



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 245

Int.Cl.³ 3(51) A 61 K 7/16
A 61 K 7/18

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21)	AP A 61 K / 233 993 5	(22)	09.10.81	(44)	07.09.83
(31)	8032743	(32)	10.10.80	(33)	CH

(71) siehe (73)
(72) MUEHLEMANN, HANS R., PROF. DR. MED.; SAXER, ULRICH P., DR. MED. DENT.; CH;
(73) MUEHLEMANN, HANS R., PROF. DR. MED., CH
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 59842/18/32/20 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG ORALER KOMPOSITIONEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung oraler Kompositionen wie Mundwasser, Sprays, Gelees oder Schaumpräparaten und dgl. unter Anwendung einer Kombination einer antibakteriell wirkenden Pyrimidinamin-Base, im besonderen von Hexetidin und eines Zinksalzes zur synergistischen Plaque-Hemmung und Mundhygieneverbesserung, ohne die Zähne zu verfärben. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die wasserunlösliche Pyrimidinamin-Base mit einem nichtionogenen Fettkörperderivat mit Polyäthylenoxidrest als Emulgator zusammen mit den anderen Komponenten solubilisiertemulgiert wird. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer oraler Kompositionen, die plaquehemmend wirken, unter mundphysiologischen pH-Bedingungen stabil sind und keine Verfärbung der Zähne verursachen.

233993 5 -1-

Berlin, den 8.9.1982
59 842/18

Verfahren zur Herstellung oraler Kompositionen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung oraler Kompositionen wie Mundwasser, Sprays, Gelees oder Schaumpräparaten und dgl. unter Anwendung einer Kombination einer antibakteriell wirkenden Pyrimidinamin-Base, im besonderen von Hexetidin und eines Zinksalzes zur synergistischen Plaque-Hemmung und Mundhygieneverbesserung, ohne die Zähne zu verfärben.

Der Ausdruck orale Kompositionen wird hier verwendet, um alle Produkte zu bezeichnen, welche in der Mundhöhle gebraucht werden können und deren Verweildauer genügend lang ist, um mit der Zahn- und Mundschleimhautoberfläche in engen Kontakt zu treten, ohne aber geschluckt zu werden. Als solche Produkte können Mundwasser, Sprays, Gele, Zahnpasten, oraler Schaum oder Tabletten bezeichnet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zahnplaque ist ein dicht verflochtenes Wachstum von Mundbakterien auf dem Zahn. Bei der Verkalkung (Mineralisation) der Zahnplaque entsteht Zahnstein. Die Zahnsteinbildung hängt von der Gegenwart von Zahnplaque ab.

Plaque bildet sich auf Zahnoberflächen. Sie wächst dort hauptsächlich in der Zahnfleischgegend, im Zahnzwischenraum, in den Fissuren, aber auch auf allen zahnärztlichen Ersatzmaterialien, wie Füllungen, Kronen, Brücken und Prothesen.

25.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

233993 5 - 2 -

Zahnplaque ist die obligate Ursache von Zahnkaries. Plaque und Zahnstein sind auch die Ursache der Parodontitis, einer entzündlichen Destruktion des Zahnbettes, d. h. des Zahnfleisches und des knöchernen Zahnfaches (Parodont).

Eine Vielzahl von chemischen Mitteln wurde für die Hemmung des Plaquewachstums und der daraus resultierenden Plaqueerkrankungen vorgeschlagen, da die totale Entfernung von Plaque mit mechanischen Mundhygiene-Mitteln praktisch nicht möglich ist. Das übliche Zähnebürsten entfernt nur einen Teil der Plaquebildungen auf den Zahnoberflächen. Aus diesem Grunde sind in besonders schwer zugänglichen Gebiß-Schlupfwinkeln zusätzliche chemische, antibakterielle plaque- und zahnsteinhemmende Stoffe angezeigt. Solche antibakteriellen Substanzen sind Phenolderivate, halogenisierte bis-Phenole (z. B. Hexachlorophen), organische Quecksilberderivate, Hydroxychinoline, Jodester der Hydroxybenzoesäuren, Chloramin und oberflächenaktive Detergenzien etc. Diese Desinfektionsmittel wirken extraoral ausgezeichnet, aber schlecht auf die in der Mundhöhle wachsenden Plaques. Ausnahmen sind die kationischen antibakteriellen Stoffe, wie z. B. wasserlösliche Salze von Cetylpyridinium, von quaternären Ammoniumbasen (z. B. Benzalkoniumchlorid), von Alkylaminsalzen (z. B. von N,N,N'-tris-(2-hydroxyäthyl)-N'-octadecyl-1,3-diaminopropan) und von kationischen Amidinen, wie z. B. wasserlösliche Salze von Chlorhexidin (Hibitan, Alexidine und Vantocil).

Die plaquehemmende Wirkung von täglichen Mundspülungen mit Cetylpyridiniumchlorid (bekannt aus: Carter, H. G., Barnes, G. P.: Effects of three mouthwashes on existing dental plaque accumulations, J. Prev Dent 2, 10, 1975 und

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

233993 5 - 3 -

Ciancio, S. G., Mather, M. L., Bunell, H. L.: Effect of a quaternary ammonium type mouthrinse on formed plaque. J. Dent Res 54 A, Abstract 585, 1975), Cetylpyridiniumchlorid plus eine quaternäre Ammoniumbase (Domiphenbromid) (Barnes, G. P., Roberts, D. W., Katz, R. V., Woolridge, E. D.: Effects of two cetylpyridiniumchloride-containing mouthwashes on bacterial plaque J Periodontol 47, 419, 1976), oder Benzethoniumchlorid (Volpe, A. R., Kupczak, L. J., Brant, J. H., King, W. J., Kestenbaum, R. C., Schlissel, H. J.: Antimicrobial control of bacterial plaque and calculus and the effects of these agents on oral flora. J Dent Res 48, 832, 1969) ist relativ bescheiden im Vergleich mit Amidinen. Am deutlichsten sind die Unterschiede, wenn herkömmliche Mundwasser mit Chlorhexidindigluconatspülungen verglichen werden (Gjeramo, P., Baastad, K. L., Rölla, G.: The plaque inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. J. Periodont Res 5, 102, 1970) (Mühlemann, H. R., Hülss, B., Steiner E.: Antimicrobial rinses and proximal plaque on removable gold crowns. Helv Odont Acta 17, 89, 1973) (Bergenholtz, A., Hänström, L.: The plaque-inhibiting effect of hexetidine (Oraldene[®])-mouthwash compared to that of chlorhexidine. Community Dent Oral Epidemiol 2, 70, 1974). Leider produzieren Mundwasser mit Amidinen relativ rasch kosmetisch unakzeptable braun-schwarze Verfärbung von Zähnen und Zunge (Flötra, L., Gjeramo, P., Rölla, G., Waerhaug, J.: Side effects of chlorhexidine mouthwashes, Scand J. Dent Res 79, 119, 1971). Kationische Detergenzien und Amidine reizen öfters die Mundschleimhaut, auch dann, wenn die empfohlenen Konzentrationen in wässrigen Lösungen verwendet werden (Flötra, L.: Different modes of chlorhexidine application and related local side effects. J Periodont Res 8, Supp. 12, 41, 1973).

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

233993 5-4-

Antiplaqueeigenschaften von Metallionen wurden bereits 1940 festgestellt (Hanke, M. T.: Studies on the local factors in dental caries. I. Destruction of plaque and retardation of bacterial growth in the oral cavity, JADA 27, 379, 1940). In der US-PS 1 953 485 wird das bakterizide Zinkphenol-sulfonat erwähnt. Die US-PS 3 622 662 beschreibt den Gebrauch von Zinkoxid oder Zinkphosphat zur Stabilisierung von Zahnkremen; auch US-PS 3 624 199 beansprucht die Anwendung von Zinkoxid und Zinksulfat zum selben Zweck. Zinkchlorid enthaltende Antiplaque-Brausespültabletten werden in der US-PS 3 888 976 erwähnt. Pader (US-PS 4 082 841) berichtete über die zahnsteinhemmende Funktion von Zinkionen. Eine zahnsteinhemmende Wirkung wird in der DE-PS 22 03 379 dem Zinkfluorid zugeschrieben.

Verschiedene Zinksalze wurden in klinischen Versuchen getestet, um ihre Antiplaquewirkung bei der Verwendung in einem Mundwasser zu prüfen. Die Resultate sind unterschiedlich. In einer Untersuchung wird berichtet, daß eine Zinkchloridlösung (1000 ppm Zink) wirksam war (Skjörland, K., Gjermo, P., Rölla, G.: Effect of some polyvalent cations on plaque formation in vivo, Scand J Dent Res 86, 103, 1978), in einem andern Versuch war sie völlig unwirksam (Compton, F. H., Beagrie, G. S.: Inhibitory effect of benzethonium and zinc chloride mouthrinses on human dental plaque and gingivitis, J Clin Periodontol 2, 33, 1975). Lösliches Zinkcitrat hatte eine geringe plaquehemmende Wirkung in Konzentrationen von 600 ppm Zn (Addy, M., Richards, J., Williams, G.: Effects of a zinc citrate mouthwash on dental plaque and salivary bacteria. J Clin Periodontol 7, 309, 1980) und 1000 ppm Zn (Waler, S. M., Rölla, G.: Plaque inhibiting effect of combinations of chlorhexidine and the metal ions zinc and tin. A preliminary report, Acta Odontol Scand 38, 201, 1980). Zinkchloridspülungen (Zn = 1000 ppm)

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

233993 5-5-

hemmten die Zahnsteinbildung deutlich (Schmid, M. O., Schait, A., Mühlemann, H. R.: Effect of a zinc chloride mouthrinse on calculous deposits formed on foils. *Helv Odont Acta* 18, 22, 1974). Zinkchloride, gebunden an Polymere mit Carboxyl-, Sulfat- und Phosphatgruppen erwiesen sich als geruchsbindend (US-PS 4 138 477).

Die Mechanismen der Plaquehemmung mit Metallionen wurden in jüngster Zeit übersichtlicher (Skjörland, K., Gjeramo, P., Rölla, G.: Effect of some polyvalent cations on plaque formation in vivo. *Scand J Dent Res* 86, 103, 1978), (White, S. T., Taylor, P. P.: The effect of stannous fluoride on plaque scores. *J Dent Res* 58, 1850, 1979), (Svatun, B., Gjeramo, P., Eriksen, H. M., Rölla, G.: A comparison of the plaque-inhibiting effect of stannous fluoride and chlorhexidine. *Acta Odontol Scand* 35, 247, 1977) (Hock, J., Tinanoff, N.: Resolution of gingivitis in dogs following topical applications of 0,4 % stannous fluoride and toothbrushing. *J Dent Res* 58, 1652, 1979). Plaque scheint bei Anwesenheit von Metallionen weniger gut am Schmelz zu haften. Metallionen interferieren auch mit dem Stoffwechsel (Enzyme) von Bakterien, wie z. B. der Säurebildung aus Kohlenhydraten.

Neben Zink, Kupfer, Silber und Aluminium scheinen Zinnionen die größte Antiplaqueaktivität zu besitzen (Skjörland, K., Gjeramo, P., Rölla, G.: Effect of some polyvalent cations on plaque formation in vivo. *Scand J Dent Res* 86, 103, 1978), (Svatun, B.: Plaque-inhibiting effect of dentifrices containing stannous fluoride. *Acta Odontol Scand* 36, 205, 1978), (Gjeramo, P., Rölla, G.: Plaque inhibition by antibacterial dentifrices. *Scand J Dent Res* 78, 464, 1970).

233993 5 - 6 -

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

Leider ist es schwierig, eine Hydrolyse und Niederschlagsbildung in Mundwassern mit Zinnsalzen, z. B. SnF_2 , zu verhindern (Shannon, I. L. and Gibson, W. A.: Shelf life of aqueous solution of stannous fluoride. USA School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas. SAM-TDR-63-104.). Zudem färbt Zinnfluorid auch die Zähne (Svatun, B., Gjerme, P., Eriksen, H. M., Rølla, G.: A comparison of the plaque-inhibiting effect of stannous fluoride and chlorhexidine. Acta Odontol Scand 35, 247, 1977). Gelbliche Verfärbungen entstehen nicht bei der oralen Verwendung von Zinkionen, wie z. B. Zinkfluorid oder Zinkchlorid.

In den Vereinigten Staaten ist seit Jahren ein Mundwasser auf dem Markt, welches 0,22 % Zinkchlorid (Lavoris) enthält. Übereinstimmend wird Zinksalzen eine günstige adstringierende Wirkung auf entzündete Mundschleimhaut und eine schwache Plaquehemmung zugeschrieben.

Plaque- und zahnsteinhemmende Wirkungen wurden zugesprochen den Kombinationen von Zinkionen mit Tetradecylamin (US-PS 4 146 607) oder mit Glyzin (UK-Patentanmeldung GB 2 052 978 A) oder mit Enzymen (US-PS 4 082 841). Die Kombination von Zinksalzen mit Amidinen (Europäische Patentanmeldung 0 026 252) soll Zahnverfärbungen verhüten bei uneingeschränkter Antiplaquewirkung.

Antiplaquewirkungen von Mundwassern, welche gleichzeitig Zinksalze und antibakterielle Stoffe enthalten, wurden in der US-PS 4 022 880 beschrieben. Einige wissenschaftliche Untersuchungen zeigten zwar eine mögliche Inkompatibilität zwischen Zinksalzlösungen und den quaternären Ammoniumbasen (Compton, F. H., Beagrie, G. S.: Inhibitory effect of benze-

thonium and zinc chloride mouthrinses on human dental plaque and gingivitis. J. Clin Periodontol 2. 33, 1975). In einer anderen Studie war die gleichzeitige Administration von Chlorhexidin und Zinkacetat im Vergleich mit Chlorhexidinspülungen ohne Zink etwas stärker, jedoch nicht signifikant plaquehemmend (Waler, S. M., Rölla, G.: Plaque inhibiting effect of combinations of chlorhexidine and the metal ions zinc and tin. A preliminary report. Acta Odontol Scand 38, 201, 1980).

Plauehemmungen durch die kombinierte Anwendung von Zinksalzen und der wasserunlöslichen Pyrimidinamin-Base Hexetidin wurden bisher nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer oraler Kompositionen, die plaquehemmend wirken, unter mundphysiologischen pH-Bedingungen stabil sind und keine Verfärbung der Zähne verursachen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung oraler Kompositionen zur Verfügung zu stellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die wasserunlösliche Pyrimidinamin-Base mit einem nichtionogenen Fettkörperderivat und Polyäthylenoxidrest als Emulgator zusammen mit den anderen Komponenten solubilisiert-emulgiert wird.

233993 5 - 8 -

26.2.1982

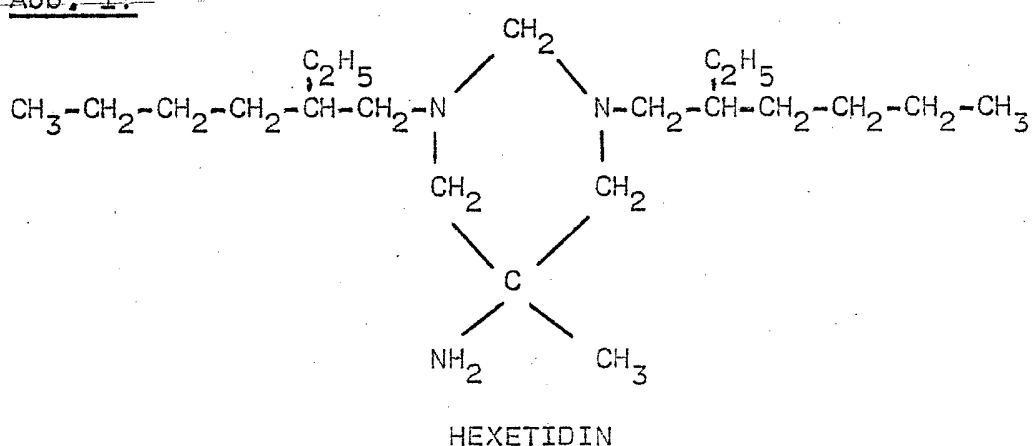
AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

1. Die gleichzeitige Anwendung in einer oralen Komposition der beiden Wirkstoffe Zink und Hexetidin, z. B. eine Zink/Hexetidinzahnpaste, ein Zink/Hexetidin-Mundwasser.
2. Eine unmittelbar nacheinander zu erfolgende Anwendung von zwei verschiedenen oralen Kompositionen, wobei eine das Zinksalz, die andere das Hexetidin enthält.
Beispielsweise werden zuerst mit einer Zink enthaltenden Zahnpaste die Zähne gebürstet, anschließend wird mit einem Hexetidin enthaltenden Mundwasser nachgespült oder umgekehrt.

Hexetidin ist ein gesättigtes Pyrimidinamin-Basenderivat. Über das analytische Profil wurde kürzlich berichtet (Satzinger, G., Herrmann, W., Zimmermann, F.: Analytisches Profil des Rein-Hexetidins. Drug Research 25, 1849, 1975. (Gödecke AG, Freiburg i. Br., West Germany). In Mundwassern wird Hexetidin schon seit über 20 Jahren verwendet. Die chemische Formel ist in der Abb. 1 angefügt.

Abb. 1:



1,3- bis(2-äthylhexyl)hexahydro-5-methyl-5-pyrimidinamin

233993 5 - 9 -

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

Bekannte Mundwasser, welche mehrheitlich 0,1 % bis 0,2 % Hexetidin enthalten, sind Drossadin, Hextril, Oralden und Sterisol. Diese Mundwasser werden vor und nach Operationen als orale Antiseptika und gegen Mundgeruch empfohlen.

Über die orale antiseptische Wirkung von Hexetidin und seine antiphlogistische Wirkung auf die entzündete Mundschleimhaut sowie über den desodorierenden Einfluß in der Mundhöhle wurde erstmals ausführlich 1958 an einem Symposium über Hexetidin in Chicago (Northwestern University) berichtet (Gödecke Publication report on Hexoral[®]), (Report of Warner-Chilcott on Hextril[®]).

Ähnlich wie bei den Zinksalzlösungen ist die plaquehemmende Wirkung von 0,1%igem Hexetidin allein bescheiden und sicher mehr als 50 % geringer als z. B. diejenige von 0,2%igen Chlorhexidindigluconat-Spülungen (Bergenholtz, A., Hänström, L.: The plaque-inhibiting effect of hexetidine (Oraldene[®])-mouthwash compared to that of chlorhexidine. Community Dent Oral Epidemiol 2, 70, 1974.), (Mühlemann, H. R., Hülss, D., Steiner, E.: Antimicrobial rinses and proximal plaque on removable gold crowns. Helv Odont Acta 17, 89, 1973.), (Mühlemann, H. R.: Auf dem Weg zum sauberen Zahn? SWISS DENT 2, No. 1-2, 7, 1981.), (Mühlemann, H. R., Saxer, U. P.: Plaque inhibition by rinsing solutions containing aminefluoride, hexetidine and zinc ions. Preprinted Abstracts No. 17, ORCA-Congress 1981, Erfurt, DDR), (Saxer, U. P., Mühlemann, H. R.: Plaque-inhibiting effect of zinc ions and fluoride, hexetidine and their combinations. Preprinted Abstracts No. 18, ORCA-Congress 1981, Erfurt, DDR). Zusätzlich sind Anzeichen vorhanden, daß die Speicherung von Hexetidin in der Mundhöhle nach Spülungen und damit auch die nachfolgende antiglykolytische Wirkung in der Plaque

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

233993 5 - 9a -

weniger stark ausgeprägt ist im Vergleich mit Chlorhexidin (Hefti, A., Widmer, B.: Reduktion des Keimpegels in der Mundhöhle vor zahnärztlichen Behandlungen durch Mundwasser und Mundantiseptika, Schweiz Mschr Zahnheilk 90, 73, 1980.) bzw. Aminchlorid (Breitenmoser, Th.: The antiglycolytic action on dental plaque of amine chloride. Helv Odont Acta 19, 13, 1975.)

Es wurde nun festgestellt, daß Zinkfluorid aufgelöst und emulgiert zusammen mit Hexetidin in einem alkoholhaltigen wäßrigen Medium bei einem physiologischen pH bei der oralen Anwendung im Tierexperiment wie auch am Menschen eine synergistische Antiplaquewirkung zeigt. Letztere kommt derjenigen des Chlorhexidindigluconates gleich oder kann sie übertreffen, ohne die Zähne zu verfärben (Mühlemann, H. R.: Auf dem Weg zum sauberen Zahn? SWISS DENT 2, No. 1-2, 7, 1981.), (Saxer, U. P.: Kommt die chemische Zahnbürste? SWISS DENT 1, No. 12, 24, 1980.).

Die Kombination von Hexetidin und Zink bewirkt eine spezifische, hoch synergistische Hemmung von oralen Bakterien und der Plaquebildung auf Zähnen und dentalen Restorationen, was zur verbesserten Mundhygiene und zur Milderung der Zahnfleischentzündung (Gingivitis) führt.

Die Verwendung einer oral reizfreien Hexetidin-Zink-Kombination im 8-Stunden-Intervall hemmt das Wachstum der Plaque beinahe vollständig, ohne die Zähne zu verfärben.

Die antibakterielle Wirkung des Zink-Hexetidin ist spezifisch. Der Austausch von Zink durch andere Metallionen, z.B. Zinnionen oder der Austausch von Hexetidin durch Amidine, quaternäre Ammoniumbasen u.a. zerstört den antibakteriellen Synergismus der Zink-Hexetidin-Kombination.

Ein weiteres Ziel dieser Erfindung ist eine orale Komposition, welche gleichzeitig Hexetidin plus Zinkfluorid oder plus fluorfreie Zinksalze enthält.

Ein weiteres Ziel dieser Erfindung ist die wasserlösliche Pyrimidinamin-Base in nicht-ionischen Emulgatoren (z.B. Cremophor) und Aethylalkohol bei einem physiologischen pH in Lösung zu bringen und wirksam zu erhalten. Gemäss der vorliegenden Erfindung werden Zink und Hexetidin in der plaquehemmenden Kombination vorzugsweise in Form einer oralen Komposition gebraucht. Die zwei Wirkstoffe können jedoch auch ge-

433333 3

trennt hintereinander in je einer Komposition verwendet werden.

Experimentelle Untersuchungen

Bakterienhemmung in

- a) Tierversuchen (Antiplaque)
- b) klinischen Untersuchungen (Antiplaque)
- c) Streptococcus mutans Kulturen

a) Tierversuche

4mal 13 Osborne-Mendel-Ratten wurden 21 Tage alt oral mit einer Suspension von Streptococcus mutans OMZ 176 und Actinomyces-Viscosus Ny 1 inokuliert. Darauf wurde die zuckerhaltige kariogene Diät 2000 a während 3 Wochen ad libitum verfüttert. 3mal täglich wurden die in nachfolgender Tabelle I angegebenen 4 Wirkstofflösungen auf die Zähne appliziert. Bei Versuchsende wurden die Tiere auf den Umfang der auf den Rattenmolaren gebildeten Plaque untersucht. Die Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst:

Tab. I Hemmung der Plaquebildung bei Osborne-Mendel-Ratten während einer 3 Wochen dauernden kariogenen Periode durch Lokalapplikation von Zink, Hexetidin- und Zinkhexetidin-Lösungen.

Lokal applizierter Wirkstoff	Abgekürzte Bezeichnung	Durchschnittlicher Umfang der Plaquebildung auf den Rattenmolaren, Plaque Einheiten, PU
A 250 ppm F als NaF	H ₂ O Kontrolle	3,5
B 250 ppm F als NaF ⁺ 750 ppm F Hexetidin	Hex 750 ppm	3,4 * *
C 250 ppm F aus ZnF ₂ 750 ppm Zn aus ZnF ₂ + Zinkacetat	Zink 750 ppm	* * 2,2 *
D 250 ppm F aus ZnF ₂ 750 ppm Zn aus ZnF ₂ + Zinkacetat 750 ppm Hexetidin	Hex 750 ppm + Zink 750 ppm	1,1 * *

+ Theoretischer Maximalwert = 4,0

* P_F Signifikanzen

Die Kombination Hexetidin-Zink erzielte eine synergistische und hochsignifikant stärkere Plaquehemmung (Plaque-Umfang 1,1). Hexetidin allein war ohne Wirkung (3,4), während Zinkfluorid die Belagsbildung leicht hemmte (2,2).

b) Klinische Untersuchungen

6 weibliche Dentalhygiene-Studenten, 20 bis 26 Jahre alt, welche von vorausgegangenen ähnlichen Untersuchungen als starke Plaquebildner bei häufigem Konsum von Zucker-Bonbons bekannt waren, nahmen an einem klinischen Test teil. Jeweils zu Beginn der je vier aufeinanderfolgenden experimentellen 7-Tage-Perioden wurden die Zähne der Probanden gründlich mit Bimsstein gereinigt. Den Probanden wurden nach Zufall 4 Spüllösungen zugeteilt. Aus ethischen Gründen wurde eine neutrale Wasserkontrolle weggelassen. Die Studenten hatten 3mal pro Tag (2mal unter Kontrolle) während 30 Sek zu spülen, durften jedoch die Zähne nicht bürsten oder sonst mechanisch reinigen.

Spüllösungen

1. 0,1% Chlorhexidin-Digluconat, welches aus dem auf dem Markt erhältlichen Plak Out Liquid zubereitet wurde. Plak Out Liquid ist ein 10%iges Chlorhexidindigluconat-Konzentrat (HAWE, Gentilino, Lugano, Switzerland). 4 Tropfen ergeben in 10 ml Wasser eine 0,1%ige Lösung.
2. 0,1% Hexetidin plus Zinkfluorid (ZnF_2) bei einer Konzentration von 215 ppm Zn und 250 ppm F.
3. N,N,N'-tris(2-Hydroxyäthyl)-N'-octadecyl-1,3-diaminopropan dihydrofluorid (Aminfluorid, Substanz 297) in einer

233993 5 - 14 -

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

Konzentration von 250 ppm F plus Zinkfluorid (ZnF_2) in
einer Konzentration von 215 ppm Zn.

4. Eine Aminfluorid-Lösung 297 (250 ppm F) plus Zinnfluorid
(SnF_2) in einer Konzentration von 250 ppm F.

Lycasin 8055 wurde zu allen Lösungen als Geschmackskorrigens
zugegeben. Es enthält hauptsächlich Maltit, Sorbit und
hydrogenierte Dextrine.

Jeder Proband spülte in den 4 Testperioden mit den 4 Test-
lösungen, die nach Zufall zugeteilt worden waren. Die Unter-
suchung erfolgte doppelblind.

Die Plaquebildung wurde am Ende der Testperioden mit
standardisierten Farbfotos dokumentiert, wobei die Zähne
mit Displac eingefärbt wurden. Der Umfang der Plaque (PU)
auf der Zahnoberfläche wurde planimetrisch auf projizierten
Diapositiven gemessen.

Die Resultate sind Tabelle II zu entnehmen.

Tabelle II Klinische Plaquehemmung durch Spüllösungen mit verschiedenen Wirkstoffkombinationen. Vergleich mit Chlorhexidin 0,1%. Vier Spülperioden zu 7 Tagen. Zahnbürstverbot. Planimetrische Plaque-Einheit nach 7 Tagen. 2 überwachte Spülungen pro Tag.

Spüllösung	Positive Kontrolle, Chlorhexidin	Hexetidin + ZnF ₂	Aminfluorid 297§ + ZnF ₂	Aminfluorid 297§ + SnF ₂
Plaque-Einheiten (7 Tage), PU	188 ± 90	30 ± 9	101 ± 54	61 ± 22
Theoretisches Plaquewachstum pro Tag, PU	26.9	4.3	14.4	8.7

§ N,N,N'-tris-(2-hydroxyethyl)-N'-octadecyl-1,3-diaminopropan. 2HF

Die Plaquehemmung mit der Hexetidin-Zinkfluorid-Spüllösung war signifikant stärker als mit der Chlorhexidin-Spülung ($P_t < 0.01$) bzw. mit der Aminfluorid-Zinnfluoridspülung ($P_t < 0.05$) bzw. mit der Aminfluorid-Zinkfluoridspülung ($P_t < 0.05$).

Bei Spülungen mit 0,1% Chlorhexidin wurde im Durchschnitt pro Tag 26.9 PU Bakterienbelag gebildet (Tabelle II). Die gleichen Probanden hatten in einer vorausgehenden Untersuchung mit einer Wasserkontrollspüllösung gesüsst mit 25% Lycasin gespült und pro Tag 50.2 PU entwickelt. Verfärbungen der Zähne durch die Spüllösung mit Hexetidin und Zinkfluorid traten nicht auf.

- ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~

Eine gelbliche Verfärbung wurde durch die Chlorhexidin-Spülung verursacht.

Alle Spüllösungen waren stabil und blieben über die Behandlungsperiode klar und auch 6 Monate darüber hinaus.

In einem zweiten klinischen Test mit 10 Probanden erfolgte die Messung der Antiplaquewirkung der Einzelkomponenten Hexetidin, Zinkfluorid und deren Kombination.

Testlösungen:

1. Kontrolllösung, NaF (250 ppm F)
2. ZnF_2 (250 ppm F, 750 ppm Zn)
3. Hexetidin (750 ppm) und NaF (250 ppm F)
4. ZnF_2 (250 ppm F und 750 ppm Zn) plus Hexetidin (750 ppm)

Die Lösungen waren organoleptisch einwandfrei und aromatisiert.

Zu Beginn der 4 Testperioden wurden die Zähne der Probanden von Plaque befreit. Die Probanden spülten während je einer Woche 3mal täglich (2mal unter Kontrolle) während je 30 sec mit 10 ml Lösung in einem 2 x 2 faktoriellen Doppelblind-Versuch. Während der Testwoche durften die Zähne nicht gebürstet oder irgendwie mechanisch gereinigt werden. Die Plaquehemmungen durch die Testlösungen gehen aus der Tabelle III hervor:

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

233993 5 - 17 -

Tabelle III Durchschnittliche Plaque Indices (PII), planimetrische Einheiten (PU) und Standardabweichungen bei 10 Probanden nach 3 täglichen Spülungen mit Hexetidin und ZnF_2 während 7 Tagen ohne mechanische Mundhygiene-Maßnahmen.

	PI I Plaque Index (Silness-Loe)	Prozentsatz der Plaque-bedeckten vestibulären Zahnoberflächen (PU)
Kontrolle	2,58 ± 0,28	33,4 ± 16,57
ZnF_2	2,16 ± 0,38	23,2 ± 14,44
Hexetidin	2,11 ± 0,72	17,4 ± 8,07
Zn + Hexetidin	0,77 ± 0,55	3,5 ± 2,17

Die Ergebnisse demonstrieren die synergistische Plaquehemmung durch die Zink-Hexetidin-Kombination.

c) Hemmung von Streptococcus mutans Kulturen

Die synergistische antibakterielle Wirkung der Zink-Hexetidin-Kombination kann am eindrücklichsten an Streptokokken-Kulturen untersucht werden:

Das 24-Stunden-Wachstum und die 24-Stunden-Säureproduktion des Streptococcus mutans in synthetischer Nährbouillon werden durch Zinkacetat allein bei einer Minimalkonzentration von 40 ppm Zn und durch Hexetidin allein bei 0,4 ppm total gehemmt. Bei Kombination der beiden Wirkstoffe genügen für die totale Hemmung von Wachstum und Säurebildung 4,0 ppm Zink und 0,08 ppm Hexetidin (Mörmann, J. E., Mühlemann, H. R.: Synergistic in vitro inhibition of S. mutans by Zn and hexetidine. Abstract accepted for IADR-Congress 1981, Groningen, Netherlands.). Die Einzelkomponen-

233993 5 - 18 -

26.2.1982

AP A 61 K/233 993/5

59 842/18

ten sind bei diesen Konzentrationen völlig unwirksam (Mörmann, J. E., Mühlemann, H. R.: Synergistic in vitro inhibition of *S. mutans* by Zn and hexetidine. Abstract accepted for IADR-Congress 1981, Groningen, Netherlands.). Der synergistische antibakterielle Mechanismus ist, allerdings etwas weniger ausgeprägt, an gewaschenen Streptokokkenkulturen auch bei der getrennt hintereinander erfolgenden Anwendung der beiden Wirkstoffe zu beobachten.

Die synergistische Hemmung von Plaquebakterien mit der Zink-Hexetidin-Kombination ist spezifisch. Andere Metallionen, z. B. Zinnionen kombiniert mit Hexetidin, oder andere Desinfektionsmittel kombiniert mit Zinkionen, verursachen höchstens additive antibakterielle Wirkungen, so wie es beispielsweise in der US-PS 4 022 880 beansprucht wird: "Es handle sich eher um ein Zusammenwirken (Co-action) von Zinkionen mit einem bakteriellen Stoff, als um eine gut definierte synergistische Eigenschaft" (der Kombination). Unter den in der US-PS 4 022 880 aufgezählten zahlreichen antibakteriellen Stoffen befinden sich Chlorhexidin, quaternäre Ammoniumbasen, Phenole usw., nicht aber Hexetidin. Auch unter den aufgezählten Zinkverbindungen fehlt das im vorliegenden Patent u. a. beanspruchte Zinkfluorid.

Zusammenfassung der Experimente

Eine synergistische spezifische Antiplaquewirkung von Zink-Hexetidin-Kombinationen wurde in einem Rattenkariestest und in zwei unabhängigen klinischen Plaquestudien mit einem organo-

leptisch einwandfreien Mundwasser gefunden. Eine synergistische Hemmung liess sich auch in Laboratoriumsuntersuchungen mit Streptokokken nachweisen.

Orale Kompositionen mit Derivaten von Pyrimidinamin-Basen oder von Hexetidin plus Zinksalze, in Cremophor aufgelöst, sind in dieser Erfindung miteingeschlossen.

Beispiele von oralen Kompositionen

In den folgenden Ausführungsbeispielen sind mögliche Zusammensetzungen der im Patent erwähnten oralen Kompositionen aufgeführt.

Beispiel I Mundwasser

Hexetidin	0.1
Zinkfluorid	0.1
Natriumfluorid	0.05
Glycerin	5.0
Cremophor EL	0.25
Aethanol	10.0
Polyoxyaethylen-sorbitanmonoleat	0.1
Aromatica, Saccharin	0.15
Wasser	ad 100.0

Beispiel II Mundwasser

Hexetidin	0.2
Zinkcitrat	0.15
Glycerin	5.0
Cremophor EL	0.25
Aethanol	10.0
Aromatica, Saccharin	0.1
Wasser	ad 100.0

Beispiel III Spray

Hexetidin	0.2
Zinkacetat	0.1
Kaliumfluorid	0.05
Cremophor EL	0.5
Aethanol	15.0
Aromatica	0.2
Wasser	ad 100.0
Treibstoff	

Beispiel IV Zahngelée

Hexetidin	0.2
Hydroxyethylcellulose	3.0
Zinkfluorid	0.2
Natriumfluorid	2.1
Negion	0.5
Cremophor EL	1.0
Aroma, Nahrungsmittelfarbstoffe	0.5
Wasser	ad 100.0

Beispiel V Transparente Zahnpaste

Hexetidin	0.1
Zinkacetat	0.1
Natriumfluorid	0.2
Sorbitol (70%)	50.0
Glycerin	27.0
Aerosil D 200	5.0
Sident 3	15.0
Cremophor EL	0.3
Süss-, Farb- und Geschmacksstoffe	2.0
Wasser	ad 100.0

Beispiel VI Zahnpaste

Hexetidin	0.3
Zinkfluorid	0.1
Natriumfluorid	0.1
Guar	1.5
Syloid	12.5
Aerosil	2.0
Glycerin	30.0
Cremophor EL	0.5
Aromatica	1.5
Wasser	ad 100.0

Beispiel VII Lutschtabletten

Hexetidin	0.001
Zinkfluorid	0.003
CMC	0.1
Silica	ad 1.0

Beispiel VIII

Zink und Hexetidin können auch kombiniert werden, wie Zahnebürsten mit 2 oralen Kompositionen der Zahnpaste des Beispiels VI, jedoch ohne Zinkgehalt und anschliessendes Spülen mit dem Mundwasser des Beispiels I, jedoch ohne Hexetidin-gehalt.

233993 5

-22-

8.9.1982

59 842/18

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung oraler Kompositionen wie Mundwasser, Sprays, Gelees oder Schaumpräparate und dgl. unter Anwendung einer Kombination einer antibakteriell wirkenden Pyrimidinamin-Base, im besonderen von Hexetidin und eines Zinksalzes zur synergistischen Plaque-Hemmung und Mundhygieneverbesserung, ohne die Zähne zu verfärben, gekennzeichnet dadurch, daß die wasserunlösliche Pyrimidinamin-Base mit einem nichtionogenen Fettkörperderivat mit Polyäthylenoxidrest als Emulgator zusammen mit den anderen Komponenten solubilisiert-emulgiert wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß dazu Hexetidin, Zinkfluorid und ein zinkfreies Fluorid eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Hexetidin und fluoridfreies Zinksalz eingesetzt werden.