



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **171094**

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 31/415, 7/16

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	834201	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	16.11.83	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	16.11.83	(30) Prioritet	17.11.82, US, 442405
(41) Alm. tilgj.	18.05.84		
(44) Utlegningsdato	19.10.92		
(71) Patent søker	Colgate-Palmolive Company, 300 Park Avenue, New York, NY 10022, US		
(72) Oppfinner	Abdul Gaffar, Somerset, NJ, US Calvin B. Davis, Newark, NJ, US Margita L. Vasers, Piscataway, NJ, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo		

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av et munnpleiepreparat

(56) **Anførte publikasjoner** US patent nr. 3812142, 3903287.

(57) **Sammendrag** Munnpleiepreparat for behandling av tannkjøttbetennelse og rothinnebetennelse er særpreget ved at det omfatter en munnpleiemiddelbærer og en effektiv mengde av det vannuoppløselige imidazoyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon som antigingivittmiddel oppløst i en ikke-ionisk forbindelse som inneholder en blanding av hydrofobe og hydrofile grupper med tilstrekkelig lengde til å bevirke oppløseliggjørelse i en vandig bærer, i vektforholdet oppløseliggjørende middel:imidazoylforbindelse av 1:1-25:1, fortrinnsvis 3:1-25:1.

Oppfinnelsens bakgrunn

Oppfinnelsen angår fremstilling av et antibakterielt munnpleiepreparat som beforder munnhygiene og regulerer dannelsen av plaque, gingivitt og periodontitt ved topisk anvendelse i munnhulen av et munnvann eller tannrensemiddel som inneholder en effektiv mengde av antigingivittmidlet 1-imidazoyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimetyl-2-butanon ("Climbazole").

Periodontitt eller pyoré er en sykdom som påvirker tennenes bærevev, innbefattende tannkjøttet, membranen som fører fatningen hvori tennene ligger, og ben som omgir tennene. Sykdommen kan til å begynne med være forbundet med slike betingelser som konstant irriterende av tannkjøttet på grunn av tannplaque, fastkiling av mat, dårlig tanngjenoppbygning, sårinneslutninger eller kjemiske irriterende midler.

Gummene kan bli alvorlig ødelagt av avsetninger av tannplaque som består av en kombinasjon av mineraler og bakterier som forekommer i munnen. De bakterier som er forbundet med plaque, kan utskille enzymer og endotoxiner som irriterer gummene og bevirker inflammatorisk gumbetennelse. Etterhvert som gummene blir mer og mer irritert på grunn av denne prosess, er de tilbøyelige til å blø, tape sin seighet og fjærende egenskap og skille seg fra tennene etterlatende periodontale lommer hvori avfall, sekreter, flere bakterier og toxiner ytterligere vil ansamles. Det er også mulig at mat akkumulerer i disse lommer og derved gir næring for økt bakterievekst og produkt av endotoxiner og ødeleggende enzymer. Den materie som dannes under denne prosess, er istand til å ødelegge gummen og benvev. Bakterier er i alminnelighet tilstede under de aktive stadier av periodontal sykdom. Slike organismer som anaerobe gram-negative organismer er vanligvis tilstede og finnes i den materiehellige utsondring og dessuten i det angjeldende vev og kan bli absorbert i det generelle system via den lymfatiske blodstrøm eller veneblodstrøm.

Utviklingen av pyoréprosessen begynner vanligvis med gumbetennelse som starter ved ytterkantene av gummene hvor tannkjøttet blir mer tandert og ømfintlig og får et slapt,

betent og svellet utseende. Periodontale lommer kommer til syne, og infeksjon finner sted i disse lommer. En effektiv kontroll og unngåelse av gumbetennelse utgjør derfor et ønskemål for å kunne hindre ytterligere periodontale sykdommer.

En lang rekke materialer er tidligere blitt foreslått og anvendt for å kontrollere munnsykdommer og feilfunksjoner, som plaque, tannsten, vinsten, tannråte, halitosis eller periodontale sykdommer, som tannkjøttbetennelse og pyorré, men ingen av disse har vært fullstendig tilfredsstillende. For eksempel innbefatter munnpleiemidler som inneholder anti-inflammatoriske midler som reduserer symptomene med svelling, blødning og betennelse som er forbundet med tannkjøttbetennelse ved at vinstendannelse unngås og/eller tannsten motvirkes, et imidazol, som histadin eller histamin, som beskrevet i US patentskrift 3497591, et diklor-2-guanidinbenzimidazol, som beskrevet i US patentskrift 3523154, carraghenin, som beskrevet i US patentskrift 4029760, en blanding av tranexaminsyre og folinsyre, som beskrevet i US patentskrift 4272512, og garvesyre, som beskrevet i US patentskrift 4273758. Alle de ovennevnte midler er ikke antimikrobielle.

I US patentskrift 3577520 er også et tannrensemiddel beskrevet som inneholder 5,5-diaryl-2,4-imidazolidindioner for behandling av pyorré ved at skadene ved paradontose repareres.

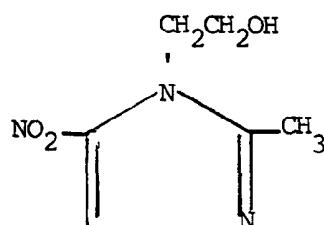
I US patentskrift 3911133 er et antibakterielt middel beskrevet som er effektivt såvel mot grampositive som gram-negative bakterier og omfatter et imidazolderivat som er et kvartært bis-imidazoliumsalt som er nyttig i munnvann, tannpastaer og tanngeler ved at det hemmer dannelsen av tannplaque og dermed tannkjøttbetennelse.

I US patentskrift 4243670 er imidazoliumderivater beskrevet med sterk antimikrobiell virkning overfor dermatofytter, gjær, sopper, bifasede fungi og grampositive kokker, og de er dessuten anvendbare som tilsetningsmiddel til munnhygieneprodukter, som tannpastaer og munnvann, for å unngå mikrobielt forårsakede infeksjoner i munnens slimhinne og

som profylaktisk middel mot infeksjon.

Det er også kjent innen den angjeldende teknikk at visse gramnegative organismer, som *Bacteriodes asaccharolyticus* eller *Bacteriodes gingivalis*, er forbundet med periodontitt hos voksne mennesker. Dersom disse og andre gramnegative anaerobe organismer elimineres fra plaque akkumulert på gumvevet, kan effektiv kontroll og unngåelse av periodontal sykdom oppnås.

Det er derfor blitt påvist av Listgarten og medarbeidere i J. Periodont. Res. 14: 65-75 (1979), at metronidazol



gitt systemisk forårsaker eliminering av de gramnegative anaerobe organismer fra plaque. Dette ble bekreftet av Heijl og Lindhe i J. Clinical Periodontology 6, 197-209 (1979), som påviste at metronidazol er effektivt hva gjelder å redusere plaque og dermed tannkjøttår hos hunder, og av Loesche og medarbeidere i J. of Clinical Periodontology, 8: 29-44 (1981), som påviste at metronidazol er effektivt hva gjelder å redusere antallet av anaerobt *B. asaccharolyticus* i plaque som er blitt fjernet fra tannkjøttlommer, samtidig med en vesentlig reduksjon av lommenes dybde og betydelig økning av det tilsynelatende feste. Metronidazol som selges under varemerket "Flagyl", er imidlertid carcinogent (Physician Reference Handbook s. 1761) og kan ikke anvendes vilkårlig.

Det har nå vist seg at et annet derivat av imidazol virker effektivt mot de nevnte gramnegative anaerobe organismer, og derivatet er ikke-mutagent, ikke-carcinogent og kan gis topisk i munnhulen i tilfelle av forekommende tannkjøttbetennelse, og derivatet utgjøres nærmere bestemt av 1-imidazolyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon.

Imidazoylketonene, som 1-imidazoyl-1-(4-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon, er beskrevet i US patentskrifter 3812142 og 3903287 som et anti-mykotisk middel som kan anvendes i farmasøytiske preparater, innbefattende pastaer, geler, kremer eller vandige eller ikke vandige suspensjoner. Dets virkning mot patogent protozoa, grampositive og -negative bakterier, som Staphylococci og Escherichia coli, er også angitt i disse patentskrifter.

I britisk patentskrift 1502144 og i det tilsvarende vest-tyske patentskrift 2430039 er hår- eller hudbehandlingspreparater beskrevet som er effektive mot Pityrosporum ovale og inneholder de antimykotiske imidazoylketonmidler dispergert i en dermatologisk akseptert bærer som inneholder en aktiv renseforbindelse. Disse preparater foreligger i form av kremer, aerosoler, pulver eller væsker. I vest-tysk patentskrift 2600800 er 1-imidazoyl-1-(4-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon i et fungicidpreparat beskrevet, enten i tørr form, som en dispersjon i vann, som en vann-i-olje-eller en olje-i-vannemulsjon eller et dusjpreparat, som er nyttig for å beskytte gipsbelegg, dispersjonsfarvestoffer, tapeter, flisebelagte overflater, malinger, lim, bitumina, møbler, lær, dusjforheng, tekstiler, tepper, treverk og papir mot en lang liste av patogene fungi, mugg og bakterier. Det finnes imidlertid ingen omtale av Bacteroides asaccharolyticus eller gingivalis, som er de spesielle anaerobe gram-negative organismer som finnes i plaque ved tannkjøttbetennelse. I vest-tysk patentskrift 27009806 er også en blanding av imidazoylketonfungicidet og et kvartært ammoniumbactericid beskrevet som er nyttig for å beskytte slike materialer som maling, lim, bitumen, cellulose, papir, tekstiler, lær eller tre.

Selv om det spesifiserte imidazoylketon i teknikkens stand er beskrevet som et antimykotisk middel og dessuten anvendelse av dette i farmasøytiske preparater, spesielt i hår- og hudpleiepreparater, forekommer ingen angivelse av en anvendelse av dette i tannpleiemidler og heller ikke at det

skulle være effektivt mot de spesifikke gramnegative anaerobe organismer som er forbundet med gingivitt og periodontitt.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Det har nå vist seg at det vannuoppløselige imidazoylketon 1-imidazoyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon virker selektivt mot de i tannplaque forekommende spesifikke anaerobe gramnegative organismer som er forbundet med gingivitt, når det anvendes topisk i munnhulen.

Det er derfor et hovedformål ved oppfinnelsen å fremstille et munnpleiepreparat som inneholder det ovennevnte vannuoppløselige imidazoylketon som antigingivittmiddel som er oppløst i en munnpleiepreparatbærer.

Det tas ved oppfinnelsen også sikte på å fremstille et munnskyllevann eller tannrensemiddel som effektivt vil kontrollere og behandle plaque, gingivitt og periodontitt.

Det tas ved oppfinnelsen videre sikte på å fremstille et munnpleiepreparat som inneholder det ovennevnte antigingivittmiddel oppløst i en vandig bærer som omfatter en ikke-ionisk forbindelse.

Det er et ytterligere formål ved oppfinnelsen å fremstille et antibakterielt munnpleiepreparat som kan anvendes for å hindre og behandle gingivitt hos dyr.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av et munnpleiepreparat for kontroll av plaque, gingivitt og periodontitt, og fremgangsmåten er særpreget ved at

(A) vannuoppløselig 1-imidazoyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanonforbindelse først oppløseliggjøres ved å blande forbindelsen med et ikke-ionisk overflateaktivt oppløseliggjørende middel eller et ikke-ionisk fuktighetsbevarende oppløseliggjørende middel i et vektforhold mellom midlet og forbindelsen av fra 1:1 til 25:1, hvorefter

(B) den resulterende blanding oppløses i en oralt akseptabel vandig bærer i en slik mengde at munnpleiepreparatet får et innhold av 0,1-5 vekt% av den nevnte forbindelse.

Et vektforhold av 3:1-25:1 mellom ikke ionisk middel og den nevnte forbindelse er foretrukket.

For å bevirke påfølgende oppløseliggjørelse i den vandige bærer inneholder det ikke-ioniske middel fortrinnsvis et hydrofobt polyoxypropylenradikal og 10-80 vekt% hydrofile polyoxyethylenradikaler med tilstrekkelig lengde til å bevirke oppløseliggjørelse av imidazolforbindelsen i en vandig bærer, idet prosentforholdet mellom hydrofile og hydrofobe radikaler i det ikke-ioniske middel fortrinnsvis er ca. 4:1.

Munnpleiepreparatbæreren kan være væske, som et munnvann eller munnskyllevann, et fast materiale som tyggegummi eller tannpulver, eller et pastalignende eller krem lignende materiale, som en tannpasta eller en tannkrem.

Et munnvann fremstilt ifølge oppfinnelsen har en pH av 5-7,5 og en vandig alkoholholdig bærer som inneholder et ikke-ionisk overflateaktivt middel som det ikke-ioniske oppløseliggjørende middel for den antibakterielle forbindelse og valgt fra gruppen bestående av blokkpolymeren av propylenoxyd og ethylenoxyd, polyoxyethylenhexitan-mono-høyere-fettsyreestere inneholdende 10-80 mol ethylenoxyd pr. mol eller blandinger derav.

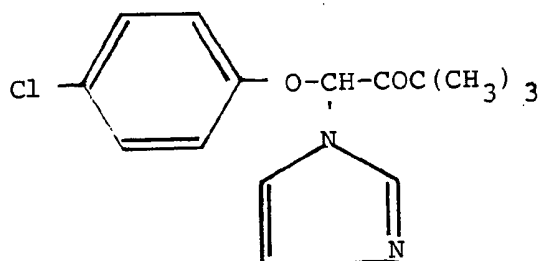
Det typiske overflateaktive middel inneholder minst 10-80 vekt% hydrofile enheter av polyoxyethylen i forhold til det hydrofobe radikal, som polyoxypropylen, som fortrinnsvis har en molekylvekt av ca. 3250, som f.eks. for de blandede polymerer av propylenoxyd og ethylenoxyd. Forholdet mellom oppløseliggjørende materiale og imidazolforbindelse er fortrinnsvis 3:1-25:1. Ved forhold over 25:1 inntreffer geldannelse.

En tannpasta fremstilt ifølge oppfinnelsen har en pH av 5 - 7,5 og tannpastaen inneholder et tannpleiemessig aksepterbart poleringsmateriale, en flytende bærer som omfatter vann, og en effektiv mengde av 0,1-5 vekt% av det vannuoppløselig antibakterielle middel 1-imidazolyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon oppløst i 20-40 vekt% av preparatet av et ikke-ionisk fuktighetsbevarende middel som innbefatter minst ett fuktighetsbevarende middel fra gruppen bestående av polyoxyethylenglycol og polyoxypropylenglycol i vektforholdet 3:1-25:1 mellom ikke-ionisk fuktighetsbevarende middel og antibakterielt middel. Det antibakterielle middel virker selektivt mot de gram-

negative, anaerobe mikroorganismer *Bacteriodes assaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis* eller blandinger derav.

Glycerol, sorbitol eller mannitol kan anvendes som delvis erstatning for det fuktighetsbevarende middel, forutsatt at det antibakterielle middel er blitt oppløseliggjort.

Antigingivittmidlet som anvendes i munnpleiepreparatene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er 1-imidazolyl-1-(p-klor-fenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon med strukturformelen



som fremstilles ved å omsette 1-brom-1-(4-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon med imidazol oppløst i acetonitril, som beskrevet i US patentskrifter 3812142 og 3903287. Dette imidazolketon er et vannuoppløselig, krystallinsk pulver med et smeltepunkt av 94,5-97,8°C og er tilgjengelig i handelen under varemerket "Climbazole". På grunn av denne imidazolforbindelses vannuoppløselighet må den først gjøres oppløselig i en ikke-ionisk forbindelse før ioniserte materialer tilsettes i et vandig medium.

Det har overraskende vist seg at denne antibakterielle forbindelse tilsatt til munnpleiepreparatbærere ikke bare virker effektivt mot de spesifikke anaerobe organismer som forekommer ved tannsykdommen periodontitt, men at den også reduserer sykdommen sterkt når den tilføres topisk, og at den dessuten reduserer symptomene på gingivitt som er forbundet med periodontitt. Den minste inhiberende konsentrasjon (MIC) som er nødvendig for å drepe *Bacteroides assaccharolyticus* (Forsyth-stamme), bestemt i overensstemmelse med metoden ifølge Walker og medarbeidere (Antimicrobial and Chemotherapy, Vol.16, s. 452-457, 1979), er mellom 7,8 og 31,2 mikrogram pr. ml MIC-verdien for *B. gingivalis* er 25 mikrogram

pr. ml MIC-verdien for *B. gracilis* og *Fusobacterium* som er andre gramnegative organismer, er over 50 for hver, og MIC-verdien for den grampositive organisme *Actinomyces viscosus* er 125 for den aerobe stamme og 250 for den anaerobe stamme. Dette antyder klart selektiviteten hva gjelder den antibakterielle aktivitet til den spesifikke imidazolforbioneelse som anvendes i de foreliggende munnpleiepreparater som antigingivittmiddel.

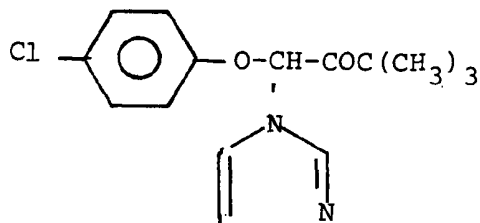
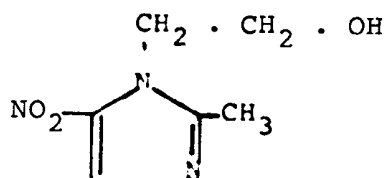
En vurdering av munnpleiepreparater mot gingivitt under anvendelse av et 0,3% Climbazole-holdig munnskyllevann foretatt ved en undersøkelse av 30 beagle-hunder i 10 uker viser klart dets overlegne virkning. Den anvendte metode innbefatter fullstendig fjernelse av hårde og myke tannavsetninger, hvorefter hundene holdes på bløt diett i 6 uker for at gingivitt skal kunne utvikles. Tannsettene blir derefter behandlet med prøveoppløsningene to ganger daglig, 5 dager pr. uke, i ca. 15 s på hver side av munnen. Dyrene undersøkes, og graden av tannkjøttinflammasjon gis poengtall i overensstemmelse med en skala fra 0 til 3, hvor 0 = ingen inflammasjon, 1 = mild, lokal ødem og rødhet i tannkjøttkanten, ingen blødning fremkalles ved forsiktig trykk med fingrene, 2 = moderat ødem og rødhet i tannkjøttkanten med blødning ved forsiktig trykk med fingrene, 3 = alvorlig ødem og kronisk sårdannelse i tannkjøttkantene og angrepet tannkjøtt, og blødning uten forsiktig trykk med fingrene. Et virkningsløst munnskyllevann og et 0,5% metronidazolmunnskyllevann ble anvendt for hhv. de negative og de positive kontroller. Dataene er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1

Behandling	Bedømmelse:	Opprinnelige tannkjøttenheter				6 uker				10 uker			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
5 Placebo- skyllevann		9	583	8	-	-	569	31	-	-	528	72	-
0,5% Metronidazole- skyllevann		13	578	9	-	-	572	28	-	-	576	24	-
10 0,3% Climbazole		11	589		-	-	579	21	-	-	578	22	-

Sammenlignet med placeboskyllevannet (det virkningsløse middel) reduserte såvel Metronidazole- som Climbazole-skyllvann utviklingen av tannkjøttenheter 2 betydelig. Imidlertid ga en mindre mengde (0,3%) av Climbazole den samme virkning mot gingivitt som større mengder (0,5%) av Metronidazole.

Selv om Metronidazole er effektivt mot de spesifikke gramnegative mikroorganismer som er involvert ved periodontal sykdom når det anvendes systemisk, som omfattende behandlet i teknikkens stand, virker det imidlertid ikke like godt når det tilføres topisk. Grunnen til de dårlige resultater skyldes fraværet i dets strukturformel av en egnet hydrofob gruppe som er nødvendig for å treng inn i tannkjøttvevet. Derimot inneholder Climbazole en voluminøs hydrofob gruppe, (p-klorfenoxy)-3,3-dimetyl-2-butanon, som gir god inntrengning i vevet på de steder hvor den ødeleggende periodontitt-prosess finner sted, slik at dette antibakterielle middel vil opprettholde en slik effektiv konsentrasjon at bakterieantallet av de gramnegative, anaerobe mikroorganismer forbundet med denne sykdom vil bli redusert. Dessuten er Metronidazole mutagent på grunn av dets nitrogruppe, mens Climbazole ikke er mutagent ved mutagene forsøk fordi det mangler nitrogruppen, hvilket fremgår av de nedenfor angitte strukturformler:

ClimbazoleMetronidazole

Munnpleiepreparatene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan være flyt-
ende, som et munnvann eller skyllevann. I slike preparater
15 utgjøres bærereren typisk av en vann-alkoholblanding. Forholdet
mellom vann og alkohol ligger i alminnelighet innen området
1:1-20:1, fortrinnsvis 3:1-20:1, basert på vekt. Alkoholinn-
holdet utgjør fortrinnsvis 20-40 vekt% av bærereren. Den sam-
lede mengde av vann-alkoholblanding i denne type av preparater
20 ligger typisk innen området 70-98 vekt% av preparatet. En
slik væske og andre preparater fremstilt ifølge oppfinnelsen
vil i alminnelighet ha en pH innen området 5-7,5.

En vesentlig komponent i de flytende munnpleie-
preparater er 1-5 vekt% av et ikke ionisk overflateaktivt
25 middel som inneholder 10-80 vekt% hydrofile enheter av
polyoxyethylen og også hydrofobt polyoxypropylen eller
høyere fettsyre, fettester eller fettamid, for å opp-
løseliggjøre det vannuoppløselige Climbazole i den vandige
alkoholbærer.

Egnede ikke-ioniske overflateaktive midler innbefatter
blokkpolymerer av ethylenoxyd, blandede propylenoxyd-ethylen-
oxydpolymerer, polyoxyethylenhexitan-mono-høyere fettsyre-
35 estere med 10-20 carbonatomer i den høyere fettacylgruppe
og 4-100, fortrinnsvis 10-80, mol ethylenoxyd pr. molekyl.

- Hexitanet utgjøres fortrinnsvis av sorbitan selv om mannitan eller andre hexitaner også ofte kan anvendes, og den høyere fettacylgruppe vil ha 10-16 eller 20 carbonatomer, mer foretrukket 12-16 eller 18 carbonatomer, og helst ca. 12 carbonatomer, og antallet av ethoxygrupper vil være 15-80, ofte fortrinnsvis ca. 20. Spesielt anvendbart er et produkt som selges under varemerket Tween[®] 20 som også er kjent som "Polysorbate 20" som er polyoxyethylen (20)-sorbitanmonolaurat.

10 Lignende anvendbare produkter selges under lignende betegnelser, som Tween[®] 40, 60, 65 eller 80, og alle disse er ikke-ioniske overflateaktive midler hvori den høyere fettacylgruppe er palmitoyl, stearoyl eller oleyoyl og antallet av mol ethylenoxyd pr. molekyl er ca. 20. Blant disse materi-

15 aler blir imidlertid som regel polyoxyethylensorbitanmonolauratet foretrukket. Polyoxyethylen (80)-sorbitanmonolaurat kan anvendes istedenfor den nevnte "Polysorbate 20".

Andre egnede ikke-ioniske, overflateaktive midler innbefatter mono- eller diethanolamidene av høyere fettsyrer med

20 10-18 carbonatomer i acylgruppen, som kokosmonoethanolamid, kokosdiethanolamid, laurin-myristindiethanolamid, laurinmonoethanolamid eller kombinasjoner derav.

De ifølge oppfinnelsen fremstilte munnpleiepreparater kan være i det

25 vesentlige pastalignende, som en tannpasta eller en tannkrem.

Bæreren i slike pastalignende munnpleiepreparater inneholder poleringsmateriale. Eksempler på poleringsmaterialer er vannuoppløselig natriummetafosfat, kaliummetafosfat, trikalsiumfosfat, kalsiumpyrofosfat, magnesiumorthofosfat, trimagnesium-

30 fosfat, kalsiumcarbonat, aluminiumoxyd, hydratisert aluminiumoxyd, aluminiumsilikat, zirkoniumsilikater, siliciumdioxyd-bentonitt, krystallinsk siliciumdioxyd med partikler med størrelser opp til 5 μ m, silikagel, komplekst amorft alkali-

35 metallaluminiumsilikat, hydratisert aluminiumoxyd, dikalsiumfosfat eller blandinger derav.

Når visuelt klare geler fremstilles, er et poleringsmiddel av kolloidalt siliciumdioxid, som det som selges under varemerket Syloid[®], som Syloid[®] 72 eller Syloid[®] 74, eller under varemerket Santocel[®], som Santocel[®] 100, eller alkalimetallaluminiumsilikatkomplekser spesielt anvendbare fordi de har brytningsindekser som ligger nær brytningsindeksene for gelmiddel-væske (innbefattende vann og/eller fuktighetsbevarende middel)-systemene som er vanlig anvendt i tannpleiemidler.

Poleringsmaterialet er i alminnelighet tilstede i en mengde av 10-99 vekt% av munnpleiepreparatet. Det er fortrinnsvis tilstede i en mengde av 10-75% i en tannpasta.

I en tannpasta omfatter den flytende bærer vann og fuktighetsbevarende middel typisk i en mengde av 10-90 vekt% av preparatet. En vesentlig komponent i tannpastaen og i tannkrem er 20-40 vekt% av et ikke-ionisk fuktighetsbevarende middel innbefattende minst ett av polyethylenglycol eller polypropylenglycol for å gjøre det vannuoppløselige Climbazole oppløselig i den vandige bærer. Glycerol, sorbitol eller mannitol kan anvendes istedenfor en del av det fuktighetsbevarende middel, forutsatt at imidazolforbindelsen er oppløseliggjort i polyoxyethylen- eller polyoxypropylenglycolen.

Et gelmiddel, som naturlige eller syntetiske gummier eller gummier eller gummlignende materialer, typisk irsk mose, natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, tragantgummi, polyvinylpyrrolidon, stivelse eller hydroxypropylmethylcellulose, er som regel tilstede i tannpastaer i en mengde opp til 1 vekt%, fortrinnsvis innen området 0,5-5 vekt%. I en tannpasta eller gel blir væskene og de faste stoffer anvendt i slike forholdsvis mengder at det dannes en krem-lignende eller gelert masse som kan ekstruderes fra en trykkbeholder eller fra en sammenklembartube av f.eks. aluminium eller bly.

Munnpleiepreparatene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan inneholde et syntetisk, tilstrekkelig vannoppløselig, organisk, anionisk eller ikke-ionisk overflateaktivt middel som ikke er såpe, i konsentrasjoner av 1-5 vekt% for å befordre fukt-

ning, rensekraft og skumdånnelse. I US patentskrift 4041149 er slike egnede anioniske overflateaktive midler beskrevet i spalte 4, linjene 31-38, og slike egnede ikke-ioniske overflateaktive midler er beskrevet i spalte 8, linjene 30-68, og i spalte 9, linjene 1-12.

Munnpleiepreparatene fremstilt ifølge oppfinnelsen som inneholder det antibakterielle middel, kan eventuelt inneholde en fluoravgivende forbindelse, innbefattende uorganiske fluoridsalter, som oppløselig alkalimetall-, jordalkalimetall- eller tungmetallsalter, f.eks. natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid, kalsiumfluorid, et kobberfluorid, som énverdig kobberfluorid, sinkfluorid, et tinnfluorid, som fireverdig tinnfluorid eller toverdig tinnklorfluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilikat, ammoniumfluorisilikat, natriumfluor-zirkonat, natriummonofluorfosfat, aluminium-mono- eller -difluorfosfat eller fluorert natrium-kalsiumpyrofosfat. Alkalimetall- og tinnfluorider, som natrium- eller toverdige tinnfluorider, natriummonofluorfosfat eller blandinger derav, er foretrukne.

Mengden av den fluoravgivende forbindelse er i en viss grad avhengig av typen av forbindelse, dens oppløselighet og typen av munnpleiemidlet, men mengden må være en ugiftig mengde. I et fast munnpleiepreparat, som en tannpasta eller tyggegummi, betraktes en mengde av en slik forbindelse som vil avgi maksimalt 1 vekt% fluor i forhold til preparatet, som tilfredsstillende. En hvilken som helst egnet minstemengde av en slik forbindelse kan anvendes, men det foretrekkes å anvende tilstrekkelig med forbindelsen til at

0,005-1, fortrinnsvis ca. 0,1, % fluoridioner vil bli avgitt. For alkalimetallfluorider og toverdig tinnfluorid er denne komponent typisk tilstede i en mengde opp til 2 vekt%, basert på vekten av preparatet, og fortrinnsvis innen området 0,05-1 vekt%. For natriummonofluorfosfat kan denne komponent være tilstede i en mengde opp til 7,6 vekt%, mer typisk ca. 0,76%.

Forskjellige andre materialer kan innarbeides i munnpleiepreparatene fremstilt ifølge oppfinnelsen som ikke uheldig påvirker preparatenes egenskaper, som søtningsmidler (f.eks. saccharin, sucrose, lactose, maltose eller sorbitol etc.), smaksoljer (f.eks. oljer av grønn mynte, peppermynte, vintergrønt, sassafran, kryddernellik, salvie, eucalyptus, merian, kanel, sitron eller appelsin etc.), farve- eller hvitemidler (f.eks. titandioxyd) eller konserveringsmidler (f.eks. natriumbenzoat etc. Mindre mengder av samlet opp til 5 vekt%, fortrinnsvis 0,01-3 vekt%, av disse materialer kan tilsettes til munnpleiepreparatet.

De ved den foreliggende fremgangsmåte fremstilte munnpleiepreparater kan enkelt fremstilles ved hjelp av enkle blandemetoder ut fra lett tilgjengelige komponenter. Det er imidlertid av vesentlig betydning at imidazolforbindelsen først blandes med den ikke-ioniske komponent før den tilsettes til munnpleiemiddelbæreren som innbefatter vann.

For eksempel kan et munnskyllevann eller munnvann fremstilles ved først å gjøre imidazolforbindelsen oppløselig ved å emulgere denne i et ikke-ionisk overflateaktivt middel før tilsetning til den vandige eller alkoholisk-vandige bærer. De andre bestanddeler, som smaksmidler eller søtningsmidler etc., kan tilsettes til den vandige bærer før eller etter tilsetningen av det oppløseliggjorte imidazol til den vandige bærer.

Tannpastaen kan fremstilles ved først å blande imidazolforbindelsen med det fuktighetsbevarende middel som er ikke-ionisk, hvori den blir oppløseliggjort, for derefter å tilsette fortykningsmidlet, f.eks. carboxymethylcellulose for dannelse av en gel, fulgt av tilsetning av poleringsmiddel, vann og andre bestanddeler. Tilsetningsrekkefølgen for de forskjellige bestanddeler kan varieres, forutsatt at imidazolforbindelsen først blir oppløseliggjort i det ikke-ioniske fuktighetsbevarende middel før vannkomponenten tilsettes.

Et munnpleiepreparat fremstilt ifølge oppfinnelsen, som et munnvann eller en tannpasta, som inneholder 1-imidazol-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon som antigingivittmiddel i en mengde som effektivt vil befordre munnhygien, blir regel-

messig påført på tannemalje, fortrinnsvis 1-3 ganger daglig, med en pH av 5-7,5.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I de nedenstående spesifikke eksempler på munnpleiepreparater ifølge oppfinnelsen er alle mengder og andeler basert på vekt dersom intet annet er angitt. Det samme gjelder for patentkravene.

Eksempel 1

Munnskyllevann

Munnskylleoppløsning:

Alkohol	= 25%
Climbazole	= 0,3%
Smaksmiddel (K-91-3863)	= 0,22
*Pluronic® F108	= 3,0
Glycerol	= 25
Natriumsaccharin	= 0,03%
Vann inntil	100%

*Blokkpolymer av ca. 80 vekt% polyoxyetylen og ca. 20 vekt% polyoxypropylen, idet polyoxypropylenradikalet har en molekylvekt av 3250, erholdt fra BASF Wyandotte Company.

Climbazole blir blandet med Pluronic® inntil det er blitt homogent og klart, før den vandige-alkoholiske bærer inneholdende glycerol, smaksmiddel og natriumsaccharin tilsettes.

Det erholdte produkt er effektivt istand til å bekjempe tannkjøttbetennelse og til å behandle periodontitt og er et enkelt middel for å forbedre munnhygienen når det anvendes regelmessig med 1-3 tilførsler daglig til munnhulen.

Den overraskende overlegne antigingivittaktivitet for dette produkt er underbygget i tabell 1 for et munnskyllevann ifølge eksempel 1 anvendt som forsøksoppløsning. Dette produkt oppviser også antibakterielle egenskaper mot *Bacteroides assaccharolyticus* og *B. gingivalis*.

Eksempel 2Tannpasta

<u>Bestanddeler</u>	<u>Prosent</u>	<u>Gram</u>
H ₂ O	31,3	156,5
Na - benzoat	0,5	2,5
Na - saccharin	0,2	1,0
Polyethylenglycol 600 ¹	25,0	125
Climbazole	1,0	5,0
Carboxymethylcellulose	1,5	7,5
Syloid [®] 244 ²	3,0	15,0
"Zeo-49" ³	35,0	175
Natriumlaurylsulfat	1,5	7,5
Smaksmiddel	1,0	5,0

¹ H(OCH₂CH₂)_nOH hvori n er et tall mellom 10 og 14, fortrinnsvis fra 12,5 til 14, og hvor molekylvekten er 570-630

² kolloidalt siliciumdioxyd

³ natriumaluminosilikat (siliciumdioxyd med 1% kombinert aluminiumoxyd)

Climbazole forhåndsblendes med polyethylenglycolen før carboxymethylcellulosen tilsettes, hvorved en gel dannes. Til denne gel blir under omrøring Syloid[®], "Zeo", natriumlaurylsulfat, smaksmiddel, vann, benzoat og saccharin tilsatt. Benzoatet og saccharinet kan oppløses i vannet før de blandes med resten av bestanddelene. På lignende måte kan "Zeo", smaksmiddel og natriumlaurylsulfat blandes med hverandre på forhånd før de tilsettes til gelen.

Dette produkt oppviser også lignende gode antimikrobielle og antigingivittegenskaper.

Andre vanlige bestanddeler kan anvendes som erstatning eller tilsettes, som beskrevet ovenfor. For eksempel kan hydratisert aluminiumoxyd eller vannuoppløselig metafosfat eller dikalsiumfosfatdihydrat eller andre poleringsmidler anvendes istedenfor alkalimetallaluminosilikatet ("Zeo")

eller det kolloidale siliciumdioxid (Syloid[®]) helt eller delvis. På lignende måte kan andre ikke-ioniske overflateaktive midler anvendes istedenfor blokkpolymeren av propylenoxyd og ethylenoxyd (Pluronic[®]), som f.eks. polyoxyethylenhexitan-monohøyere-fettsyreesterne.

10

P a t e n t k r a v

- 15 1. Fremgangsmåte for fremstilling av et munnpleiepreparat for kontroll av plaque, gingivitt og periodontitt, karakterisert ved at
 - (A) vannuoppløselig 1-imidazoyl-1-(p-klorfenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanonforbindelse først oppløseliggjøres ved å
20 blande forbindelsen med et ikke-ionisk overflateaktivt oppløseliggjørende middel eller et ikke-ionisk fuktighetsbevarende oppløseliggjørende middel i et vektforhold mellom midlet og forbindelsen av fra 1:1 til 25:1, hvorefter
 - (B) den resulterende blanding oppløses i en oralt akseptabel vandig bærer i en slik mengde at munnpleiepreparatet får
25 et innhold av 0,1-5 vekt% av den nevnte forbindelse.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det anvendes et ikke-
30 ionisk overflateaktivt middel valgt fra blokkpolymerer av propylenoxyd og ethylenoxyd, polyoxyethylen-hexitan-mono-høyere-fettsyreestere inneholdende 10-80 mol ethylenoxyd pr. mol, og blandinger derav.
- 35 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det anvendes et ikke-ionisk fuktighetsbevarende middel og at munnpleiepreparatet fremstilles i form av et munnavann.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et ikke-
ionisk fuktighetsbevarende middel som omfatter polyoxyethylen-
5 glycol eller polyoxypropylenglycol.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et tann-
poleringsmateriale og at munnpleiepreparatet fremstilles i form
10 av en tannpasta.

15

20

25

30

35