

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162251 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1344/83

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 7/20

(22) Indleveringsdag: 24 mar 1983

(41) Alm. tilgængelig: 25 sep 1983

(44) Fremlagt: 07 okt 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 mar 1982 US 361180

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

(72) Opfinder: Abdul *Gaffar; US, Calvin B. *Davis; US, John J. *Donohue; US, Debbie *Moy; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Peroxydiphosphat-tandplejemiddel

(56) Frømdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1344-83

Tandplejemiddel indeholdende et peroxydiphosphatsalt og eventuelt et fluor-tilvejebringende anticariesmiddel som i det væsentlige de eneste orale kemisk aktive midler i kombination med særligt udvalgte polermaterialer, fortykkelsesmidler og befugtningsmidler.

DK 162251 B

Den foreliggende opfindelse angår stabiliserede tandplejemidler, der indeholder et peroxydiphosphatsalt (PDP), fortrinsvis tetrakaliumsaltet (KPDP), og eventuelt et fluortilvejebringende anticariesmiddel som i det væsentlige de eneste orale kemisk aktive midler.

Det er kendt, at hydrogenperoxid og andre peroxygenholdige midler er virksomme mod caries, dentalplaque, gingivitis, periodontitis, mundlugt og tandpletter. Det grundlæggende aktive PDP, der anvendes heri, er faktisk tidligere blevet beskrevet som et effektivt antilugtmiddel i et mundplejemiddel. USA-patentskrift nr. 4.041.149, udstedt den 9. august 1977, beskriver således effektiviteten af sådanne mundplejemidler, idet PDP aktiveres af spytpfosfataserne til dannelselse af hydrogenperoxid og/eller aktivt oxygen eller oxygen under dannelselse, som gør mundhulen lugtfri.

Andre mundplejemidler er fremstillet, hvori et PDP-salt anvendes, som et additiv for at inhibere pletterne, der normalt dannes af det væsentlige oralt kemisk aktive middel i midlerne. I USA-patentskrift nr. 4.273.759, udstedt den 16. juni 1981, beskrives mere specielt mundplejemidler indeholdende PDP-saltet for at inhibere pletter, der normalt dannes af kationiske, nitrogenholdige antibakterielle antiplaquemidler, og i US-patentskrift nr. 4.309.410 beskrives mundplejemidler indeholdende PDP-salte for at inhibere pletter, der normalt dannes af et tranexamsyre-antigingivitismiddel.

Det er imidlertid også kendt, at de fleste peroxyforbindelser, såsom hydrogenperoxid, og metalperoxider, såsom magnesiumperoxid, er ustabile under lagring, idet de uafbrudt mister evnen til at frigøre aktivt oxygen eller oxygen in statu nascendi over en relativt kort tidsperiode, især i nærværelse af forskellige andre uforenelige uorganiske og organiske materialer, såsom mange af de sædvanlige tilsætningsstoffer i mundplejemidler, især tandplejemidler (indbefattende dentalcreme). I

fransk patent nr. 2.325.304 (75 29482) meddelt den 22. april 1977, erkendes dette problem og løses ved hjælp af en relativt vanskelig og bekostelig metode, der indebærer at hindre den peroxiderende komponent, såsom magnesiumperoxid, i at komme i kontakt med et surt materiale, der er reaktivt dermed, ved at belægge nævnte komponent og sure materiale med egnede tilsætningsstoffer forud for og indtil anvendelsestidspunktet i mundhulen.

PDP-salte anses for væsentligt mere stabile end hydrogenperoxid og magnesiumperoxid. I nævnte U.S.A. patentskrift nr. 4.041.149 anføres, at en 10% vandig opløsning af den foretrukne KPDP ikke udviser noget tab af aktivt oxygen efter 4 måneder ved 25°C og et tab på 3% efter 6 måneder ved 50°C. Det blev som følge deraf konkluderet og således anført i patentskriftet, at "denne stabilitet muliggør lang lagringstid af mundplejemidler, der indeholder nævnte peroxydiphosphatforbindelse".

Den nævnte konklusion har imidlertid vist sig i det store og hele at være uberettiget. Omfattende forsøg med mundplejemidler indeholdende KPDP i kombination med forskellige sædvanlige tilsætningsstoffer, såsom polermateriale (dentale slibemidler), befugtningsmidler, fortykkelsesmidler, aromastoffer og lignende, har tilvejebragt hidtil ukendte uforeneligheder, resulterende i urimelig kort lagringsstabilitet eller lagringsevne, for tidligt tab af aktivt oxygen, svækkelse af midlernes forskellige komponenters ønskede funktioner og/eller uacceptable kemiske og/eller fysiske og/eller kosmetiske egenskaber af midlerne og lignende.

Formålet med den foreliggende opfindelse er tilvejebringelsen af tandplejemidler, som ikke vil være genstand for en eller flere af de ovennævnte ulemper og mangler, nærmere betegnet tilvejebringelsen af stabile tandplejemidler indeholdende et PDP-salt og eventuelt en fluor-tilvejebringende anticariesforbindelse som de i det væsentlige eneste orale kemisk aktive midler.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes et tandplejemiddel, som er ejendommeligt ved, at det har en pH-værdi fra 7,8 til 10,5, og at det omfatter:

- 5 I en vandig eller vandfri, flydende oral bærer,
- II som i det væsentlige de eneste orale kemisk aktive midler,
- 10 A. 0 til ca. 2 vægt% af en fluor-tilvejebringende anticariesforbindelse, og
- B. ca. 1 til ca. 7 vægt% af et peroxydiphosphatsalt,
- 15 III ca. 10 til ca. 75 vægt% af i det mindste et polermateriale, valgt fra gruppen, der består af silica og hydratiseret aluminiumoxid,
- 20 IV ca. 0,5 til ca. 10 vægt% af mindst ét fortykkelsesmiddel, der er valgt fra gruppen bestående af kolloidt silica, syntetisk hectorit, poly(methylvinylether/maleinsyreanhydrid), carboxyvinylpolymer, carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose og hydroxyethylcellulose, og
- 25 V ca. 5 til ca. 75 vægt% polyethylenglycol som befugtningsmiddel, hvor vægt%-angivelserne er baseret på den totale vægt af midlet.

30 De ovenfor definerede orale kemisk aktive komponenter IIA og B er typisk og fortrinsvis uorganiske. Disse midler, som omfatter indbyrdes forenelige komponenter, muliggør opnåelsen af en eller flere uventede forbedringer, såsom uventet forbedret lagerstabilitet eller lagringsbestandighed, acceptable kemiske og/eller fysiske og/eller kosmetiske egenskaber, bibeholdelse af de enkelte komponenters ønskede funktioner og lignende. Med

35 udtrykket "oralt kemisk aktivt middel" menes anticariesmiddel, antiplaquemiddel, antigingivitismiddel, antiperiodontitismiddel, antilugtmiddel og blegemiddel og lignende, som virker ke-

misk på, i henseende til eller i forbindelse med tænderne, oralt væv og/eller orale omgivelser. I modsætning hertil står både midler, der virker fysisk på tænderne, f.eks. polermaterialet (dentale slibemidler), og indifferende komponenter, som bestemmer egenskaberne af tandplejemidlet per se, såsom fortykkelsesmidler, befugtningsmidler, aromastoffer, overfladeaktive midler, sødemidler, farvestoffer, hvidhedgørende midler, klaringsmidler, konserveringsmidler og andre konventionelle tilsætningsstoffer.

10

De grundlæggende PDP-salte, der anvendes i tandplejemidlet ifølge opfindelsen, især KPDP, falder inden for kategorien af de førnævnte orale kemisk aktive midler. Tandplejemidlerne ifølge den foreliggende opfindelse udelukker af tilsvarende årsager gensidigt de antibakterielle antiplaquemidler i det ovenfor nævnte U.S.A. patentskrift nr. 4.273.759 og antigingivitismidlerne i det ovennævnte US-patentskrift nr. 4.309.410.

15

20

Et hvilket som helst af alkalimetal-, jordalkalimetal-, zink-, gruppe 2 metal- eller ammoniumperoxydiphosfaterne eller deres korresponderende syresalte, som er vandopløselige i et omfang på ca. 0,001 vægt%, kan anvendes i midlet ifølge den foreliggende opfindelse. Eksempler herpå er tetrakaliumperoxydiphosphat ($K_4P_2O_8$), tetralithiumperoxydiphosphat ($Li_4P_2O_8$), tetranatriumperoxydiphosphat ($Na_4P_2O_8$), trikaliummononatriumperoxydiphosphat ($K_3NaP_2O_8$), dikaliumdinatriumperoxydiphosphat ($K_2Na_2P_2O_8 \cdot 2H_2O$), monokaliumtrinatriumperoxydiphosphat ($KNa_3P_2O_8$), monokaliummononatriumdihydrogenperoxydiphosphat ($KNaH_2P_2O_8$), trilithiummonokaliumperoxydiphosphat ($Li_3KP_2O_8$), dilithiumdikaliumperoxydiphosphat ($Li_2K_2P_2O_8$), monolithiumtrikaliumperoxydiphosphat ($LiK_3P_2O_8$), trilithiummononatriumperoxydiphosphat ($Li_3NaP_2O_8$), dilithiumdinatriumperoxydiphosphat ($Li_2Na_2P_2O_8$), monolithiumtrinatriumperoxydiphosphat

30

35

($\text{LiNa}_3\text{P}_2\text{O}_8$), monolithiummononatriumdihydrogenperoxydiphosphat ($\text{LiNaH}_2\text{P}_2\text{O}_8$) og monolithiummonokaliumdihydrogenperoxydiphosphat ($\text{LiKH}_2\text{P}_2\text{O}_8$), foruden dizinkperoxydiphosphat ($\text{Zn}_2\text{P}_2\text{O}_8$), tetraammoniumperoxydiphosphatdihydrat ($(\text{NH}_4)_4\text{P}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) og syresaltene af gruppe 2 metaller, såsom bariumdihydrogenperoxydiphosphat ($\text{BaH}_2\text{P}_2\text{O}_8$), calciumdihydrogenperoxydiphosphat ($\text{CaH}_2\text{P}_2\text{O}_8$) og lignende.

Det foretrukne tetrakaliumperoxydiphosphat (KPDP) er et stabilt, lugtfrit, findelt, let flydende, hvidt, ikke-hygroskopisk krystallinsk fast stof med en molekylvægt på 346,35 og et indhold af aktivt oxygen på 4,5%. Kaliumperoxydiphosphatet er 47-51% vandopløseligt ved 0-61°C, men uopløseligt i sædvanlige opløsningsmidler, såsom acetonitril, alkoholer, ættere, ketoner, dimethylformamid, dimethylsulfoxid og lignende. En 2% vandig opløsning har en pH-værdi på ca. 9,6, og en mættet opløsning deraf har en pH-værdi på ca. 10,9.

Det væsentlige PDP-salt (eller blanding deraf) anvendes i en mængde, der er effektiv til opnåelse af den ønskede terapeutiske, lugtfjernende, blegende eller anden funktion, som typisk udgør ca. 1 til ca. 7 vægt%, fortrinsvis ca. 2 til ca. 5 vægt%, mere foretrukket ca. 3 vægt%, af det øjeblikkelige tandplejemiddel.

De fluor-tilvejebringende anticariesforbindelser, som eventuelt er til stede i disse tandplejemidler, kan være tungtopløselige i vand eller kan være fuldstændigt vandopløselige. De er karakteriseret ved deres evne til at frigøre fluoridioner i vand og ved at være i det væsentlige fri for omsætning med andre forbindelser i tandplejemidlet. Blandt disse materialer er uorganiske fluoridsalte, såsom opløselige alkalimetal-, jordalkalimetal- og tungmetalsalte, f.eks. natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid, calciumfluorid, et kobberfluorid, såsom cuprofluorid, zinkfluorid, et tinfluorid, såsom stannifluorid eller stannochlorfluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilikat, ammoniumfluorsilikat, natriumfluorzirkonat, natrium-

monofluorphosphat, aluminiummono- og -di-fluorphosphat og fluoreret natriumcalciumpyrophosphat. Alkalimetall og tinfluorider, såsom natrium- og stannofluorider, natriummonofluorphosphat (MFP) og blandinger deraf, foretrækkes.

5

Mængden af den fluor-tilvejebringende forbindelse er til en vis grad afhængig af forbindelsens art, dens opløselighed og arten af tandplejemidlet, men det skal være en ikke-toksisk mængde. En mængde af en sådan forbindelse, som frigør et maksimum på ca. 1 vægt% fluoridion af sammensætningen, anses for at være tilfredsstillende. En hvilken som helst egnet minimumsmængde af en sådan forbindelse kan anvendes, men det foretrækkes at anvende tilstrækkeligt meget af forbindelsen til at frigøre ca. 0,005 til 1% og fortrinsvis ca. 0,1% fluoridion.

10 Især i tilfældet med MFP, alkalimetallfluorider og stannofluorid er denne komponent typisk til stede i en mængde på ca. 0,01 til ca. 2 vægt%, baseret på sammensætningens vægt, og fortrinsvis i intervallet fra ca. 0,05 til ca. 1 vægt%, især ca. 0,76 vægt%.

20

For at opnå de heri ønskede resultater skal komponent III vælges blandt silica og hydratiseret aluminiumoxid (α -aluminiumoxidtrihydrat), hvilke begge per se er konventionelle dentale slibende, polerende, materialer med en gennemsnitlig partikelstørrelse i intervallet med en gennemsnitlig partikelstørrelse i intervallet fra ca. 0,1 til ca. 30 μm , fortrinsvis ca. 1,0 til ca. 15 μm . Det følgende illustrerer nogle foretrukne polermaterialer.

30

Silicapolermaterialet kan være i form af krystallinsk silica med partikelstørrelser op til 5 mikron, en middelpartikelstørrelse på op til ca. 1,1 mikron og et overfladeareal på op til 50.000 cm^2/g , silicageler, "Zeodent" (f.eks.

35

"Zeodent"49, 119) udfældede silicaprodukter fra J.M. Huber Corporation, komplekse, amorfe alkalimetallaluminiumsilikater og lignende. De i U.S.A. patentskrift nr. 3.862.307, udstedt den 21. januar 1975, beskrevne typer silica-dental-slibemidler kan anvendes.

Når visuelt klare geler benyttes, er et polermiddel af silica af xerogel eller kolloid silica, såsom de der sælges under varemærket SYLOID[®] (W.R. Grace and Co., f.eks. Syloid[®] 63, 64, 72 eller 74) eller under varemærket "SANTOCEL" som Santocel 100 og alkalimetallaluminiumsilikatkomplekser, især nyttige, da de har refraktive indices tæt på de refraktive indices af geleringsmiddel-væskeform (indbefattende vand og/eller befugtningsmiddel) systemer, der sædvanligvis benyttes i tandplejemidler.

10

Hydratiseret aluminiumoxid, især det hydratiserede aluminiumoxid, der sælges af Alcoa som C333, der har et aluminiumoxidindhold på 64,9 vægt%, et silicaindhold på 0,008%, et ferrioxidindhold på 0,003% og et fugtindhold på 0,37% ved 110°C, og som har en specifik vægtfylde på 2,42 og en partikelstørrelse, således at 100% af partiklerne er mindre end 50 µm og 84% af partiklerne er mindre end 20 µm, især ønskelig. Hydratiseret aluminiumoxid har vist sig at være det mest forenelige polermateriale heri.

20

Polermaterialet er sædvanligvis til stede i mængder fra ca. 10 til ca. 75 vægt%, fortrinsvis ca. 35 til 65 vægt%, mere foretrukket ca. 45 til ca. 55 vægt%, i disse tandplejemidler.

25

Fortykkelseskomponenten IV, der benyttes i mængder fra ca. 0,5 til ca. 10, fortrinsvis fra ca. 1 til ca. 5 vægt% af midlet, skal være et af eller en blanding af de nævnte medlemmer af gruppen. Et foretrukket fortykkelsesmiddel er syntetisk hectorit, en syntetisk kolloidal magnesiumalkalimetalsilikat-komplekserart, tilgængelig f.eks. som Laponite[®] (f.eks. XLG, XLS, D), der forhandles af Laporte Industries Limited. Laponite[®] analyser viser omtrent efter vægt 58,00% SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% Li₂O og noget vand og spormetaller. Dets rigtige specifikke vægtfylde er 2,53 og har en tilsyneladende rumvægt (g/ml ved 8% fugt) på 1,0.

35

Andre fortykkelsesmidler indbefatter carboxymethylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose og fortrinsvis hydroxyethylcellulose (f.eks. tilgængelige som Natrosol[®]).

5

Poly(methylvinylether/maleinsyreanhydrid)-fortykkelsesmidlet er tilgængelig f.eks. som "Gantrez" AN 139 (GAF Corporation) og kolloid silicafortykkelsesmidlet som et mere fint formalet Syloid[®] (f.eks. 244).

10

Carboxyvinyllpolymere, der er nyttige som fortykkelsesmiddel er f.eks. tilgængelig som Carbopol[®] (f.eks. 934, 940, 941). Disse produkter fra B.F. Goodrich Co. er beskrevet i U.S.A. patentskrifterne nr. 2.798.053, nr. 2.923.692 og nr. 2.980.655, idet de hovedsagelig er kolloide, vandopløselige sure carb=oxylpolymere af acrylsyre, der er tværbundet med ca. 0,75 til ca. 2,0% af et tværbindingsmiddel af polyallylsucrose eller polyallylpentaerythritol.

15

20 Befugtningsmiddelkomponenten V, der anvendes i mængder på ca. 5 til 75, fortrinsvis ca. 10 til 45, især foretrukket 15 til 35 vægt% af tandplejemidlet ifølge den foreliggende opfindelse, er polyethylenglycol (f.eks. 400, 600). Denne komponent med en relativt lav molekylvægt (f.eks. ca. 300 til ca. 1000) virker ofte også som flydende oral bærer, enten alene eller i kombination med vand og/eller ethanol.

25

Et hvilket som helst aromastof, der valgfrit, men fortrinsvis, anvendes i de PDP-holdige tandplejemidler ifølge den foreliggende opfindelse, skal naturligvis også være forenelige med PDP.

30

Aromastof er typisk indbefattet i tandplejemidlerne ifølge den foreliggende opfindelse i vægtmængder på ca. 0,01 til 3%, fortrinsvis 0,5 til 2,0%, og især foretrukket 0,75 til 1,0%. Nogle illustrerende eksempler på forenelige aromastoffer indbefatter, pulegol, anethol, isoeugenol, guaiacol,

35

creosol, thymol, menthol, cineol, eugenol, kryddernellikeolie, peppermynte og grøn mynte-ekstrakter, carvon, methylpara=cresol, eucalyptol, safrol, anisol og lignende.

5 De faste og flydende komponenter i midlerne ifølge den fore-
liggende opfindelse er på konventionel måde afpasset til at
danne en pastaagtig, cremeagtig eller geleret masse, som kan
fordeles eller ekstruderes fra en trykbeholder eller fra en
10 fleksibel eller sammenfoldelig beholder eller tube af f.eks.
aluminium, bly eller plast eller lignende. Midlerne kan være
hovedsageligt vandfri, men indeholder sædvanligvis ca. 1 til
ca. 25, typisk ca. 5 til ca. 20 vægt% vand. Disse midler har
fortrinsvis en pH-værdi målt som en 20% vandig opløsning på
15 7,8 til ca. 10,5, mere foretrukket ca. 8,5 til ca. 10,5, især
ca. 9,5 til 10,5, da PDP, især KPDP, synes at være mere sta-
bilt, dvs. med bedre bibeholdelse af aktivt oxygenaktivitet i
disse mere alkaliske områder i nærværelse af de andre kompo-
nenter i tandplejemidlet ifølge opfindelsen. pH-værdien kan
reguleres ved at indbefatte de nødvendige mængder sure stof-
20 fer, såsom citron-eller benzoesyre, basiske stoffer, såsom na-
triumhydroxid, og/eller pufrende midler, såsom natriumcitrat,
-benzoat, -bicarbonat eller -carbonat, dinatriumhydrogenphos-
phat, natriumdihydrogenphosphat eller blandinger deraf. Det
bør bemærkes, at valget af det rette dentale slibemiddel eller
25 polermateriale er væsentligt for bibeholdelsen af de ovenfor
beskrevne alkaliske pH-intervaller, da de mest almindelige
polermaterialer ikke kan anvendes ved sådanne pH-intervaller.
Når uopløseligt natriummethaphosphat (IMP) -slibemiddel an-
vendes med de øvrige ovenfor definerede komponenter ifølge den
30 foreliggende opfindelse, og pH-værdien indstilles til 9,7, mi-
ster midlet f.eks. væsentlige mængder af dets tilgængelige
oxygen, når det lagres ved 48,9°C, og pH-værdien forskydes til
7,2. Selv om midlerne ifølge den foreliggende opfindelse med
silica som polermateriale udviser ringe stabilitet ved en pH-
35 værdi på 7,7, stabiliseres midler i modsætning hertil, når pH-
værdien hæves som ovenfor anført, f.eks. til 9,7, og pH-
værdien ændres ikke signifikant ved lagring. Hydratiseret alu-

miniumoxid fungerer i denne henseende fortrinligt, da dets normale pH-værdi ligger indenfor de ovennævnte intervaller.

5 Tandplejemidlerne ifølge opfindelsen kan indeholde et syntetisk tilstrækkeligt vandopløseligt, organisk, anionisk eller ikke-ionisk overfladeaktivt middel, der ikke er af sæbety-
pen, i koncentrationer sædvanligvis i intervallet fra ca. 0,05 til ca. 10, fortrinsvis ca. 0,5 til ca. 5, vægt%, for at forbedre de fugtende, rensende og skummende egenskaber.

10

Blandt ikke-ioniske overfladeaktive midler kan benyttes sådanne af Pluronic®-typen (polyoxyethylenpolyoxypropylenblokkopolymerer), såsom Pluronic® F108 og F127.

15

Flere andre konventionelle tandpasta-hjælpemidler eller -tilsætningsstoffer kan indbefattes, såsom hvidgørende- eller farvende midler, præserveringsmidler, siliconer, ammoniumholdigt materiale, såsom urinstof og diammoniumphosphat, og sødemidler i mængder fra ca. 0,01 til ca. 5 vægt% eller mere. Egnede sødemidler indbefatter f.eks. sorbitol, xylitol, 20 natriumcyclamat, perillartin, D-tryptophan, dihydrochalconer og lignende, fortrinsvis saccharin.

25

Tandplejemidlerne ifølge opfindelsen tilføres hensigtsmæssigt regelmæssigt til mundhulen, især tandemaljen, fortrinsvis fra 1 til 3 gange om dagen, fortrinsvis i mindst ca. 10 sek. varighed, mere foretrukket i mindst ca. 60 sek., i de sædvanlige krævede mængder, der benyttes ved tandbørstning.

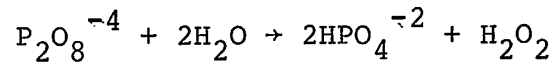
30

De følgende eksempler skal yderligere belyse den foreliggende opfindelse. Alle mængder og forhold, som der henvises til heri og i de medfølgende krav, er efter vægt, med mindre andet er anført.

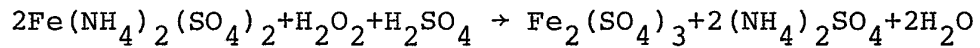
35

I de følgende eksempler kan stabiliteten af KPDP vurderes ved at undersøge indholdet af aktivt oxygen (A.O.) ved de følgende procedurer:

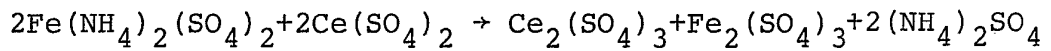
KPDP hydrolyserer let i et surt medium som følger:



5 Et overskud af ferroammoniumsulfat tilsættes for at reducere peroxid:



10 Overskuddet af ferroion tilbagetitreres med ceriumsulfat:



A.O. bestemmes ud fra forskellen.

15

20

25

30

35

T a b e l I

	<u>Eksempel (vægt%)</u>		
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Destilleret vand	19,69	17,0	18,0
Laponite [®] XLG	2,4	2,4	2,5
"PEG" 600	8,7	8,0	7,0
Pluronic [®] F108	4,3	4,0	4,5
<hr/>			
Natriumbenzoat	0,54	0,5	0,54
Natriumsaccharin	0,22	0,2	0,22
<hr/>			
Aromastof	0,55	0,5	0,55
<hr/>			
Destilleret vand	7,6	7,0	7,6
KPDP	3,0	3,0	3,0
<hr/>			
Hydratiseret aluminiumoxid	53,0	50,0	53,0
<hr/>			
pH-værdi	7,8-8	7,8-8	7,8-8
<hr/>			
	<u>Aktivt oxygen</u>		
Teoretisk	0,126	0,126	0,126
Til at begynde med ved stuetemperatur	0,123	0,130	0,122
Efter 7 ugers lagring ved 37,8°C	0,123	0,131	0,130

T a b e l II

		<u>Eksempel (vægt%)</u>	
		<u>4</u>	<u>5</u>
	Laponie [®] XLG	2,0	
5	Laponite [®] XLS		5,8
	Natrosol [®] 250 MR*	0,5	
	KPDP	3,0	3,0
	Natriumbenzoat	0,5	
	Natriumsaccharin	0,2	0,2
10	"PEG" 600	10,0	15,0
	Hydratiseret aluminiumoxid	49,0	37,0
	SLS**	1,5	1,5
	Aromastof	0,5	0,5
	Vand	32,8	37,0
	(pH)	(10,0)	(9,6)
15		<u>Aktivt oxygen</u>	
	Til at begynde med ved stuetemperatur	0,124	0,127
	Efter 3 ugers lagring ved 48,9°C	0,130	0,127
20	Efter 6 ugers lagring ved 48,9°C	0,120	0,112
	Efter 9 ugers lagring ved 48,9°C	0,116	0,119

* Hydroxyethylcellulose

** Natriumlaurylsulfat

T a b e l III

		<u>Eksempel (vægt%)</u>	
		<u>6</u>	<u>7</u>
	Syloid [®] 244	7,15	7,3
5	"Zeo49" (Huber silica)	19,36	19,8
	"PEG" 600	50,6	51,7
	KPDP	3,0	3,4
	Natriumsaccharin	0,2	0,22
	Natriumbenzoat	0,5	0,56
10	TiO ₂	0,55	0,56
	Vand	17,14	14,8
	SLS	1,0	1,66
<hr/>			
	Aromastof	0,5	-
	(pH indstillet med 50% NaOH)	(9,7)	(9,2)
15		<u>Aktivt oxygen</u>	
	Til at begynde med ved stuetemperatur	0,125	0,148
	Efter 3 ugers lagring ved 48,9°C	0,118	0,126
20	Efter 6 ugers lagring ved 48,9°C	0,110	0,128
	Efter 9 ugers lagring ved 48,9°C	0,108	0,132

T a b e l IV

		<u>Eksempel (vægt%)</u>		
		<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
	Hydroxyethylcellulose	1,0	1,0	1,0
5	"PEG" 600	20,0	20,0	20,0
	Natriumbenzoat	0,5	0,5	0,5
	Natriumsaccharin	0,2	0,2	0,2
	Hydratiseret aluminiumoxid	47,0	47,0	48,0
	KPDP	3,0	3,0	3,0
10	H ₂ O	26,05	26,05	25,6
	Aromastof	0,75	0,75	0,5
	SLS	1,5	1,5	-
	Ikke-ioniske overflade- aktivt middel ***	-	-	1,2
15	(pH)	(10)	(10)	
		<u>Aktivt oxygen</u>		
	Til at begynde med ved stuetemperatur	0,136	0,131	0,130
20	Efter 6 ugers lagring ved 48,9°C	0,134	0,133	
	Efter 9 ugers lagring ved 48,9°C			0,130

*** Polyethoxylet (20 E.O.) sorbitanmonoisostearat

Sammensætningerne i de ovenfor anførte eksempler udviser god til særdeles fremragende stabilitet af aktivt oxygen under lagring. I modsætning hertil udviser den eneste tandpasta-sammensætning, som er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 5 4.041.149, nemlig eksempel 1, indeholdende uforenelige komponenter (glycerol, udfældet calciumcarbonat og dicalciumphosphatdihydrat) uacceptabel stabilitet af aktivt oxygen. Nogle af de ovenfor anførte eksempler viser rækkefølgen af tilsætning af fremhævede enkelte eller grupperede komponenter.

Eksempel 11

	<u>Vægt%</u>
Natrosol [®] 250 MR	1,0
"PEG" 600	20,0
15 Hydratiseret aluminiumoxid	52,0
SLS	1,5
Natriumbenzoat	0,5
Natriumsaccharin	0,2
KPDP	3,0
20 Deioniseret vand	25,8
(pH-værdi 10,2)	

Den ovennævnte kemisk, fysisk og kosmetisk stabile sammensætning ifølge den foreliggende opfindelse og en kontrolsammensætning, der udelader KPDP, blev vurderet for effektivitet til at reducere gingivitis og plaque i et videnskabeligt udført 12 ugers forsøg på grupper af 10 beagle-hunde (5 hanhunde og 5 hunhunde). Resultaterne (gennemsnit af 10 hunde) var som følger:

	<u>Kontrol</u>	<u>Eksempel 11</u>
30 Gingiva indeks		
Til at begynde med	0,85	0,88
Endelig	0,79	0,47
Plaqueenhedsindeks	1,22	0,96

Disse resultater godtgør, at tilsætningen af KPDP til kontrolsammensætningen signifikant reducerer såvel gingiva- indeks som plaqueindeks. I modsætning hertil forøgede et ledsagende forsøg, hvor der anvendtes en ikke-vandig sammensætning indeholdende propylenglycol, befugtningsmiddel, hydroxypropylcellulose-fortykkelsesmiddel og "Dical"-slibemiddel plaqueindekset, og et tilsvarende forsøg, hvor der anvendtes en neutral sammensætning indeholdende "PEG" 600 befugtningsmiddel, hydroxyethylcellulose-fortykkelsesmiddel og IMP-slibemiddel både gingiva- og plaqueindices.

Det er ovenfor vist, at sammensætninger ifølge opfindelsen indeholdende polyethylenglycol (PEG) befugtningsmiddel er yderst stabile overfor tab af tilgængelig oxygen. De kritiske kombinationer af nødvendige komponenter i sådanne sammensætninger og gensidigheden af stabilisering deri, godtgøres f.eks. ved, at PEG virker på og kraftigt reducerer effektiviteten af KPDP som en kilde af tilgængelig oxygen ved fravær af de andre definerede komponenter. Således er vandig KPDP-opløsninger, der er pufret til pH 7, stabile ved 48,9°C i 9 uger, men tilsætning af forskellige mængder (3%, 15%, 40%) PEG til 3% KPDP-opløsninger (udført tre gange) giver, når de er lagret 9 uger ved 37,8°C og 48,9°C, de følgende gennemsnitsværdier:

		<u>% tilgængelig oxygen</u>						
		Begyndelses-	1 uge	3 uger	6 uger	9 uger	6 uger	9 uger
		værdi	<u>48,9°C</u>	<u>48,9°C</u>	<u>48,9°C</u>	<u>48,9°C</u>	<u>37,8°C</u>	<u>37,8°C</u>
	3% PEG	0,126	0,107	0,050	0,041	0	0,086	0,061
30	15% PEG	0,115	0,113	0,066	0,053	0,023	0,088	0,066
	40% PEG	0,120	0,116	0,091	0,084	0,029	0,091	0,072
		<u>Gennemsnitligt % tab</u>						
			6,7	42,4	50,4	85,2	26,5	44,9

Det gennemsnitlige % tab beregnes som illustreret i det følgende:

Den gennemsnitlige start% af tilgængeligt oxygen er

5

$$(0,126 + 0,115 + 0,120)/3 = 0,1203.$$

Den gennemsnitlige % af tilgængeligt oxygen efter 1 uge ved 48,9°C er

10

$$(0,107 + 0,113 + 0,116)/3 = 0,112.$$

Det gennemsnitlige % tab af tilgængeligt oxygen efter 1 uge er

15

$$\frac{(0,1203 - 0,112)100}{0,1203} = 6,7\%$$

Af ovennævnte tabel ses, at PEG i fravær af de øvrige definerede bestanddele ved lagring drastisk reducerer effektiviteten af KPDP som en kilde for tilgængeligt oxygen.

20

P a t e n t k r a v .

1. Tandplejemiddel, kendt ved, at det har en pH-værdi fra 7,8 til 10,5, og at det indeholder:

25

I en vandig eller vandfri, flydende oral bærer,

30

II som i det væsentlige de eneste orale kemisk aktive midler,

A. 0 til ca. 2 vægt% af en fluor-tilvejebringende anticariesforbindelse, og

B. ca. 1 til ca. 7 vægt% af et peroxydiphosphatsalt,

35

III ca. 10 til ca. 75 vægt% af i det mindste et polermateriale, valgt fra gruppen, der består af silica og hydratiseret aluminiumoxid,

IV ca. 0,5 til ca. 10 vægt% af mindst ét fortykkelsesmiddel, der er valgt fra gruppen bestående af kolloidt silica, syntetisk hectorit, poly(methylvinylether/maleinsyreanhydrid), carboxyvinylnpolymer, carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose og hydroxyethylcellulose, og

V ca. 5 til ca. 75 vægt% polyethylenglycol som befugtningsmiddel, hvor vægt%-angivelserne er baseret på den totale vægt af midlet.

2. Middel ifølge krav 1, kendt ved, at polymeret omfatter hydratiseret aluminiumoxid.

3. Middel ifølge krav 2, kendt ved, at fortykkelsesmidlet omfatter syntetisk hectorit.

4. Middel ifølge krav 2, kendt ved, at fortykkelsesmidlet omfatter hydroxyethylcellulose.

5. Middel ifølge krav 1, kendt ved, at polymeret omfatter silica.

6. Middel ifølge ethvert af kravene 1-5, kendt ved, at peroxydiphosphatsaltet er tetrakaliumperoxydiphosphat.