

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508315

(P2004-508315A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 7/15
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 P 1/02
 // C 0 7 D 239/06

F I

A 6 1 K 7/15
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 P 1/02
 C 0 7 D 239/06

テーマコード (参考)

4 C 0 8 3
 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 56 頁)

(21) 出願番号 特願2002-524463 (P2002-524463)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月8日 (2001.8.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年3月6日 (2003.3.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/009171
 (87) 国際公開番号 W02002/019978
 (87) 国際公開日 平成14年3月14日 (2002.3.14)
 (31) 優先権主張番号 100 44 327.3
 (32) 優先日 平成12年9月7日 (2000.9.7)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschräe
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫

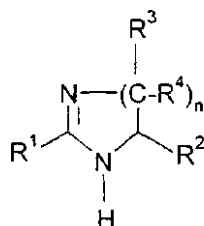
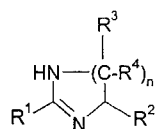
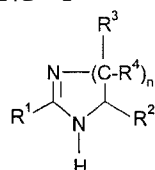
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オーラルケア用のエクトインおよびエクトイン誘導体の使用

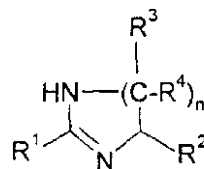
(57) 【要約】

本発明は、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩、および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物の使用に関する(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は請求項 1 に記載の意味を有する)。この化合物は、オーラルケアに適した製剤中に有利に用いることができる。

【化 1】



(I a)



(I b)

(Ia)

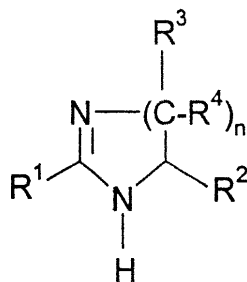
(Ib)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

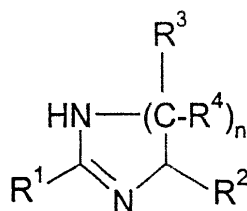
式 I a および式 I b で示される化合物

【化 1】



Ia

10



Ib

(式中、 R^1 は H またはアルキル、 R^2 は H、COOH、COO-アルキルまたは CO-NH- R^5 、 R^3 および R^4 は各々互いに独立して H または OH、 n は 1、2 または 3、アルキルは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、および R^5 は H、アルキル、アミノ酸基、ジペプチド基またはトリペプチド基を表す。)、

式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩、および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物の、オーラルケア用製剤における使用。

【請求項 2】

定住口内フローラの保護およびケアのための請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

歯エナメル質への損傷に対して歯を予防的保護するための請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

口内および咽頭粘膜を予防的保護するための請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5】

上記の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および式 I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および式 I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物を、溶液、乳濁液、懸濁液、ペースト、ゲル、界面活性剤含有清浄化製剤、スプレー、クリーム、粉末、口内洗浄液またはチューイング組成物の状態で用いる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】

上記の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および式 I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および式 I b で示される化合物の立体異性型の、製剤全体に対する割合が 0.001 ~ 50 重量%である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

式 I a および式 I b で示される化合物が、(S)-1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸および (S,S)-1,4,5,6-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸から選択される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

50

製剤が一種または二種以上の酸化防止剤を含む請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

製剤が一種または二種以上の酵素を含む請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、オーラルケア用の製剤に関する。

【0002】

(従来技術)

ヒトの口腔は、口内空間の条件に適合した多数の共生生菌、定住マイクロフローラが集落形成している。口腔のマイクロフローラは、病原性微生物が住まないように保護するものであると共に、臭いの形成、すなわち口臭の原因である。細菌は、口腔内に供給される栄養物を利用し、栄養分の分解に際し、例えば、短鎖脂肪酸のような臭気物質を形成する。微生物の集落形成と代謝産物の歯の上への付着が、プラークの形成を助ける。食物からの炭水化物の微生物分解物が、pHを下げ、虫歯の形成をサポートする。プラークの微生物による酸形成の結果、歯の微小脱灰が生じる。定期的にプラークを除去し、および頻繁な糖分接種を制限し、および/または頻繁なフッ素添加によるカルシウム再沈着により細菌を保護すべきである。

10

【0003】

それゆえ、本発明の目的は、オーラルケアに適した製剤を提供することにある。

20

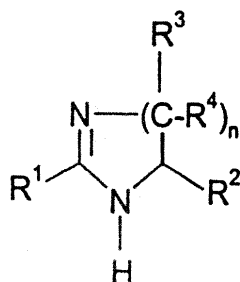
【0004】

(発明の開示)

驚くべきことに、この目的は、式 I a および式 I b

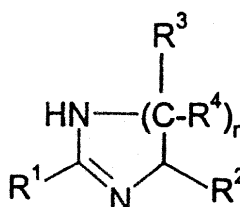
【0005】

【化 2】



Ia

30



Ib

40

(式中、 R^1 は H またはアルキル、 R^2 は H、COOH、COO-アルキルまたは CO-NH- R^5 、 R^3 および R^4 は各々互いに独立して H または OH、 n は 1、2 または 3、アルキルは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、および R^5 は H、アルキル、アミノ酸基、ジペプチド基またはトリペプチド基を表す。)、

で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩、および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物を製剤に用いることにより達成される。

【0006】

エクトインは、皮膚および乾燥、遊離基、界面活性剤および高イオン濃度によるストレスに対抗する無傷皮膚障壁のために重要な粘膜マイクロフローラを保護する。エクトイン/ヒ

50

ドロキシエクトインは、細胞代謝物と反応しない。

【 0 0 0 7 】

エクトインは、水和物殻部からの水分子の除去に対して細胞、たん白、酵素、DNAおよび生体膜を保護し、バイオポリマーの空間構造を安定化する特性を有する。

【 0 0 0 8 】

エクトインおよびその誘導体による定住口内フローラの安定化は、口腔粘膜のマイクロ媒体の平衡および無傷口腔フローラの形成のための重要な条件である。定住口内フローラの安定化は、一過性の有害な細菌の集落形成が困難になることを意味する。

【 0 0 0 9 】

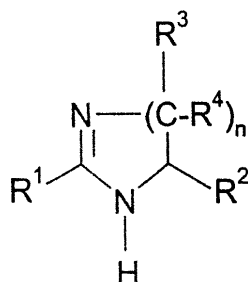
エクトインは、口腔粘膜を乾燥、界面活性剤および他の化学物質から保護する。例えば膿形成性生物のスタフィロコッカス・アウレウスのような病原体による口腔粘膜の集落形成が、定住フローラの安定化により回避または防止される。加湿効果は、スタフィロコッカス・アウレウスの集落形成をより困難にする。それは、これらの細菌が、特に、損傷または乾燥皮膚中のコラーゲンおよびフィブロンネクチンに結合するからである。

【 0 0 1 0 】

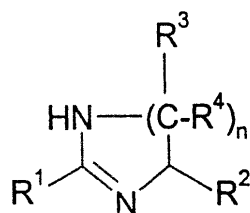
本発明は、式 I a および式 I b

【 0 0 1 1 】

【 化 3 】



Ia



Ib

(式中、 R^1 はHまたはアルキル、 R^2 はH、COOH、COO-アルキルまたはCO-NH- R^5 、 R^3 および R^4 は各々互いに独立してHまたはOH、 n は1、2または3、アルキルは1～4個の炭素原子を有するアルキル基、および R^5 はH、アルキル、アミノ酸基、ジペプチド基またはトリペプチド基を表す。)、

で表わされる化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩、および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物の、オーラルケア用製剤における使用に関する。

【 0 0 1 2 】

本発明の目的において、オーラルケア用製剤は、オーラスケアおよびデンタルケア用の製剤を含む。

【 0 0 1 3 】

好ましい態様において、本発明は、前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物の、定住口内フローラの保護およびケア用の製剤における使用に関する。

【 0 0 1 4 】

さらに好ましい態様において、本発明は、前述の、式 I a および式 I b で示される化合物

、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物の、歯エナメル質への損傷に対して歯を予防的保護するための製剤中における使用に関する。

【0015】

さらに好ましい態様において、本発明は、前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物の、口内および咽頭粘膜を予防的保護するための製剤中における使用に関する。

【0016】

前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物を含む製剤は、予防的に使用される。

【0017】

本発明の目的において、前述および後述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される全ての化合物は「エクトインまたはエクトイン誘導体」と呼ばれる。

【0018】

エクトインおよびエクトイン誘導体は、種々の好塩性微生物から単離することができる低分子量の環式アミノ酸誘導体である。エクトインおよびヒドロキシエクトインの両方が、細胞代謝物と反応しないという利点を有する。

【0019】

前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される化合物は、光学的異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、両性イオン、カチオンまたはそれらの混合物の状態で製剤中に存在することができる。前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される化合物のうち、好ましいのは、式中、 R^1 が H または CH_3 、 R^2 が H または $COOH$ 、 R^3 および R^4 が各々互いに独立して H または OH、および n が 2 である化合物である。前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される化合物のうち、特に好ましいのは、(S)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸(エクトイン)および(S, S)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸(ヒドロキシエクトイン)である。

【0020】

「アミノ酸」という用語は、以下の化合物の立体異性体、例えば、D および L 型を意味すると解される：アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、 γ -アミノブチレート、 $N\epsilon$ -アセチルリシン、 $N\delta$ -アセチルオルニチン、 $N\gamma$ -アセチルジアミノブチレートおよび $N\alpha$ -アセチルジアミノブチレート。好ましいのは L-アミノ酸である。

【0021】

アミノ酸基は、対応するアミノ酸から誘導される。

【0022】

以下のアミノ酸の基が好ましい：アラニン、 β -アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、バリン、 γ -アミノブチレート、 $N\epsilon$ -アセチルリシン、 $N\delta$ -アセチルオルニチン、 $N\gamma$ -アセチルジアミノブチレートおよび $N\alpha$ -アセチルジアミノブチレート。

【 0 0 2 3 】

ジおよびトリペプチド基は、その化学的性質の観点から酸アミドであり、加水分解により分解されて2または3個のアミノ酸を与える。ジおよびトリペプチド基におけるアミノ酸は、アミド結合により互いに結合されている。好ましいジおよびトリペプチド基は、好ましいアミノ酸から形成される。

【 0 0 2 4 】

アルキル基はメチル基 CH_3 、エチル基 C_2H_5 、プロピル基 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、およびブチル基 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{H}_3\text{CCHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ および $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ を含む。好ましいアルキル基はメチル基である。

10

【 0 0 2 5 】

式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩は、例えば、Na、K、Mg または Ca 塩のようなアルカリ金属、アルカリ土類金属またはアンモニウム塩、および有機塩基であるトリエチルアミンまたはトリス(2-ヒドロキシエチル)アミンから誘導される塩である。式 I a および I b で示される化合物のさらに好ましい生理学的に許容できる塩は、塩酸、硫酸およびリン酸のような無機酸との、または酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸および p-トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸またはスルホン酸との反応により形成される。

【 0 0 2 6 】

カルボキシル基またはアミノ基のような塩基性基または酸性基が同じ数存在する式 I a および I b で示される化合物は内部塩を形成する。

20

【 0 0 2 7 】

式 I a および I b で示される化合物の調製が、文献 (DE 4 3 4 2 5 5 0) に記載されている。(S)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸および (S, S)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸は微生物学的に得ることもできる (Severinら, J. Gen. Microb. 138 巻 (1992 年) 1629 ~ 1638 頁)。

【 0 0 2 8 】

好ましい態様において、製剤は一種または二種以上の酸化防止剤を含む。製剤は、専門文献から知られている酸化防止剤、例えば、フラボノイド、クマラノン、アミノ酸 (例えば、グリシン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン) およびその誘導体、イミダゾール (例えば、ウロカニン酸) およびその誘導体、ペプチド、例えば、D, L-カルノシン、D-カルノシン、L-カルノシンおよびその誘導体 (例えば、アンセリン)、カロテノイド、カロチン (例えば、 α -カロチン、 β -カロチン、リコピン) およびその誘導体、クロロゲン酸およびその誘導体、リポ酸およびその誘導体 (例えば、ジヒドロリポ酸)、アウロチオグルコース、プロピルチオウラシルおよび他のチオール (例えば、チオレドキシン、グルタチオン、システイン、シスチン、シスタミンおよびそのグリコシル、N-アセチル、メチル、エチル、プロピル、アミル、ブチルおよびラウリル、パルミトイル、オレイル、 γ -リノレイル、コレステリルおよびグリセリルエステル) およびその塩、ジラウリルチオジプロピオネート、ジステアリルチオジプロピオネート、チオジプロピオン酸およびその誘導体 (エステル、エーテル、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、ヌクレオシドおよび塩) およびスルホキシミン化合物 (例えば、ブチオニンスルホキシミン、ホモシステインスルホキシミン、ブチオニンスルホン、ペンタ-、ヘキサ-、ヘプタチオニンスルホキシミン) を、非常に少量の許容できる投与量 (例えば、p モル ~ μ モル / kg) で、さらに (金属) キレート化剤 (例えば、 α -ヒドロキシ脂肪酸、パルミチン酸、フィチン酸、ラクトフェリン)、 α -ヒドロキシ酸 (例えば、クエン酸、乳酸、リンゴ酸)、フミン酸、胆汁酸、胆汁抽出物、ピリルピン、ピリベルジン、EDTA、EGTA およびその誘導体、不飽和脂肪酸およびその誘導体、ビタミン C およびその誘導体 (例えば、パルミチン酸アスコルビル、リン酸マグネシウムアスコルビル、酢酸アスコルビル) および安息香酸樹脂の安息香酸コニフェリルまたは安息香酸、ルチン酸およびその誘導体、 α -グリコ

30

40

50

シルルチン、フェルラ酸、フルフリルインデングルシトール、カルノシン、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール、ノルドヒドログアイアレチン酸、トリヒドロキシブチロフェノン、尿酸およびその誘導体、マンノースおよびその誘導体、亜鉛およびその誘導体（例えば、 ZnO 、 $ZnSO_4$ ）、セレンウムおよびその誘導体（例えば、セレンウムメチオニン）、スチルベンおよびその誘導体（例えば、スチルベンオキシド、トランススチルベンオキシド）を含むことができる

酸化防止剤の混合物も、同様に、製剤中で用いるのに適している。既知の市販の混合物は、例えば、活性成分として、レシチン、L-（+）-アスコルビルパルミテートおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）AP）、天然トコフェロール、L-（+）-アスコルビルパルミテート、L-（+）-アスコルビン酸およびおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）K LIQUID）、天然原料からのトロフェロール抽出物、L-（+）-アスコルビルパルミテート、L-（+）-アスコルビン酸およびおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）L LIQUID）、DL- α -トロフェロール、L-（+）-アスコルビルパルミテート、クエン酸およびレシチン（例えば、OxyneX（登録商標）LM）またはブチルヒドロキシトルエン（BHT）、L-（+）-アスコルビルパルミテートおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）2004）を含む混合物である。

10

【0029】

本発明の特に好ましい態様において、製剤はフラボノイドおよび/またはクマラノンから選択される一種または二種以上の化合物を含む。

20

【0030】

本発明のさらに特に好ましい態様において、製剤は、レシチン、L-（+）-アスコルビルパルミテートおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）AP）、天然トコフェロール、L-（+）-アスコルビルパルミテート、L-（+）-アスコルビン酸およびおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）K LIQUID）、天然原料からのトロフェロール抽出物、L-（+）-アスコルビルパルミテート、L-（+）-アスコルビン酸およびおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）L LIQUID）、DL- α -トロフェロール、L-（+）-アスコルビルパルミテート、クエン酸およびレシチン（例えば、OxyneX（登録商標）LM）またはブチルヒドロキシトルエン（BHT）、L-（+）-アスコルビルパルミテートおよびクエン酸（例えば、OxyneX（登録商標）2004）を含む前記混合物の一つを酸化防止剤として含む。これらの混合物およびフラボノイドの一つを含む態様が特に好ましい。

30

【0031】

フラボノイドという用語は、フラバノン、フラボン、3-ヒドロキシフラボン（＝フラボノール）、オーロン、イソフラボンおよびロテノイド [Roempp Chemie Lexikon [Roempp's Lexicon of Chemistry]、第9巻、1993年版]のグリコシドを含む。しかしながら、本発明の目的において、アグリコン、すなわち、糖非含有成分、およびフラボノイドおよびアグリコンの誘導体も含まれる。本発明の目的において、クマラノンという用語は、それらの誘導体も意味すると解される。

40

【0032】

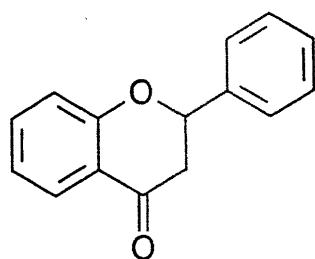
好ましいフラボノイドは、フラバノン、フラボン、3-ヒドロキシフラボン、オーロンおよびイソフラボンから、特にフラバノン、フラボン、3-ヒドロキシフラボンおよびオーロンから誘導される。

【0033】

フラバノンは以下の基本的構造により特徴付けられる：

【0034】

【化4】

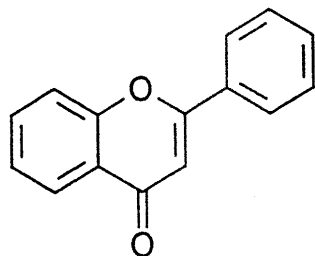


フラボンは以下の基本的構造により特徴付けられる：

【 0 0 3 5 】

10

【 化 5 】

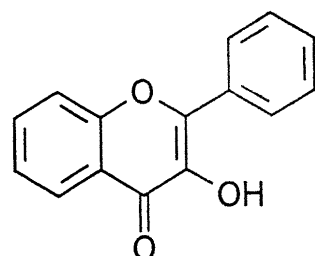


3 - ヒドロキシフラボン（フラボノール）は以下の基本的構造により特徴付けられる：

20

【 0 0 3 6 】

【 化 6 】

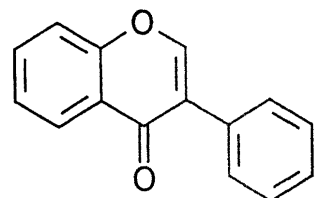


30

イソフラボンは以下の基本的構造により特徴付けられる：

【 0 0 3 7 】

【 化 7 】

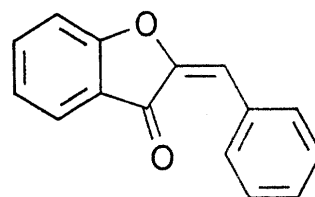


オーロンは以下の基本的構造により特徴付けられる：

40

【 0 0 3 8 】

【 化 8 】

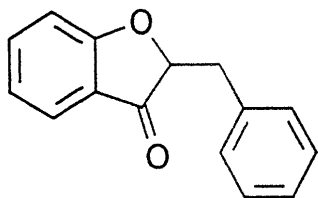


クマラノンは以下の基本的構造により特徴付けられる：

【 0 0 3 9 】

50

【化 9】

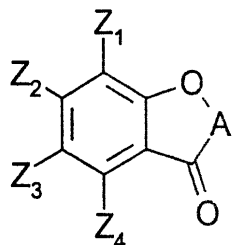


フラボノイドおよびクマラノンは、好ましくは、式 (I) で示される化合物から選択される：

【 0 0 4 0 】

10

【化 1 0】



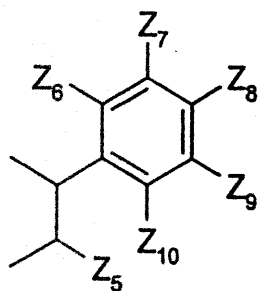
(I)

(式中、 $Z_1 \sim Z_4$ は、各々互いに独立して H、OH、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、モノまたはオリゴグリコシド基を表し、アルコキシおよびヒドロキシアルコキシ基は分岐または非分岐であってよく、1～18個の炭素原子を有することができ、前記基のヒドロキシ基にスルフェートまたはホスフェートが結合してもよい。A は下位式 (I A)、(I B) および (I C) からなる群より選択される：

20

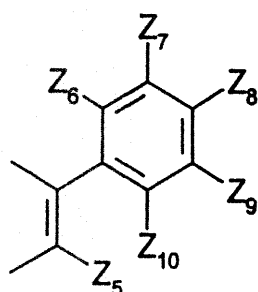
【 0 0 4 1 】

【化 1 1】



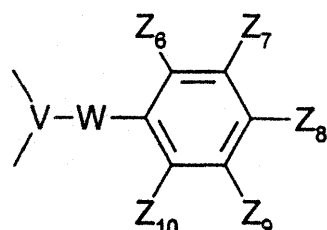
(IA)

30



(IB)

40



(IC)

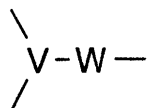
Z_5 は H、OH または OR を表し、R はモノまたはオリゴグリコシド基を表し、 $Z_6 \sim Z$

50

1_0 は基 $Z_1 \sim Z_4$ と同様に定義され、

【 0 0 4 2 】

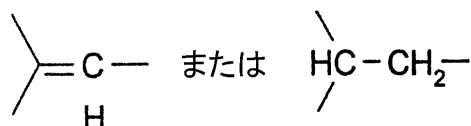
【 化 1 2 】



は

【 0 0 4 3 】

【 化 1 3 】



である。)。

【 0 0 4 4 】

アルコキシ基は、好ましくは線状であり、1 ~ 12 個、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子を有する。これらの基は、式 - O - (C H ₂)_m - H (m は 1、2、3、4、5、6、7 または 8、特に 1 ~ 5 である) を形成する。 20

【 0 0 4 5 】

ヒドロキシアルコキシ基は、好ましくは線状であり、2 ~ 12 個、好ましくは 2 ~ 8 個の炭素原子を有する。これらの基は、式 - O - (C H ₂)_n - O H (n は 2、3、4、5、6、7 または 8、特に 2 ~ 5、最高に好ましいのは 2 である) を形成する。

【 0 0 4 6 】

モノおよびオリゴグリコシド基は、好ましくは、1 ~ 3 個のグリコシド単位から形成される。これらの単位は、好ましくは、ヘキソシル基、特にラムノシル基およびグルコシル基からなる群より選択される。しかしながら、他のヘキソシル基、例えば、アロシル、アルトロシル、ガラクトシル、グロシル、イドシル、マンノシルおよびタロシルを、もし必要ならば、有利に用いることができる。本発明によればペントシル基を用いることも有利であり得る。 30

【 0 0 4 7 】

好ましい態様において、

Z_1 および Z_3 は H であり、

Z_2 および Z_4 は H 以外で、特に O H、メトキシ、エトキシまたは 2 - ヒドロキシエトキシであり、

Z_5 は H、O H または O R であり、ここで R は、1 ~ 3 個、好ましくは 1 または 2 個のグリコシド単位から形成されるグリコシド基である、

Z_6 、 Z_9 および Z_{10} は H であり、 40

Z_7 および Z_8 は H 以外で、特に O H、メトキシ、エトキシまたは 2 - ヒドロキシエトキシである。

【 0 0 4 8 】

本発明のさらに特に好ましい態様において、特にフラボノイドおよびクマラノンの水溶性を増す場合、スルフェートまたはホスフェート基がヒドロキシシル基に結合される。好適な対イオンは、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属のイオンであり、これらは、例えば、ナトリウムおよびカリウムから選択される。

【 0 0 4 9 】

フラボノイドは、好ましくは、以下の化合物から選択される： 4，6，3'，4' - テトラヒドロキシオーロン、ケルセチン、ルチン、イソケルセチン、エリオジクチオール、タ 50

キシホリン、ルテオリン、トリスヒドロキシエチルケルセチン（トロキセケルセチン）、トリスヒドロキシエチルルチン（トロキセルチン）、トリスヒドロキシエチルイソケルセチン（トロキセイソケルセチン）、トリヒドロキシエチルルテオリン（トロキセルテオリン）およびそれらのスルフェートおよびホスフェート。

【0050】

フラボノイドのうち、特に好ましいのはルチンおよびトロキセルチンである。非常に特に好ましいのはトロキセルチンである。

【0051】

クマラノンのうち、好ましいのは4, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシベンジル-3-クマラノンである。

10

【0052】

製剤中の一種または二種以上の酸化防止剤の割合は、製剤全体を基準にして好ましくは0.001～5重量%、特に好ましくは0.01～2重量%である。

【0053】

さらに、製剤は、例えば、アンソチアニジン（シアニジン）も含んでよい。

【0054】

製剤は、前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物を、要すればアジュバントおよび/または賦形剤を用いて、適当な製剤形に転化することにより調製される。アジュバントおよび賦形剤は、ビヒクル、保存剤および他の従来の助剤からなる群より得られる。

20

【0055】

前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に基づく製剤は、従来の口腔および咽頭衛生用の投与形で用いられる。

【0056】

適当な使用形状は口腔衛生用の全ての投与形であり、例えば、溶液、乳濁液、懸濁液、例えば、ペースト、ゲル、界面活性剤含有清浄化製剤およびスプレー、例えば、エアロゾルスプレーおよびポンプスプレーである。前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に加えて、任意の所望の従来の賦形剤、アジュバントおよび、要すれば、さらなる活性成分を製剤に添加することができる。

30

【0057】

好ましいアジュバントは、保存剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、ビタミン、着色剤、臭気改良剤、増粘剤、湿潤剤、研磨および精錬媒体、起泡剤、増粘剤、バインダーおよび風味料からなる群より得られる。

【0058】

前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に加えて、溶液および乳濁液は、従来の賦形剤、例えば、溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、水、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチルグリコール、油、特に、精油、例えば、ペパーミント油、丁子油、アニス油、ウイキョウ油、セージ油、グリセロール脂肪酸エステル、水素化ヒマシ油、ポリエチレングリコールおよび、ソルピタンの脂肪酸エステル、ポリソルベートまたはこれらの物質の混合物を含むことができる。

40

【0059】

乳濁液は種々の形状で存在することができる。例えば、それらは、例えば、油中水（W /

50

O)型または水中油(O/W)型の乳濁液またはミクロ乳濁液、または例えば水中油中水(W/O/W)型の複乳濁液であり得る。

【0060】

製剤は、乳化剤を含まない分散製剤であってもよい。これらは、例えば、ヒドロ乳濁液またはピカーリング(Pickering)乳濁液であり得る。

【0061】

前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に加えて、懸濁液は、従来の賦形剤、例えば液体希釈剤および湿潤剤、例えば、水、エタノールまたはプロピレングリコール、ソルビトール、グリセロール、懸濁媒体、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールエステルおよびポリオキシエチレンソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、またはこれらの物質の混合物を含むことができる。

10

【0062】

前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に加えて、ゲルは、従来の賦形剤、例えば動物性および植物性脂肪、ロウ、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、シリカ、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれら

20

【0063】

前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に加えて、界面活性剤含有清浄化生成物は、従来の賦形剤、例えば脂肪アルコールスルフェートの塩、脂肪アルコールエーテルスルフェート、スルホコハク酸モノエステル、脂肪酸アルブミン加水分解物、イソチオネート、イミダゾリニウム誘導体、タウリン酸メチル、サルコシネート、脂肪酸アミドエーテルスルフェート、アルキルアミドベタイン、脂肪アルコール、脂肪酸グリセリド、脂肪酸ジエタノールアミド、植物性および合成油、ラノリン誘導体、エトキシ化グリセロール脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物を含むことができる。

30

【0064】

前述の、式I aおよび式I bで示される化合物、式I aおよびI bで示される化合物の生理学的に許容できる塩および式I aおよびI bで示される化合物の立体異性型から選択される一種または二種以上の化合物に加えて、スプレーは、従来の賦形剤、例えばラクトース、タルク、シリカ、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含むことができる。これらは、さらに、従来の推進剤、例えば、クロロフルオロカーボン、プロパン/ブタンまたはジメチルエーテルを含んでよい。

【0065】

オーラルおよびデンタルケア組成物は、例えば、トゥースペースト、液体トゥースクリーム、トゥースパウダー、マウスウォッシュの形状であり得、要すれば、チューイング組成物、例えばチューイングガムの形状でもあることができる。しかしながら、好ましくは、歯ブラシを用いる歯の清浄化に用いられるような、多少の流動性のあるまたは可塑性のトゥースペーストである。

40

【0066】

トゥースペーストまたは液体トゥースクリームは、研磨材を通常5~50重量%、および湿潤剤を通常10~60重量%含む。

【0067】

適当な研磨材は、トゥースペーストに知られている全ての研磨性媒体であり、たとえば、シリカ、水酸化アルミニウム、酸化アルミニウム、ピロリン酸カルシウム、チョーク、リ

50

ン酸二カルシウム二水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、珪酸ナトリウムアルミニウム、例えば、ゼオライト A、有機ポリマー、例えば、ポリメタクリレート、またはこれらの研磨性媒体の混合物である。

【0068】

チューブ、分配容器またはフレキシブル瓶から分配するために適当な粘度を達成させ得る適当なトゥースペースト用ビヒクルは、例えば、湿潤剤、バインダーおよび水の組み合わせである。

【0069】

用いることができる湿潤剤は、例えば、グリセロール、ソルビトール、キシリトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールで、特に平均分子量が 200 ~ 800 のものである。用いられる粘度制御剤（またはバインダー）は、例えば、天然および/または合成の水溶性ポリマー、例えば、アルギネート、カラギーネート、トラガカント、澱粉および澱粉エーテル、セルロースエーテル、例えば、カルボキシメチルセルロース (Na 塩)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、グアー、アカシアゴム、寒天、キサンタンガム、スクシノグリカンガム、イナゴマメ種子粉、ペクチン、水溶性カルボキシビニルポリマー（例えば、Carbopol（登録商標）グレード）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールであり、特に分子量が 1500 ~ 1000000 のものである。

10

【0070】

粘度制御に適当なさらなる物質は、例えば、葉状珪酸塩、例えば、モンモリロナイトクレー、コロイド状増粘性シリカ、例えば、エアロゲルシリカ、発熱性シリカまたは微小粉碎沈殿シリカである。カチオン性、両性イオン性または両性窒素含有界面活性剤、ヒドロキシプロピル置換ヒドロコロイドまたは平均分子量 1000 ~ 5000 のポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールコポリマー、または前記化合物の組み合わせからなる群より選択される粘度安定化添加剤を、トゥースペースト中に用いることもできる。

20

【0071】

清浄化作用を支持するため、および要すれば、歯磨き中の泡の発生のため、およびビヒクル中の研磨媒体の分散の安定化のために、トゥースペーストは界面活性物質も 0.1 ~ 5 重量% 含む。

【0072】

適当な界面活性剤は、例えば、アルキル基に 12 ~ 18 個の炭素原子を有する線状アルキル硫酸ナトリウムである。これらの物質は、さらに、ブランクの微生物代謝に対して酵素抑制作用を有する。さらに適当な界面活性剤は、以下の物質のアルカリ金属塩、好ましくはナトリウム塩である：線状アルキル基に 12 ~ 16 個の炭素原子を有すると共に分子内に 2 ~ 6 個のグリコールエーテル基を有するアルキルポリグリコールエーテルスルフェート、線状アルカン ($\text{C}_{12} \sim \text{C}_{18}$) スルホネート、スルホコハク酸モノアルキル ($\text{C}_{12} \sim \text{C}_{18}$) エステル、硫酸化脂肪酸モノグリセリド、硫酸化脂肪酸アルカノールアミド、スルホ酢酸アルキル ($\text{C}_{12} \sim \text{C}_{16}$) エステル、アルキルサルコシン、アシルタウリド、およびアシルイソチオネートであって、アシル基に各々 8 ~ 18 個の炭素原子を有するもの。両性イオン性、両性および非イオン性界面活性剤、例えば、脂肪酸モノおよびジグリセリドの、脂肪酸ソルビタンエステルおよびアルキル（オリゴ）グルコシドのオキシエチレートも好適である。

30

40

【0073】

さらなる、オーラルおよびデンタルケア組成物への、特にトゥースペーストへの従来の添加剤は、

甘味料、例えば、サッカリン-ナトリウム、ナトリウムシクラメート、スクロース、ラクトース、マルトースおよびフルクトース、

風味料、例えば、ペパーミント油、スペアミント油、ユーカリ油、アニス油、ういきょう油、ひめういきょう子種油、酢酸メンチル、シンナムアルデヒド、アネトール、バニリン、チモール並びに、これら化合物および他の天然および合成風味料の混合物、

50

顔料、例えば、二酸化チタン、
染料、

緩衝物質、例えば、一次、二次または三次アルカリ金属リン酸塩、またはクエン酸／クエン酸ナトリウム
である。

【0074】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、エクトインに加えて他の活性成分を含んでよい。

【0075】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、例えば、抗虫歯活性成分を含んでよい。これらは、例えば、有機および無機フッ化物、例えば、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化錫およびフルオロ珪酸ナトリウムから選択することができる。

【0076】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、例えば、歯石に対して効果的な物質も含んでよい。このタイプの物質は、例えば、キレート化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸およびそのナトリウム塩、ピロリン酸塩、例えば、水溶性ジアルカリ金属またはテトラアルカリ金属ピロリン酸塩、例えば、 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{K}_4\text{O}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ および $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、または、例えば、水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩、例えば、トリポリリン酸ナトリウムおよびトリポリリン酸カリウムから選択することができるポリリン酸塩であり得る。

【0077】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、例えば、抗菌物質、例えば、保存剤または抗プラーク活性成分も含んでよい。このタイプの物質は、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、エチルまたはプロピル、ソルビン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、プロモクロロフェン、トリクロサン、フェニルサリチル酸エステル、ピグアニド、例えば、クロルヘキシジン、チモール等から選択することができる。

【0078】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、例えば、傷治癒性および炎症抑制性物質、例えば、ガム炎症に対する活性成分も含んでよい。このタイプの物質は、例えば、アラントイン、アズレン、カモミール抽出物、トコフェロール、パンテノール、ピサボロールおよびセージ抽出物から選択してよい。

【0079】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、無機物化性能を向上させる物質、例えば、カルシウム含有物質、例えば、塩化カルシウム、酢酸カルシウムおよびリン酸ジカルシウム二水和物も含んでよい。カルシウム含有物質の濃度は、物質の溶解性、オーラルおよびデンタルケア組成物中に存在する他の物質との相互作用に依存する。

【0080】

オーラルおよびデンタルケア組成物、特にトゥースペーストは、歯の非過敏性を高める物質、例えば、カリウム塩、例えば、硝酸カリウム、クエン酸カリウム、塩化カリウム、重炭酸カリウムおよび蔞酸カリウムも含んでよい。

【0081】

マウスウォッシュにおいて、ビヒクルは本質的に水、エタノール、精油、乳化剤およびエクトイン用安定化剤並びに、風味成分、風味調節剤（例えば、甘味料）および、要すれば、収れん剤または爽快化薬剤抽出物、および要すれば、染料からなる。存在してよいさらなる活性成分は、例えば、抗菌物質、例えば、クロルヘキシジンまたはトリクロサンである。

【0082】

さらに好ましい態様において、製剤は一種または二種以上の酵素を含む。酵素は、好ましくは、グルコースオキシダーゼ、アミログルコシダーゼおよびラクトペルオキシダーゼか

らなる群より選択される。酵素は、例えば、抗プラーク活性を有してよい。例えば、酸化的グルコース分解中の酵素グルコースオキシダーゼの添加により、過酸化水素が遊離し、プラークを攻撃する。

【0083】

しかしながら、酵素は安定性が低いことが多く、生体外で多くの不安定化条件に曝される。例えば、このタイプの物質は、それを包囲している媒体の変化に、および温度変化に感受性がある。したがって、長期間の酵素の貯蔵により活性が低下する。オーラルケア用の製剤中に酵素を用いることは特に困難である。何故なら、これらの生成物は大きな温度および湿度変化に付されるからである。このように、製剤から活性部位に到着する前に、酵素の不安定化が起こり得る。

10

【0084】

特に、長期間最も高い活性を有さなくてはならない製剤においても、酵素の活性低下の問題が起こる。これは、例えば、「デポー効果」としても知られている、酵素が長期間均一に遊離する製剤にあてはまる。

【0085】

前述の理由から、製剤中において酵素を安定化させる必要がある。オーラルケア用の製剤中に存在する酵素の安定化が、同様に製剤中に存在する前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される化合物により達成されることが発見された。

20

【0086】

前述の、式 I a および式 I b で示される化合物、式 I a および I b で示される化合物の生理学的に許容できる塩および式 I a および I b で示される化合物の立体異性型から選択される化合物の割合は、製剤全体を基準にして好ましくは 0.001 ~ 50 重量%、特に好ましくは 0.01 ~ 10 重量%、特別に好ましくは 0.1 ~ 10 重量%である。

【0087】

製剤中に用いることができる全ての化合物または成分は、既知であり市販されているか、または既知の方法により合成することができる。

【0088】

(実施例)

30

以下の実施例により本発明を説明するが、決して限定するものではない。全ての%データは、重量%である。

【0089】

使用した原料のINCI名を以下に示す。

【0090】

【表1】

原料

INCI名

カリオンF液

ソルビトール, アクア

ペパーミントアロマ

アロマ

ホスカデントNA211

モノフルオロリン酸ナトリウム

ポリエチレングリコール400DAB

PEG-8

RonaCare™CPC

塩化N-セチルピリジニウム-水和物

10

RonaCare™エクトイン

エクトイン

RonaCare™NaF

フッ化ナトリウム

RonaCare™Olafur

ビス(ヒドロキシエチル)アミノプロ
ピル-N-ヒドロキシエチル-オクタ
デシルアミン二フッ化水素、

1,2-プロパンジオール中に33%

20

シデント12

シリカ

シペルナート22S

水和シリカ

テゴベタインBL215

コカアミドプロピルベタイン

テゴベタインF50

コカアミドプロピルベタイン

テゴベタインZF

コカアミドプロピルベタイン

トリヒドロキシエチルルチン

トリキセルチン

30

【0091】

実施例1

エクトインを含むマウスウォッシュ濃厚物を、以下の成分から調製する。

【0092】

【表2】

A :		重量%	
RonaCare TM CPC	(1)	0.2	
(商品番号102340)			
RonaCare TM Olafleur	(1)	0.5	
(商品番号11680)			
RonaCare TM エクトイン	(1)	1.0	10
(商品番号11680)			
エタノール (96%)	(1)	20.0	
(商品番号100971)			
メントール	(1)	0.2	
(商品番号105995)			
テゴベタインBL215	(2)	5.0	20
グリセロール (87%)	(1)	12.0	
(商品番号104091)			
水、脱塩		100にする量	

調製法：

相 A を、透明溶液が形成されるまで攪拌する。

【0093】

供給源：

(1)メルク (Merck KGaA)

(2)ゴールドシュミット (Goldschmidt AG)

【0094】

実施例 2

エクトインを含むトゥースゲルを、以下の成分から調製する。

【0095】

【表 3】

A : 重量%

R o n a C a r e TM N A F (1) 0 . 1

(商品番号106441)

R o n a C a r e TM エクトイン (1) 1 . 0

(商品番号130200)

安息香酸ナトリウム (1) 0 . 2

(商品番号106290)

ナトリウムサッカリン (1) 0 . 2

(商品番号817042)

ホスカデント (2) 0 . 7 5

カリオンF液 (1) 6 5 . 0

(商品番号102993)

水、脱塩 100にする量

B :

ブロモクロロフェン (1) 0 . 1

(商品番号103281)

ペパーミントアロマ 77526-34 (3) 1 . 0

ポリエチレングリコール 400DAB (3) 3 . 0

C :

シデント12 (4) 8 . 5

シペルナート22S (4) 7 . 5

D :

真珠光沢顔料 (1) 0 . 0 5

テゴベタインF50 (5) 5 . 0

調製法 :

相Aと相Bとを互いに別々に予備混合し、一緒にする。次に、相Cを攪拌下にゆっくり添加し、混合物を続いて減圧下に50℃まで加熱する。相Dを透明ゲルに添加し、混合物を、空気が抜けるまで減圧下にゆっくり攪拌し、次に、室温まで冷却する。

【0096】

供給源 :

(1)メルク(Merck KGaA)

(2)Bencckiser-Knapsack GmbH

(3)Givaudan-Roure GmbH

(4)デグッサ(Degussa AG)

(5)ゴールドシュミット(Th. Goldschmidt AG)

10

20

30

40

50

【 0 0 9 7 】

実施例 3

エクトインを含むトウスゲルを、以下の成分から調製する。

【 0 0 9 8 】

【 表 4 】

A :		重量%	
R o n a C a r e TM N A F	(1)	0. 0 8	
R o n a C a r e TM エクトイン	(1)	1. 0 0	10
トリヒドロキシエチルルチン	(1)	0. 5 0	
カリオン液	(1)	6 2. 1 3	
安息香酸ナトリウム	(1)	0. 2 0	
ナトリウムサッカリネート		0. 2 0	
水、脱塩		9. 0 0	
B :			20
R o n a C a r e TM O l a f l u r	(1)	1. 5 0	
ブロモクロロフェン	(1)	0. 1 0	
アロマ	(2)	1. 0 0	
C :			
ポリエチレングリコール 4 0 0	(1)	3. 0 0	
テゴベタイン Z F	(3)	5. 0 0	
シコメットパテントブルー (E 1 3 1)、			30
水中 0. 1 %	(4)	0. 8 0	
水		1 0 0 にする量	
D :			
シデント 1 2	(5)	9. 5 0	
シペルナート 2 2 S	(5)	7. 5 0	

調製法 :

相 A と相 B とを互いに別々に予備混合する。相 C を 5 0 まで加熱し、相 A および B を相 C に攪拌下に添加し、これらの相を続いて減圧下に混合する。相 D をゆっくりと添加後、混合物を減圧下に均質化する。ゲルが透明になるまで減圧下に攪拌を続ける。

【 0 0 9 9 】

供給源 :

- (1) メルク (M e r c k K G a A)
- (2) O r i s s a D r e b i n g G m b H
- (3) ゴールドシュミット (T h . G o l d s c h m i d t A G)
- (4) バズフ (B A S F A G)
- (5) デグッサ (D e g u s s a A G)

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/19978 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 7/16

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09171

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. August 2001 (08.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 44 327.3 7. September 2000 (07.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

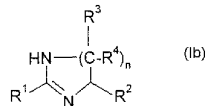
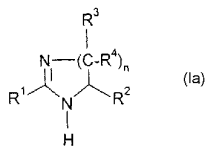
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜNGER, Joachim
[DE/DE]; Wilhelm Lenschner-Strasse 181, 64823
Gross-Umstadt (DE), DRILLER, Hansjürgen [DE/DE];
Santo-Tirso-Ring 71, 64823 Gross-Umstadt (DE), DEN
HOLLANDER, Olaf [NL/NL]; Hattasingel 178, NL-3066
HH Rotterdam (NL).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF ECTOINE OR ECTOINE DERIVATIVES FOR ORAL CARE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ECTOIN ODER ECTOIN-DERIVATEN ZUR MUNDPFLEGE



(57) Abstract: The invention relates to the use of one or more compounds selected
from compounds of formulae Ia and Ib, the physiologically compatible salts of com-
pounds of formula Ia and Ib and the stereoisomer forms of compounds of formula Ia
and Ib, wherein R¹, R², R³, R⁴ and n have the meaning cited in claim 1. Said com-
pounds can be used advantageously in a preparation suitable for oral care.

(57) Zusammenfassung: Die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen
ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) den physiologischen ver-
träglichen Salzen der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) und den stereoisomeren
Formen der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib), wobei R¹, R², R³, R⁴ und n die
in Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen besitzen, in einer Zubereitung ist vorteilhaft
zur Mundpflege geeignet.

WO 02/19978 A2

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 1 -

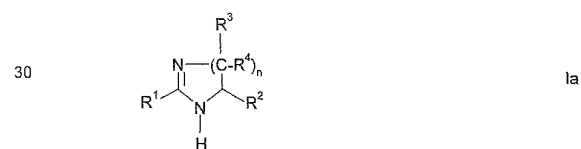
Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur Mundpflege

Die Erfindung betrifft Zubereitungen zur Mundpflege.

Die Mundhöhle des Menschen wird von einer großen Anzahl
 5 kommensalisch lebender Bakterien, der residenten Mikroflora, besiedelt,
 welche an die speziellen Bedingungen im Mundraum angepasst sind. Die
 Mikroflora der Mundhöhle schützt vor der Kolonisierung durch pathogene
 Keime und ist für die Geruchsbildung, also den Mundgeruch,
 verantwortlich. Die Bakterien nutzen das Nahrungsangebot in der
 10 Mundhöhle und bilden beim Abbau der Nährstoffe riechende Substanzen
 wie beispielsweise kurzkettige Fettsäuren. Die mikrobielle Besiedlung und
 Ablagerung von Stoffwechselprodukten auf den Zähnen begünstigt die
 Plaque-Bildung. Die mikrobiellen Abbauprodukte aus Kohlenhydraten aus
 der Nahrung führen zu einer Reduktion des pH-Wertes und unterstützen
 15 die Karies-Bildung. Infolge der Säurebildung der Plaque-Bakterien kommt
 es zu einer Mikroentkalkung der Zähne. Die Bakterien sollten durch
 regelmäßige Plaqueentfernung und Beschränkung der häufigen
 Zuckeraufnahme bzw. Unterstützung der Wiederverkalkung durch häufige
 Fluoridierung geschützt werden.

20 Es bestand daher die Aufgabe, Zubereitungen zur Verfügung zu stellen,
 die zur Mundpflege geeignet sind.

25 Überraschend wurde nun gefunden, dass diese Aufgabe durch die
 Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den
 Verbindungen der Formeln Ia und Ib

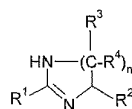


35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 2 -



Ib

5

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

10

R¹ H oder Alkyl,

R² H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R⁵,

15

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

20

R⁵ H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten,

25

in Zubereitungen gelöst wird.

Ectoin schützt die für eine intakte Hautbarriere wichtige Mikroflora der Haut und Schleimhaut gegen Stress durch Austrocknung, Radikale, Tenside und hohe Ionenkonzentration. Das Ectoin/Hydroxyectoin reagiert nicht mit dem Zellstoffwechsel.

30

Ectoine besitzen die Eigenschaft, Zellen, Proteine, Enzyme, DNA und Biomembranen vor Entzug von Wassermolekülen aus der Hydrathülle zu schützen und die räumliche Struktur der Biopolymere zu stabilisieren.

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 3 -

Die Stabilisierung der residenten Mundflora durch Ectoin oder seine Derivate ist eine wichtige Voraussetzung für das Gleichgewicht des Mikromilieus der Mundschleimhaut und die Ausbildung einer intakten Mundhöhlenflora. Durch die Stabilisierung der residenten Mundflora können sich transiente, schädigende Bakterien schlechter ansiedeln.

5

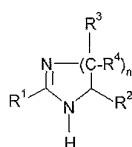
Ectoin schützt die Mundschleimhaut gegen Austrocknung, Tenside und andere Chemikalien. Eine Besiedlung der Mundschleimhaut mit Pathogenen wie z. B. dem Eitererreger *Staphylococcus aureus* wird durch die Stabilisierung der residenten Flora erschwert oder verhindert. Der

10 Moisturizer-Effekt erschwert die Besiedlung durch *Staphylococcus aureus* zusätzlich, da diese Bakterien vor allem an Kollagen sowie Fibronektin in der geschädigten und trockenen Haut binden.

15

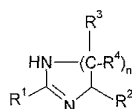
Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib

20



Ia

25



Ib

30

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

35

R^1 H oder Alkyl,

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 4 -

R^2 H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- R^5 ,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

5 n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

10 R^5 H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten, in einer Zubereitung zur Mundpflege.

Die Zubereitungen zur Mundpflege umfassen im Rahmen der vorliegenden Erfindung sowohl Mund- als auch Zahnpflegemittel.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den obengenannten Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in Zubereitungen zum Schutz und zur Pflege der residenten Mundflora.

20

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den obengenannten Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in Zubereitungen zum prophylaktischen Schutz der Zähne gegen eine Schädigung des Zahnschmelzes.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den obengenannten Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 5 -

Ib in Zubereitungen zum prophylaktischen Schutz der Mund- und Rachenschleimhaut.

5 Die Zubereitungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den obengenannten Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib werden prophylaktisch angewendet.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden alle vor- und nachstehenden Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

15 Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Hydroxyectoin besitzen den Vorteil, dass sie nicht mit dem Zellstoffwechsel reagieren.

20 Die Verbindungen, ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in den Zubereitungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch
25 derselben vorliegen. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind diejenigen
30 Verbindungen bevorzugt, worin R^1 H oder CH_3 , R^2 H oder $COOH$, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind die Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-
35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 6 -

pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) insbesondere bevorzugt.

5 Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z. B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin, β -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, γ -Aminobutyrat, N ϵ -Acetyllysin, N δ -Acetylmithin, N γ -Acetyldiaminobutyrat und N α -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

10 Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin, β -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, 15 Threonin, Valin, γ -Aminobutyrat, N ϵ -Acetyllysin, N δ -Acetylmithin, N γ -Acetyldiaminobutyrat und N α -Acetyldiaminobutyrat.

Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in 2 oder 3 Aminosäuren. Die Aminosäuren 20 in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH₃, die Ethylgruppe C₂H₅, 25 die Propylgruppen CH₂CH₂CH₃ und CH(CH₃)₂ sowie die Butylgruppen CH₂CH₂CH₂CH₃, H₃CCHCH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂ und C(CH₃)₃. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der 30 Formeln Ia und Ib sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze abgeleitet von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen 35 Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder mit

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 7 -

organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

5 Verbindungen der Formeln Ia und Ib, in denen basische und saure Gruppen wie Carboxyl- oder Aminogruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

10 Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ia und Ib ist in der Literatur beschrieben (DE 43 42 550). (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629-1638).

15 In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Zubereitung ein oder mehrere Antioxidantien. In den Zubereitungen können die aus der Fachliteratur bekannten Antioxidantien enthalten sein, z.B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate
20 (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und
25 Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fett-
35 säuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat,

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 8 -

- Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajarsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).
- Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex[®] LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] 2004).
- In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen.
- In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung als Antioxidans eine der oben genannten Mischungen enthaltend Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex[®] LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] 2004). Weiterhin besonders bevorzugt sind Ausführungsformen enthaltend eine dieser Mischungen und Flavonoide.

WO 02/19978

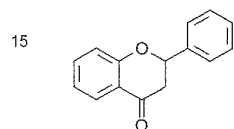
PCT/EP01/09171

- 9 -

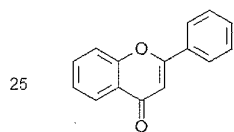
Als Flavonoide werden die Glykoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavonolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden aufgefasst [Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993]. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

Die Flavanone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



20 Die Flavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



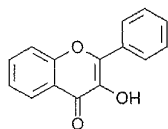
30 Die 3-Hydroxyflavone (Flavonole) sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

35

WO 02/19978

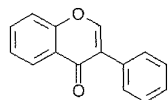
PCT/EP01/09171

- 10 -



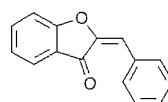
5

Die Isoflavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



10

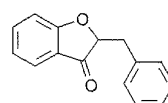
Die Aurone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



15

20

Die Coumaranone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



25

Vorzugsweise sind die Flavonoide und Coumaranone ausgewählt aus den Verbindungen der Formel (I):

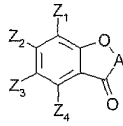
30

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 11 -



(I)

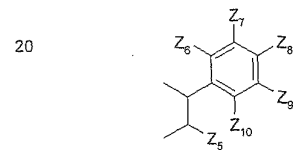
5

worin

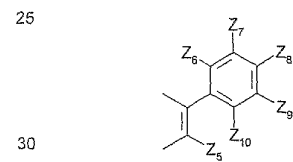
10 Z_1 bis Z_4 jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglycosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können und wobei an die Hydroxygruppen der genannten Reste auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann,

15

A ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den Teilformeln (IA), (IB) und (IC)



(IA)



(IB)

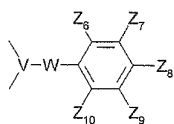
30

35

WO 02/19978

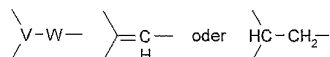
PCT/EP01/09171

- 12 -



(IC)

- 5 Z_5 H, OH oder OR,
 R einen Mono- oder Oligoglykosidrest,
 10 Z_6 bis Z_{10} die Bedeutung der Reste Z_1 bis Z_4 besitzen, und



- 15 bedeutet.

Die Alkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 1 bis 12 und vorzugsweise 1 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit den Formeln $-O-(CH_2)_m-H$, wobei m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 und insbesondere

20 1 bis 5 bedeutet.

Die Hydroxyalkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 2 bis 12 und vorzugsweise 2 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit den Formeln $-O-(CH_2)_n-OH$, wobei n 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, insbesondere 2 bis

25 5 und außerordentlich bevorzugt 2 bedeutet.

Die Mono- und Oligoglykosidreste sind vorzugsweise aus 1 bis 3 Glycosideinheiten aufgebaut. Vorzugsweise sind diese Einheiten ausgewählt aus der Gruppe der Hexosylreste insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind

30 gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

- 35 In einer bevorzugten Ausführungsform besitzen

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 13 -

- Z₁ und Z₃ die Bedeutung H,
- Z₂ und Z₄ eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy,
- 5 - Z₅ die Bedeutung H, OH oder OR, wobei R einen Glycosidrest bedeutet, der aus 1 bis 3, vorzugsweise aus 1 oder 2, Glycosideinheiten aufgebaut ist,
- 10 - Z₆, Z₉ und Z₁₀ die Bedeutung H, und
- Z₇ und Z₈ eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy.
- 15 In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, insbesondere wenn die Wasserlöslichkeit der Flavonoide und Coumaranone gesteigert werden soll, ist an die Hydroxygruppen eine Sulfat- oder Phosphatgruppe gebunden. Geeignete Gegenionen sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wobei diese z.B.
- 20 aus Natrium oder Kalium ausgewählt sind.
- Die Flavonoide sind vorzugsweise ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin),
- 25 Trishydroxyethylrutin (Troxeutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethylfuteolin (Troxeifuteolin) sowie deren Sulfaten und Phosphaten.
- Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxeutin bevorzugt.
- 30 Ganz außerordentlich bevorzugt ist Troxeutin.
- Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.
- 35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 14 -

Der Anteil des einen oder der mehreren Antioxidantien in der Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

5 Weiterhin kann in den Zubereitungen z.B. auch Anthocyanidin (Cyanidin) enthalten sein.

Die Herstellung der Zubereitung erfolgt, indem eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Zubereitungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

15 Die Zubereitungen auf der Grundlage einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib werden in den für die Mund- und Rachenhygiene üblichen Applikationsformen angewendet.

Als Anwendungsform sind alle für die Mundhygiene verwendeten Applikationsformen geeignet, z.B. Lösungen, Emulsionen, Suspensionen wie z.B. Pasten, Gele, tensidhaltige Reinigungspräparate und Sprays wie z.B. Aerosolsprays und Pumpsprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können der Zubereitung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

35 Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Farbstoffe, Geruchsverbesserer, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel, Abrasiva

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 15 -

und Putzkörper, Schaummittel, Verdicker, Bindemittel und Geschmacksstoffe.

5 Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere etherische Öle wie Pfefferminzöl, Nelkenöl, Anisöl, Fenchelöl, Salbeiöl, Glycerinfettsäureester, hydrierte Rizinusöle, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans, Polysorbate oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

15 Die Emulsionen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), darstellen.

20 Die Zubereitungen können auch als emulgatorfreie, disperse Zubereitungen, vorliegen. Sie können beispielsweise Hydrodispersionen oder Pickering-Emulsionen darstellen.

25 Suspensionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel und Feuchthaltemittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Sorbitol, Glycerin, Suspensionsmittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

35

- Gele können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, 5 Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.
- Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, 10 den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarko- 15 sinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- Sprays können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren 20 Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sie 25 können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.
- Die Mund- und Zahnpflegemittel können z.B. in Form von Zahnpasten, flüssigen Zahncremes, Zahnpulvern, Mundwässern oder gegebenenfalls 30 auch als Kaumasse, z.B. als Kaugummi, vorliegen. Bevorzugt liegen sie jedoch als mehr oder weniger fließfähige oder plastische Zahnpasten vor, wie sie zur Reinigung der Zähne unter Einsatz einer Zahnbürste verwendet werden. 35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 17 -

Die Zahnpasten oder flüssigen Zahncremes enthalten ein Poliermittel, üblicherweise in einer Menge von 5 bis 50 Gew.-%, sowie ein Feuchthaltemittel, gewöhnlich in einer Menge von 10 - 60 Gew.-%.

- 5 Als Poliermittel eignen sich alle für Zahnpasten bekannten Reibkörper wie z.B. Kieselsäuren, Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxid, Calciumpyrophosphat, Kreide, Dicalciumphosphat-dihydrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), Natriumaluminiumsilikate wie z.B. Zeolith A, organische Polymere wie z.B. Polymethacrylat oder Gemische dieser Reibkörper.
- 10 Als Träger für die Zahnpasten, der die Einstellung einer geeigneten Konsistenz für die Dosierung aus Tuben, Spendebehältern oder flexiblen Flaschen ermöglicht, eignet sich beispielsweise eine Kombination aus Feuchthaltemitteln, Bindemitteln und Wasser.
- 15 Als Feuchthaltemittel können z.B. Glycerin, Sorbit, Xylit, Propylenglycole, Polyethylenglycole, insbesondere solche mit mittleren Molekulargewichten von 200-800 eingesetzt werden. Als Konsistenzregler (bzw. Bindemittel) dienen z.B. natürliche und/oder synthetische wasserlösliche Polymere wie
- 20 Alginate, Carrageenate, Tragant, Stärke und Stärkeether, Celluloseether wie z.B. Carboxymethylcellulose (Na-Salz), Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Guar, Akaziengum, Agar-Agar, Xanthan-Gum, Succinoglycan-Gum, Johannisbrotmehl, Pectine, wasserlösliche Carboxyvinylpolymere (z.B. Carbopol®-Typen), Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycole, insbesondere solche mit
- 25 Molekulargewichten von 1 500-1 000 000.
- Weitere Stoffe, die sich zur Viskositätskontrolle eignen, sind z.B. Schichtsilikate wie z.B. Montmorillonit-Tone, kolloidale Verdickungskieselsäuren wie z.B. Aerogel-Kieselsäuren, pyrogene Kieselsäuren oder feinstver-
- 30 mahlene Fällungskieselsäuren. Es können auch viskositätsstabilisierende Zusätze aus der Gruppe der kationischen, zwitterionischen oder ampholytischen stickstoffhaltigen Tenside, der hydroxypropylsubstituierten Hydrocolloide oder der Polyethylenglycol/Polypropylenglycol-Copolymere mit einem mittleren Molgewicht von 1000 bis 5000 oder eine Kombination der
- 35 genannten Verbindungen in den Zahnpasten verwendet werden.

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 18 -

Auch oberflächenaktive Substanzen sind in den Zahnpasten zur Unterstützung der Reinigungswirkung und gewünschtenfalls auch zur Entwicklung von Schaum beim Zähnebürsten sowie zur Stabilisierung der Polierkörperdispersion im Träger in einer Menge von 0,1-5 Gew.-% enthalten.

Geeignete Tenside sind z. B. lineare Natriumalkylsulfate mit 12-18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Diese Stoffe weisen zusätzlich eine enzymhemmende Wirkung auf den bakteriellen Stoffwechsel des Zahnbelags auf. Weitere geeignete Tenside sind Alkalisalze, bevorzugt Natriumsalze von Alkylpolyglycoethersulfat mit 12-16 C-Atomen in der linearen Alkylgruppe und 2-6 Glycoethergruppen im Molekül, von linearem Alkan(C₁₂-C₁₈)-sulfonat, von Sulfobernsteinsäuremonoalkyl(C₁₂-C₁₈)-estern, von sulfatisierten Fettsäuremonoglyceriden, sulfatisierten Fettsäurealkanolamiden, Sulfoessigsäurealkyl(C₁₂-C₁₈)-estern, Acylsarcosinen, Acyltauriden und Acylisothionaten mit jeweils 8-18 C-Atomen in der Acylgruppe. Auch zwitterionische, ampholytische und nichtionische Tenside sind geeignet, z.B. Oxethylate von Fettsäuremono- und -diglyceriden, von Fettsäure-Sorbitanestern und Alkyl(oligo)-Glucoside.

Weitere übliche Zusätze zu den Mund- und Zahnpflegemitteln, insbesondere zu Zahnpasten, sind

- Süßungsmittel wie z.B. Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat, 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.

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 19 -

Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können neben Ectoin auch weitere Wirkstoffe enthalten.

5 Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können z.B. Anti-Karies-Wirkstoffe enthalten. Diese können beispielsweise aus organischen oder anorganischen Fluoriden ausgewählt sein, z.B. aus Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Natriummonofluorophosphat, Zinnfluorid und Natriumfluorosilikat.

10 Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können z.B. auch Substanzen enthalten, die gegen Zahnstein wirksam sind. Derartige Substanzen können beispielsweise Chelatbildner sein wie z.B. Ethylendiamintetraessigsäure und deren Natriumsalze, Pyrophosphat-Salze wie die wasserlöslichen Dialkali- oder Tetraalkalimetallpyrophosphat-Salze, z.B. $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ und $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ oder Polyphosphat-Salze, die z.B. aus wasserlöslichen Alkali-methalltripolyphosphaten wie Natriumtripolyphosphat und Kaliumtripolyphosphat ausgewählt sein können.

20 Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können z.B. auch antimikrobielle Stoffe als Konservierungsmittel oder als Anti-Plaque-Wirkstoffe enthalten. Derartige Stoffe können z.B. ausgewählt sein aus p-Hydroxybenzoesäuremethyl-, -ethyl- oder propylester, Natrium-sorbat, Natriumbenzoat, Bromchlorophen, Triclosan, Phenyl-Salicylsäure-ester, Biguanide z.B. Chlorhexidin, Thymol usw..

25 Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können z.B. auch wundheilende und entzündungshemmende Stoffe, z.B. Wirkstoffe gegen Zahnfleischentzündungen, enthalten. Derartige Stoffe können z.B. ausgewählt sein aus Allantoin, Azulen, Kamillenextrakten, Tocopherol, Panthenol, Bisabolol, Salbeiextrakten.

30 Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können auch Substanzen zur Erhöhung des mineralisierenden Potentials enthalten, beispielsweise calciumhaltige Substanzen wie z.B. Calciumchlorid, Calciumacetat und Dicalciumphosphat-Dihydrat. Die Konzentration der

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 20 -

calciumhaltigen Substanz hängt von der Löslichkeit der Substanz und dem Zusammenwirken mit anderen in dem Mund- und Zahnpflegemittel enthaltenen Substanzen ab.

- 5 Die Mund- und Zahnpflegemittel, insbesondere die Zahnpasten, können auch die Unempfindlichkeit der Zähne steigernde Substanzen enthalten, beispielsweise Kaliumsalze wie z.B. Kaliumnitrat, Kaliumcitrat, Kaliumchlorid, Kaliumbicarbonat und Kaliumoxalat.
- 10 In Mundwässern besteht der Träger im wesentlichen aus Wasser, Ethanol, etherischen Ölen, Emulgatoren und Lösungsvermittlern für das Ectoin und die Aromakomponenten, Geschmackskorrigentien (z.B. Süßstoff) sowie gegebenenfalls adstringierenden oder belebenden Drogenauszügen und gegebenenfalls Farbstoffen. Als weitere Wirkstoffe können z.B. noch antimikrobielle Stoffe wie Chlorhexidin oder Triclosan enthalten sein.
- 15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die Zubereitung ein oder mehrere Enzyme. Das oder die Enzyme sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glucose Oxidase, Amyloglucosidase und Lactoperoxidase. Die Enzyme können z.B. eine Anti-Plaque-Wirkung besitzen. Beispielsweise kann der Zusatz des Enzyms Glucose Oxidase beim oxidativen Glucoseabbau zur Freisetzung von Wasserstoffperoxid führen, wodurch Zahnbelag, Plaque, bekämpft wird.
- 20 Enzyme besitzen häufig aber eine geringe Stabilität und sind in vitro einer Reihe destabilisierender Bedingungen ausgesetzt. Beispielsweise sind derartige Substanzen empfindlich gegenüber Veränderungen des sie umgebenden Mediums und gegenüber Temperaturschwankungen. Die Lagerung von Enzymen über einen längeren Zeitraum führt daher zu einer Abnahme der Aktivität. Besonders schwierig ist die Anwendung von
- 30 Enzymen in Zubereitungen zur Mundpflege, da diese Produkte großen Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen ausgesetzt sind. Dadurch kann eine Destabilisierung der Enzyme auftreten, bevor diese aus der Zubereitung an den Wirkort gelangen.
- 35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 21 -

Das Problem der Abnahme der Aktivität von Enzymen tritt insbesondere auch in Zubereitungen auf, in denen sie über einen längeren Zeitraum eine möglichst hohe Aktivität besitzen müssen. Dies ist beispielsweise bei Zubereitungen mit einer gleichmäßigen Freisetzung der Enzyme über einen längeren Zeitraum, was auch als "Depot-Effekt" bezeichnet wird, der Fall.

Aus den obengenannten Gründen ist es notwendig, Enzyme in Zubereitungen zu stabilisieren. Es wurde gefunden, dass die Stabilisierung von in Zubereitungen zur Mundpflege enthaltenen Enzymen durch die ebenfalls in der Zubereitung enthaltene oder enthaltenen Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib erreicht wird.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in der Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 50 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 10 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,1 bis 10 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Verdeutlichung der Erfindung und sind keinesfalls als Limitierung aufzufassen. Alle %-Angaben sind Gewichtsprozent.

Die INCI-Namen verwendeter Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen werden definitionsgemäß in Englischer Sprache angegeben):

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 22 -

	Rohstoff	INCI-Name
	Bromchlorophen	Bromochlorophene
	Karion F flüssig	Sorbitol, Aqua
	Natriumbenzoat	Sodium Benzoate
	Pfefferminzaroma	Aroma
5	Phoskudent NA 211	Sodium Monofluorophosphate
	Polyethylenglycol 400 DAB	PEG-8
	RonaCare™ CPC	N-Cetylpyridinium Chloride Monohydrate
	RonaCare Ectoin	Ectoine
	RonaCare NaF	Sodium Fluoride
10	RonaCare™ Olafur	Bis(hydroxyethyl)aminopropyl-N-hydroxy-ethyl-octadecylamin-dihydrofluoride, 33 % in propanediol-1,2
	Saccharin-Natrium	Sodium Saccharin
	Sident 12	Silica
15	Sipernat 22 S	Hydrated Silica
	Tego Betain BL 215	Cocamidopropyl Betaine
	Tego Betain F 50	Cocamidopropyl Betaine
	Tego Betain ZF	Cocamidopropyl Betaine
20	Trihydroxyethylrutin	Troxerutin

Beispiel 1

Aus folgenden Komponenten wird ein Mundwasserkonzentrat enthaltend Ectoin hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
	A	RonaCare™ CPC	(Art.-Nr. 102340)	(1) 0,2
		RonaCare™ Olafur	(Art.-Nr. 11680)	(1) 0,5
		RonaCare™ Ectoin	(Art.-Nr. 130200)	(1) 1,0
30		Ethanol (96 %)	(Art.-Nr. 100971)	(1) 20,0
		Menthol	(Art.-Nr. 105995)	(1) 0,2
		Tego-Betain BL 215		(2) 5,0
		Glycerin (87 %)	(Art.-Nr. 104091)	(1) 12,0
35		Wasser, demineralisiert		ad 100

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 23 -

Herstellung:

Phase A wird gerührt bis eine klare Lösung entsteht.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
 5 (2) Goldschmidt AG

10 **Beispiel 2**

Aus folgenden Komponenten wird ein Zahngel enthaltend Ectoin hergestellt:

15				<u>Gew.-%</u>
	A	RonaCare NaF	(Art.-Nr. 106441) (1)	0,1
		RonaCare Ectoin	(Art.-Nr. 130200) (1)	1,0
		Natriumbenzoat	(Art.-Nr. 106290) (1)	0,2
		Saccharin-Natrium	(Art.-Nr. 817042) (1)	0,2
20		Phoskadent	(2)	0,75
		Karion F flüssig	(Art.-Nr. 102993) (1)	65,0
		Wasser, demineralisiert		ad 100
	B	Bromchlorophen	(Art.-Nr. 103281) (1)	0,1
25		Pfefferminzaroma 77526-34	(3)	1,0
		Polyethylenglycol 400 DAB	(3)	3,0
	C	Sident 12	(4)	8,5
30		Sipernat 22 S	(4)	7,5
	D	Perlglanzpigmente	(1)	0,05
		Tego-Betain F 50	(5)	5,0
35				

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 24 -

Herstellung:

Die Phasen A und B werden getrennt voneinander vorgemischt und
zusammengegeben. Danach wird Phase C unter Rühren langsam
zugegeben und anschließend unter Vakuum auf 50 °C erwärmt. Zu dem
5 klaren Gel wird Phase D gegeben, langsam bis zur Luftfreiheit unter
Vakuum gerührt und danach auf Raumtemperatur abkühlen gelassen.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- 10 (2) Benckiser-Knapsack GmbH
- (3) Givaudan-Roure GmbH
- (4) Degussa AG
- (5) Th. Goldschmidt AG

15

20

25

30

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 25 -

Beispiel 3

Aus folgenden Komponenten wird ein Zahngel enthaltend Ectoin hergestellt:

5					<u>Gew.-%</u>
10	A	RonaCare™ NaF	(1)	0,08	
		RonaCare™ Ectoin	(1)	1,00	
		Trihydroxyethylrutin	(1)	0,50	
		Karion F flüssig	(1)	62,13	
		Natriumbenzoat	(1)	0,20	
		Natriumsaccharinat		0,20	
		Wasser, demineralisiert		9,00	
15	B	RonaCare™ Olaflur	(1)	1,50	
		Bromchlorophen	(1)	0,10	
		Aroma 35049	(2)	1,00	
20	C	Polyethylenglycol 400	(1)	3,00	
		Tego Betain ZF	(3)	5,00	
		Sicomet Patent Blau (E131), 0,1 % in	(4)	0,80	
		Wasser		ad 100	
25	D	Sident 12	(5)	9,50	
		Sipernat 22 S	(5)	7,50	

30

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 26 -

Herstellung:

Die Phasen A und B werden getrennt voneinander vorgemischt. Phase C wird auf 50°C erhitzt, die Phasen A und B in die Phase C eingeührt und anschließend wird unter Vakuum vermischt. Nach langsamer Zugabe von
5 Phase D wird unter Vakuum homogenisiert. Es wird weiter unter Vakuum gerührt bis das Gel klar ist.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
10 (2) Orissa Drebing GmbH
(3) Th. Goldschmidt AG
(4) BASF AG
(5) Degussa AG.

15

20

25

30

35

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

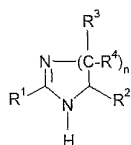
- 27 -

Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib

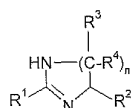
5

10



Ia

15



Ib

20

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

25

R¹ H oder Alkyl,

R² H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R⁵,

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

30

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

35

R⁵ H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 28 -

bedeuten, in einer Zubereitung zur Mundpflege.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zum Schutz und zur Pflege der residenten Mundflora.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zum prophylaktischen Schutz der Zähne gegen eine Schädigung des Zahnschmelzes.
4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zum prophylaktischen Schutz der Mund- und Rachenschleimhaut.
5. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zur Anwendung in Form einer Lösung, einer Emulsion, einer Suspension, einer Paste, eines Gels, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Sprays, einer Creme, eines Pulvers, eines Mundwassers oder einer Kaumasse einsetzt.
6. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib von 0,001 bis 50 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung beträgt.
7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

WO 02/19978

PCT/EP01/09171

- 29 -

8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung ein oder mehrere
Antioxidantien enthält.
- 5 9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung ein oder mehrere
Enzyme enthält.

10

15

20

25

30

35

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/019978 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 7/16

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09171

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. August 2001 (08.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 44 327.3 7. September 2000 (07.09.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

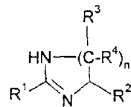
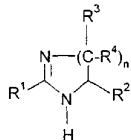
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
entgegen(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 18. Juli 2002

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF ECTOINE OR ECTOINE DERIVATIVES FOR ORAL CARE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ECTOIN ODER ECTOIN-DERIVATEN ZUR MUNDPFLEGE

(57) Abstract: The invention relates to the use of one or
more compounds selected from compounds of formulae (1a)
and (1b), the physiologically compatible salts of compounds
of formula (1a) and (1b) and the stereoisomer forms of
compounds of formula 1a and 1b, wherein R¹, R², R³, R⁴ and
n have the meaning cited in claim 1. Said compounds can be
used advantageously in a preparation suitable for oral care.(57) Zusammenfassung: Die Verwendung von einer oder
mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen
der Formeln (1a) und (1b) den physiologisch verträglichen
Salzen der Verbindungen der Formeln (1a) und (1b) und
den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln
(1a) und (1b), wobei R¹, R², R³, R⁴ und n die in Anspruch 1
gegebenen Bedeutungen besitzen, in einer Zubereitung ist
vorteilhaft zur Mundpflege geeignet.

WO 02/019978 A3

WO 02/019978 A3

*Zur Erklärung der Zweitbuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/09171
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DE 100 14 632 A (MERCK PATENT GMBH) 27 September 2001 (2001-09-27) examples 13,14	1
A	US 5 316 758 A (S. MORISHIMA ET AL.) 31 May 1994 (1994-05-31) claim 1	1
A	J. BÜNGER: "Neue Wirkstoffklasse schützt und pflegt die Haut" PARFÜMERIE UND KOSMETIK, vol. 79, no. 11, 1998, pages 32-34, XP000852629 the whole document	1
A	US 5 695 745 A (S. BARTON ET AL.) 9 December 1997 (1997-12-09) claim 1	1
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 April 2002		Date of mailing of the international search report 07/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-2016		Authorized officer Glikman, J-F

Form PCT/ISA(210) (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/EP 01/09171

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10014632 A	27-09-2001	DE 10014632 A1 AU 5468801 A WO 0172263 A2	27-09-2001 08-10-2001 04-10-2001
US 5316758 A	31-05-1994	JP 3031004 B2 JP 5124943 A	10-04-2000 21-05-1993
US 5695745 A	09-12-1997	AU 5151293 A DE 69306805 D1 DE 69306805 T2 EP 0664694 A1 WO 9408559 A1 ES 2096331 T3	09-05-1994 30-01-1997 10-04-1997 02-08-1995 28-04-1994 01-03-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09171

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K7/16		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE 100 14 632 A (MERCK PATENT GMBH) 27. September 2001 (2001-09-27) Beispiele 13,14	1
A	US 5 316 758 A (S. MORISHIMA ET AL.) 31. Mai 1994 (1994-05-31) Anspruch 1	1
A	J. BÜNGER: "Neue Wirkstoffklasse schützt und pflegt die Haut" PARFÜMERIE UND KOSMETIK, Bd. 79, Nr. 11, 1998, Seiten 32-34, XP000852629 das ganze Dokument	1
A	US 5 695 745 A (S. BARTON ET AL.) 9. Dezember 1997 (1997-12-09) Anspruch 1	1
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam einzustufen ist. *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist. *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben). *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist. ** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähigkeit beruhend betrachtet werden. *** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. **** Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts
24. April 2002		07/05/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Glikman, J-F

Formblatt PCT/ISA/210 (Rev. 2) (Juli 1992)

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT
 Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/09171

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10014632 A	27-09-2001	DE 10014632 A1	27-09-2001
		AU 5468801 A	08-10-2001
		WO 0172263 A2	04-10-2001
US 5316758 A	31-05-1994	JP 3031004 B2	10-04-2000
		JP 5124943 A	21-05-1993
US 5695745 A	09-12-1997	AU 5151293 A	09-05-1994
		DE 69306805 D1	30-01-1997
		DE 69306805 T2	10-04-1997
		EP 0664694 A1	02-08-1995
		WO 9408559 A1	28-04-1994
		ES 2096331 T3	01-03-1997

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100088328

弁理士 金田 暢之

(74)代理人 100106297

弁理士 伊藤 克博

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(72)発明者 ビュンガー、 ヨアヒム

ドイツ連邦共和国 6 4 8 2 3 グロス - ウムスタット ヴィルヘルム - ロイシュナー - シュトラ
ーセ 1 8 1

(72)発明者 ドリラー、 ハンスユルゲン

ドイツ連邦共和国 6 4 8 2 3 グロス - ウムスタット サント - ティルソ - リンク 7 1

(72)発明者 ダン、 ホーランダ、 オウラーフ

オランダ国 エヌエル - 3 0 6 6 ハーハー ロッテルダム ハタシンヘル 1 7 8

Fターム(参考) 4C083 AB172 AB472 AC112 AC132 AC712 AC851 AC852 AD042 CC41 DD23

EE34

4C086 AA01 AA02 BC42 MA01 MA02 MA04 MA16 MA52 NA14 ZA67