



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 652 023 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 7/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	6389/82	㉗ Inhaber:	Colgate-Palmolive Company, New York/NY (US)
㉔ Anmeldungsdatum:	03.11.1982		
㉓ Priorität(en):	03.11.1981 US 317803	㉘ Erfinder:	Gaffar, Abdul, Somerset/NJ (US) Gerecht, John Fred, Bridgewater/NJ (US)
㉒ Patent erteilt:	31.10.1985		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	31.10.1985	㉙ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Im wesentlichen wasserfreies, gegen Zahnstein wirkendes Mundpflegemittel.**

⑤⑦ Das im wesentlichen wasserfreie Mundpflegemittel ist auch im wesentlichen frei von fleckbildenden antibakteriellen Antiplaquemitteln. Es enthält einen oral akzeptablen Träger und als gegen Zahnstein wirkendes Mittel eine wirksame Menge wenigstens eines Bis-(o-carboxyphenyl)-esters einer aliphatischen Dicarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Im wesentlichen wasserfreies Mundpflegemittel, das im wesentlichen frei von fleckbildenden antibakteriellen Antiplaquemitteln ist, dadurch gekennzeichnet, dass es einen oral akzeptablen Träger und als gegen Zahnstein wirkendes Mittel eine wirksame Menge wenigstens eines Bis-(o-carboxy-phenyl)-esters einer aliphatischen Dicarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen enthält.

2. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das gegen Zahnstein wirkende Mittel Bis-(o-carboxy-phenyl)-succinat ist.

3. Mundpflegemittel nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es das gegen Zahnstein wirkende Mittel in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew. % enthält.

4. Mundpflegemittel nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es das gegen Zahnstein wirkende Mittel in einer Menge von 0,05 bis 5 Gew. % enthält.

5. Mundpflegemittel nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Mundwaschmittel mit einem Gehalt an einem flüssigen Träger ist und in wässrigem Medium einen pH-Wert von 3,5 bis 8 besitzt.

6. Mundpflegemittel nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Zahnpasta mit einem Gehalt an einem flüssigen Träger, einem Geliermittel und einem dental akzeptablen Poliermittel ist und in wässrigem Medium einen pH-Wert von 3,5 bis 8 besitzt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein im wesentlichen wasserfreies Mundpflegemittel, das im wesentlichen frei von fleckbildenden antibakteriellen Antiplaquemitteln ist, und welches gegen Zahnstein wirksam ist.

Zahnstein ist eine harte, mineralisierte Ablagerung, die sich auf den Zähnen bildet. Regelmässiges Bürsten verhindert den schnellen Aufbau dieser Ablagerungen, aber auch regelmässiges Bürsten reicht nicht aus, um alle Zahnsteinablagerungen zu entfernen, die den Zähnen anhaften. Zahnstein wird dann auf den Zähnen gebildet, wenn Calciumphosphatkristalle beginnen, sich in dem Häutchen und der extrazellulären Matrix des Zahnbelages bzw. des Plaques abzulagern und so dicht gepackt sind, dass die Aggregate sich nicht mehr verformen lassen. Es besteht keine vollständige Übereinstimmung darüber auf welchem Wege Calcium und Orthophosphat schliesslich das als Hydroxylapatit (HAP) bezeichnete kristalline Material ausbilden. Es besteht jedoch Übereinstimmung darüber, dass bei höheren Sättigungsgraden, d. h. oberhalb der kritischen Sättigungsgrenze amorphes oder mikrokristallines Calciumphosphat die Vorstufe für kristallinen Hydroxylapatit ist. Obgleich «amorphes Calciumphosphat» dem Hydroxylapatit verwandt ist, unterscheidet es sich von ihm bezüglich der Atomstruktur, der Partikelmorphologie und der Stöchiometrie. Das Röntgenbeugungsdiagramm amorphes Calciumphosphats zeigt breite Peaks, die typisch für amorphes Material sind, dem die für alle kristallinen Materialien, inklusive Hydroxylapatit typische regelmässige Atomanordnung fehlt. Gemäss einem vorgeschlagenen Wirkungsmechanismus, über den die erfindungsgemässen nichttoxischen, gegen Zahnstein wirkenden Mundpflegemittel die Bildung von Zahnstein verhindern, binden diese Mittel vermutlich die Aminogruppen in dem Matrixsystem der Mundhöhle bei physiologischen pH-Werten und Temperaturen und vernetzen ferner das Protein.

Es sind bereits zahlreiche verschiedene Verbindungen und Zubereitungen als antibakterielle Mittel und als Mittel gegen Zahnbelag und Zahnstein in Mundpflegemitteln entwickelt worden, beispielsweise kationische Materialien, wie Bisbiguanidverbindungen und quaternäre Ammoniumverbindungen, beispielsweise das in der US-PS 4 080 441 be-

schriebene Benzethoniumchlorid und Cetylpyridinchlorid. Diese kationischen Materialien neigen jedoch dazu, bei regelmässiger Anwendung die Zähne zu verfärben.

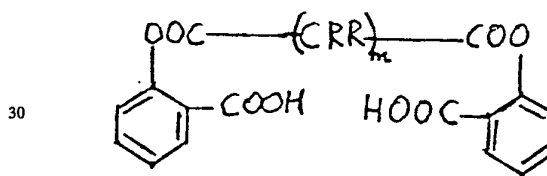
Es ist Aufgabe der Erfindung, ein verbessertes gegen Zahnstein wirkendes Mundpflegemittel zu entwickeln, das die Zähne nicht oder nur in geringem Masse verfärbt.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Mundpflegemittel zu entwickeln, dass die Umwandlung von amorphem Calciumphosphat in die Hydroxylapatitkristallstruktur verhindert, die normalerweise mit der Zahnsteinbildung einhergeht.

Weitere Aufgaben und Vorteile der Erfindung gehen aus der nachfolgenden Beschreibung hervor.

Zur Lösung der Aufgabe wird erfindungsgemäss ein im wesentlichen wasserfreies Mundpflegemittel, das im wesentlichen frei von fleckbildenden antibakteriellen Antiplaquemitteln vorgeschlagen, das gekennzeichnet ist durch einen Gehalt an einem oral akzeptablen Träger und als gegen Zahnstein wirkendes Mittel eine wirksame Menge wenigstens eines Bis-(o-carboxy-phenyl)-esters einer aliphatischen Dicarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen. Dieses Mittel kann auf die Zähne aufgebracht werden.

Die im erfindungsgemässen Mittel enthaltenen, gegen Zahnstein wirkenden Mittel können in Form ihrer freien Säure der folgenden Formel vorliegen:



in der die Reste R vorzugsweise unabhängig voneinander H oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen und vorzugsweise H bedeuten, und in der n ein ganzzahliger Wert von 0 bis 6, vorzugsweise 2 ist, wobei das bevorzugte gegen Zahnstein wirkende Mittel dementsprechend Bis-(o-carboxy-phenyl)-succinat (BOCS) ist. Die -(CRR')_n-Gruppe kann jedoch, wenn n = 0 ist, eine Einfachbindung sein, wie in den Bistestern der Oxalsäure, oder sie kann eine Alkyl- oder Alkylengruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sein, d. h. geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, mit O- oder S-enthaltender Kette, C₁₋₄-alkoxysubstituiert oder dergleichen. Ist die -CRR'-Gruppe Teil eines ethylenischen Restes, können eine oder beide Reste null sein, d. h. durch eine Valenzbindung ersetzt sein. Nachfolgend werden einige Beispiele für aliphatische Dicarbonsäuren genannt, deren Bis-(o-carboxy-phenyl)-ester zum Einsatz im erfindungsgemässen Mittel gegen Zahnstein geeignet sind.

50 Oxalsäure (Ethandicarbonsäure)
Malonsäure (Propandicarbonsäure)
Bernsteinsäure (Butandicarbonsäure)
Glutarsäure (Pentandicarbonsäure)
55 Adipinsäure (Hexandicarbonsäure)
Pimelinsäure (Heptandicarbonsäure)
Suberinsäure (Octandicarbonsäure)
Maleinsäure (1,2-Ethylendicarbonsäure HOOCCH:CH-COOH)
60 Itaconsäure (Methylenbernsteinsäure HOOCCH:CH₂-COOH)
Isobernsteinsäure (2-Methylpropandicarbonsäure)
Muconsäure (2,4-Hexadiendicarbonsäure)
HOOCCH:CHCH:CH-COOH
65 Dihydromuconsäure (HOOCCH₂CH₂CH:CHCOOH)
Dihydroitaconsäure (Methylenbernsteinsäure)
3-Ethylhexandicarbonsäure
Ferner können ein oder beide Phenylanteile in diesem

Mittel mit einer oder mehreren C_{1-4} -Alkyl- oder -Alkoxygruppen wie Methyl- oder Isobutoxygruppen oder Halogenen wie Chlor, Brom, Jod oder Fluor kernsubstituiert sein.

Geeignete Verfahren zur Herstellung dieser gegen Zahnstein wirkenden Mittel werden in der US-PS 4 080 441 beschrieben. Ein weiteres verbessertes Herstellungsverfahren wird nachfolgend in Beispiel 1 beschrieben.

Es ist ersichtlich, dass die in Form freier Säuren vorliegenden, gegen Zahnstein wirkenden Mittel auch in ihre entsprechenden Salze umgesetzt und als solche verwendet werden können, indem sie mit irgendeiner Base umgesetzt werden, die ein oral akzeptables Kation wie ein Alkalimetall (beispielsweise Natrium, Kalium), ein Erdalkalimetall (beispielsweise Calcium, Magnesium), ein Metall, Ammonium, mono-, di- oder tri- C_{1-18} -alkyl- oder -alkanol-substituiertes Ammonium oder organisches Amin (mit z. B. Methyl-, Ethyl-, Hydroxyethylsubstituenten) enthält.

Die gegen Zahnstein wirkenden Mittel verhindern die Bildung von Kristallisationskeimen, und die sie enthaltenden erfindungsgemässen Mundpflegemittel vermindern die Bildung von Zahnstein ohne dem Zahnschmelz übermässig Kalk zu entziehen und haben im Gegensatz zu den oben genannten kationischen antibakteriellen, gegen Plaque und Zahnstein wirkenden Mitteln geringe oder keine Neigung, die Zähne zu verfärben oder sind ferner geeignet, Gingivitis wirksam zu bekämpfen oder zu verhindern.

Die Konzentration der gegen Zahnstein wirkenden Mittel in der oralen Zubereitung kann innerhalb weiter Grenzen schwanken, sie liegt normalerweise oberhalb von 0,01 Gew.%, wobei der verwendbaren Menge ausser durch die entstehenden Kosten oder die Unverträglichkeit mit dem Träger keine obere Grenze gesetzt ist. Im allgemeinen werden Konzentrationen von 0,01 bis 10 Gew.% vorzugsweise von 0,05 bis 8 Gew.% und in besonders bevorzugter Weise von 0,1 bis 4 Gew.% verwendet. Orale Zubereitungen, die bei ihrer normalen Anwendung zufällig verschluckt werden können, sollten vorzugsweise Konzentrationen innerhalb der unteren angegebenen Bereiche enthalten.

Obleich die gegen Zahnstein wirksamen Mittel bezüglich ihrer Wasserlöslichkeit abhängig von ihrem Molekulargewicht, ihrer Identität und der Proportion ihrer salzbildenden Kationen etc. variieren, sind sie in wässrigen Medien, wie beispielsweise in der Mundhöhle, in den im erfindungsgemässen Mittel verwendeten niedrigen Konzentrationen ausreichend löslich, um insoweit als wasserlöslich bezeichnet zu werden. Unerwarteterweise stellte sich jedoch heraus, dass Mundpflegemittel mit einem Gehalt an derartigen Mitteln in wässrigem Medium während der Lagerung einer erheblichen Hydrolyse oder sonstigen Zersetzung unterliegen. Demgemäss wird erfindungsgemäss ein im wesentlichen wasserfreies Mundpflegemittel bereitgestellt, das beispielsweise 0 bis weniger als 0,2 Mole Wasser je Mol des gegen Zahnstein wirkenden Mittels enthält.

Liegt das erfindungsgemässe Mundpflegemittel in flüssiger, pastöser oder cremeartiger Form wie in Mundwasch- und -spülmitteln, Zahnpasten und Zahncremes vor, so wird vorzugsweise ein mit Wasser mischbarer (vorzugsweise wasserlöslicher), organischer, im allgemeinen flüssiger, oral akzeptabler Träger verwendet. Derartige Träger sind z. B. wasserlösliche Monohydroxy- und Polyhydroxyalkane mit 2 bis 4 C-Atomen und deren C_{1-4} -Alkylether wie Ethanol, Ethylenglykol, deren Methyl-, Ethyl- und Butylether (Methyl-, Ethyl- und Butyl-Cellosolve), Propylenglykol, Tetramethylenglykol und Glycerin und wasserlösliche Poly-(ethylenglykole) wie Diethylenglykol und deren Methyl-, Ethyl-, Diethyl- und Butylether (Methyl-, Ethyl-, Diethyl- und Butyl-Carbitol), Triethylenglykol, Polyethylenglykole mit niedrigem Molekulargewicht von beispielsweise 400, 600 und Mi-

schungen derselben. Polyhydroxylverbindungen der genannten Gruppe, insbesondere Propylenglykol, Glycerin und die Polyethylenglykole mit niedrigem Molekulargewicht, wirken im allgemeinen auch als Feuchthaltemittel, die wünschenswerten Komponenten der erfindungsgemässen Mundpflegemittel bilden.

Weitere bevorzugt verwendbare mit Wasser mischbare Träger sind polare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Sulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Sulfolan, Tetramethylsulfon, Acetonitril und vorzugsweise Ethylen- und Propylencarbonat.

Es können auch im wesentlichen mit Wasser unmischbare organische flüssige Träger verwendet werden; Beispiele hierfür sind ölartige Kohlenwasserstoffe, Fettsäuren und Fettsäureester wie Mineralöl, Tetradecan, Pentan, Capronsäure, Önanthsäure, Methylcaproat und Laurat, Ethylenglykoldicaprylat und dergleichen.

Es können selbstverständlich Mischungen gleichartiger und/oder unterschiedlicher flüssiger Trägertypen der oben beschriebenen Art verwendet werden.

Der in den Mundpflegemitteln verwendete Anteil des flüssigen Trägers hängt in erster Linie von dem gewünschten Flüssigkeits- oder Viskositätsgrad ab und ist im Einzelfall mühelos nach Routineverfahren bestimmbar. Im allgemeinen enthalten flüssige Zubereitungen wie Mundwasch- oder spülmittel 70 bis etwa 99,9 Gew.% und Zahnpasten und Zahncremes 10 bis 80 Gew.% eines derartigen flüssigen Trägers, von dem 10 bis 100% ein Feuchthaltemittel sein können. Es können normalerweise auch feste Feuchthaltemittel wie Sorbitol enthalten sein.

Die erfindungsgemässen Mundpflegemittel weisen im allgemeinen in wässrigem Medium, d. h. in der Mundhöhle oder in Form einer 20%igen wässrigen Aufschlämmung oder Lösung, einen pH-Wert von 3,5 bis 8 vorzugsweise von 4 bis 7 und in besonders bevorzugter Weise von 4 bis 6 auf. Ein derartiger pH-Wert kann durch Hinzufügen der benötigten Mengen saurer Substanzen wie Citronen- oder Benzoesäure, basischer Substanzen wie Natriumhydroxid und/oder puffernden Mitteln, wie Natriumcitrat, -benzoat, -bicarbonat oder -carbonat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat oder Mischungen derselben eingestellt werden.

In festen oder pastösen Zusammensetzungen wie Zahnpulvern, Tabletten, Zahnpasten oder Zahncremes enthält der Träger im allgemeinen ein Poliermittel. Beispiele für geeignete Poliermittel sind wasserunlösliches Natriummetaphosphat (IMP), Kaliummetaphosphat, Tricalciumphosphat, wasserfreies, monohydratisiertes und dihydratisiertes Calcium- und Dicalciumphosphat, Calciumpyrophosphat, Magnesiumorthophosphat, Trimagnesiumphosphat, Magnesium- und Calciumcarbonat und -sulfat, Aluminiumoxid, hydratisiertes Aluminiumoxid, Aluminiumsilikat, Alkalimetall- und Erdalkalimetallaluminosilikate, Zirconiumsilikat, Siliciumoxid, Bentonit und Mischungen derselben. Unter den bevorzugten Poliermitteln sind kristalline und kolloidale Siliciumoxide, Kieselgel, komplexe amorphe Alkalimetallaluminosilikate, hydratisiertes Aluminiumoxid und IMP.

Sehr wirkungsvoll ist Aluminiumoxid, insbesondere das hydratisierte Aluminiumoxid, das von der Firma Alcoa als C333 angeboten wird, und das einen Aluminiumoxidgehalt von 64,9 Gew.%, einen Siliciumoxidgehalt von 0,008%, einen Eisen-III-oxidgehalt von 0,003 Gew.% und einen Feuchtigkeitsgehalt von 0,37 Gew.% bei 110 °C besitzt, dessen spezifisches Gewicht 2,42 beträgt und das eine solche Teilchengrösse aufweist, dass 100% der Teilchen kleiner als 50 µm und 84% der Teilchen kleiner als 20 µm sind.

Werden z. B. optisch klare Gele verwendet, dann eignet sich als Poliermittel vor allem kolloidales Siliciumoxid, bei-

spielsweise die unter dem Handelsnamen SYLOID angebotenen Syloide 72, 74 oder 244 oder das unter dem Handelsnamen SANTOCEL angebotene Santocel 100 sowie Alkalimetallaluminosilikatkomplexe, da diese Brechungsindizes besitzen, die denen von gelbildenden fest-flüssigen Systemen, wie sie gewöhnlich in Zahnpflegemitteln verwendet werden, sehr nahe kommen.

Viele der sogenannten «wasserunlöslichen» Poliermittel haben anionischen Charakter und enthalten auch geringe Mengen löslichen Materials. Unlösliches Natriummetaphosphat kann in irgendeiner geeigneten Weise hergestellt werden, beispielsweise gemäss Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, Band 9, 4. Auflage, Seiten 510 bis 511. Die als Madrell'sches Salz und Kurrol'sches Salz bekannten Formen von unlöslichem Natriummetaphosphat sind ebenfalls geeignete Poliermittel. Diese Metaphosphatsalze zeigen eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser und werden daher allgemein als unlösliche Metaphosphate bezeichnet. Sie enthalten geringe Mengen löslicher Phosphate als Verunreinigungen, gewöhnlich Mengen von wenigen Prozent, beispielsweise bis zu 4 Gew.%. Die Menge an löslichem Phosphat, die im Falle von unlöslichem Metaphosphat auch ein lösliches Natriumtrimetaphosphat umfassen kann, kann durch Auswaschen mit Wasser verringert werden, falls dies gewünscht ist. Das ungelöste Alkalimetallmetaphosphat wird üblicherweise in Pulverform mit einer Teilchengrösse eingesetzt, die so bemessen ist, dass nicht mehr als etwa 1% des Materials eine Korngrösse von mehr als 37 µm aufweist.

Das Poliermittel ist in dem erfindungsgemässen Mundpflegemittel im allgemeinen in Mengen im Bereich von 20 bis 99 Gew.% vorhanden. Es ist vorzugsweise in Mengen von 20 bis etwa 75 Gew.% in Zahnpasten und von 70 bis 99% in Zahnpulvern vorhanden.

Bei der Herstellung von Zahnpulvern ist es normalerweise ausreichend, die einzelnen Bestandteile mechanisch miteinander zu vermischen, z. B. durch Vermahlen der verschiedenen festen Ingredienzien in geeigneten Mengen und Teilchengrössen.

In einer Zahnpasta, einer Creme oder einem Gel liegen die Flüssigkeiten und Feststoffe in einem solchen Verhältnis vor, dass eine cremige oder gelierte Masse gebildet wird, die extrudierbar aus einem unter Druck stehenden Behälter oder aus einer zusammendrückbaren Tube ist. Verdicken des Produktes bis zu dem gewünschten Viskositäts- oder Flüssigkeitsgrad kann erleichtert oder erreicht werden, indem ein bindendes, verdickendes oder gelbildendes Mittel wie natürliche oder synthetische Gumme oder gummiähnliche Materialien, typischerweise Irischmoos, Pluronic, Natriumcarboxymethylzellulose und Carboxyethylzellulose, Methylzellulose, Hydroxyethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxybutylmethylzellulose, Laponit CP oder Laponit SP (synthetische Hectorite der Laponite Industries Ltd.), Viscarin, Gelatine, Glucose, Sucrose, Carbopole (beispielsweise 934, 940, 941), Karayagummi, Gummiarabicum, Traganthgummi, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder Stärke eingearbeitet werden. Sie sind im allgemeinen, einzeln oder zu mehreren, in einer Menge bis zu 10 Gew.%, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 5 Gew.% vorhanden. Bevorzugte gelbildende Mittel sind Pluronic und Hydroxypropylzellulose. Bei Pluronic wie F 108 und F 127 handelt es sich um Polyoxypolypropylen-Polyoxyethylen-Blockpolymere, die gleichzeitig als nicht-ionische Tenside wirken.

Das erfindungsgemässe Mundpflegemittel kann ein genügend wasserlösliches, nicht seifenartiges, organisches, anionisches oder nichtionisches, synthetisches Tensid in Konzentrationen, die im allgemeinen im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 10 Gew.% vorzugsweise von 0,5 bis etwa

5 Gew.% liegen, enthalten, um sowohl die benetzenden als auch die reinigenden und schäumenden Eigenschaften zu fördern. In US-PS 4 041 149 werden in Spalte 4, Zeilen 31 bis 38 solche geeigneten anionischen Tenside und in Spalte 8, Zeilen 30 bis 68 sowie in Spalte 9, Zeilen 1 bis 12 geeignete nichtionische Tenside beschrieben.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung enthalten die Mundpflegemittel eine Fluor liefernde Verbindung. Solche Verbindungen können schwach oder vollständig in Wasser löslich sein. Sie werden durch ihre Eigenschaften charakterisiert, Fluoridionen oder Fluor enthaltende Ionen in Wasser freizusetzen und im wesentlichen nicht mit anderen Verbindungen des Mundpflegemittels zu reagieren. Zu diesen Verbindungen gehören insbesondere anorganische Fluoridsalze, wie lösliche Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Schwermetallsalze, z. B. Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Ammoniumfluorid, Calciumfluorid, Kupferfluoride wie Kupfer-I-fluorid, Zinkfluorid, Zinnfluorid wie Zinn-IV-fluorid oder Zinn-II-chlorfluorid, Bariumfluorid, Natriumfluorsilikat, Ammoniumfluorsilikat, Natriumfluorzirkonat, Natriummonofluorophosphat, Aluminiummono- und difluorophosphat, und fluoriertes Natriumcalciumpyrophosphat. Bevorzugt werden Alkalimetall- und Zinnfluoride, beispielsweise Natrium- und Zinn-II-fluoride, Natriummonofluor-
25 phosphat und Mischungen derselben.

Die eingesetzte Menge an Fluor liefernder Verbindung hängt bis zu einem gewissen Grade vom Typ der Verbindung ab, ferner von seiner Löslichkeit sowie vom Typ des Mundpflegemittels, wobei die zugesetzte Menge grundsätzlich ungiftig sein muss. In einem verdickten oder festen Mundpflegemittel, wie einer Zahnpasta oder einem Zahnpulver, wird eine solche Menge der Fluor liefernden Verbindung für ausreichend gehalten, die vorzugsweise maximal etwa 1 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge des Präparates, an Fluoridionen freisetzt. Jede geeignete Mindestmenge einer solchen Verbindung kann verwendet werden, vorzugsweise wird aber eine solche Menge der Verbindung angewendet, die ausreicht, um 0,005 bis 1% vorzugsweise etwa 0,1% Fluoridionen freizusetzen. Alkalimetallfluoride und Zinn-II-fluorid
40 werden in der Regel in einer Menge bis zu etwa 2 Gew.%, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,05 bis 1 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparates, eingesetzt. Natriummonofluorophosphat kann in einer Menge bis zu 7,6 Gew.%, in der Regel jedoch etwa 0,5 bis etwa 1 Gew.%
45 vorhanden sein.

In einem flüssigen erfindungsgemässen Mundpflegemittel, beispielsweise einem Mundwaschmittel, liegt die fluorliefernde Verbindung üblicherweise in einer Menge vor, die ausreicht, um etwa 0,0005 bis etwa 0,2 Gew.%, vorzugsweise etwa 0,001 bis etwa 0,1 Gew.% und in besonders bevorzugter Weise etwa 0,0013 Gew.% Fluoridionen freizusetzen.

In das erfindungsgemässe Mundpflegemittel können auch verschiedene andere Materialien wie Bleichmittel, Konservierungsmittel, Silicone, Chlorophyllverbindungen, andere gegen Zahnstein wirkende Mittel, antibakterielle Antiplaquemittel und/oder stickstoffhaltige Materialien wie Harnstoff, Diammoniumphosphat und Mischung derselben eingearbeitet werden. Sofern diese Hilfsstoffe vorliegen, werden sie in solchen Mengen in die Präparate eingearbeitet,
60 dass sie die Eigenschaften und die erwünschten Charakteristiken des betreffenden Präparates nicht wesentlich nachteilig beeinflussen.

Ferner können auch beliebige Aromastoffe oder Süßungsmittel verwendet werden. Beispiele für geeignete Aromastoffe sind aromatisierende Öle, z. B. Spearmintöl, Pfefferminzöl, Wintergrünöl, Sassafrasöl, Gewürznelkenöl, Salbeiöl, Eukalyptusöl, Majoranöl, Zimtöl, Zitronen- und Orangenöl, Menthol, Eugenol, Cineol und Methylsalicylat.

Geeignete Süßungsmittel umfassen Sucrose, Fructose, Lactose, Maltose, Sorbit, Xylit, Natriumcyclamat, Perillartin, Aspartylphenylalaninmethylester (APM) und Saccharin. Aroma- und Süßungsmittel können zusammen in einer Menge von etwa 0,01 bis 5 Gew.% oder mehr in dem Präparat vorliegen.

Bei der Herstellung der erfindungsgemässen Mundpflegemittel ist es eine bevorzugte aber nicht ausschlaggebende Verfahrensweise, das gegen Zahnstein wirkende Mittel zuzufügen, nachdem die übrigen Ingredienzien miteinander vermischt oder in Berührung gebracht worden sind, um zu vermeiden, dass dieses Mittel ausgefällt wird.

Die Anwendung der erfindungsgemässen Mundpflegemittel wie Mundwaschmittel oder Zahnpasten, die das beschriebene Mittel gegen Zahnstein in ausreichender Menge enthalten, um Zahnstein auf den Zahnoberflächen zu verhindern, findet regelmässig, vorzugsweise ein bis dreimal täglich, in der Mundhöhle, insbesondere auf dem Zahnschmelz, statt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch auf die Beispiele zu beschränken. Die angegebenen Mengen und Teile beziehen sich auf das Gewicht und die Temperaturen auf °C, wenn nicht ausdrücklich anderes angegeben ist.

Beispiel 1

A. Zur Herstellung von Bis-(o-carboxy-phenyl)-succinat (BOCS) wurden 0,4 Mol Salicylsäure (55,2 g), 0,4 Mol Pyridin (31,2 ml), 0,2 Mol Succinylchlorid (31,0 g) eingesetzt.

Die Salicylsäure und das Pyridin wurden in 90 ml Aceton gelöst. Zu der erhaltenen klaren Lösung wurde das Succinylchlorid in 90 ml Aceton unter Rühren mit einer solchen Geschwindigkeit hinzugegeben, dass über eine halbe Stunde ein Acetonrückfluss aufrechterhalten wurde. Während dieser Zugabe begann die Abscheidung des gewünschten BOCS-Produktes und die Mischung färbte sich dunkelpurpur. Das Reaktionsgemisch wurde über eine halbe Stunde weitergerührt, nachdem das gesamte Succinylchlorid hinzugefügt worden war. Anschliessend wurden 200 ml Wasser hinzugegeben, das Aceton in einem Rotationsverdampfer bei 35 °C aus dem Brei abgedampft und das gewünschte BOCS-Produkt auf einem Absaugfilter gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 66,5 g (93%)

Schmp. 177 bis 177,5 °C

Neutral.äquivalente 179,9*

Verseifungsäquivalente 186,8*

* Berechnet für $C_{18}H_{14}O_8$

B. Das so erhaltene BOCS wurde in eine Zahnstein verhindernde Zahnpasta der folgenden Zusammensetzung eingearbeitet:

	Gewichtsteile
Propylenglykol	42,0
Hydroxypropylzellulose	1,0
Polyethylenglycol 600	10,0
Natriumsaccharin	0,2
TiO ₂	0,4
Wasserunlösliches	
Natrimetaphosphat (IMP)	28,0
Kolloidales Siliciumoxid (Syloid 244)	12,0
Natriumlaurylsulfat	1,5
Aromastoffe	1,0
BOCS	3,0

Beispiele 2 bis 4

Die nachfolgenden in Gewichtsteilen angegebenen Formulierungen zeigen erfindungsgemässe zahnsteinverhindernde Mundwaschmittel.

	Beispiel		
	2	3	4
10 Aromastoffe	0,22	0,22	0,22
Ethanol	15,0	15,0	15,0
Pluronic F108	3,0	3,0	3,0
Glycerin	10,0	10,0	10,0
15 Natriumsaccharin	0,03	0,03	0,03
BOCS	0,05	0,50	1,0

20 Die aufgeführten Mundwaschmittelformulierungen der Beispiele 2 bis 4 können entweder in der ursprünglichen Form oder nach 2 bis 4 facher Verdünnung ihres Volumens mit Wasser, d.h. in einem Volumenverhältnis von Formulierung zu Wasser von 1 : 2 bis etwa 1 : 4 in der Mundhöhle angewendet werden.

Beispiele 5–13

In die Formulierungen gemäss den Beispielen 2 bis 4 können die folgenden Bisester enthaltenden Verbindungen anstelle des BOCS eingesetzt werden und auf diese Weise ebenfalls Zahnstein verhindernde Formulierungen erhalten werden:

35 Beispiel	Bisester enthaltende Verbindung
5	Bis-(2-carboxy-4-butoxyphenyl)-oxalat
6	Bis-(2-carboxy-4-propyl-6-chlorphenyl)-glutarat
7	Bis-(2-carboxy-4-methyl-6-bromphenyl)-adipat
40 8	Bis-(2-carboxy-4-iso-6-ethoxyphenyl)-suberat
9	Bis-(2-carboxyphenyl)-pimelat
10	Bis-(2-carboxy-5-methoxyphenyl)-malonat
11	Bis-(2-carboxy-6-butylphenyl)-maleat
12	Bis-(2-carboxyphenyl)-itaconat
45 13	Bis-(2-carboxy-4-fluorphenyl)-muconat

Vergleichsversuch

50 In dieser Versuchsanordnung wurden ein Wasserplacebo und eine 0,1%ige BOCS-Lösung in Dimethylsulfoxid, pH 7,10 als gegen Zahnstein wirkendes Testmundspülmittel bezüglich ihrer Wirksamkeit gegen Zahnsteinbildung an 24 Ratten in einem Zeitraum von 30 Tagen untersucht. Es wurden voll entwickelte Osborne-Mendel-Jungtiere verwendet. Sie wurden am 21. und 22. Tag intraoral mit Streptomyces mutans (Strep-mutans), Actinomyces viscosus und Faeces von caries-activen Osborne-Mendel-Ratten beimpft, auf eine die Zahnsteinbildung begünstigende, mit 0,2% P als Na₂PO₄ angereicherte Diät (580F) gesetzt und das Placebo und das Testmundspülmittel jeweils bei 12 Tieren über einen Zeitraum von 30 Tagen montags und freitags zweimal täglich und sonabends und sonntags einmal täglich auf die Molaren aufgetragen. Die Tiere wurden zu Beginn und am 65 Ende der Untersuchung gewogen, um sicherzustellen, dass ihr Zustand ansonsten normal blieb. Am Ende der Versuchszeit wurde die Zahnsteinbildung nach Routineverfahren bestimmt und die folgenden Resultate erhalten:

	Anzahl Tiere	Mittlere terminale Gewichts- zunahme	Mittlere Zahnstein- einheiten	Signi- fikanz
Placebo (Wasser)	12	128 g	17,9	
Mundspülmittel (0,1% BOCS)	12	135 g	14,8	0,01

* 20 Einheiten werden als Risikogrenze angesehen.

Die Ergebnisse weisen auf eine signifikante Wirksamkeit (auf dem $\pm$ 99% Niveau) von BOCS in 0,1%iger Konzen-
tration hinsichtlich der Verminderung der Zahnsteinbildung bei topischer Anwendung hin.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65