

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ :

A61K 7/16, C07F 9/117

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/09589

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

11. Juli 1991 (11.07.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/02171

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Dezember 1990 (13.12.90)(30) Prioritätsdaten:
P 39 42 688.2 22. Dezember 1989 (22.12.89) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEN-
KEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN
[DE/DE]; Henkelstraße 67, D-4000 Düsseldorf 13 (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖLLER, Hinrich [DE/
DE]; Haydnstraße 27, D-4019 Monheim (DE). KLÜP-
PEL, Hans-Jürgen [DE/DE]; Begonienstraße 7, D-4000
Düsseldorf 30 (DE). WÜLK NITZ, Peter [DE/DE]; Am
alten Broich 69, D-4018 Langenfeld (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: HENKEL KOMMANDITGE-
SELLSCHAFT AUF AKTIEN; TFP-Patentabteilung,
Henkelstraße 67, D-4000 Düsseldorf 13 (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro-
päisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (euro-
päisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (euro-
päisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (euro-
päisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäi-
sches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL
(europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: MOUTH AND TOOTH CARE PREPARATIONS

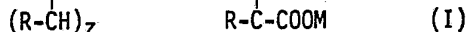
(54) Bezeichnung: MUND- UND ZAHNPFLEGEMITTEL

(57) Abstract

The invention concerns mouth and tooth care preparations which provide improved protection against the formation of caries and which contain as their active ingredient a phosphoric acid ester of a cycloalkane carboxylic acid or of a salt of a cycloalkane carboxylic acid of the general formula (I) in which z is a whole number from 4 to 7, the individual R groups are, independently of each other, hydrogen or $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$, n being a whole number from 2 to 5, m a number from 0 to 8 and R_n hydrogen or a $-PO_3M_2$ group, and M being hydrogen, an alkali metal or alkaline-earth metal ion, an ammonium ion or a mono-, di- or trihydroxyalkylammonium group with 2-4 carbon atoms in the hydroxyalkyl group, at least three of the R groups in the molecule being $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$ and at least one R^2 group in the molecule being $-PO_3M_2$, and/or a phosphoric acid ester of cycloalkene carboxylic acid or of a salt of a cycloalkene carboxylic acid derived from the group of compounds represented by formula (I) by the theoretical removal of a hydrogen atom from each of two neighbouring carbon atoms and to form a C=C double bond between these two carbon atoms. Preferred are phosphorylated, optionally ethoxylated, quinic acid and shikimic acid as their alkali metal salts.

(57) Zusammenfassung

Mund- und Zahnpflegemittel mit verbesserter Wirkung gegen die Bildung von Karies enthalten als Wirkstoff einen Phosphorsäureester einer Cycloalkancarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkancarbonsäure der allgemeinen Formel (I), in der z eine ganze Zahl von 4 bis 7 ist, die einzelnen Gruppen R unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 5, m eine Zahl von 0 bis 8 und R^2 Wasserstoff oder eine Gruppe $-PO_3M_2$ ist, und M steht für Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallion, eine Ammoniumgruppe oder eine Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylammoniumgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen in der Hydroxyalkylgruppe, wobei mindestens drei der Gruppen R stehen für $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$ und mindestens eine Gruppe $R^2 = -PO_3M_2$ im Molekül ist, und/oder einen Phosphorsäureester einer Cycloalkencarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkencarbonsäure, der aus den Verbindungen gemäß Formel (I) formal entsteht durch Wegfall je eines Wasserstoffatoms an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen und Ausbildung einer C=C-Doppelbindung zwischen diesen beiden Kohlenstoffatomen. Bevorzugt werden phosphorylierte, gegebenenfalls oxethylierte Chinasäure und Shikimisäure in Form ihrer Alkalisalze eingesetzt.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

"Mund- und Zahnpflegemittel"

Gegenstand der Erfindung sind Mund- und Zahnpflegemittel mit verbesserter Wirkung gegen Karies durch einen Gehalt an einem die Hydroxylapatitlöslichkeit reduzierenden, das Kristallwachstum und den Phosphationen austauschenden von Hydroxylapatit hemmenden Wirkstoff.

Mund- und Zahnpflegemittel sind Produkte, die der Reinigung und Pflege der Zähne, der Mundhöhle und des Rachens dienen. Ihre Aufgabe ist neben der Beseitigung von Mundgeruch und des Zahnbelages die Vorbeugung vor Zahnerkrankungen wie Karies und Parodontose und die Verhinderung der Bildung von Zahnstein.

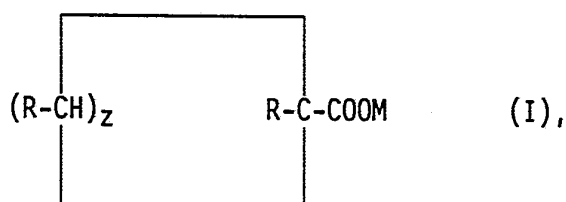
Es ist bekannt, daß wasserlösliche organische Phosphate eine kariesprophylaktische Wirkung entfalten. Als Zusätze zu Mund- und Zahnpflegemitteln wurden z.B. Mono- und Dinatriumglycerophosphat, Fructose-6-phosphat, Sorbit-6-phosphat, Glucose-1-phosphat und Glucose-6-phosphat vorgeschlagen. Auch Salze von Phosphorsäureestern von Lactose und Saccharose sind als kariostatische Komponenten beschrieben worden. Diese Produkte weisen zwar eine gewisse, die Löslichkeit des Hydroxylapatits reduzierende und das Kristallwachstum inhibierende Wirkung auf, die Effekte sind jedoch für einen wirksamen Schutz gegen die Demineralisation des Zahnschmelzes nicht ausreichend.

- 2 -

Weiterhin wurden in der DE-OS 34 39 094 Phosphorsäureestersalze von ethoxylierten Polyolen als kariesprophylaktische Wirkstoffe vorgeschlagen. Diese zeigen zwar eine deutlich höhere Wirkung; es besteht jedoch nach wie vor das Bedürfnis nach Substanzen mit verbesserter Wirkung, insbesondere in Hinblick auf die Reduktion der Hydroxylapatitlöslichkeit.

Es wurde nun gefunden, daß Phosphorsäureester bestimmter Cycloalkan- und Cycloalkencarbonsäuren sowie deren physiologisch verträgliche wasserlösliche Salze eine gegenüber bekannten Wirkstoffen erheblich gesteigerte Wirkung im Hinblick auf die Senkung der Löslichkeit und die Inhibierung des Kristallwachstums von Hydroxylapatit und des Phosphationen austausches zwischen Hydroxylapatit und Lösung aufweisen. Diese Produkte eignen sich daher als karieshemmende Wirkstoffe in Mund- und Zahnpflegemitteln.

Gegenstand der Erfindung sind daher Mund- und Zahnpflegemittel mit verbesserter Wirkung gegen Karies, die als Wirkstoff einen Phosphorsäureester einer Cycloalkancarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkancarbonsäure der allgemeinen Formel (I)



in der z eine ganze Zahl von 4 bis 7 ist, die einzelnen Gruppen R unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 5, m eine Zahl von 0 bis 8 und R^2 Wasserstoff oder eine Gruppe $-PO_3M_2$ ist, und M steht für Was-

- 3 -

serstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallion, eine Ammoniumgruppe oder eine Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylammoniumgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen in der Hydroxyalkylgruppe, wobei mindestens drei der Gruppen R stehen für $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$ und mindestens eine Gruppe $R^2 = -PO_3M_2$ im Molekül ist, und/oder einen Phosphorsäureester einer Cycloalkencarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkencarbonsäure, der aus den Verbindungen gemäß Formel (I) formal entsteht durch Wegfall je eines Wasserstoffatoms an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen und Ausbildung einer C=C-Doppelbindung zwischen diesen beiden Kohlenstoffatomen, enthalten.

Neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Phosphorsäureester der Cycloalkan- und Cycloalkencarbonsäuren gemäß Formel (I) sowie deren Salze.

Unter Phosphorsäureestern gemäß Formel (I) sollen im weiteren sowohl die Phosphorsäureester der Cycloalkancarbonsäuren gemäß Formel (I) als auch die Phosphorsäureester der genannten Cycloalkencarbonsäuren sowie die genannten Salze der Cycloalkan- und Cycloalkencarbonsäuren verstanden werden.

Diese Verbindungen können ausgehend von den entsprechenden Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäuren nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

So erfolgt die Anlagerung von Alkylenoxiden mit 2 - 5 C-Atomen, also Ethylenoxid, Propylenoxid, Butylenoxid, Isobutylenoxyd und Pentenoxid an die Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäuren nach literaturbekannten Verfahren, also unter Verwendung von basischen Katalysatoren wie z.B. NaOH, KOH, Na-Methylat, Ca-acetat oder sauren Katalysatoren wie z.B. Bortrifluorid, Antimonpentachlorid, Triethyloxoniumfluorborat oder $SnCl_4$.

Wie dem Fachmann bekannt ist, werden bei der Anlagerung von n Mol Alkylenoxid an ein Substrat, das eine oder mehrere OH-Gruppen enthält, keine einheitlichen Produkte gewonnen. Vielmehr bilden sich bei Substraten mit einer OH-Gruppe Gemische aus Ausgangsverbindung und Anlagerungsprodukten mit 1, 2, ... n , $(n+1)$, $(n+2)$ Molekülen Alkylenoxid pro Molekül Substrat. Analog werden bei der Umsetzung von Alkylenoxiden mit Substraten, die mehrere OH-Gruppen besitzen, Gemische erhalten, die neben der Ausgangsverbindung Produkte enthalten, bei denen eine, zwei, oder alle OH-Gruppen mit einem oder mehreren Molekülen Alkylenoxid reagiert haben.

Die Phosphorylierung der Polyhydroxycycloalkan- und -alkencarbonsäuren sowie ihrer Alkylenoxidanlagerungsprodukte kann beispielsweise durch Umsetzung mit Phosphorpentoxid oder Polyphosphorsäure mit einem hohen Gehalt an Phosphorpentoxid, z.B. nach dem in US-PS 4,311,662 beschriebenen Verfahren, durchgeführt werden. Durch Variation der eingesetzten Menge an Phosphorpentoxid können sowohl vorwiegend Monophosphorsäureester als auch überwiegend solche Verbindungen hergestellt werden, bei denen die Mehrzahl der OH-Gruppen der Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäuren phosphoryliert ist. Bei der Aufarbeitung ist dabei eine kurzzeitige hydrolytische Behandlung im sauren pH-Bereich vorteilhaft, da so noch vorliegende P-O-P-Bindungen gespalten werden. Dies wirkt sich vorteilhaft auf die Lagerstabilität der formulierten Produkte aus. Detaillierte Synthesevorschriften können dem Beispielen entnommen werden.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, ein Molverhältnis von 0,5 bis 1,0 Mol P_2O_5 pro Hydroxyläquivalent der Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäure oder des Alkoxylats einzusetzen. Es werden Produkte erhalten, deren Hydroxylgruppen zu 40 - 100 % in die Phos-

phorsäureestergruppe überführt sind. Obwohl auch Produkte, bei denen wenigstens eine der freien Hydroxylgruppen mit Phosphorsäure verestert ist, noch eine gute Wirksamkeit aufweisen, hat sich ein hoher Phosphatierungsgrad, also bevorzugt die Veresterung aller freien Hydroxylgruppen der Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäure oder des Alkoxylats als besonders vorteilhaft erwiesen. Die Produkte enthalten neben den organischen Phosphorsäureestern als Nebenprodukt anorganische Phosphate, überwiegend Orthophosphat, das der kariostatischen Wirksamkeit der Produkte nicht abträglich ist und daher im Produkt verbleiben kann. Der Phosphorylierungsgrad PG, d. h. die Zahl der phosphorylierten OH-Gruppen dividiert durch die Zahl der für die Phosphorylierung zur Verfügung stehenden OH-Gruppen, kann aus den analytischen Werten für den Gehalt an anorganischem Phosphat und dem Gesamtphosphatgehalt sowie den eingesetzten Mengen an Substrat und Phosphorylierungsagens (beispielsweise Phosphorpentoxid) errechnet werden zu

$$PG = \frac{\text{Phosphat}_{\text{organisch}}}{\text{Phosphat}_{\text{gesamt}}} * 2 * EV,$$

wobei das Einsatzverhältnis EV definiert ist als Verhältnis von eingesetzter Stoffmenge P_2O_5 zur Zahl der Grammäquivalente des Substrats, bezogen auf die Hydroxylgruppen (Hydroxyläquivalente).

Die Phosphorsäureester der Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäuren können nach der Veresterung mit anorganischen oder organischen Basen neutralisiert und auf diese Weise in physiologisch verträgliche, wasserlösliche Salze überführt werden.

Bevorzugte Phosphorsäureester gemäß Formel (I) sind Verbindungen, bei denen $z = 4$ oder 5 ist, die sich also vom Cyclopentan, Cyclopenten, Cyclohexan oder vom Cyclohexen ableiten. Besonders bevorzugt sind die Cyclohexen- und die Cyclohexan-Abkömmlinge.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen stellen die Derivate der 1,3,4,5-Tetrahydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (Chinasäure) und der 3,4,5-Trihydroxy-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1) (Shikimisäure) dar.

Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen gemäß Formel (I), die zumindest eine Gruppe $-(OC_nH_{2n})_m-$ enthalten. Bevorzugte Alkylenoxygruppen (OC_nH_{2n}) sind die Ethylenoxy- und die Propylenoxy-Gruppe.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, die durch Anlagerung von 1-4 Mol Ethylenoxid oder Propylenoxid an die jeweilige Polyhydroxycycloalkan- oder -alkencarbonsäure hergestellt werden.

Bevorzugte Phosphorsäureester gemäß Formel (I) sind die Alkalimetallsalze, insbesondere die Natrium- und Kaliumsalze.

Die erfindungsgemäßen Mund- und Zahnpflegemittel mit einem Gehalt an Phosphorsäureestern gemäß Formel (I) können in den verschiedenen für solche Produkte üblichen Ausführungen, z.B. als Mundwässer, Zahnpasten oder Zahnpulver zubereitet werden. Der Gehalt an Phosphorsäureestern gemäß Formel (I) sollte im Bereich von 0,05 - 5,0 Gew.-% der Zubereitung liegen. Zur Erzielung einer signifikanten karieshemmenden Wirkung sind jedoch in Zahnpasten, Zahnpulvern und Zahngelen Mengen von 0,1 - 2 Gew.-% meist ausreichend. In unverdünnt anzuwendenden Mundwässern können mit 0,05 - 1,0 Gew.-%, in Mundwässern, die vor der Anwendung verdünnt werden, mit entsprechend dem vorgesehenen Verdünnungsverhältnis höheren Konzentrationen ausreichende Effekte erzielt werden.

Mund- und Zahnpflegemittel können darüber hinaus auch in der Form von Kaugummi, Mundpastillen und Zahnbehandlungssalben zubereitet werden. Solche Mundpflegemittel, die gegebenenfalls mehrmals täglich angewandt und zwangsläufig verschluckt werden, können ebenfalls die Phosphorsäureester gemäß Formel (I) enthalten. In diesen Fällen sollte die Dosierung jedoch nicht über 1 Gew.% der Zubereitung hinausgehen.

Neben den Phosphorsäureestern können die erfindungsgemäßen Mund- und Zahnpflegemittel, die für die jeweilige Zubereitungsform üblichen Träger- und Zusatzmittel enthalten. In Mundwässern ist eine Kombination mit den wäßrig-alkoholischen Lösungen von ätherischen Ölen, Emulgatoren, adstringierenden und tonisierenden Drogenauszügen, zahnsteinhemmenden und antibakteriellen Zusätzen und Geschmackskorrigentien ohne weiteres möglich. Auch oberflächenaktive Substanzen, z.B. anionische, nichtionische, zwitterionische und ampholytische Tenside können in den üblichen Mengen zugesetzt werden.

Unter Zahnpasten oder Zahncremes werden im allgemeinen gelförmige oder pastöse Zubereitungen aus Wasser, Verdickungsmitteln, Feuchthaltemitteln, Schleif- oder Putzkörpern, Tensiden, Süßungsmitteln, Aromastoffen, deodorierenden Wirkstoffen sowie Wirkstoffen gegen Mund- und Zahnerkrankungen verstanden. In die erfindungsgemäßen Zahnpasten können alle üblichen Putzkörper, wie z.B. Kreide, Dicalciumphosphat, unlösliches Natriummetaphosphat, Aluminiumsilicate, Calciumpyrophosphat, feinteilige Kunstharze, Kieselsäuren, Aluminiumoxid und Aluminiumoxidtrihydrat eingesetzt werden.

Bevorzugt geeignete Putzkörper für die erfindungsgemäßen Zahnpasten sind vor allem feinteilige Xerogel-Kieselsäuren, Hydro-

gelkieselsäuren, Fällungskieselsäuren, Aluminiumoxid-trihydrat und feinteiliges Aluminiumoxid oder Mischungen dieser Putzkörper in Mengen von 15 - 40 Gew.-% der Zahnpaste. Als Feuchthaltemittel kommen vorwiegend niedermolekulare Polyethylenglykole, Glycerin, Sorbit oder Mischungen dieser Produkte in Mengen bis ca. 50 Gew.-% in Frage. Unter den bekannten Verdickungsmitteln sind die verdickenden, feinteiligen Gelkieselsäuren und Hydrokolloide, wie z.B. Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylguar, Hydroxyethylstärke, Polyvinylpyrrolidon, hochmolekulares Polyethylenglykol, Pflanzengumme wie Traganth, Agar-Agar, Carrageenan, Gummiarabicum, Xanthan-Gum und Carboxyvinylpolymere (z.B. Carbopol^(R)-Typen) geeignet.

Weiterhin können oberflächenaktive Stoffe, bevorzugt anionische schaumstarke Tenside, wie z.B. lineare Natriumalkylsulfate mit 12 - 18 C-Atomen in der Alkylgruppe, Natriumsalze von Alkylpolyglykoletersulfaten mit 12 - 16 C-Atomen in der linearen Alkylgruppe und 2 - 6 Glykoethergruppen im Molekül, von Alkyl-(C₁₂₋₁₆)-benzolsulfonat, linearen Alkan-(C₁₂₋₁₈)-sulfonaten, Sulfobernsteinsäuremonoalkyl-(C₁₂₋₁₈)-estern, sulfatierten Fettsäuremonoglyceriden, sulfatierten Fettsäurealkanolamiden, Sulfoessigsäurealkyl-(C₁₂₋₁₈)-estern, Acylsarkosiden, Acyltauriden und Acylisethionaten mit jeweils 8 - 18 C-Atomen in der Acylgruppe enthalten sein. Auch nichtionische Tenside sind geeignet, z.B. Oxethylate von Fettsäuremono- und -diglyceriden, Fettsäure-Sorbitanestern und Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymerisate. Außerdem können als nichtionische Tenside auch Alkylglykoside der allgemeinen Formel R-O-(G)_x eingesetzt werden, in der R einen primären geradkettigen oder in 2-Stellung methylverzweigten aliphatischen Rest mit 10 bis 22, vorzugsweise 12 bis 18, C-Atomen bedeutet, G ein Symbol ist, das für eine Glykose-Einheit mit 5 oder 6 C-Atomen steht, und der Oligomerisierungsgrad x zwischen 1 und 10 liegt.

Weitere übliche Zahnpastazusätze sind:

- Konservierungsmittel und antimikrobielle Stoffe wie z.B. p-Hydroxybenzoesäuremethyl-, -ethyl- oder -propylester, Natriumsorbat, Natriumbenzoat, Bromchlorophen, Phenylsalicylsäureester, Thymol usw.
- Antizahnsteinwirkstoffe, z.B. Organophosphonate wie 1-Hydroxyethan-1.1-diphosphonsäure, 1-Phosphonopropan-1,2,3-tricarbonsäure und andere, die z.B. aus US-PS 3,488,419, DE-OS 2 224 430 und DE-OS 2 343 196 bekannt sind;
- andere karieshemmende Stoffe wie z.B. Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat, Zinnfluorid,
- Süßungsmittel wie z.B. Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat, Aspartam, Glycyrrhizin, Glycyrrhetinsäure, Sucrose, Lactose, Maltose, Fructose,
- Aromen wie z.B. Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Eukalyptusöl, Anisöl, Fenchelöl, Kümmelöl, Menthylacetat, Zimtaldehyd, Anethol, Vanillin, Thymol sowie Mischungen dieser und anderer natürlicher und synthetischer Aromen,
- Pigmente wie z.B. Titandioxid
- Farbstoffe
- Puffersubstanzen wie z.B. primäre, sekundäre oder tertiäre Alkaliphosphate oder Citronensäure/Natriumcitrat,

- 10 -

- wundheilende und entzündungshemmende Stoffe wie z.B. Allantoin, Harnstoff, Azulen, Kamillewirkstoffe und Acetylsalicylsäurederivate.

Die erfindungsgemäßen Mund- und Zahnpflegemittel haben aufgrund des Zusatzes von Phosphorsäureestern gemäß Formel (I) nicht nur eine karieshemmende Wirksamkeit, sondern wirken auch der Bildung von Zahnstein erfolgreich entgegen.

B e i s p i e l e

1. Herstellungsbeispiele

1.1 Allgemeine Herstellungsvorschriften

a) Alkoxylierung der Polyhydroxycycloalkan- und -alkencarbonsäuren

Die Anlagerung der Alkylenoxide an die Polyhydroxycycloalkan- und -alkencarbonsäuren erfolgte nach literaturbekanntem Verfahren durch Umsetzung im Druckgefäß in Gegenwart von katalytisch wirkenden Mengen Natriummethylat bei einer Temperatur von 100 - 150°C. Die Produkte wurden durch die Bestimmung der Hydroxylzahl (OHZ) charakterisiert.

b) Phosphorylierung

Zu 169 g (1 Mol P_2O_5) Polyphosphorsäure (P_2O_5 -Gehalt 84 Gew.-%) wurde unter Rühren bei 70°C 1 Hydroxyläquivalent der Polyhydroxycycloalkancarbonsäure, Polyhydroxycycloalkencarbonsäure oder des entsprechenden, nach a) hergestellten Alkoxyates langsam zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Temperatur langsam auf 95 - 110°C erhöht und die Reaktionsmischung etwa 3 - 5 Stunden unter Rühren bei dieser Temperatur belassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser versetzt und 30 Minuten zum Sieden erhitzt.

- 12 -

Danach wurde die braungefärbte Lösung mit 10 g Aktivkohle behandelt, filtriert, abgekühlt und durch Zugabe von 50 %iger Natronlauge auf pH=7 eingestellt.

Der Wirkstoffgehalt der Lösungen wurde nach der Bestimmung des Wassergehalts ermittelt zu

% Wirkstoff = 100% - % Phosphatanorganisch

1.2 Herstellung des Natriumsalzes von phosphorylierter Chinasäure (Umsetzung mit EV=1) (Wirkstoff 1)

Zu 126,8 g Polyphosphorsäure (84 % P₂O₅) wurden bei einer Temperatur von ca. 70°C 36,3 g (0,189 mol) Chinasäure in kleinen Portionen zugegeben. Nach einer weiteren Reaktionszeit von 4 Stunden bei 100-110°C wurde das erhaltene Harz mit 250 ml Wasser versetzt und die Lösung noch 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde die hellgelbe Lösung mit 221,1 g 50%iger Natronlauge von einem pH-Wert von 0,12 auf einen pH-Wert von 6,87 eingestellt, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und getrocknet. Es verblieb ein Rückstand von 269 g mit folgenden Daten:

Gesamtphosphatgehalt:	19,0 %
Gehalt an anorganischem Phosphat:	14,4 %
Phosphorylierungsgrad:	0,48
Wassergehalt:	16,5 %
Wirkstoffgehalt:	27,8 %

1.3 Herstellung des Natriumsalzes von phosphorylierter, ethoxylierter(2 EO) Chinasäure (Umsetzung mit EV=1) (Wirkstoff 2)

38,4 g (0,2 Mol) Chinasäure wurden in einem Autoklaven bei ca. 5 bar und einer Temperatur von 100°C mit 17,6 g (0,4 Mol) Ethylenoxid in Anwesenheit von 1 g Bortrifluorid-ethyletherat umgesetzt. Es wurden 33,5 g eines braunen Harzes erhalten.

Zu 34,0 g Polyphosphorsäure (84 % P_2O_5) wurden bei einer Temperatur von ca. 70°C 14,0 g (0,05 Mol) der ethoxylierten Chinasäure in kleinen Portionen zugegeben. Nach einer weiteren Reaktionszeit von 4 Stunden bei 100-110°C wurde das erhaltene Harz mit 250 ml Wasser versetzt, die dunkelbraune Lösung noch 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und heiß mit Aktivkohle behandelt. Die dann hellgelbe Lösung wurde mit 50%iger Natronlauge von einem pH-Wert von 0,7 auf einen pH-Wert von 6,89 eingestellt und 11 Stunden im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es verblieb ein Rückstand von 61 g eines hellen Harzes mit folgenden Daten:

Gesamtposphatgehalt:	20,2 %
Gehalt an anorganischem Phosphat:	15,2 %
Phosphorylierungsgrad:	0,50
Wassergehalt:	9,3 %
Wirkstoffgehalt:	41,2 %

1.4 Herstellung des Natriumsalzes von phosphorylierter, ethoxylierter(4 EO) Chinasäure (Umsetzung mit EV=1) (Wirkstoff 3)

57,7 g (0,30 Mol) Chinasäure wurden in einem Autoklaven bei ca. 5 bar und einer Temperatur von 105 °C mit 52,9 g (1,2 Mol) Ethylenoxid in Anwesenheit von 1 g Bortrifluorid-ethyletherat umgesetzt. Es wurden 104,8 g eines braunen Harzes erhalten.

- 14 -

Zu 67,1 g Polyphosphorsäure (84 % P_2O_5) wurden bei einer Temperatur von ca. 70°C 36,8 g (0,1 Mol) der ethoxylierten Chinasäure in kleinen Portionen zugegeben. Nach einer weiteren Reaktionszeit von 4 Stunden bei 100-110°C wurde das erhaltene Harz mit 250 ml Wasser versetzt und die schwarze Lösung noch 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Lösung mit 120,0 g 50%iger Natronlauge von einem pH-Wert von 0,48 auf einen pH-Wert von 6,86 eingestellt, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und getrocknet. Es verblieb ein Rückstand von 68,0 g hellgrauer Kristalle mit folgenden Daten:

Gesamtphosphatgehalt:	18,5 %
Gehalt an anorganischem Phosphat:	12,2 %
Phosphorylierungsgrad:	0,68
Wassergehalt:	6,7 %
Wirkstoffgehalt:	46 %

1.5 Herstellung des Natriumsalzes von phosphorylierter Shikimisäure (Umsetzung mit EV=1) (Wirkstoff 4)

Zu 25,4 g Polyphosphorsäure (84 % P_2O_5) wurden bei einer Temperatur von ca. 70°C 8,7 g (0,05 mol) Shikimisäure in solchen Portionen zugegeben, daß der jeweilige Temperaturanstieg bei der Reaktion auf 80-85°C begrenzt war. Nach einer weiteren Reaktionszeit von 4 Stunden bei 100-110°C wurde das erhaltene braune, gut rührbare Gemisch mit 100 ml Wasser aufgenommen, die Lösung noch 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend heiß mit Aktiv-Kohle behandelt. Die erhaltene hellgelbe Lösung wurde mit 48,4 g 50%iger Natronlauge von einem pH-Wert von 0,63 auf einen pH-Wert von 6,97

- 15 -

eingestellt, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und getrocknet. Es verblieb ein Rückstand von 49,1 g eines grauen Feststoffes mit folgenden Daten:

Gesamtposphatgehalt:	19,2 %
Gehalt an anorganischem Phosphat:	14,2 %
Phosphorylierungsgrad:	0,52
Wassergehalt:	5,4 %
Wirkstoffgehalt:	35,0 %

2. Bestimmung der Wirksamkeit der Substanzen

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wird bestimmt in Hinblick auf

- a) die Reduktion der Hydroxylapatitlöslichkeit (ALR),
- b) die Inhibierung des Hydroxylapatit-Kristallwachstums (KWI) und
- c) die Hemmung der Hydroxylapatit-Phosphationen-Austauschfähigkeit (PIA).

2.1 Bestimmung der Reduktion der Hydroxylapatitlöslichkeit (ALR)

a) Blindversuch

In ein bei 37 °C thermostatisiertes Reaktionsgefäß mit 300 ml entsalztem Wasser wurden 0,5 g Hydroxylapatitpulver (spez. Oberfläche 60 m²/g, Fa. Merck) gegeben. Der pH-Wert der Suspension wurde mittels einer automatischen Bürette, mit der Milchsäurelösung zugegeben werden kann, auf einen konstanten Wert von pH = 5 gehalten. Die zur pH-Stabilisierung verbrauchte Menge 0,1 m Milchsäurelösung wurde von einem Schreiber

- 16 -

registriert. Der nach 2 Stunden registrierte Verbrauch an Milchsäure entsprach der Löslichkeit des unbehandelten Hydroxylapatit (Lu).

b) Messung

Die Messung wurde analog a) durchgeführt. Vor Zugabe des Hydroxylapatitpulvers wurden 30 mg des zu prüfenden Wirkstoffs aufgelöst. Der nach 2 Stunden registrierte Verbrauch an Milchsäure entsprach der Löslichkeit des behandelten Apatitpulvers (Lb).

Die Reduktion der Hydroxylapatitlöslichkeit durch den Wirkstoff berechnet sich nach

$$\text{ALR [\%]} = (\text{Lu} - \text{Lb}) / \text{Lu} * 100\%$$

Die Ergebnisse der Messungen (ALR) sind in der Tabelle I aufgeführt.

2.2 Bestimmung der Inhibierung des Kristallwachstums von Hydroxylapatit (KWI)

a) Blindversuch

In einem Reaktionsgefäß wurden 400 ml einer 0,0008 molaren Lösung von KH_2PO_4 und 45 ml einer 0,012 molaren Lösung von CaCl_2 vorgelegt. Diese Lösung wurde durch Titration mit einer 0,05 molaren Lösung von KOH auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt. Nach Erhalt eines über mindestens 30 Minuten stabilen pH-Wertes wurden 100 mg Hydroxylapatitpulver (spez. Oberfläche

- 17 -

60 m²/g, Fa. Merck) zugegeben. Der pH-Wert der Suspension wurde mittels einer automatischen Bürette, mit der 0,05 m KOH-Lösung zugegeben werden kann, auf einem konstanten Wert von 7,4 gehalten. Die zur pH-Wert-Statistisierung verbrauchte Menge 0,05 m KOH-Lösung wurde von einem Schreiber registriert. Der nach 2 Stunden registrierte Verbrauch an KOH-Lösung (Ku) entsprach der Bildung von Hydroxylapatit (Wachstum der Kristalle der Suspension).

b) Messung

Die Messung wurde analog a) durchgeführt. Vor Einstellung des pH-Werts wurden 6 mg des zu prüfenden Wirkstoffs aufgelöst.

Der nach 2 Stunden registrierte Verbrauch an 0,05 m KOH-Lösung (Kb) entsprach der Bildung von Hydroxylapatit (Wachstum der Kristalle in der Suspension) unter dem Einfluß des Wirkstoffs.

Die Inhibierung des Kristallwachstums durch den Wirkstoff berechnet sich nach

$$\text{KWI [\%]} = (\text{Ku} - \text{Kb}) / \text{Ku} * 100\%$$

Die Ergebnisse der Messungen (KWI) sind in Tabelle I aufgeführt.

2.3 Bestimmung der Hemmung der Phosphationen austauschfähigkeit von Hydroxylapatit (PIA).

a) Blindversuch

In ein Schüttelgefäß mit 250 ml eines mit Hydroxylapatit gesättigten Barbituratpuffers (pH = 7) wurde 1 g Hydroxylapatit (spez. Oberfläche 60 m²/g, Fa. Merck) gegeben. Die Suspension wurde anschließend 3 Tage bei 20°C zur Gleichgewichtseinstellung geschüttelt. Dann wurde 1 ml einer Na₂HPO₄-Lösung in Barbituratpuffer mit einer ³²P-Aktivität von 10 µCi (1 mCi Na₂HPO₄ (Aktivität 200 Ci/Mol) in 100 ml Barbituratpuffer) zugegeben. Nach 3 Stunden wurde eine Probe gezogen, über ein Membranfilter filtriert und die Restaktivität A_{3h} bestimmt. Die Hemmung der Phosphationen-Austauschfähigkeit des unbehandelten Hydroxylapatits

$$\text{PIA [\%]} = (A_{3h}/10\mu\text{Ci}) * 100\%$$

betrug 20 %.

b) Vorbehandlung des Hydroxylapatits mit Wirkstoffen

400 mg des Wirkstoffs, gelöst in 10 ml Wasser, wurden mit 3 g Hydroxylapatitpulver (spez. Oberfläche 60 m²/g, Fa. Merck) und 20 ml eines mit Hydroxylapatit gesättigten Barbituratpuffers (pH = 7) 24 Stunden geschüttelt. Dann wurde der Hydroxylapatit über ein Membranfilter abfiltriert und 2 Stunden bei 50°C getrocknet.

c) Messung

1 g des vorbehandelten Hydroxylapatits wurde in gleicher Weise wie unter a) angegeben untersucht. Aus dem Aktivitätsverlust der Lösung des vorbehandelten Hydroxylapatits wurde die Hemmung der Phosphationen austauschfähigkeit PIA wie folgt berechnet.

$$\text{PIA [\%]} = (A_{3h}/10\mu\text{Ci}) * 100\%$$

Die Ergebnisse der Messungen (PIA) sind in Tabelle I aufgeführt.

- 20 -

T a b e l l e I

Wirkstoff	K W I (% Inhibierung des Kristall- wachstums)	A L R (% Reduktion der Löslich- keit)	P I A (% Hemmung der Phos- phationen- austausch- fähigkeit)
1	50	44	76
2	47	35	71
3	56	39	68
4	78	65	

3. Anwendungsbeispiele

3.1 Zahnpasta

Fällungskieselsäure 1)	18	Gew.%
Verdickungskieselsäure(pyrogen) ²⁾	0,8	Gew.%
Wirkstoff 1	1,0	Gew.%
Sorbit	17,5	Gew.%
Glycerin	17,5	Gew.%
Carboxymethylcellulose ³⁾	0,9	Gew.%
Natrium-Laurylsulfat ⁴⁾	2,0	Gew.%
Natriumfluorid	0,22	Gew.%
Saccharin-Natrium	0,2	Gew.%
Aromaöle	1,0	Gew.%
Wasser, Konservierungsmittel	ad 100	Gew.%

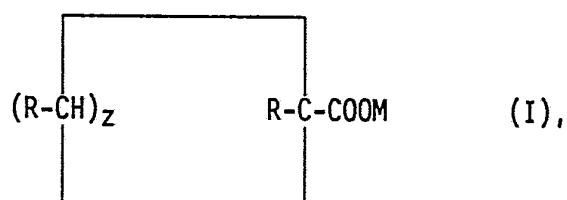
3.2 Mundwasser

Ethylalkohol (96 Vol%)	10	Gew.%
Polyoxyethylensorbitanmono- laurat ⁵⁾	0,4	Gew.%
Aromaöl	0,3	Gew.%
Sorbit (70 %ige wässr. Lsg.)	8,0	Gew.%
p-Hydroxybenzoesäure-methylester	0,16	Gew.%
Wirkstoff 2	0,1	Gew.%
Saccharin-Natrium	0,1	Gew.%
Wasser, Farbstoffe	ad 100	Gew.%

- 1) Sident(R)12DS, Fa. Degussa
- 2) Aerosil(R)200, Fa. Degussa
- 3) Relatin(R)100 S8, Fa. Henkel KGaA
- 4) Texapon K1296, Fa. Henkel KGaA
- 5) Tween(R)20, Atlas Chemie

Patentansprüche

1. Mund- und Zahnpflegemittel mit verbesserter Wirkung gegen die Bildung von Karies, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Phosphorsäureester einer Cycloalkencarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkencarbonsäure der allgemeinen Formel (I)



in der z eine ganze Zahl von 4 bis 7 ist, die einzelnen Gruppen R unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 5, m eine Zahl von 0 bis 8 und R^2 Wasserstoff oder eine Gruppe $-PO_3M_2$ ist, und M steht für Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallion, eine Ammoniumgruppe oder eine Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylammoniumgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen in der Hydroxyalkylgruppe,

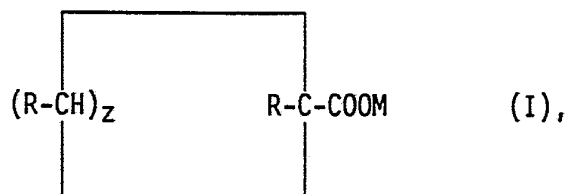
wobei mindestens drei der Gruppen R stehen für $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$ und

mindestens eine Gruppe $R^2 = -PO_3M_2$ im Molekül ist, und/oder

ein Phosphorsäureester einer Cycloalkencarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkencarbonsäure, der aus den Verbindungen gemäß Formel (I) formal entsteht durch Wegfall je eines Wasserstoffatoms an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen und Ausbildung einer C=C-Doppelbindung zwischen diesen beiden Kohlenstoffatomen, enthalten ist.

2. Mund- und Zahnpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Phosphorsäureester der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 ein Derivat der Chinasäure oder der Shikimisäure ist.
3. Mund- und Zahnpflegemittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Gruppe R steht für eine Gruppe $-(OC_nH_{2n})_m-OR^2$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 3 und m eine Zahl von 1 bis 4.
4. Mund- und Zahnpflegemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Phosphorsäureester in einer Menge von 0,05 bis 5,0 Gew.-% der Zubereitung neben üblichen Komponenten von Mund- und Zahnpflegemitteln enthalten ist.
5. Zahnpaste in Form einer pastösen Zubereitung aus Wasser, Feuchthaltemitteln, Verdickungsmitteln, Schleif- und Putzkörpern, Geschmacks- und Aromazusätzen, deren Schleif- und Putzkörper ganz oder überwiegend aus feinteiligen Xerogelkieselsäuren, Hydrogelkieselsäuren, Fällungskieselsäuren, Aluminiumoxid-trihydrat und/oder feinteiligem Aluminiumoxid besteht, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Phosphorsäureester der in Anspruch 1 - 3 definierten Art in einer Menge von 0,1 - 2,0 Gew.-% der gesamten Zubereitung enthalten ist.
6. Mundwasser in Form einer wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Lösung mit üblichen Geschmacks- und Aromazusätzen, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Phosphorsäureester der in Anspruch 1 - 3 definierten Art in einer Menge von 0,05 - 1 Gew.-%, bei verdünnt anzuwendenden Mundwässern in entsprechend höherer Konzentration, enthalten ist.

7. Phosphorsäureester einer Cycloalkancarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkancarbonsäure der allgemeinen Formel (I)



in der z eine ganze Zahl von 4 bis 7 ist, die einzelnen Gruppen R unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder $-O-(C_nH_{2n}O)_m-R^2$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 5, m eine Zahl von 0 bis 8 und R^2 Wasserstoff oder eine Gruppe $-PO_3M_2$ ist, und M steht für Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallion, eine Ammoniumgruppe oder eine Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylammoniumgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen in der Hydroxyalkylgruppe, und mindestens drei der Gruppen R stehen für $-OH$ oder $-O-(C_nH_{2n})_m-R^2$ und mindestens eine Gruppe $R^2 = -PO_3M_2$ im Molekül ist.

8. Phosphorsäureester einer Cycloalkencarbonsäure oder eines Salzes einer Cycloalkencarbonsäure, der aus den Verbindungen gemäß Formel (I) gemäß Anspruch 7 formal entsteht durch Wegfall je eines Wasserstoffatoms an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen und Ausbildung einer C=C-Doppelbindung zwischen diesen beiden Kohlenstoffatomen.