat, ein Malest, ein Fumarat, Vinylpyrrolidon, Vinylcaprolactam, Methacrylsäure, Vinylamid, Alkylvinylether, Maleinsäureanhydrid, Vinylsulfonsäure, Dimethylaminopropylmethacrylsäure oder Dimethylaminopropylmethacrylamid ist.

7. Verwendung des Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Mundpflege.

8. Verwendung von Anspruch 7 in einem Zahnputzmittel, Zahnprothesenhaftmittel, Mundpflaster, Mundwasser oder Streifen oder Kaugummi, wobei das Polymer in Form einer Lösung, eines Gels, einer Dispersion oder eines Streifens vorliegt.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

