

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 166562 B1

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0667/87

(51) Int.Cl.5

A 61 K 7/18

(22) Indleveringsdag: 10 feb 1987

(41) Alm. tilgængelig: 11 aug 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 14 jun 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 feb 1986 US 828120 18 dec 1986 US 943869

(73) Patenthaver: The \*Procter & Gamble Company; One Procter & Gamble Plaza; Cincinnati; Ohio 45202, US

(72) Opfinder: Gregory Richard \*Hartlaub; US, Melvin Anthony \*Barbera; US

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) Mund- og tandplejemiddel

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

667 - 87

Mund- og tandplejemiddel indeholder:

- a) en ufarlig men virkningsfuld mængde af en polymer, som er udvalgt fra gruppen bestående af polyacrylsyrepolymerer, copolymerer af acrylsyre og blandinger heraf,
- b) en ufarlig men virkningsfuld mængde af en opløselig strontiumionkilde,
- c) en ufarlig men virkningsfuld mængde af en opløselig fluoridionkilde, og
- d) en acceptabel bærer.

DK 166562 B1

Opfindelsen angår mund- og tandplejemidler, der tilvejebringer mere effektiv fluoridoptagelse i tandemaljen hos mennesker.

Fluorids rolle ved remineralisering af cariesskader er velkendt. Anvendelse af midler til at øge denne fordel er også velkendt. Et sådan middel er strontium.

Medens inkludering af strontium i mund- og tandplejemidler, som indeholder fluorid, er ønskelig, danner midlerne et uopløseligt præcipitat, med mindre de er adskilt før anvendelsen, eller strontiumionerne kompleksbindes, således at de ikke er tilgængelige for dannelsen af præcipitatet. Strontium-EDTA er et sådant kompleks.

Virkningen af strontium-EDTA-komplekset sammen med natriumrecinoleat og en fluoridkilde er beskrevet i Journal of Dental Research (1982) 61 (3) 451-455. Den kombinerede virkning af strontium og fluorid til nedsættelse af emaljens syreopløselighed er også beskrevet i Journal of Dental Research (1983) 62 (10) 1049-1053. En yderligere reference, som omtaler virkningen af strontium og fluorid, er Featherstone, J.D.B., "Remineralization of Artificial Carious Lesions in-vivo and In-vitro", Proceedings of Workshop, (1983) IRL Press Ltd.

Anvendelse af strontium sammen med fluorid i mund- og tandplejemidler er også omtalt i et antal patentbeskrivelser. Blandt disse referencer er beskrivelsen til US patent nr. 3.888.976, 10. juni 1975 til Mlkvys, der beskriver en brusende mundvandstablet, som indeholder strontiumioner og muligvis en fluoridionkilde. I beskrivelsen til US patent nr. 4.367.219, 4. januar 1983 til Schole, omtales tandplejemidler, som indeholder en kombination af strontium-EDTA, et recinoleatsalt og en fluoridionkilde. I beskrivelsen til US patent nr. 4.415.549, 15. november 1983 til Shah et al., omtales tandpasta, der indeholder et glycyrrhizinatsalt, strontium-EDTA og en fluoridionkilde. Endelig omtales der i beskrivelsen til EP patentansøgning nr. 0.079.611, 6. juni 1983 til Shah, mund- og tandplejemidler, som indeholder et strontium-EDTA-kompleks og en fluoridionkilde.

Der er også inden for patentområdet blevet beskrevet anvendelse af andre materialer til mund- og tandplejemidler sammen med opløselige fluoridionkilder til tilvejebringelse af en lang række fordele.

Herunder er visse polymerer og andre midler. Specifikke midler, som er blevet beskrevet, er polyelektrolyter, såsom copolymerer af maleinsyreanhydrid og ethylen, som er omtalt i beskrivelsen til US

patent nr. 3.429.963, 25. februar 1969 til Shedlovsky. Shedlovsky har også beskrevet polyacrylsyre med en gennemsnitlig smolekylvægt på 1.500 og højere. Andre referencer, hvori der omtales polyacrylsyre i mund- og tandplejemidler, er beskrivelsen til ZA patent nr. 5 720898, 12. september 1972, hvori der omtales syrer med en molekylvægt på fra 1.000 til 1.000.000, og beskrivelsen til US patent nr. 4.304.766, 8. december 1971 til Chang, hvori der beskrives polyacrylsyre med en molekylvægt af størrelsesordenen fra 2.000 til 10 4.000.000 til anvendelse som en membran til forhindring af eluering fra tænderne af tidligere påførte midler. Endelig omtales der i beskrivelsen til US patent nr. 3.956.480, 11. maj 1976 til Gaffar, komplekser af anioniske polymerer (f.eks. acrylsyre) og et kationisk terapeutisk middel (f.eks. chlorhexidin) som midler mod tandsten.

På trods af de mange beskrivelser af strontium, fluoridioner og 15 polyacrylsyre inden for den hidtil kendte viden, mangler der forslag på kombination af disse midler i et enkelt mund- og tandplejemiddel. Strontiumioner danner et kompleks med polyacrylsyre, hvorved de ikke er i stand til at danne et præcipitat med fluorid.

Det er derfor et formål med nærværende opfindelse at tilvejebringe mund- og tandplejemidler, hvori polyacrylsyrepolymer eller 20 -copolymer, strontium og fluorid er kombineret.

Det er et yderligere formål med opfindelsen at tilvejebringe en mere effektiv sammensætning mod caries.

Det er endnu et formål med opfindelsen at tilvejebringe en mere 25 effektiv fremgangsmåde til at påføre fluorid på tandemalje og dentin.

Disse og andre formål vil fremgå af den efterfølgende detaljerede beskrivelse.

Alle procentdele og forhold, som anvendes i denne, er på basis 30 af vægten, med mindre andet er angivet.

Nærværende opfindelse angår mund- og tandplejemidler, som omfatter:

- a) en ufarlig, men virkningsfuld mængde af en polyacrylsyre-polymer eller -copolymer,
- 35 b) en ufarlig, men virkningsfuld mængde af en strontiumionkilde,
- c) en ufarlig, men virkningsfuld mængde af en fluoridionkilde, og
- d) en acceptabel bærer.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til nedsættelse af udviklingen af dental caries.

Sammensætningerne ifølge opfindelsen omfatter polyacrylsyre-polymerer eller -copolymerer, en strontiumionkilde, en fluoridion-  
5 kilde og en acceptabel bærer.

Med udtrykket "mund- og tandplejemidler", som det anvendes i nærværende beskrivelse, menes et produkt, som ved ordinær anvendelse ikke har til hensigt at blive slugt til systemisk indgivelse af bestemte terapeutiske midler, men snarere holdes i mundhulen i en  
10 tid, som er tilstrækkelig til, at det berører i det væsentlige alle tandflader og/eller mundvæv for at opnå en oral virkning.

Med udtrykket "ufarlig, men virkningsfuld mængde", som det anvendes i nærværende beskrivelse, menes en materialemængde, der er tilstrækkelig til at tilvejebringe den ønskede fordel samtidig med  
15 at være ufarlig for de hårde og bløde væv i mundhulen.

Med udtrykket "omfattende", som det anvendes i nærværende beskrivelse, menes, at forskellige yderligere bestanddele kan benyttes i forening i sammensætningerne ifølge opfindelsen, sålænge de anførte materialer udfører deres tilsigtede funktioner.  
20

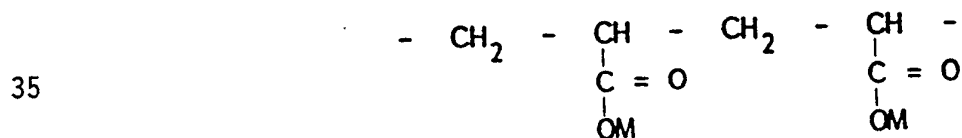
Med udtrykket "bærer", som det anvendes i nærværende beskrivelse, menes en egnet vehikel, som er acceptabel og kan anvendes til at påføre nærværende sammensætninger i mundhulen.

#### Polyacrylsyre

25 Polyacrylsyrepolymerer er tilgængelige handelsvarer og fremstilles ved polymerisering af acrylsyre,



til dannelse af den gentagne kæde



hvor M betegner en alkalimetalammonium- eller en hydrogenion. Polymerer af den type, som er anvendelige i nærværende opfindelse, er

tilgængelige fra Rohm and Haas Company.

Der kan også anvendes copolymerer af acrylsyre og andre monomerer i nærværende opfindelse. Andre egnede monomerer indbefatter methacrylsyre, 2-hydroxypropylacrylat, 3-hydroxypropylmethacrylat, 3-hydroxypropylacrylat og acrylamid. Det foretrækkes med methacrylsyre, at antallet af acrylsyreenheder i polymeren er mindst 50% af det totale antal tilstedeværende enheder. Med andre monomerer foretrækkes det, at procentdelen er mindst 80%. Der kan også anvendes blandinger af andre monomerer.

Polymerens molekylvægt kan være af størrelsesordenen fra ca. 1.000 til ca. 1.200.000 (massegennemsnit), fortrinsvis er molekylvægten fra ca. 4.000 til ca. 10.000, men fortrinsvis fra ca. 4.300 til ca. 5.200. Et særligt foretrukket materiale er polyacrylsyre-polymer med en molekylvægt på ca. 4.500, som tilvejebringes fra Rohm og Haas og bærer identifikationen LMW-45.

Den polymermængde, som anvendes i de foreliggende sammensætninger, er almindeligvis fra ca. 0,0003% til ca. 13%, fortrinsvis fra ca. 0,03% til ca. 5,0%, mest fortrinsvis fra ca. 0,03% til ca. 4%. Til en tandplejemiddelsammensætning, som indeholder ca. 220 ppm  $\text{Sr}^{++}$ , er det foretrukne indhold af polymer fra ca. 0,3% til ca. 0,5%. Til en mundvandssammensætning, som indeholder ca. 225 ppm  $\text{Sr}^{++}$ , er det foretrukne polymerindhold fra ca. 0,03% til ca. 0,10%. Blandinger af polyacrylsyre-polymerer eller -copolymerer er også anvendelige i nærværende opfindelse.

25

#### Strontiumionkilde

Strontiumionerne i nærværende sammensætninger kan tilvejebringes med ethvert af en lang række strontiumsalte eller komplekser. Der indbefattes strontiumchlorid, strontiumacetat, strontiumbromid, strontiumglyconat, strontiumlactat, strontiumhydroxid og strontiumsalicylat. I en anden udførelsesform kan strontium tilføres sammensætningerne som et kompleks med en polyacrylsyre. Strontiumionkilden er opløselig nok i sammensætningen ved 25°C, eller når den anvendes til tilvejebringelse af fra ca. 2 til ca. 10.000, fortrinsvis fra ca. 25 til ca. 4.400 ppm  $\text{Sr}^{++}$ .

35

#### Fluoridionkilde

Den vandopløselige fluoridforbindelse er tilstede i sammensætningen ifølge opfindelsen i en mængde, som er tilstrækkelig til at

give en fluoridkoncentration på fra ca. 0,0025 vægtprocent til ca. 5,0 vægtprocent, fortrinsvis fra ca. 0,005 vægtprocent til ca. 2,0 vægtprocent ved 25°C i sammensætningen eller når den anvendes til tilvejebringelse af en virkning mod caries. Foretrukne fluorider er natriumfluorid, tinfluorid, indiumfluorid, acidificeret phosphatfluorid og natriummonofluorophosphat. I beskrivelsen til US patent nr. 2.946.735, 26. juli 1960 til Norris et al., og US patent nr. 3.678.154, 18. juli 1972 til Widder et al., omtales disse salte såvel som andre.

10

#### Acceptabel bærer

Bæreren for bestanddelene ifølge opfindelsen kan være enhver vehikel, som er egnet til anvendelse i mundhulen. Disse bærere indbefatter de sædvanlige bestanddele af mundvand, tandpastaer, topikale dentalgeler, tandpulvere, profylaktiske pastaer, tabletter, gummier og lignende og er beskrevet mere fuldstændigt nedenfor. Tandplejemidler og mundvand er foretrukne systemer, og tandpastaer er de mest foretrukne.

Tandpastaer indeholder som hovedbestanddel et slibemiddel. Det slibende, polerende materiale, som påtænkes anvendt i forbindelse med nærværende opfindelse, kan være ethvert materiale, som ikke omfattende afslider dentin. Disse indbefatter f.eks. siliciumoxider indbefattende geler og præcipitater, calciumcarbonat, dicalciumorthophosphathydrat, calciumpyrophosphat, tricalciumphosphat, calciumpolyetaphosphat, uopløseligt natriumpolyetaphosphat, hydreret aluminiumoxid og harpiksholdige slibematerialer, såsom navnlig kondensationsprodukter af urinstof og formaldehyd, og andre, som beskrevet af Cooley et al. i beskrivelsen til US patent nr. 3.070.510, 25. december 1962, som medtages heri ved denne henvisning. Der kan også anvendes blandinger af slibemidler.

Dentale siliciumoxidslibemidler af forskellige typer kan tilvejebringe de fremragende exceptionelle dentale rensfordele og polerende ydeevne uden urimeligt slid af tandemalje eller dentin. Siliciumoxidslibematerialer er også særdeles kompatible med opløselige fluoridkilder. På grund af dette foretrækkes de til anvendelse i forbindelse med nærværende opfindelse. Selvfølgelig bør det udvalgte slibemiddel også udvise fremragende kompatibilitet med opløselige strontiumionkilder.

De polerende siliciumoxidslibemiddelmaterialer, som er

anvendelige ved nærværende opfindelse, såvel som andre slibemidler, har almindeligvis en gennemsnitlig partikelstørrelse på mellem ca. 0,1 og 30  $\mu$ m, fortrinsvis mellem 5 og 15  $\mu$ m. Siliciumoxidslibemidlet kan være præcipiteret siliciumoxid eller siliciumoxidgeler, såsom de  
5 siliciumoxidxerogeler, der er beskrevet af Pader et al. i beskrivelsen til US patent nr. 3.538.230, udstedt 2. marts 1970, og af DiGiulio i beskrivelsen til US patent nr. 3.862.307, 21. juni 1975, som begge medtages heri ved denne henvisning. Der foretrækkes de siliciumoxidxerogeler, som markedsføres under varemærkerne "Sylloid"  
10 af W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. Foretrukne præcipiterede siliciumoxidmaterialer indbefatter dem, som markedsføres af J.M. Huber Corporation under varemærket, "Zeodent", især det siliciumoxid, som bærer benævnelserne "Zeodent 119". Disse siliciumoxidslibemidler er omtalt i beskrivelsen til US patent nr.  
15 4.340.583, 29. juli 1982.

Slibemidlet i de foreliggende tandplejemiddelsammensætninger er tilstede i et omfang på fra ca. 6% til ca. 70%, fortrinsvis fra ca. 15% til ca. 25%, når tandplejemidlet er en tandpasta. Der kan anvendes højere indhold, så høje som 90%, hvis sammensætningen er et  
20 tandpulver.

Der kan også tilsættes smagsmidler til tandplejemidlet og andre sammensætninger ifølge opfindelsen. Passende smagsmidler indbefatter vintergrønolie, pebermynteolie, olie fra grøn mynte, sassafrasolie og krydderellikeolie. Sødemidler er også anvendelige og indbefatter  
25 aspartam, acesulfam, saccharin, dextrose, levulose og natrium-cyclamat. Der anvendes almindeligvis smags- og sødemidler i nærværende sammensætninger i omfang på fra ca. 0,005 til ca. 2 vægtprocent.

De foreliggende sammensætninger kan også indeholde emulgeringsmidler. Egnede emulgeringsmidler er de, der er rimeligt stabile og skummer over et bredt pH-område, indbefattende anioniske, ikke-ioniske, kationiske, zwitterioniske og amphotere organiske syntetiske ikke-sæbe detergenter. Mange af disse egnede overfladeaktive midler er beskrevet af Gieske et al., i beskrivelsen til US patent  
30 nr. 4.051.234, 27. september 1977.

Der er også vand til stede i sammensætningerne ifølge opfindelsen. Det vand, som benyttes ved fremstilling af kommercielt egnede sammensætninger, vil fortrinsvis være deioniseret og fri for organiske urenheder. Vand udgør almindeligvis fra 10 til 50

vægtprocent, fortrinsvis fra ca. 20 til 40 vægtprocent af de foreliggende tandpastasammensætninger. Disse vandmængder indbefatter det frie vand, som tilsættes, samt det, der tilføres med andre materialer, såsom med sortitol.

5 Ved fremstilling af tandpastaer er det nødvendigt at tilsætte noget fortykningsmiddel for at tilvejebringe en ønsket konsistens. Foretrukne fortykningsmidler er carboxyvinylpolymerer, carrageenan, hydroxyethylcellulose og vandopløselige salte af celluloseethere, såsom natriumcarboxymethylcellulose og natriumcarboxymethylhydroxy-ethylcellulose. Der kan også anvendes naturgummier, såsom karayagummi, 10 gummiarabicum og tragantgummi og polysaccharidgummier, såsom xanthangummi. Der kan anvendes colloidalt magnesiumaluminiumsilicat eller findelt siliciumoxid som del af fortykningsmidlet for yderligere at forbedre teksturen. Der kan anvendes fortykningsmidler i en 15 mængde på fra 0,5 til 5,0 vægtprocent af den totale sammensætning.

Det er også ønskeligt at indbefatte et befugtningsmiddel i tandpastaen for at forhindre at den størkner. Passende midler indbefatter glycerin, sorbitol og andre spiselige polyvalente alkoholer i et omfang på fra ca. 10 til ca. 70%.

20 En anden fortrukken udførelsesform af nærværende opfindelse er en mundvandsammensætning. Traditionelle mundvandssammensætningsbestanddele kan omfatte bæreren af de aktive bestanddele ifølge opfindelsen. Mundvand omfatter almindeligvis fra ca. 20:1 til ca. 2:1 af en vand/ethylalkoholopløsning og fortrinsvis andre bestanddele, såsom smagsmidler, sødemidler, befugtningsmidler og skummidler, såsom de, der er beskrevet ovenfor. Befugtningsmidlerne, såsom glycerin og sorbitol, giver munden en fugtig følelse. På vægtbasis omfatter mundvandet ifølge opfindelsen almindeligvis fra 5% til 60% (fortrinsvis fra 10% til 25%) ethylalkohol, fra 0% til 20% (fortrinsvis fra 5% til 20%) befugtningsmiddel, fra 0% til 2% (fortrinsvis fra 0,01 til 0,15%) emulgeringsmiddel, fra 0% til 0,5% (fortrinsvis fra 0,005% til 0,06%) sødemiddel, såsom saccharin, fra 0% til 0,3% (fortrinsvis fra 0,03% til 0,3%) smagsmiddel og resten udgøres af vand.

35 Egnede tablet- og tyggegummibestanddele er omtalt i beskrivelsen til US patent nr. 4.083.955, 11. april 1978 til Grabenstetter et al.

Egnede topikale dentalgeler omfatter almindeligvis en basis af et befugtningsmiddel, såsom glycerin, der er fortyknet med et egnet



middel. Disse geler indeholder almindeligvis ikke slibemiddel.

pH-værdien af de foreliggende sammensætninger og/eller dets pH-værdi i munden kan være enhver pH-værdi, som er ufarlig for mundens hårde og bløde væv. Disse pH-værdier ligger almindeligvis fra ca. 3 til ca. 10, fortrinsvis fra ca. 4 til ca. 8. De foreliggende sammensætninger bør, idet de er udformet til at afgive fluorid til tandemaljen, ikke indeholdende materialer, der kan forårsage væsentlige tab af strontium- og/eller fluoridioner.

#### 10 Fremstillingsfremgangsmåde

Bærersammensætningerne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved anvendelse af fremgangsmåder, der er anvendt inden for området med mund- og tandplejemiddelprodukter. Strontiumionkilden og polyacrylsyrepolymerer bør imidlertid tilsættes før tilsætning af fluoridionkilden. Dette gøres for at sikre, at strontium og fluorid ikke danner et uopløseligt præcipitat. En specifik fremstillingsfremgangsmåde er beskrevet nedenfor i eksemplerne.

#### Anvendelse af sammensætning

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen involverer tilføring af ufarlige men virkningsfulde mængder af sammensætningerne ifølge opfindelsen til mundhulen. Disse mængder (f.eks. fra 0,3 til ca. 15g), hvis det er en tandpasta eller et mundvand, holdes i munden i fra ca. 15 til ca. 30 sek.

25 De efterfølgende eksempler beskriver og viser yderligere foretrukne udførelsesformer inden for rækkevidden af opfindelsen.

#### Eksempel I

30 Den nedenfor anførte sammensætning er et eksempel ifølge opfindelsen.

<u>Bestanddel</u>	<u>Vægt %</u>
Natriumfluorid	0,243
35 Strontiumchlorid 6H <sub>2</sub> O	0,667
Dentalt siliciumoxidslibemiddel <sup>1</sup>	20,000
Polyacrylsyre <sup>2</sup>	0,280
Natriumsaccharin	0,130
Titandioxid	0,700

	Smagsstof	0,600
	Carboxymethylcellulose	0,600
	Overfladeaktivt middel Tween 80 <sup>3</sup>	0,900
	Polyethylenglycol MW 600	5,000
5	Triethanolamin	1,000
	Farvestof	0,050
	Vand	19,000
	Sorbitol (70% vandig opløsning)	q.s. 100%

10 <sup>1</sup> Præcipiteret siliciumoxidslibemiddel, som udbydes af J.M. Huber Company som Zeodent-119.

<sup>2</sup> Polyacrylsyrepolymer med en gennemsnitlig masse-molekylvægt på ca. 4.500, som udbydes af Rohm og Haas.

15

<sup>3</sup> POE (20) sorbitan monooleat, der udbydes af ICI Americas Inc.

Ovennævnte sammensætning fremstilles ved at placere 50% af sorbitolen i en hovedblandebeholder, tilsætte al polyacrylsyren og 20 50% af vandet og blande i få min. Strontiumchlorid opløses derpå i 10% af vandet og sættes til hovedblandebeholderen, og det ønskede pH opnås ved umiddelbart at tilsætte HCl eller NaOH. Dernæst opløses natriumfluorid i det resterende vand og sættes til hovedblandebeholderen, fulgt af siliciumoxidslibemidlet, natriumsaccharin, 25 titandioxid og smagsstof. I en adskilt beholder blandes bindemidlet med den resterende sorbitol og sættes til hovedblandebeholderen fulgt af det overfladeaktive middel og farvestoffet. Den endelige blanding opvarmes til 70°C, forarbejdes gennem en mølle og afluftes om nødvendigt.

30

#### Eksempel II

Nedenfor er anført et andet eksempel ifølge opfindelsen.

<u>Bestanddel</u>	<u>Vægt %</u>
35 Natriumfluorid	0,111
Strontiumchlorid 6H <sub>2</sub> O	0,333
Dentalt siliciumoxidslibemiddel <sup>1</sup>	20,000
Polyacrylsyre <sup>2</sup>	0,500

	Natriumsaccharin	0,130
	Titandioxid	0,100
	Smagsstof	0,600
	Carboxymethylcellulose	0,600
5	Natriumalkylsulfat	2,500
	Farvestof	0,050
	Vand	19,000
	Sorbitol (70% vandig opløsning)	q.s. 100%

10 <sup>1</sup> Præcipiteret siliciumoxidslibemiddel, som udbydes af J.M. Huber Company som Zeoden-119.

<sup>2</sup> Polyacrylsyrepolymer med en gennemsnitlig masse-molekylvægt på ca. 4.500, som udbydes af Rohm og Hass.

15

Eksempel III

Nedenfor er anført endnu et eksempel ifølge opfindelsen.

	<u>Bestanddel</u>	<u>Vægt %</u>
20	Natriumfluorid	0,243
	Strontiumchlorid 6H <sub>2</sub> O	0,100
	Dentalt siliciumoxidslibemiddel <sup>1</sup>	20,000
	Polyacrylsyre <sup>2</sup>	2,000
25	Natriumsaccharin	0,130
	Titandioxid	0,700
	Smagsstof	0,600
	Carboxymethylcellulose	0,600
	Natriumlauroylsarcosinat	1,500
30	Farvestof	0,050
	Vand	19,000
	Sorbitol (70% vandig opløsning)	q.s. 100%

35 <sup>1</sup> Præcipiteret siliciumoxidslibemiddel, som udbydes af J.M. Huber Company som Zeodent-119.

<sup>2</sup> Polyacrylsyrepolymer med en gennemsnitlig masse-molekylvægt på ca. 4.500, som udbydes af Rohm og Haas.

Eksempel IV

Nedenfor er anført endnu en sammensætning, som repræsenterer den foreliggende opfindelse.

5	<u>Bestanddel</u>	<u>Vægt %</u>
	Natriumfluorid	0,443
	Strontiumchlorid 6H <sub>2</sub> O	1,200
	Dentalt siliciumoxidslibemiddel <sup>1</sup>	20,000
10	Polyacrylsyre <sup>2</sup>	3,000
	Natriumsaccharin	0,130
	Titandioxid	0,100
	Smagsstof	0,600
	Carboxymethylcellulose	0,600
15	Cocoylisethionat	2,000
	Farvestof	0,050
	Vand	19,000
	Sorbitol (70% vandig opløsning)	q.s. 100%

20 <sup>1</sup> Præcipiteret siliciumoxidslibemiddel, som udbydes af J.M. Huber Company som Zeoden-119.

<sup>2</sup> Polyacrylsyrepolymer med en gennemsnitlig masse-molekylvægt på ca. 4.500, som udbydes af Rohm og Hass.

25

Alle ovennævnte sammensætninger tilvejebringer forbedret fluoridoptagelse af tandemaljen. Der opnås lignende ydeevne, hvis polyacrylsyren erstattes af en anden acrylsyrepolymer eller copolymer med en molekylvægt på fra ca. 1.000 til ca. 1.200.000. På lignende måde kan strontiumchlorid erstattes med et andet strontiumsalt, såsom strontiumacetat, strontiumlactat, strontiumsalicylat, strontiumhydroxid eller strontiumglyconat.

30

Undersøgelse af fluoridoptagelse

35 De foreliggende sammensætningers evne til at give tandemaljen øget fluorid blev fastlagt ved anvendelse af en in-vitro emaljeskivefremgangsmåde.

Emaljeskiver (4 mm i diameter) blev placeret i lucite-stave derpå malet og poleret, hvorved der blev fjernet mindst 40 mm af

emaljeoverfladen. Skiverne blev afkalket i 46 timer ved 37°C i 8 ml 0,1M mælkesyre og  $1,0 \times 10^{-4}$ M dinatriummethanhydroxydiphosphonat (MHDP) justeret til pH 4,5. Demineraliseringsdybden var ca. 100 mm. Skiverne blev placeret i grupper på fire pr. behandlet gruppe.

5 Ved begyndelsen af undersøgelsen blev hver behandlet gruppe suspenderet i en time i 15 g frisk, paraffinstimuleret sammenhældt humanspyt under konstant omrøring. De behandlede grupper blev derpå udsat for 20 ml af en passende forsøgsopløsning i et min, fulgt af omhyggelig skylning i deioniseret vand. Behandlingen på et min blev  
10 fulgt af en times iblødsætning i spytbade. Dette cykliske mønster (1 min's behandling/omhyggelig skylning/1 times iblødsætning i spyt) blev gentaget 7 gange om dagen i 4 dage til et total på 28 behandlinger. Spytbadene blev udskiftet 2 gange dagligt for at opretholde deres friskhed. Ved slutningen af hver dag blev skiverne omhyggeligt skyllet med deioniseret vand og placeret opretstående i en fugtig  
15 atmosfære under køling for at minimere enhver mikrobiel vækst.

Efter den 28. behandling blev prøveemnerne omhyggeligt skyllet med deioniseret vand og analyseret for fluoridindhold under anvendelse af en biopsimetode med mikrobor. I denne metode gennemtrænger en dental carbidstang (diameter ca. 0,45 mm) skivens overflade indtil basis af det demineraliserede område, i dette tilfælde  
20 100mm. Det fortrængte emaljepulver opsamles i en lille polyethylenflaske, hvor det opløses med 20ml 0,5M HClO<sub>4</sub>. Til dette sættes 40ml deioniseret vand, derpå 40ml citrat-EDTA-puffer, hvilket resulterer i et totalt volumen på 100 ml til analysen. Der udføres fluoridanalyse på denne opløsning ved anvendelse af en Orion Fluoride ion-specifik elektrode (model 96-09-00), som er blevet omhyggeligt kalibreret til området for disse analytiske prøver.

Der blev udført statistiske analyser ved anvendelse af en  
30 standard t-test for signifikans.

Under anvendelse af ovennævnte fremgangsmåde anvendes forskellige strontiumionkoncentrationer og polyacrylsyrepolymerindhold med 1.100 ppm F<sup>-</sup> for at fastlægge den F<sup>-</sup>mængde, som optages i emaljen.

Behandlingsopløsninger\*

---

5				
10	F <sup>-</sup> (ppm)	SR <sup>++</sup> (ppm)	% Polyacryl- syre MW 4.500	F <sup>-</sup> optagelse (mg/cm <sup>2</sup> )
	1.100	4.400	6,0	20,17 % 1,31
	1.100	2.200	3,0	20,07 % 0,55
	1.100	1.100	1,5	18,29 % 1,23
15	1.100	500	0,680	17,93 % 0,52
	1.100	50	0,068	16,70 % 1,86
	1.100	100	0,136	15,84 % 0,77
	1.100	10	0,014	13,96 % 0,48
	1.100	-	-	10,92 % 1,27

20 \*

Aktuelle indhold i forsøgsopløsningerne var ved 1/4 af disse indhold. Disse tal repræsenterer ækvivalenter i hel tandplejemidlet før fortynding.

25 Tallet inden for paranteserne er forskellige fra dem uden for på 95% konfidensniveauet.

30

35

P a t e n t k r a v

1. Mund- og tandplejemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter:

- 5 a) en ufarlig, men virkningsfuld mængde af en polyacrylsyre-  
polymer eller copolymerer af acrylsyre eller blandinger heraf,  
b) en ufarlig, men virkningsfuld mængde af en opløselig  
strontiumionkilde,  
10 c) en ufarlig, men virkningsfuld mængde af en opløselig  
fluoridionkilde, og  
d) en acceptabel bærer.

2. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at a) er en copolymer af acrylsyre og methacrylsyre,  
2-hydroxypropylacrylat, 3-hydroxypropylacrylat, 3-hydroxypropylme-  
15 thacrylat, acrylamid eller blandinger heraf.

3. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at a) er en polyacrylsyrepolymer og er til stede i et  
omfang på fra ca. 0,0003% til ca. 13%.

4. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 3, k e n d e t e g -  
20 n e t ved, at den acceptable bærer er en tandpasta, hvori den  
opløselige strontiumionkilde er til stede i et omfang på fra ca. 2  
til ca. 10.000 ppm  $\text{Sr}^{++}$  i sammensætningen, og hvor polyacrylsyre-  
polymeren har en molekylvægt på fra ca. 1.000 til ca. 1.200.000.

5. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 4, k e n d e t e g -  
25 n e t ved, at det også indeholder et dentalt siliciumoxidslibe-  
middel.

6. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 5, k e n d e t e g -  
n e t ved, at den opløselige fluoridionkilde er natriumfluorid, som  
er til stede i et omfang, der er tilstrækkeligt til at give fra ca.  
30 25 til 5.000 ppm  $\text{F}^-$  i sammensætningen og/eller når det anvendes.

7. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at den acceptable bærer er et mundskyllemiddel.

8. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at den acceptable bærer er en topikal dentalgel.

35 9. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 7, k e n d e t e g -  
n e t ved, at a) er polyacrylsyrepolymer og er til stede i et  
omfang på fra ca. 0,001% til ca. 13%, hvor den opløselige stronti-  
umionkilde er til stede i et omfang på fra ca. 2 til ca. 10.000 ppm  
i sammensætningen, og hvor den opløselige fluoridionkilde er

natriumfluorid, som er til stede i et omfang, der er tilstrækkeligt til at give fra ca. 25 til ca 5.000 ppm F<sup>-</sup> i sammensætningen og/eller når den anvendes.

10. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
5 n e t ved, at den acceptable bærer er en tablet.

11. Mund- og tandplejemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at den acceptable bærer er et tyggegummi.

10

15

20

25

30

35