



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 37 532 T2** 2008.04.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 957 806 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 37 532.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/19598**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 913 855.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/017195**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.10.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **30.04.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61C 5/00** (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 33/40 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

736356 **23.10.1996** **US**

(73) Patentinhaber:

**The Research Foundation of State University of
New York, Stony Brook, N.Y., US**

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**KLEINBERG, Israel, Smithtown, NY 11787, US;
CODIPILLY, Milroy, Coram, NY 11727, US**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR KONTROLLE VON ORALEN MIKROBIELLEN OXIDATION-REDUKTION (E h) SPIEGELN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung stellt orale Zusammensetzungen bereit, umfassend eine Zinkverbindung, die freies, zur Verfügung stehendes Zink und mindestens eine stabilisierte oder stabile E_h erhöhende Verbindung enthält, die in einer oralen Trägersubstanz verteilt sind. Die vorliegende Erfindung ist ferner auf eine Zusammensetzung zum Hemmen der Bildung anionischer Schwefelspezies in der Mundhöhle und zum Verhindern einer Senkung des E_h der Mundhöhle gerichtet. Eine Zusammensetzung zum gleichzeitigen Verringern von Mundgeruch, Zahnfleiscentzündung und Zahnwurzelhautentzündung durch Verhindern oder Verringern von Mundfäulnis wird auch durch diese Erfindung bereitgestellt.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die harten und weichen Gewebe des Mundes sind mit mikrobiellen Populationen überzogen, die Bakterien mit unterschiedlichen Stoffwechselfähigkeiten enthalten. Die Gram-positiven Bakterien innerhalb dieser mikrobiellen Populationen katabolisieren Kohlenhydrate leicht, um Säuren zu produzieren, welche die harten Gewebe der Mundhöhle angreifen, was zur Bildung von Zahnkariesläsionen (Kavitäten) führt. Im Gegensatz dazu metabolisieren die Gram-negativen Bakterien, besonders die Anaerobier, leicht verschiedene Aminosäuren, die in den Peptiden und Proteinen des Speichels (und in geringerem Ausmaß in anderen Peptiden und Proteinen) in der Mundhöhle enthalten sind, um Endprodukte zu bilden, welche die Bildung von Mundgeruch und Zahnwurzelhautentzündung begünstigen. Dieser Vorgang von Peptid-, Protein- und Aminosäureabbau durch die Mundbakterien wird als bakterielle Mundfäulnis bezeichnet. Das Gemisch übel riechender Verbindungen, das durch die Gram-negativen anaeroben Bakterien während des fäulnisregenden Abbaus von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren produziert wird, schließt Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan und Dimethylsulfid (aus den schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein, Cystin und Methionin gebildet); Indol und Skatol (während des Stoffwechsels von Tryptophan gebildet); Cadaverin und Putrescin (aus Lysin und Ornithin produziert) und Butyrat und Valerat (aus dem Stoffwechsel anderer Aminosäuren produziert) ein. Die Produktion dieser übel riechenden Verbindungen in der Mundhöhle führt zu einem Zustand, der allgemein als Mundgeruch bezeichnet wird.

[0003] Bei Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan, Butyrat und Propionat handelt es sich um Fäulnis-Endprodukte, die auch nicht entzündliche, Zellen und Gewebe verändernde Rollen im Zahnwurzelhautentzündungsvorgang haben. Bei Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan handelt es sich um Verbindungen, die besonders wirksam dabei sind, die Durchdringbarkeit des Mundepithels für Toxine und andere Verbindungen mit großem Molekulargewicht, die durch Gram-negative Bakterien produziert werden, zu erleichtern und zu den Entzündungs- und Gewebeabbaukennzeichen von Zahnfleiscentzündung und Zahnwurzelhautentzündung zu führen. Bei der Zahnfleiscentzündung handelt es sich um einen Zustand, bei dem das Zahnfleisch rot ist, angeschwollen ist und blutet. Wenn sie nicht behandelt wird, kann sich die Zahnfleiscentzündung zur Zahnwurzelhautentzündung entwickeln, ein Zustand, der durch Zerstörung des Periodontiums, einschließlich Verlust der Epithelanhaftung, Zerstörung von Zahnwurzelhaut und -ligament und Verlust von Zahnfleisch und Alveolarknochen gekennzeichnet ist. Eine schwerwiegende Zahnwurzelhautentzündung, die zu tiefen Zahnwurzelhauttaschen führt, kann letztendlich zu Zahnverlust führen.

[0004] Frühere Untersuchungen haben sich weitgehend auf die Verwendung von keimtötenden Mitteln konzentriert, um Zahnfleiscentzündung-Zahnwurzelhautentzündung und Mundgeruch zu behandeln. Bis zu den Feststellungen durch die vorliegende Erfindung haben frühere Untersuchungen nicht erkannt, dass Zahnfleiscentzündung-Zahnwurzelhautentzündung und Mundgeruch aus einem gemeinsamen Vorgang, der bakteriellen Mundfäulnis, hervorgehen; auch, dass diese Fäulnis durch gleichzeitiges Senken der Fähigkeit der Mundbakterien, das Oxidations-Reduktions-Potential (E_h) der Mundhöhle zu verringern und, zur gleichen Zeit, das existierende E_h dahin zu erhöhen, wo das Umgebungs- E_h im Mund der Mundfäulnis und Produktion einer Mundkrankheit nicht förderlich ist, gehemmt werden kann.

[0005] Der Stoffwechsel und das Wachstum anaerober Bakterien in der Mundhöhle wird begünstigt, wenn das E_h gesenkt wird. Die vorliegende Erfindung hat entdeckt, dass das Oxidations-Reduktions-Potential (E_h) ein regulierender Schlüsselfaktor bei der bakteriellen Mundfäulnis ist. Es ist festgestellt worden, dass die Senkung des E_h der Mundhöhle in zwei Schritten auftritt, einer Sauerstoffverarmung, gefolgt von der Erzeugung elektronenreicher Verbindungen. Die vorliegende Erfindung hat aus Untersuchungen zur Isolierung und zum Katabolismus von stickstoffhaltigen Substraten in menschlichem Speichel durch die Mundbakterien entdeckt, dass es sich bei den wichtigsten Verbindungen, die für eine Senkung des E_h der Mundhöhle verantwortlich

sind, um nicht flüchtige, schwefelhaltige Anionen handelt, die größtenteils von Cystein und Cystin abgeleitet sind (Tabelle 1). Diese schließen die anionischen Schwefelspezies Sulfid (S^{2-}), Schwefelwasserstoff (HS^-) und Methylmercaptan (CH_3S^-) ein. Deartige Anionen begünstigen eine ökologische Reduktionsumgebung (niedrigeres E_h), die es den Gram-negativen, anaeroben Mundbakterien erlaubt, zu wachsen, sich an der Mundfäulnis zu beteiligen und elektronenreiche Verbindungen zu produzieren, was zu einer verlängerten Senkung des E_h der Mundhöhle und zum unerwünschten Zustand von Mundgeruch, Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung führt und diese aufrechterhält. Ein niedrigeres E_h begünstigt den bakteriellen Fäulnisvorgang im Mund, während ein höheres E_h hemmend ist.

Tabelle 1. Niedrigstes E_h , das mit den gewöhnlichen Aminosäuren erreicht wird, wenn sie mit den gemischten Bakterien im Speichelsediment inkubiert werden

Aminosäuren	E_h (Millivolt)		
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Alanin	100		
Arginin		25	
Asparagin	70		
Asparaginsäure	80		
Cystein			20
Cystin			-10
Glutaminsäure		30	
Glutamin	100		
Histidin	70		
Isoleucin	115		
Leucin	110		
Lysin	95		
Methionin			20
Ornithin		55	
Phenylalanin	100		
Prolin	100		
Serin	115		
Threonin	110		
Tryptophan	85		
Tyrosin		40	
Valin	105		
Speichelüberstand -25; Kontrolle mit Wasser 142			

[0006] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen bereit, die gleichzeitig (i) die Bildung dieser elektronenreichen Verbindungen hemmen und dadurch verhindern, dass das E_h auf schädliche Spiegel fällt und (ii) mit allen gebildeten elektronenreichen Verbindungen reagieren und, indem sie diese somit neutralisieren, das E_h auf sicherere Spiegel erhöhen. Überraschenderweise ist in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung entdeckt worden, dass eine orale Zusammensetzung, die eine Zinkverbindung, die fähig ist, freies zur Verfügung stehendes Zink bereitzustellen, und eine stabilisierte oder stabile E_h erhöhende Verbindung enthält, die Senkung des E_h wirksam verhindern kann. Dies ist entscheidend für das Verhindern von bakterieller Mundfäulnis, dem Stoffwechselfvorgang, der die Grundlage von sowohl Mundgeruch als auch Zahnfleischentzündung-Zahnwurzelhautentzündung ist und zu deren Entwicklung führt.

[0007] Zinkverbindungen, Wasserstoffperoxid und Chlordioxid sind jeweils als therapeutische Mittel in oralen Zusammensetzungen verwendet worden, um schädliche Bakterien, die an der Bildung von Mundgeruch und Zahnfleischentzündung-Zahnwurzelhautentzündung beteiligt sind, zu zerstören. Frühere Untersuchungen, bei denen Zink als Substanz mit antimikrobiellen und Anti-Plaque Wirkungen identifiziert wurde, haben nicht zwischen Zinkverbindungen, bei denen Zink frei zur Verfügung steht, und solchen, bei denen das nicht der Fall ist,

unterschieden (siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 4.289.755 an Dhabhar). Die Zinkspezies ist ein wichtiges Element dieser Erfindung, da freies, zur Verfügung stehendes Zink (Zinkion) innerhalb der Mundhöhle erforderlich ist, um die Fähigkeit einer pathogenen, fäulnisregenden Biozönose, das E_h zu senken, zu hemmen. Zinkverbindungen, die in den früher beschriebenen Zusammensetzungen verwendet wurden, schließen Verbindungen ein, bei denen Zink nicht frei zur Verfügung steht. Zink, das gebunden oder an verschiedene Liganden komplexiert ist, und Zinkspezies, die eine niedrige Löslichkeit haben und Präzipitate bilden, werden daran gehindert, mit den E_h senkenden Enzymen und Produkten zu reagieren, die durch die fäulnisregende Biozönose produziert werden, und sind daher für die Zwecke dieser Erfindung schlecht geeignet.

[0008] Die Löslichkeit für Zinkverbindungen variiert, wie in der nachstehenden Tabelle gezeigt wird.

Löslichkeit ausgewählter Zinkverbindungen		
Verbindung	Formel	Löslichkeit (g/100 cm ³)
Zinkchlorid	ZnCl ₂	432 @ 25°C
Zinkcitrat	Zn ₃ (C ₆ H ₅ O ₇) ₂	etwas löslich
Zinkacetat	Zn(C ₂ H ₃ O ₃) ₂	30 @ 20°C
Zinklactat	Zn(C ₃ H ₅ O ₃) ₂	5,7 @ 15°C
Zinksalicylat	Zn(C ₇ H ₅ O ₃) ₂	5 @ 20°C
Zinksulfat	ZnSO ₄	löslich
Zinkoxid	ZnO	0.00016 @ 29°C
Zinknitrat	Zn(NO ₃) ₂	unendlich löslich

[0009] Die Daten stammen aus dem Handbook of Chemistry and Physics, Chemical Rubber Company, 67. Auflage, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986–87.

[0010] Aus dieser Tabelle ist es offensichtlich, dass die Menge Zink, die löslich und in der Mundhöhle zur Verfügung stehen wird, um eine pathogene Biozönose zu steuern, deutlich variieren wird. Diejenigen Zinkverbindungen, die niedrige Zinkionenspiegel in Lösung bereitstellen, wie zum Beispiel Zinkoxid, sind für die vorliegende Erfindung ungeeignet. Die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Zinkverbindungen wurde vor dieser Erfindung nicht erkannt. Im Wesentlichen ist es unerlässlich, dass die Zinkionen frei zur Verfügung stehen, um das E_h daran zu hindern, auf schädliche Spiegel zu fallen.

[0011] Frühere Untersuchungen haben auch Wasserstoffperoxid und Chlordioxid als keimtötende Mittel identifiziert. Das Chlordioxid ist normalerweise vom Chloritium abgeleitet. Wasserstoffperoxid verdankt seine keimtötende Aktivität der Freisetzung von Sauerstoff und der Bildung freier Radikale, was die chemischen und mechanischen Mechanismen zum Töten anaerober Mundbakterien und zum Reinigen von Wunden und Entfernen von Gewebe- und anderen Trümmern von unzugänglichen Gebieten (wie zum Beispiel zwischen den Zähnen) bereitstellt. Die Freisetzung von Sauerstoff aus Wasserstoffperoxid ist in der Anwesenheit von Katalase, organischem Material, Metallen und Metallzusammensetzungen besonders ausgeprägt. In dieser Erfindung wird dies durch die Verwendung von Chloridionen daran gehindert, zu passieren, so dass das Peroxid eher als eine E_h erhöhende Verbindung denn als keimtötendes Mittel dient. Die US-Patente Nr. 5.104.644, 5.174.990 und 5.310.546 an Douglas beschreiben die Verwendung von Wasserstoffperoxid als ein derartiges keimtötendes Mittel. Genauer gesagt setzt Wasserstoffperoxid in der von Douglas beschriebenen oralen Zusammensetzung molekularen Sauerstoff in Anwesenheit von Gewebe-Katalase und -Peroxidase frei, um gegen anaerobe Mundbakterien zu wirken. Frühere Untersuchungen stabilisieren das Wasserstoffperoxid, damit es nicht zerfällt, nicht.

[0012] Die hierin beschriebene orale Zusammensetzung wirkt eher als eine E_h erhöhende Verbindung denn als eine, die zur Bildung von Abbauprodukten führt. In dieser Erfindung wird das Abbauen dieser Spezies, um eine keimtötende Wirkung zu produzieren, vermieden. Das Wasserstoffperoxid wird in der hierin beschriebenen Zusammensetzung unter Verwendung von Chloridionen, einem sauren pH-Wert und indem bis kurz vor der Verwendung vermieden wird, es mit Zinkionen zu mischen, stabilisiert.

[0013] Bei Chlordioxid handelt es sich um eine Oxyhalogenverbindung, die in der Industrie weithin zur Desinfektion und Steuerung von bakterieller Bioverschmutzung verwendet wird. Sie wird auch verwendet, um Geschmack, Geruch, Metallionenoxidation und Farbfremdung bei anderen Anwendungen zu steuern. Einige Un-

tersuchungen haben die Verwendung von Chlordioxid als antimikrobielles Mittel in Mundspülanwendungen beschrieben. Zum Beispiel beschreibt das US-Patent Nr. 4.696.811 an Ratcliff ein Verfahren und eine Zusammensetzung, um übel riechende Verbindungen zu zerstören; das Patent Nr. UK 2290233A an Drayson und Butcher beschreibt Zusammensetzungen für das Weißen von Zähnen. Andere schließen Erfindungen ein, wobei die oxidierenden und keimtötenden Fähigkeiten von Chlordioxid aktiviert werden, indem Chlordioxid kurz vor der Verwendung gebildet wird. Der Hauptgrund dafür, dass Chlordioxid auf diese Weise erzeugt wird, ist, dass Chlordioxid bei Raumtemperatur ein instabiles Gas ist (Siedepunkt von 11°C) und gegenüber einer Zersetzung durch sichtbares und UV-Licht empfindlich ist. In früheren Untersuchungen wird das Chlordioxid im Allgemeinen durch Ansäuerung aus dem Chloritron erzeugt. Es wird normalerweise als Natriumchlorit, gepuffert auf einen pH-Wert um 7 bis 8 und darüber, bereitgestellt und als solches als stabilisiertes Chlordioxid bezeichnet (US-Patente Nr. 4.689.215 und 4.837.009 an Ratcliff, Patent Nr. UK 2290233A an Drayson und Butcher und Patent Nr. WO 95/27472 an Richter). Chlordioxid wird, wie vorstehend Wasserstoffperoxid, typischerweise für den Zweck des Tötens von Mundbakterien erzeugt. Wo eine Ansäuerung von Chlorit ausgeführt wird, sind die produzierten Chlordioxidspiegel normalerweise für dessen keimtötenden Zweck adäquat. Aber in denjenigen Zusammensetzungen, wo Chlordioxid als Natriumchlorit bei neutralem oder alkalischem pH-Wert stabilisiert ist, ist die Bildung von Chlordioxid aus dem Chloritron ein relativ langsamer Vorgang. Demgemäß steht bei diesen Zusammensetzungen sehr wenig Chlordioxid in der Mundhöhle als antibakterielles Mittel zur Verfügung. Im Gegensatz dazu werden in den hierin beschriebenen Zusammensetzungen Chloritionen nicht als keimtötende Mittel verwendet. Stattdessen werden sie als wirksame und stabile E_h erhöhende Verbindungen verwendet, falls ihr Abbau zu Chlordioxid vermieden wird.

[0014] In früheren Erfindungen bezieht die Verwendung von Chloritionen das Bereitstellen (eher als Entfernen) von Elektronen ein, um die Chloritionen-Disproportionierung und Bildung der bakterientötenden Verbindung Chlordioxid zu ermöglichen, ein Vorgang, der durch Säurezugabe stimuliert wird. Die Oxidations-Reduktionsänderung bezieht eine Änderung des Oxidationszustandes von +3 auf +4 ein. Andererseits, wenn Chlorit als E_h erhöhende Verbindung wirkt, wie in der hierin beschriebenen Erfindung, nimmt sein Oxidationszustand von +3 auf -1 ab. Die Reduktion des Chloritrons führt zum Chloridion, nachdem eine Reihe von Reaktionen durchlaufen wird, die verschiedene Zwischenstufen einbeziehen. Was aus dieser Analyse offensichtlich ist, ist, dass das Chloritron fähig ist, entweder als oxidierendes oder als reduzierendes Mittel zu wirken, je nach den Reaktionsbedingungen. Wenige Verbindungen zeigen derartige Mehrschritt- und daher untypische Redoxpufferwirkungen. Nichtsdestotrotz ermöglicht ihnen dies, gemeinsam mit Zinkionen, den Arten von Änderungen im E_h -Spiegel entgegenzuwirken oder zu widerstehen, die ermöglichen, dass Mundfäulnis gedeiht, und für diese Erfindung geeignet zu sein.

[0015] Es ist sehr wichtig, Natriumchlorit eher als eine E_h erhöhende Verbindung denn als Quelle von Chlordioxid zu verwenden, weil sich Chlordioxid bei erhöhten Spiegeln mit bestimmten Aminosäuren verknüpft, um Verbindungen zu produzieren, die möglicherweise mutagen sind. Deshalb ist zum Töten von genügend Bakterien, um signifikante Wirkungen im Mund zu haben, eine Hemmung oder Verhinderung einer signifikanten Chlordioxidbildung aus Natriumchlorit wünschenswert und bevorzugt und das Benutzen von Natriumchlorit, um große Mengen von Chlordioxid daraus zu erzeugen, ist kontraindiziert.

[0016] Ein neutraler pH-Wert und darüber ist für die Chloritionen-Stabilität und um eine Chlordioxidbildung zu vermeiden unentbehrlich. Auch ist das Chloridion für eine zusätzliche Stabilisierung des Natriumchlorits nützlich, wo es eine Abnahme des pH-Wertes gibt. Dies liegt daran, dass ein Chloridion produziert wird, wenn Chlorit zu chloriger Säure wird und eine Disproportionierung von chloriger Säure auftritt. $5\text{HClO}_2 \rightarrow 4\text{ClO}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$

[0017] Diese Reaktion wird durch Massenwirkung gehemmt, wenn Chloridionen bereitgestellt werden.

[0018] Wie Natriumchlorit verhält sich Wasserstoffperoxid als E_h erhöhende Verbindung insofern, als es auch leicht als entweder oxidierendes oder reduzierendes Mittel wirken kann. Das System aus molekularem Sauerstoff/Wasserstoffperoxid/Wasser ist dem Chlordioxid/Chlorit/Chlorid-System analog, wobei Chloritron und Wasserstoffperoxid als Oxidations-Reduktions-Zwischenstufen ähnlich positioniert sind. In früheren Untersuchungen wird das Peroxid verwendet, um Sauerstoff und/oder reaktive Sauerstoffspezies zu erzeugen, um die Mundbakterien zu töten, die an einer Munderkrankung beteiligt sind. Wie für das Chloritron festgestellt wurde, funktioniert Peroxid in dieser Erfindung als E_h erhöhende Verbindung, indem sie eher die überschüssigen Elektronen der Fäulnisbildung entfernt und Hydroxylionen produziert als, wie in früheren Patenten, Elektronen abzugeben und sich einer Disproportionierung zu unterziehen.

[0019] Die Disproportionierungsreaktion von Wasserstoffperoxid $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ ist unter gewöhnlichen

Bedingungen sehr langsam, aber in Anwesenheit der Enzyme Katalase und Peroxidase, die in bestimmten Bakterien in der Mundhöhle gefunden werden, schnell. Noch einmal, Wasserstoffperoxid ist eine Spezies wie Chlorit, die im Hinblick auf eine Disproportionierung thermodynamisch instabil ist und als Zwischenstufe in Oxidations-Reduktions-Reaktionen wirken kann. Ferner und noch einmal, das Chloridion hemmt die Disproportionierung von Wasserstoffperoxid, aber es tut dies durch Hemmung von Katalase.

[0020] Die Sauerstoff-Sauerstoff-Einzelbindung in Wasserstoffperoxid ist eine der schwächsten bekannten kovalenten Bindungen. Sie wird leicht gebrochen, was anzeigt, dass sie leicht Elektronen akzeptiert, und ist als Ergebnis fähig, Hydroxylionen zu produzieren. Alternativ dazu wird Wasserstoffperoxid in das stabile Sauerstoffmolekül umgewandelt. Frühere Untersuchungen haben, unter Verwendung von ^{18}O -markiertem Wasserstoffperoxid, gezeigt, dass der produzierte Sauerstoff vollständig aus der Peroxidspezies und nicht aus Wasser abgeleitet ist. Dies legt nahe, dass der Abbau von Peroxid das Brechen der O-O Bindung nicht einbezieht, sondern einem geeigneten oxidierenden Mittel Elektronen bereitstellt. Wenn H_2O_2 als E_h erhöhende Verbindung verwendet wird, wird es nicht als Quelle für molekularen Sauerstoff verwendet.

[0021] Kürzliche Untersuchungen durch Douglas (Patente Nr. 5.104.644, 5.174.990 und 5.310.546) haben orale Zusammensetzungen beschrieben, die Zinkchlorid und Wasserstoffperoxid kombinieren, um Zahnfleischentzündung-Zahnwurzelhautentzündung zu behandeln. Das US-Patent Nr. 5.174.990 beschreibt eine Mundspülung, die Zinkchlorid und Wasserstoffperoxid enthält. Bei diesen Douglas-Patenten ist es notwendig, der Instabilität vor der Verwendung der beschriebenen Formulierungen entgegenzuwirken, die größtenteils wegen der Anwesenheit von Zinkmetall verursacht wird. Um bei der Stabilisierung von Zink zu helfen, werden Liganden, die gut an Zink binden, wie zum Beispiel Citrat und Laurylsulfat, zugegeben. Diese Zugaben verringern jedoch die Verfügbarkeit von freiem Zink, besonders wenn diese Liganden in hohen Verhältnissen von Ligand zu Zink vorliegen. Die Mundspülungen in den Patenten Nr. 5.174.990 und 5.310.546 haben eine Zinkchloridkonzentration, die im Bereich von 0,005% bis 0,1% liegt, und eine Wasserstoffperoxidkonzentration, die im Bereich von 0,25% bis 0,65% liegt. In Abwesenheit von Liganden, die Zink binden, liegt die Zinkionenkonzentration bei diesen Zinkchloridspiegeln im Bereich zwischen 0,002% und 0,047%. Darüberhinaus haben kürzliche Untersuchungen gezeigt, dass Wasserstoffperoxid bei den hierin beschriebenen Konzentrationen durch bakterielle Katalase im Mund abgebaut wird und in vivo nicht wirksam ist. Ryan und Kleinberg (1995) Archs. oral Biol., 40, 753–763. Demgemäß ist eine Verwendung von höheren Konzentrationen von Wasserstoffperoxid (1% oder mehr) für den schnellen Abbau von Wasserstoffperoxid durch Katalase notwendig. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Wasserstoffperoxidkonzentrationen oberhalb von 3,0 bis 3,5% Wasserstoffperoxid für die weichen Gewebe der Mundhöhle schädlich sein kann. Somit muss die Konzentration von Wasserstoffperoxid, damit eine orale Zusammensetzung, die es enthält, als ein Therapeutikum wirksam ist und gleichzeitig die weichen oder harten Gewebe der Mundhöhle nicht schädigt oder schädlich ist, falls es verschluckt wird, zwischen etwa 1% und 3% liegen.

[0022] Im Gegensatz dazu enthalten die in dieser Erfindung entdeckten oralen Zusammensetzungen genügend Chloridionen, um eine Katalase-Hydrolyse des Peroxids zu hemmen, wodurch dem Peroxid ermöglicht wird, sogar bei niedrigeren Peroxidspiegeln als 1% intakt zu bleiben, und damit das Peroxid als E_h erhöhende Verbindung dienen kann, wobei eine Bildung toxischer Produkte aus Peroxid vermieden wird.

[0023] Viele Reaktionen, die Wasserstoffperoxid in Lösung einbeziehen, führen zur Produktion von freien Radikalspezies, wie zum Beispiel HO_2 und OH . Bei diesen handelt es sich um wirksame Mittel zum Töten von Bakterien und eine derartige Bildung ist eine Grundlage für die Verwendung von Wasserstoffperoxid als Desinfektionsmittel. Eine durch Übergangsmetallionen katalysierte Zersetzung von Wasserstoffperoxid kann leicht zur Bildung freier Radikale führen. Die destabilisierenden Wirkungen von Zink werden in dieser Erfindung durch Verwendung eines Ansatzes mit zwei Compartimenten vermieden, wobei eine Kombination mit einer Zinkverbindung kurz vor der Verwendung bereitgestellt wird, um eine maximale Verfügbarkeit von freiem Zink sicherzustellen. Die hierin beschriebenen Zusammensetzungen führen zu einem Synergismus zwischen den Zinkionen, dem als E_h erhöhende Verbindung verwendeten Peroxid und den Chloridionen. Dieses System mit zwei Compartimenten ist ein wünschenswerterer und wirksamerer Ansatz als früher beschriebene orale Zusammensetzungen.

[0024] Methylenblau ist als E_h erhöhende Verbindung verwendet worden. Es akzeptiert leicht Elektronen und hilft auf diese Weise, die Elektronenansammlung zu verhindern, die das niedrige E_h produziert, das Mundfäulnis begünstigt. Im US-Patent Nr. 5.087.451 an Wilson und Harvey wird Methylenblau verwendet, um die Zahnwurzelhautentzündung zu hemmen. Die vorteilhafte Wirkung von Methylenblau allein ist signifikant geringer als die, die erreicht wird, wenn es in Verbindung mit Zinkionen, wie bei den Zusammensetzungen dieser Erfindung, verwendet wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0025] Die vorliegende Erfindung ist auf orale Zusammensetzungen mit einem ersten Compartment gerichtet, das eine Zinkverbindung enthält, wobei das Zinkion frei zur Verfügung steht, und einem zweiten Compartment mit mindestens einer stabilisierten oder stabilen E_h erhöhenden Verbindung, die in einer oralen Träger-substanz verteilt sind. In einer Ausführungsform enthalten die oralen Zusammensetzungen eine Zinkverbindung, die frei zur Verfügung stehende Zinkionen enthält, Wasserstoffperoxid und eine Verbindung, die Chloridionen enthält. In einer anderen Ausführungsform enthält die orale Zusammensetzung eine Zinkion-Verbindung und eine Oxyhalogenverbindung. Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform schließt eine orale Zusammensetzung ein, die eine Zinkion-Verbindung und Methylenblau enthält.

[0026] Die vorliegende Erfindung ist ferner auf eine Zusammensetzung zum Hemmen der Bildung anionischer Schwefelspezies und dadurch zum Verhindern einer Senkung des E_h der Mundhöhle gerichtet. Genauer gesagt umfasst das Verfahren das Abgeben einer therapeutisch wirksamen Menge einer oralen Zusammensetzung in die Mundhöhle, die eine freie, zur Verfügung stehende Zinkverbindung und mindestens eine stabilisierte oder stabile E_h erhöhende Verbindung enthält, die in einer oralen Trägersubstanz verteilt sind.

[0027] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Zusammensetzung zum Verringern von sowohl Mundgeruch als auch Zahnfleischentzündung-Zahnwurzelhautentzündung, umfassend das Abgeben einer therapeutisch wirksamen Menge einer oralen Zusammensetzung in die Mundhöhle, die eine Zinkion-Verbindung und mindestens eine stabilisierte oder stabile E_h erhöhende Verbindung enthält.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0028] [Abb. 1](#) zeigt die Beziehung zwischen der Zinkionenkonzentration und der Geschwindigkeit, mit der Mundbakterien fähig sind, flüchtige Schwefelverbindungen und damit zusammenhängende Schwefelanionen aus Cystein zu produzieren. Die Hemmung ist exponentiell und tritt maximal auf, sobald die Zinkionenkonzentration etwa 0,2% erreicht.

[0029] [Abb. 2](#) zeigt die Änderungen von E_h während einer Inkubation von gemischten Mundbakterien und (i) Speichelüberstand, (ii) Glucose, (iii) Speichelüberstand und Glucose und (iv) einer Kontrolle mit Wasser.

[0030] [Abb. 3](#) zeigt die Änderungen von E_h während einer Inkubation von gemischten Mundbakterien und Speichelüberstand mit (i) Zinkchlorid, (ii) Wasserstoffperoxid und (iii) Zinkchloridionen plus Wasserstoffperoxid. Eine Kontrollinkubation, die gemischte Mundbakterien mit Speichelüberstand enthält, wird auch gezeigt. Wasserstoffperoxid allein verliert auf Grund von Wasserstoffperoxid-Abbau durch bakterielle Katalase während der Inkubation etwas von seiner Fähigkeit, die E_h -Senkung zu hemmen.

[0031] [Abb. 4](#) zeigt das mittlere E_h , den Geruchsindex, den Spiegel flüchtiger Schwefelverbindungen (VSC) und den Indol-/Skatolspiegel, die in den Proben produziert werden, die in Intervallen in einem Zeitraum von 4 Stunden nach dem Spülen mit einer Mundspülung, die Zinkchlorid (0,08%), Wasserstoffperoxid (1%) und NaCl (2,9%) enthält, entnommen werden. Die VSC-Spiegel werden mit einem Gerät gemessen, das Halimeter genannt wird.

[0032] [Abb. 5](#) zeigt die Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen und das E_h in vivo nach dem Spülen mit Cystein (VSC- und E_h -Reaktionen) vor und nach einer Mundspülung, die Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%) enthält.

[0033] [Abb. 6](#) zeigt die Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen und das E_h in vivo nach dem Spülen mit Cystein (VSC- und E_h -Reaktionen) vor und nach einer Mundspülung, die Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%), Wasserstoffperoxid bei 1% und Natriumchlorid bei 500 mM (2,9%) enthält.

[0034] [Abb. 7](#) zeigt die Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen und das E_h in vivo nach dem Spülen mit Cystein (VSC- und E_h -Reaktionen) vor und nach einer Mundspülung, die Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%) und Natriumchlorit bei 0,5% enthält.

[0035] [Abb. 8](#) zeigt die Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen in vivo nach dem Spülen mit Cystein (VSC- und E_h -Reaktionen) vor und nach einer Mundspülung, die Natriumchlorit bei 0,1% enthält.

[0036] [Abb. 9](#) zeigt die Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen in vivo nach dem Spülen mit Cystein

(VSC- und E_h -Reaktionen) vor und nach einer Mundspülung, die Natriumchlorit bei 0,1% und Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%) enthält.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0037] Die unentbehrlichen Bestandteile und ihre relevanten Anteile in den Zusammensetzungen der Erfindung werden nachstehend dargelegt.

[0038] Die vorliegende Erfindung betrifft eine orale Zusammensetzung, die eine Zinkionenverbindung, bei der eine hohe Konzentration von freiem, zur Verfügung stehendem Zink bereitgestellt wird, und mindestens eine E_h erhöhende Verbindung enthält, die in einer oralen Trägersubstanz verteilt sind. Eine Zinkionenverbindung, wie durch die vorliegende Erfindung definiert, ist eine Verbindung, die frei zur Verfügung stehende Zinkionen enthält, die fähig sind, die Senkung des E_h der Mundhöhle zu hemmen. In dieser Hinsicht ist das Hemmen des Abbaus von Cystein oder Cystin aus Speichel, Schleimhautgeweben (besonders der Zunge) und Nahrungsmitteln durch die Mundbakterien wichtig. Frei zur Verfügung stehende Zinkionen sind Ionen, die nicht gebunden sind. Zinkverbindungen, die in den erfindungsgemäßen oralen Zusammensetzungen vorliegen, schließen zum Beispiel Zinkchlorid, Zinkacetat, Zinklactat, Zinksalicylat, Zinksulfat und Zinknitrat ein. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei der Zinkverbindung um Zinkchlorid. Die Zinkionenkonzentration in der oralen Zusammensetzung kann im Bereich von 0,02% bis 0,2% liegen. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Zinkionenkonzentration im Bereich von 0,04% bis 0,12%.

[0039] Eine stabilisierte E_h erhöhende Verbindung, wie hierin definiert, ist eine Verbindung, die fähig ist, das E_h der Mundhöhle direkt oder indirekt zu erhöhen. Beispiele für E_h erhöhende Verbindungen schließen zum Beispiel Wasserstoffperoxid, Oxyhalogenspezies wie zum Beispiel Natriumchlorit und biologisch kompatible Oxidations-Reduktions-Puffer (Redoxpuffer) wie zum Beispiel Methylenblau ein. Zusätzliche Beispiele für E_h erhöhende Verbindungen schließen gewöhnliche fermentierbare Zucker wie zum Beispiel Glucose, Galaktose, Fructose, Maltose, Lactose und Saccharose ein. Diese Verbindungen produzieren, wenn sie durch Mundbakterien und insbesondere die Mund-Streptokokken metabolisiert werden, bei Anwesenheit von Sauerstoff unter anderem Wasserstoffperoxid.

[0040] Die Konzentration der E_h erhöhenden Verbindung in den oralen Verbindungen dieser Erfindung können im Bereich von 0,1 Gew.-% bis 3,0 Gew.-% der Zusammensetzung liegen. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die Konzentration der E_h erhöhenden Verbindung etwa 0,1% bis etwa 1%. Wenn es sich bei der E_h erhöhenden Verbindung um Wasserstoffperoxid oder einen fermentierbaren Zucker handelt, wird eine chloridionenhaltige Verbindung in einer Menge zu der oralen Zusammensetzung gegeben, die ausreicht, um die Katalase in der Mundhöhle daran zu hindern, das Wasserstoffperoxid abzubauen. Bei der chloridionenhaltigen Verbindung handelt es sich um eine Verbindung, die fähig ist, die Katalaseaktivität in der Mundhöhle zu hemmen. Geeignete chloridionenhaltige Verbindungen schließen Alkalimetallchloridsalze und Erdalkalimetallchloridsalze, wie zum Beispiel NaCl und $CaCl_2$ ein. Im Allgemeinen liegt die Konzentration der chloridionenhaltigen Verbindung im Bereich von 0,5 Gew.-% bis 2,5 Gew.-% der Zusammensetzung. Da einige orale Biozöosen in Anwesenheit fermentierbarer Zucker Wasserstoffperoxid produzieren, werden Chloridionen auch zugegeben, um es wirksamer zu machen.

[0041] In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform handelt es sich bei der Zinkverbindung um Zinkchlorid, bei der E_h erhöhenden Verbindung um Wasserstoffperoxid und der chloridionenhaltigen Verbindung um Natriumchlorid. In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform enthält die orale Zusammensetzung Zinkchlorid, einen fermentierbaren Zucker und Natriumchlorid. In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform enthält die orale Zusammensetzung Zinkchlorid und die Oxyhalogenspezies Natriumchlorit und mit oder ohne Natriumchlorid. Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht aus oralen Zusammensetzungen, die Zinkchlorid und Methylenblau mit oder ohne Natriumchlorid enthalten.

[0042] Wir haben entdeckt, dass der pH-Wert der erfindungsgemäßen oralen Zusammensetzungen für die verwendete Kombination aus Zinkverbindung und E_h erhöhender Verbindung spezifisch ist. Wenn es sich bei der E_h erhöhenden Verbindung um Wasserstoffperoxid handelt, liegt der bevorzugte pH-Wert der oralen Zusammensetzungen im Allgemeinen im Bereich von 3,0 bis 6,0. In einer Ausführungsform liegt der pH-Wert im Bereich von 3,5 bis 4,5. Ein saurer pH-Wert hat zwei wünschenswerte Wirkungen. Erstens stellt ein saurer pH-Wert die Verfügbarkeit von Zinkionen bereit, da sich Zinkionen oberhalb eines pH-Wertes von 6,0 mit Hydroxyionen in Lösung verknüpfen, um schlecht lösliches Zinkhydroxid zu bilden, wodurch Zinkionen unverfügbar gemacht werden. Zweitens wandelt ein saurer pH-Wert Schwefelanionen in die sauren Formen um, was zu einem höheren E_h führt. Im Falle von Schwefelwasserstoff dient dessen Bildung, weil Schwefelwasserstoff

flüchtig ist, als wirksames Mittel, um durch Sulfidanionen getragene Elektronen loszuwerden, die einer Senkung des E_h besonders zuträglich sind. Drittens wird der Katalase-Abbau von Wasserstoffperoxid bei saurem pH-Wert gehemmt. Ein saurer pH-Wert und die Anwesenheit von Chloridionen stellt sicher, dass das Wasserstoffperoxid in der Zusammensetzung bei der Lagerung nicht abgebaut wird und daher seine Wirksamkeit beibehält.

[0043] Andererseits ist, wenn es sich bei der E_h erhöhenden Verbindung um das Oxychlorid Natriumchlorit handelt, ein pH-Wert zwischen 3,0 und 6,0 für die Stabilität des Natriumchlorits während seiner Lagerung ungeeignet. Bei saurem pH-Wert wird instabiles und weniger wünschenswertes Chlordioxid produziert. Um für den Zweck dieser Erfindung nützlich zu sein, muss der pH-Wert des Natriumchlorits während der Lagerung zwischen 7,0 und 8,5 liegen, wo es am stabilsten ist. Die Instabilität von Zinkionen bei einem pH-Wert von 6,0 und darüber und die Instabilität von Chlorit bei einem pH-Wert von etwa 6,0 und darunter macht es nötig, dass die beiden in einem System mit zwei Compartimenten getrennt aufbewahrt werden, bis sie zur Verwendung bereit sind. Wenn sie unmittelbar vor der Verwendung des Gemisches miteinander in Kontakt gebracht werden, liegt der bevorzugte pH-Wert zwischen 5,5 und 6,0. Eine Zugabe von Chloridionen als Natriumchlorid und/oder als Teil von Zinkchlorid stellt Stabilität zusammen mit synergistischer Aktivität bereit. Der pH-Wert der hierin beschriebenen oralen Zusammensetzungen kann mit Säuren wie zum Beispiel Salzsäure und Benzoesäure und mit Basen wie zum Beispiel Natriumhydroxid gesteuert werden.

[0044] Zusätzlich zu der Zink-Peroxid-Chloridionen-Zusammensetzung, der Zink-Oxyhalogen-Zusammensetzung und der Zink-Methylenblau-Zusammensetzung können die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung beschriebenen oralen Zusammensetzungen jeden herkömmlichen Bestandteil für die jeweilige orale Zusammensetzung enthalten. Zum Beispiel können flüssige Mundspülungen ein Lösungsmittel wie zum Beispiel destilliertes oder entionisiertes Wasser und Ethanol, ein Süßungsmittel wie zum Beispiel Sorbitol, Mannitol, Xylitol, Saccharin und Aspartam und einen Aromastoff wie zum Beispiel Pfefferminzöl und Öl der grünen Minze enthalten (siehe US-Patente Nr. 4.226.851, 4.209.754, 4.289.755 und 5.104.644). Wegen der Formulierungsschwierigkeiten, die mit der Zinkionen-Instabilität bei etwa pH 6,0 und darüber zusammenhängen, die sich aus der Bildung von schlecht löslichem Zinkhydroxid ergeben, und den Instabilitäten vieler E_h erhöhender Verbindungen, wie zum Beispiel Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid, werden Systeme mit zwei Compartimenten verwendet, wobei sich die Zinkionenverbindung und die E_h erhöhende Verbindung in jeweiligen Compartimenten befinden, aber unmittelbar vor der Verwendung gemischt werden können. Ein Beispiel für eine Zusammensetzung mit zwei Compartimenten für Zinkchlorid und Natriumchlorit wird in Tabelle 2 gezeigt.

[0045] Zahnreinigungsmittel können zum Beispiel ein herkömmliches Schleifmittel wie zum Beispiel Kalziumpyrophosphat, Aluminiumhydroxid, Harze, unlösliche Alkalimetallmetaphosphate und Siliziumdioxid in einer Standardmenge von 20–60 Gew.-%, ein Bindemittel wie zum Beispiel Hydroxyethylcellulose, Xanthingummi und Natriumcarboxymethylcellulose in einer Standardmenge von 0,5–5,0 Gew.-%, einen Schaumbildner wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat, Natrium-Kokosfettsäuremonoglyceridsulfonat und Natrium-N-methyl-N-palmitoyltaurid in einer Standardmenge von 0,5 bis 3,0 Gew.-%, einen Aromastoff, ein Süßungsmittel, ein Antiseptikum und jeden anderen Bestandteil, der für die jeweilige Formulierung erforderlich ist, enthalten (siehe US-Patent Nr. 5.372.802). Abgabesysteme mit zwei Compartimenten werden bevorzugt. Tabletten und Pulver können zum Beispiel eine Trägersubstanz wie zum Beispiel Lactose oder Mannitol, ein Bindemittel wie zum Beispiel Maisstärke oder Carboxymethylcellulose und ein Sprengmittel enthalten, noch einmal in Abgabesystemen mit zwei Compartimenten.

[0046] Die vorliegende Erfindung ist auch auf eine Zusammensetzung zum Hemmen der Bildung von schwefelhaltigen Anionen in der Mundhöhle und zum Verhindern einer Senkung des E_h der Mundhöhle durch Abgeben einer therapeutisch wirksamen Menge einer oralen Zusammensetzung in die Mundhöhle gerichtet, die eine Zinkionenverbindung und mindestens eine E_h erhöhende Verbindung enthält, die in einer oralen Trägersubstanz verteilt sind. Wie durch die vorliegende Erfindung definiert, schließen schwefelhaltige Anionen zum Beispiel Sulfid (S^{2-}), das Schwefelwasserstoffanion (HS^-) und das Methylmercaptananion (CH_3S^-) ein. Eine therapeutisch wirksame Menge einer oralen Zusammensetzung ist eine Menge, die ausreicht, um die Bildung von schwefelhaltigen Anionen zu hemmen und eine Senkung des E_h der Mundhöhle zu verhindern. Zum Beispiel kann eine therapeutisch wirksame Menge der oralen Zusammensetzung in einem Zahnreinigungsmittel oder einer Mundspülung im Bereich von 0,5 Gew.-% bis 5 Gew.-% und vorzugsweise von 2 Gew.-% bis 3 Gew.-% der Zusammensetzung liegen.

[0047] Verträgliche orale Trägersubstanzen schließen zum Beispiel jedes herkömmliche orale Abgabesystem, wie zum Beispiel Zahnpflegemittel, Nahrungsmittelprodukte und Kaugummi ein. Beispiele für Zahnpflegemittel schließen zum Beispiel Zahnreinigungsmittel, topische Lösungen oder Pasten, Mundspülungen in

Form von Flüssigkeiten, Pulver, Gelen oder Tabletten und Zahnseiden ein. Beispiele für Nahrungsmittelprodukte, welche die hierin beschriebenen oralen Zusammensetzungen enthalten, schließen zum Beispiel Bonbons oder Konfekte ein.

[0048] Die vorliegende Erfindung ist ferner auf ein Verfahren zum Verringern von Mundgeruch, Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung durch Abgeben einer therapeutisch wirksamen Menge einer oralen Zusammensetzung in die Mundhöhle gerichtet, die eine Zinkionenverbindung und mindestens eine E_h erhöhende Verbindung enthält, die in einem verträglichen oralen Trägersystem verteilt sind. Wie durch die vorliegende Erfindung definiert, ist eine therapeutische wirksame Menge einer oralen Zusammensetzung eine Menge, die ausreicht, um das E_h der Mundhöhle auf normale Spiegel zu erhöhen und Mundgeruch, Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung zu verhindern oder zu verringern. Zum Beispiel ist eine therapeutisch wirksame Menge einer oralen Zusammensetzung eine Menge, die ausreicht, um die Bildung übel riechender Verbindungen, wie zum Beispiel Schwefelwasserstoff, und das Wachstum schädlicher Gram-negativer anaerober Bakterien zu verringern oder zu verhindern, die Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung verursachen können. Eine therapeutisch wirksame Menge der oralen Zusammensetzung in einem Zahnreinigungsmittel oder einer Mundspülung kann im Bereich von 0,5 Gew.-% bis 5 Gew.-% und vorzugsweise 2 Gew.-% bis 3 Gew.-% der Zusammensetzung liegen.

[0049] Die vorliegende Erfindung stellt ferner einen Herstellungsartikel bereit, umfassend ein Verpackungsmaterial und die hierin beschriebenen oralen Zusammensetzungen, die in dem Verpackungsmaterial enthalten sind, wobei die orale Zusammensetzung ein Verhindern und/oder Abnehmen von jeder Senkung des E_h , Mundfäulnis und Entwicklung von Mundgeruch, Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung bewirkt, und wobei das Verpackungsmaterial eine Markierung enthält, die anzeigt, dass die orale Zusammensetzung beim Erhöhen des E_h und Verringern von Mundfäulnis, Mundgeruch, Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung wirksam ist. Das Verpackungsmaterial, das verwendet wird, um die oralen Zusammensetzungen zu enthalten, kann Glas, Kunststoff, Metall oder jedes andere auf geeignete Weise inerte Material umfassen. Zum Beispiel kann ein Zahnreinigungsmittel, das die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung enthält, in einer Quetschtube, typischerweise aus Aluminium, ausgekleidetem Blei oder Kunststoff oder in einem Spender zum Ausdrücken, mit einer Pumpe oder unter Druck, um die Inhalte zuzumessen, oder in einem aufreißbaren Säckchen enthalten sein.

[0050] Um die vorliegende Erfindung ferner zu veranschaulichen, wurden die in den folgenden Beispielen beschriebenen Experimente ausgeführt. Die aus den Experimenten, die in den Beispielen beschrieben werden, erhaltenen Ergebnisse werden in der begleitenden Tabelle und den begleitenden Abbildungen gezeigt.

Beispiel I

[0051] Dieses Beispiel demonstriert die Fähigkeit von Speichelüberstand, das E_h zu senken, und die Fähigkeit von Glucose, als E_h erhöhende Verbindung zu wirken, in dem von Kleinberg (1967 und 1970) entwickelten Modell des Speichelsedimentsystems Archs. oral Biol., 12: 1457–1473; Advances oral Biol. (Band 4), New York, NY, Academic Press, S. 49–50 (siehe [Abb. 2](#)). Dieses Modell benutzt die im Speichelsediment gewonnenen, gemischten Mundbakterien, die aus ganzem Speichel durch Zentrifugation erhalten werden. Ausführliche Untersuchungen haben gezeigt, dass sich dieses System metabolisch wie Zahnplaque verhält (Singer et al. (1983) Archs. oral Biol. 28: 29–35; Wijeyeweera und Kleinberg (1989 a und b) Archs. oral Biol. 34: 43–64; Salako und Kleinberg (1992) Archs. oral Biol. 37: 821–829; Ryan und Kleinberg (1995) Archs. oral Biol. 40: 743–752). Dieses Modell ist auf dem Fachgebiet als wirksamer Stellvertreter anerkannt, um die mikrobiellen Stoffwechselfvorgänge und damit zusammenhängenden biochemischen Vorgänge der Mundhöhle zu untersuchen. Die Fähigkeit der unterschiedlichen Aminosäuren, die aus Speichelpeptiden und -proteinen erhältlich sind, das E_h im Speichelsedimentsystem zu senken, wird in Tabelle 1 gezeigt.

[0052] Um Speichelsediment und Speichelüberstand für den Assay zu gewinnen, wurde durch Kauen von Paraffinwachs stimulierter Speichel in Reagenzgläser ausgespuckt, die auf gebrochenem Eis gekühlt wurden. Die Donoren hatten ihre Zähne über 24 Stunden vor dem Sammeln hinweg nicht geputzt. Die Donoren wurden auch angewiesen, mindestens 12 Stunden lang zu fasten, um stimulierten ganzen Speichel bereitzustellen, der einen minimalen Spiegel endogenen Kohlenhydrats enthält (Kleinberg und Jenkins (1964), Archs. oral Biol., 9: 493–516). Nach der Gewinnung wurde der Speichel bei $1740 \times g$ 15 Minuten lang zentrifugiert und der Überstand wurde anschließend mit einer Pipette entnommen und auf Eis aufbewahrt, bis der Assay durchgeführt wurde. Als nächstes wurde das Sediment dreimal mit eiskaltem destilliertem Wasser gespült, um jeden restlichen Speichelüberstand zu entfernen. Das gespülte Speichelsediment wurde in gebrochenem Eis gekühlt, bis der Assay durchgeführt wurde. Vor dem Inkubieren der Proben und Durchführen des Assays wurde das ge-

spülte Speichersediment in destilliertem Wasser auf eine Endkonzentration von 50 Prozent (Vol./Vol.) resuspendiert.

[0053] Um die Fähigkeit verschiedener Aminosäuren und von Speichelüberstand, eine Senkung des E_h zu produzieren, zu analysieren, wurden Inkubationsröhrchen zubereitet, die Folgendes enthielten: 16,7% (Vol./Vol.) Speichersediment, 60 mM Phosphatpuffer und entweder 33,3% (Vol./Vol.) Speichelüberstand oder 3 mM Aminosäure. Ein Kontrollröhrchen enthielt Sediment und Wasser. Alle Inkubationsgemischzubereitungen wurden durchgeführt, indem die Reagenzglaschen in gebrochenem Eis gekühlt wurden, bis sie zur 24 Stunden langen Inkubation bei 37°C zu einem Wasserbad transferiert wurden. Messungen wurden zu den folgenden Zeitintervallen aufgenommen: 0 und 30 min und 1, 2, 3, 8 und 24 Stunden.

[0054] Das Oxidations-Reduktions-Potential (E_h) wurde in jedem Inkubationsgemisch unter Verwendung einer Platinelektrode und einer Kalziumchlorid-Salzbrücke bestimmt, die zu einer Calomel-Referenzelektrode führte, die mit einem pH-Meter verbunden war, das als Millivoltmeter verwendet wurde. Alle E_h -Messungen wurden durch Hinzufügen des Wertes 242 Millivolt zu der Ablesung, die mit diesem elektrometrischen System gemacht wurde, auf die Standard-Wasserstoffelektrode bezogen. Das niedrigste E_h , das mit jeder Aminosäure erreicht wurde, wird in Tabelle 1 gezeigt. Die entsprechenden niedrigsten E_h -Spiegel, die mit Speichelüberstand und der Kontrolle mit Wasser erreicht wurden, werden am Ende der Tabelle gezeigt. Das E_h mit Überstand fällt auf den niedrigsten E_h und nur die Aminosäure Cystin stimmt damit überein. Von den verschiedenen getesteten Aminosäuren zeigten die schwefelhaltigen Aminosäuren – Cystin, Cystein und Methionin (Gruppe C) die niedrigsten E_h -Werte; Arginin, Glutaminsäure, Ornithin und Tyrosin (Gruppe B) zeigten die nächstniedrigsten; und die übrigen (Gruppe A) zeigten die höchsten E_h -Spiegel. Fraktionierungsexperimente von Speichelüberstand identifizierten kleine Peptide mit Cystin als dem hauptsächlich für die E_h senkende Aktivität von Speichelüberstand verantwortlichen Bestandteil.

Beispiel II

[0055] Eine ähnliche Art von in-vitro-Experiment wie in Beispiel I wurde ausgeführt, um die Fähigkeit von (i) Zinkchlorid, (ii) Wasserstoffperoxid und (iii) Zinkchlorid und Wasserstoffperoxid, ein Abfallen des E_h der Mundhöhle zu verhindern, zu analysieren. Inkubationsröhrchen wurden zubereitet, die 16,7% Sediment, 60 mM Phosphatpuffer und (i) Zinkchlorid bei einer Konzentration von 6,0 mM (0,08%), (ii) Wasserstoffperoxid bei einer Konzentration von 0,5% oder (iii) Zinkchlorid bei einer Konzentration von 6,0 mM und Wasserstoffperoxid bei einer Konzentration von 0,5% enthielten. Ein Röhrchen wurde zubereitet, das nur Speichersediment und Speichelüberstand enthielt (Kontrolle mit Wasser). [Abb. 2](#) zeigt das E_h der Gemische während einer Inkubation bei 37°C über einen Zeitraum von 25 Stunden hinweg.

[0056] Wie in [Abb. 3](#) gezeigt wird, erhöhten Zinkchlorid und Wasserstoffperoxid alleine oder in Kombination das E_h des Inkubationsgemisches im Vergleich zu der Kontrolle mit Speichelüberstand plus Speichersediment signifikant. Das Kontroll-Inkubationsgemisch, das nur Sediment und Überstand enthielt, zeigte eine schnelle und beträchtliche Senkung des E_h . Die Inkubationsgemische mit nur Zinkchlorid und nur Wasserstoffperoxid zeigten eine gewisse Abnahme des E_h . Wasserstoffperoxid allein verlor zunehmend etwas von seiner E_h verringernenden Fähigkeit, da im Gegensatz zu Zinkchlorid kein Chlorid vorlag, um dessen Abbau durch Katalase zu hemmen. Wenn Zinkchlorid und Wasserstoffperoxid bei der Inkubation kombiniert wurden, trat nur eine geringe Abnahme des E_h auf. Die Ergebnisse in diesem Beispiel demonstrierten die Fähigkeit einer Zusammensetzung, die Zinkchlorid und Wasserstoffperoxid enthält, die Abnahme des E_h zu verringern und dadurch die Mundfäulnis zu verringern, die der Entwicklung von Mundgeruch, Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung förderlich ist.

Beispiel III

[0057] Dieses Beispiel zeigt die Fähigkeit von erfindungsgemäßen Zinkionen-Peroxid-Chloridionen-Zusammensetzungen, die E_h senkende Fähigkeit der Mundbakterien und ihre Fähigkeit, üblen Geruch zu produzieren, zu verzögern oder zu verringern. Wie in Beispiel II gezeigt wird, kann Wasserstoffperoxid eine hemmende Wirkung auf die Geruchsproduktion durch die gemischten Bakterien haben, welche die Mikroflora des Speichersedimentsystems umfassen. Es wird jedoch schwierig für Peroxid sein, in diesem System oder in Zahn-Zahnfleisch- oder Zungenplaque in situ zu überdauern, weil deren Mikrofloren Bakterien enthalten, die ungewöhnlich hohe Katalase- und Peroxidaseaktivitäten haben (Ryan und Kleinberg (1995), Archs. oral Biol. 40: 743–752). Demzufolge ist es notwendig, damit Peroxid im Mund wirksam ist, diese Katalaseaktivität zu hemmen. Ansonsten wären Peroxidspiegel von deutlich über 1% notwendig, um den Mundgeruch zu verringern und diese Konzentration kann für die weichen Mundgewebe schädlich sein. Ein derzeit als Katalaseaktivität

hemmend dokumentiertes Mittel ist das Chloridion.

[0058] Dieser Assay untersuchte die Wirkungen des Spülens mit einer Kombination von ZnCl_2 , H_2O_2 und NaCl auf das E_n und die geruchsproduzierende Aktivität der Mundbakterien. Die Mundspülung bestand aus ZnCl_2 bei 6 mM (0,08%), NaCl bei 500 mM (2,9%) und H_2O_2 bei 1%.

[0059] Die Mundspülung wurde auf ihre Wirkungen auf die E_n senkende und Mundgeruch bildende Aktivität der Mundbakterien getestet. Die Bildung von Mundgeruch wurde organoleptisch abgeschätzt, indem die VSC unter Verwendung eines Halimeters (tragbares Interscan Analysegerät Modell RH-17A) gemessen wurde und die Bildung von Indol/Skatol unter Verwendung des Verfahrens von Kovac gemessen wurde. Gadebusch H. H. und Gabriel S. (1956). "Modified Stable Kovac's Reagent for the Detection of Indole", Amer. J Clin. Path. 26, 1373–1375. Die organoleptischen Messungen wurden durchgeführt, indem man eine geübte Person den produzierten Geruch riechen und den Geruch auf einer Skala von 0–4 einstuft ließ, wobei Null keinen üblen Geruch und 4 starken üblen Geruch anzeigte. Beim Kovac-Verfahren wurde das Kovac-Reagens (in Amylalkohol aufgelöstes und mit HCl angesäuertes P-Dimethylaminobenzaldehyd) zu jeder Assayprobe gegeben und die bläuliche/rote Farbe wurde bei 567 nm in einem Spektrophotometer gemessen.

[0060] Die Experimente wurden mit Versuchspersonen durchgeführt, die gefastet hatten und über die letzten 12 h hinweg keine Mundhygiene durchgeführt hatten. Das Testen wurde zwischen ungefähr 9 Uhr morgens und 10 Uhr morgens begonnen. Für die Basiswert-Probe klärte die Versuchsperson Speichel aus dem Mund durch sanftes Ausspucken und ruhte über einen Zeitraum von 2 Minuten hinweg, um frischem Speichel zu ermöglichen, sich anzusammeln. Dieser Speichel wurde dann in ein Reagenzglaschen gespuckt, das in gebrochenem Eis gekühlt wurde. Falls der gewonnene Speichel weniger als 750 ml ausmachte, wurde ein weiterer Zeitraum von 2 Minuten für das Gewinnen verwendet. Nach der Gewinnung des Basiswertes spülte die Versuchsperson ihren Mund 20 Sekunden lang mit 5 ml der Testlösung und eine Speichelprobe wurde wie vorstehend gewonnen. Die Gewinnung wurde wiederum über einen Zeitraum von 2 Minuten durchgeführt. Speichelproben wurden auch zu unterschiedlichen Zeiten bis zu vier Stunden nach der Spülung gewonnen. 750 ml jeder Speichelprobe wurden sofort in einem 37°C warmen Wasserbad inkubiert und das E_n , der Geruchsindex und flüchtige Schwefelverbindungen (VSC) in jeder Probe wurden bei 0, 15 und 30 Minuten und bei 1, 2, 3, 4, 8 und 24 h bestimmt; von diesen Werten wurde der Durchschnitt gebildet, um eine Mittelwertanalyse jedes Parameters in jeder Probe zu ergeben. Die Versuchspersonen wurden an 3 unterschiedlichen Tagen getestet. Tag eins war ohne die Verwendung einer Spülung, Tag zwei mit einer Wasserspülung und Tag drei mit einer Zink-Peroxid-Chloridionen-Spülung.

[0061] [Abb. 4](#) zeigt die Ergebnisse nach der Zink-Wasserstoffperoxid-Chloridionen-Spülung. Wie durch diese Abbildung gezeigt wird, begünstigte die erfindungsgemäße Zink-Wasserstoffperoxid-Chloridionen-Zusammensetzung einen positiveren Eh-Spiegel und ihre Wirkung auf den Geruch war dramatisch. Die organoleptisch und durch Indol/Skatol-Bildung bestimmte Geruchsproduktion war fast vollständig verzögert und die Produktion von VSC war signifikant verringert. Keine Änderungen des Basiswertes (BL) wurden gesehen, wenn Wasser die Spüllösung war oder keine Spülung durchgeführt wurde. Die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung beeinflusste das E_n positiv und unterdrückte Geruchsparameter sogar 4 Stunden nach der Spülung. Nur die Indol/Skatol-Bildung fing nach 4 Stunden an, zurückzukehren. Diese Ergebnisse demonstrieren die Fähigkeit der hierin beschriebenen oralen Zusammensetzungen, Mundgeruch zu verringern, indem sie die Fähigkeit der Mundbakterien verhindern, das Eh der Mundhöhle zu verringern.

Beispiel IV

[0062] Die Fähigkeit einer Zinkchlorid-Spüllösung, die Bildung flüchtiger Schwefelverbindungen (VSC) in vivo nach aufeinanderfolgenden Belastungen mit einer Cysteinspülung zu verringern oder zu verhindern, wurde in diesem Beispiel untersucht. Die Spüllösung bestand aus Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%). Die Experimente wurden an Versuchspersonen durchgeführt, die mindestens 12 Stunden lang gefastet hatten und keine Mundhygiene durchgeführt hatten. Die Versuchsperson spülte ihren Mund 30 Sekunden lang mit 5 ml einer 6 mM Cysteinlösung, um eine deutliche VSC-Produktion durch die Mundbakterien zu stimulieren. Dieser Test ist analog zur Verwendung von Glucose als Belastungssubstrat, um die glycolytische Aktivität von Zahnplaquebakterien zu bestimmen (Stephan, R. M. 1944. J. dent. Res. 23, 257) oder zur Einnahme einer festgelegten Menge Glucose als Belastung beim Analysieren auf Diabetesaktivität. Vor und nach der Spülung wurde ein Halimeter-Gerät verwendet, um die produzierten flüchtigen Schwefelverbindungen (VSC) zu messen. Gleichzeitig wurde eine Platinelektrode auf die hintere Zungenrückenoberfläche gesetzt, gerade vor den Wallpapillen, um das E_n zu messen. Nach 20 Minuten spülte die Versuchsperson ihren Mund 30 Sekunden lang mit 5 ml Zinkchloridlösung. Wieder wurden die VSC der Luft aus dem Mund der Versuchsperson und das E_n gemessen. Die Ver-

suchsperson spülte dann nacheinander mit der 6 mM Cysteinlösung bei 40, 60, 140, 320 und 380 Minuten und die VSC und das E_h der Mundhöhle der Versuchsperson wurden jedes Mal unter Verwendung des Halimeters und der Platinelektrode erneut gemessen (siehe [Abb. 5](#)). Wie in [Abb. 5](#) gezeigt wird, verringerte die Zinkchloridspülung die Fähigkeit der Mundbakterien, die VSC-Reaktion auf ein Spülen mit Cystein zu produzieren, und verzögerte für etwa 5 Stunden danach die Produktion der VSC-Reaktion auf anschließende Cysteinspülungen. Die gleiche Abbildung zeigt auch die E_h -Reaktion, die zusammenfallend mit der VSC-Reaktion nach einer Cysteinbelastung auftritt. Das E_h wurde während des Spülens mit der Zinkchloridlösung in geringem Ausmaß erhöht. Die Beseitigung von Cystein durch Speichel und die schnelle Verwertung des Cysteins durch die Mundbakterien erleichtert die Entfernung von Cystein und das Zurückkehren der VSC auf ihre jeweiligen Basiswerte während jeder Cysteinbelastungsepisode. Wie durch diesen in-vivo-Assay demonstriert wird, ist Zinkchlorid eine Verbindung, die in der Lage ist, die Fähigkeit von Mundbakterien, flüchtige Schwefelverbindungen zu erzeugen, zu verringern. Dies trägt zu verringerter Fäulnisaktivität im Mund und wiederum verringerter Mundgeruchsproduktion und Zahnfleischentzündung-Zahnwurzelhautentzündung bei.

Beispiel V

[0063] Die Fähigkeit einer Zink-Wasserstoffperoxid-Salz-Zusammensetzung, die Bildung von VSC in vivo nach aufeinanderfolgenden Belastungen mit einer Cysteinspülung zu verringern oder zu verhindern, wurde in diesem Beispiel auf die gleiche Weise wie in Beispiel IV untersucht. Die Mundspülung bestand aus Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%), Wasserstoffperoxid bei 1% und Natriumchlorid bei 500 mM (2,9%). Wie vorher wurden 5 ml der erfindungsgemäßen Zink/Peroxid/Chloridionen-Zusammensetzung 30 Sekunden lang als Spülung angewendet. VSC- und E_h -Messungen wurden auch wie vorher ausgeführt und die Ergebnisse werden in [Abb. 6](#) gezeigt. Die erfindungsgemäße Zink-Peroxid-Chloridionen-Spülung zeigte eine größere Hemmung der VSC-Produktion und für eine längere Zeit als in Beispiel IV, wo das Zinkchlorid ohne Peroxid und Chloridionen getestet wurde. Das E_h stieg stark und mehr mit der Zinkchlorid-Peroxid-Natriumchlorid-Zusammensetzung nach deren Anwendung, als es das Zinkchlorid allein in Beispiel IV tat, und die anschließenden E_h -Reaktionen waren anfänglich gehemmt und die Rückkehr zur Basisreaktion war verzögert. Dieses Beispiel zeigt, dass die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung in der Lage ist, die VSC-Produktion aus Cystein und dessen Fähigkeit, das E_h zu senken, signifikant zu hemmen und die Fähigkeit hat, das E_h zu erhöhen, wenn sie in vivo eingeführt wird.

Beispiel VI

[0064] Die Fähigkeit einer Zinkchlorid-Natriumchlorit-Zusammensetzung, die Bildung von VSC in vivo nach aufeinanderfolgenden Belastungen mit einer Cysteinspülung zu verringern oder zu verhindern, wurde in diesem Beispiel auf die gleiche Weise wie in den Beispielen IV und V untersucht. Die Mundspülung bestand aus Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%) und Natriumchlorit bei 0,5%. Wie vorher wurden 5 ml der erfindungsgemäßen Zink/Peroxid/Chloridionen-Zusammensetzung 30 Sekunden lang als Spülung angewendet. VSC- und E_h -Messungen wurden auch wie vorher ausgeführt und die Ergebnisse werden in [Abb. 7](#) gezeigt. Die erfindungsgemäße Zinkchlorid-Natriumchlorit-Spülung zeigte wie in Beispiel V eine größere Hemmung der VSC-Produktion und für eine längere Zeit als in Beispiel IV, wo das Zinkchlorid ohne Natriumchlorit getestet wurde. Das E_h stieg stark und mehr mit der Zinkchlorid-Natriumchlorit-Zusammensetzung nach deren Anwendung, als es das Zinkchlorid allein in Beispiel IV tat; die anschließenden E_h -Reaktionen waren anfänglich gehemmt und die Rückkehr zur Basisreaktion war verzögert. Dieses Beispiel zeigt, dass die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung fähig ist, die VSC-Produktion aus Cystein und dessen Fähigkeit, das E_h zu senken, signifikant zu hemmen und die Fähigkeit hat, das E_h nach dem Einführen in die Mundhöhle zu erhöhen.

Beispiel VII

[0065] Die Fähigkeiten von Spüllösungen mit 0,1% Natriumchlorit, eine mit und eine ohne Zinkchlorid bei 6 mM (0,08%), wurden in diesem Beispiel auf ihre Fähigkeiten hin verglichen, die Bildung von VSC in vivo nach aufeinanderfolgenden Belastungen mit einer Cysteinspülung wie vorher zu verringern oder zu verhindern. Die Mundspülung bestand aus einer 30 Sekunden langen Anwendung von entweder einer 0,1% Natriumchloritlösung oder einer 0,1% Natriumchloritlösung, zu der Zinkchlorid bei 0,08% gegeben worden war. VSC- und E_h -Messungen wurden wie vorher ausgeführt und die Ergebnisse werden in den [Abb. 8](#) und [Abb. 9](#) gezeigt. Das Natriumchlorit zeigte keine Hemmung der VSC-Produktion ([Abb. 8](#)), während die Zinkchlorid-Natriumchlorit-Kombination hemmend war und dies mehr als für Zinkchlorid allein in Beispiel IV beobachtet wurde ([Abb. 5](#)). Dieses Beispiel zeigt, dass das Kombinieren von Zinkchlorid und Natriumchlorit eine größere Wirkung produzieren kann als von der einfachen Addition ihrer einzelnen Wirkungen erwartet wird.

Patentansprüche

1. Orale Zusammensetzung zur Verwendung als ein Medikament, umfassend eine Zinkverbindung, welche frei zur Verfügung stehende Zinkionen in einem ersten Compartment und mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, in einem zweiten Compartment bereitstellen kann, wobei die Zinkverbindung und die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, bis zum Gebrauch getrennt sind und wobei die Konzentration der frei zur Verfügung stehenden Zinkionen in der Zusammensetzung im Bereich von etwa 0,02 Gew.-% bis etwa 0,2 Gew.-% liegt.
2. Orale Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zinkverbindung und die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, jeweils in einer oralen Trägersubstanz verteilt sind.
3. Orale Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Konzentration der frei zur Verfügung stehenden Zinkionen im Bereich von etwa 0,04 Gew.-% bis etwa 0,12 Gew.-% liegt.
4. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Konzentration der mindestens einen Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, im Bereich von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 3,0 Gew.-% liegt.
5. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Zinkverbindung ausgewählt ist aus Zinkchlorid, Zinksulfat, Zinkacetat, Zinklactat, Zinksalicylat und Zinknitrat.
6. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zinkverbindung Zinkchlorid ist.
7. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, ausgewählt ist aus Wasserstoffperoxid, Oxyhalogen, Methylenblau und Natriumchlorit.
8. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, Wasserstoffperoxid ist.
9. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, Natriumchlorit ist.
10. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Zinkverbindung Zinkchlorid ist, die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, Wasserstoffperoxid ist, ferner umfassend eine Chloridion-Verbindung.
11. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Zinkverbindung Zinkchlorid ist, die mindestens eine Verbindung, die das Oxidationspotential erhöht, Natriumchlorit ist, ferner umfassend eine Chloridion-Verbindung.
12. Orale Zusammensetzung gemäß Anspruch 10 oder 11, wobei die Chloridion-Verbindung Natriumchlorid ist.
13. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei die Konzentration der Chloridion-Verbindung im Bereich von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 2,5 Gew.-% liegt.
14. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei das erste Compartment und/oder das zweite Compartment ferner ein Mittel zur Steuerung des pH-Werts umfasst.
15. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und 10, wobei der pH-Wert des ersten Compartiments, welches die Zinkverbindung umfasst, im Bereich von etwa 3,0 bis etwa 6,0 liegt und der pH-Wert des zweiten Compartiments, welches Wasserstoffperoxid umfasst im Bereich von etwa 3,0 bis etwa 6,0 liegt.
16. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, 9 und 11, wobei der pH-Wert des ersten Compartiments, welches die Zinkverbindung umfasst, im Bereich von etwa 3,0 bis etwa 6,0 liegt und der pH-Wert des zweiten Compartiments, welches Natriumchlorit umfasst im Bereich von etwa 7,0 bis etwa 8,5 liegt.

17. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 16, wobei die orale Trägersubstanz ein Zahnpflegeprodukt oder ein Nahrungsmittelprodukt oder ein Kaugummi ist.

18. Orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 16, wobei die Zinkverbindung und/oder die mindestens eine Oxidationsverbindung in einer oralen Trägersubstanz, welche ein Nahrungsmittelprodukt ist, verteilt ist.

19. Orale Zusammensetzung nach Anspruch 17 oder 18, wobei das Nahrungsmittelprodukt ein Bonbon oder ein Konfekt ist.

20. Orale Zusammensetzung gemäß Anspruch 17, wobei das Zahnpflegeprodukt ausgewählt ist aus einem Zahnreinigungsmittel, einer topischen Lösung, einer topischen Paste, flüssiger Mundspülung, pulverförmiger Mundspülung, Mundspülungsgel, Mundspülungstabletten und Zahnseide.

21. Kit zur Vorbeugung oder Behandlung von bakterieller Fäulnis im Mund, umfassend die orale Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, welche in einem Verpackungsmaterial enthalten ist.

22. Verwendung der oralen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung von Mundgeruch oder Zahnfleischentzündung und Zahnwurzelhautentzündung.

23. Verwendung der oralen Zusammensetzung gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei die Verbindung in dem ersten Compartment und die Verbindung in dem zweiten Compartment vor Gebrauch gemischt werden.

24. Verwendung der oralen Zusammensetzung gemäß Anspruch 22 oder 23, wobei die Vorbeugung oder Behandlung die Bildung von Schwefel enthaltenden Anionen in einer Mundhöhle hemmt und eine Senkung des Oxidationspotentials in einer Mundhöhle verhindert.

25. Verwendung der oralen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 22 bis 24, wobei die Vorbeugung oder Behandlung die bakterielle Fäulnis im Mund hemmt.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

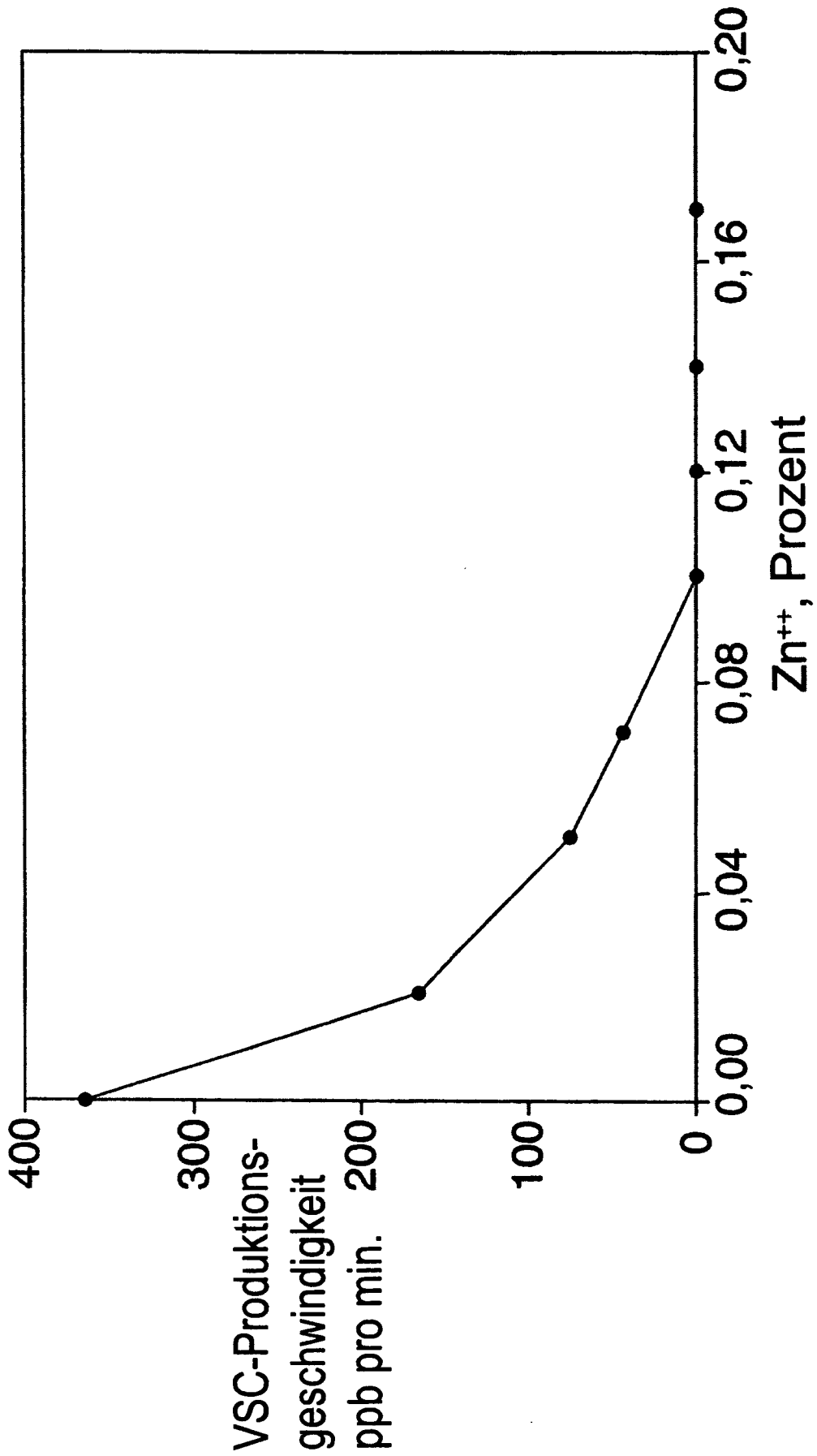


ABB. 1

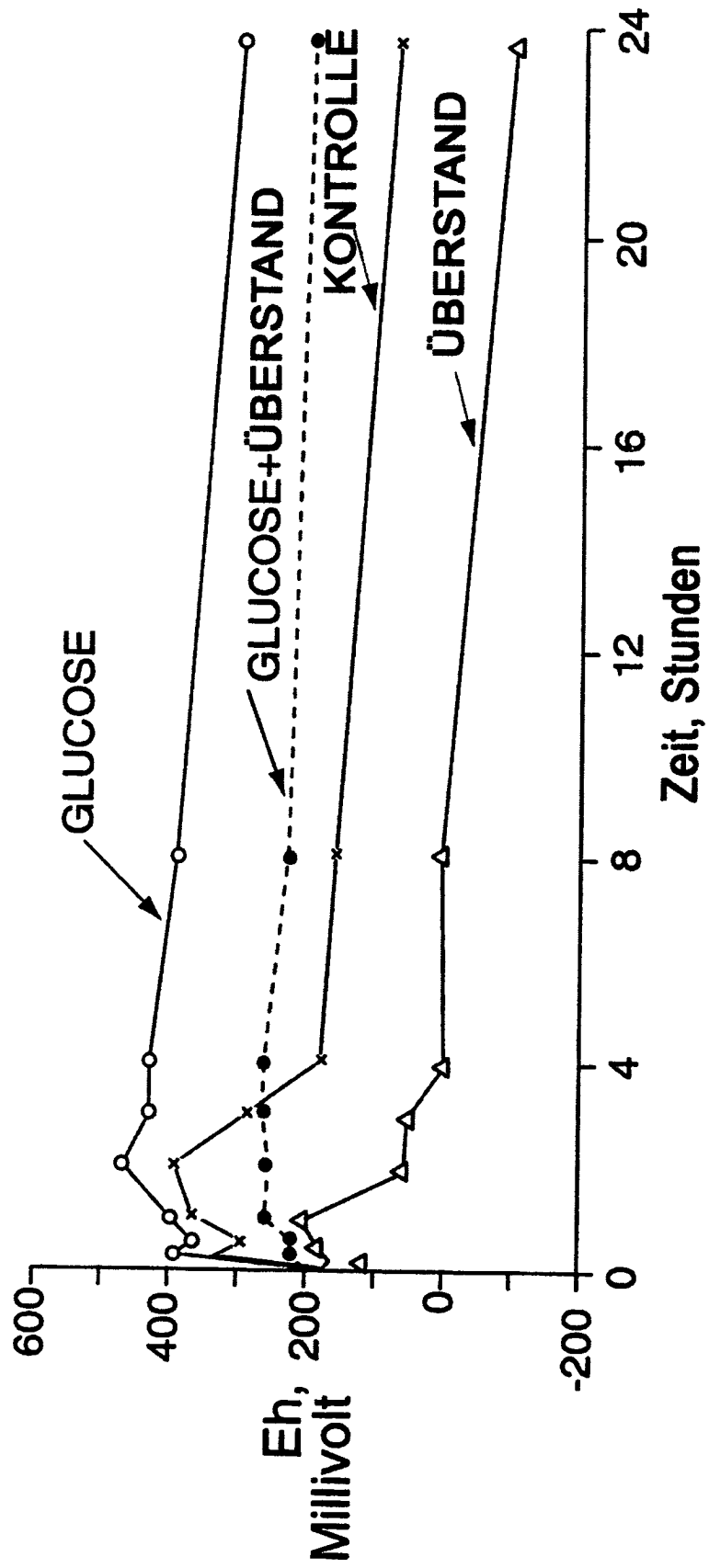
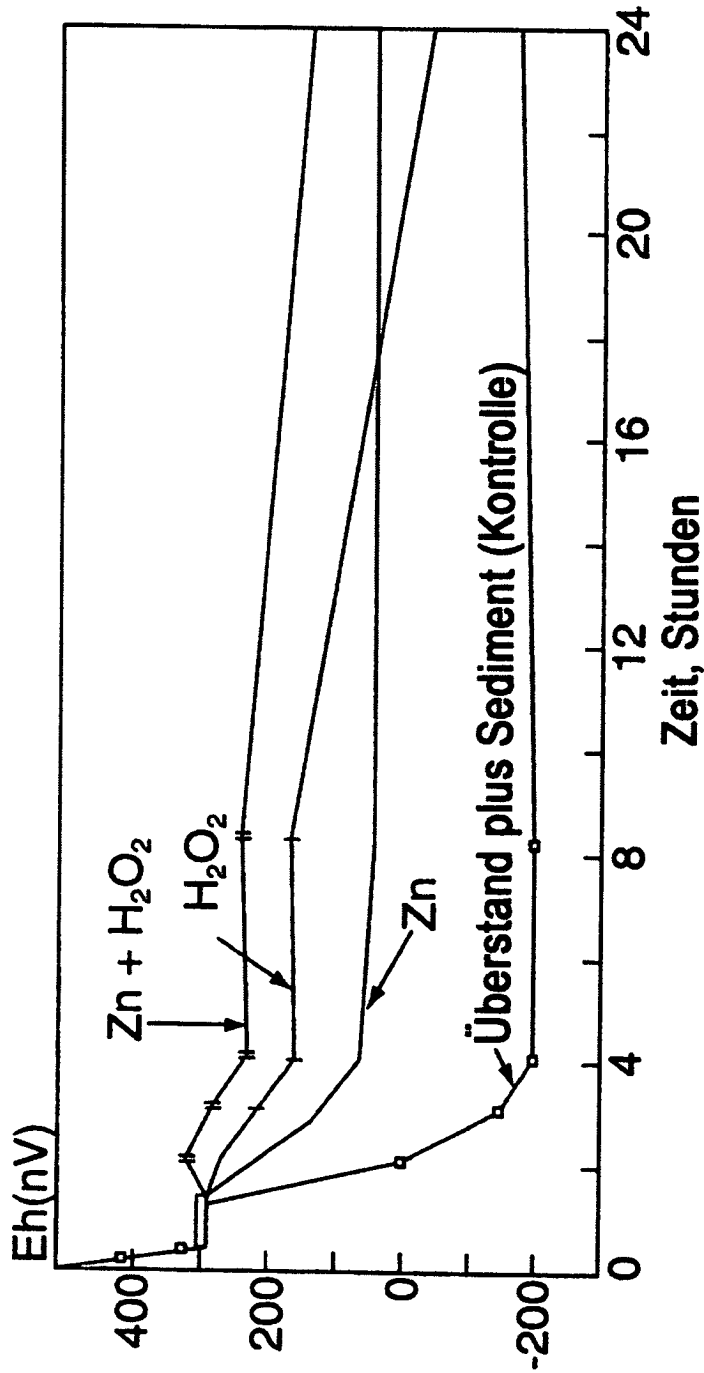
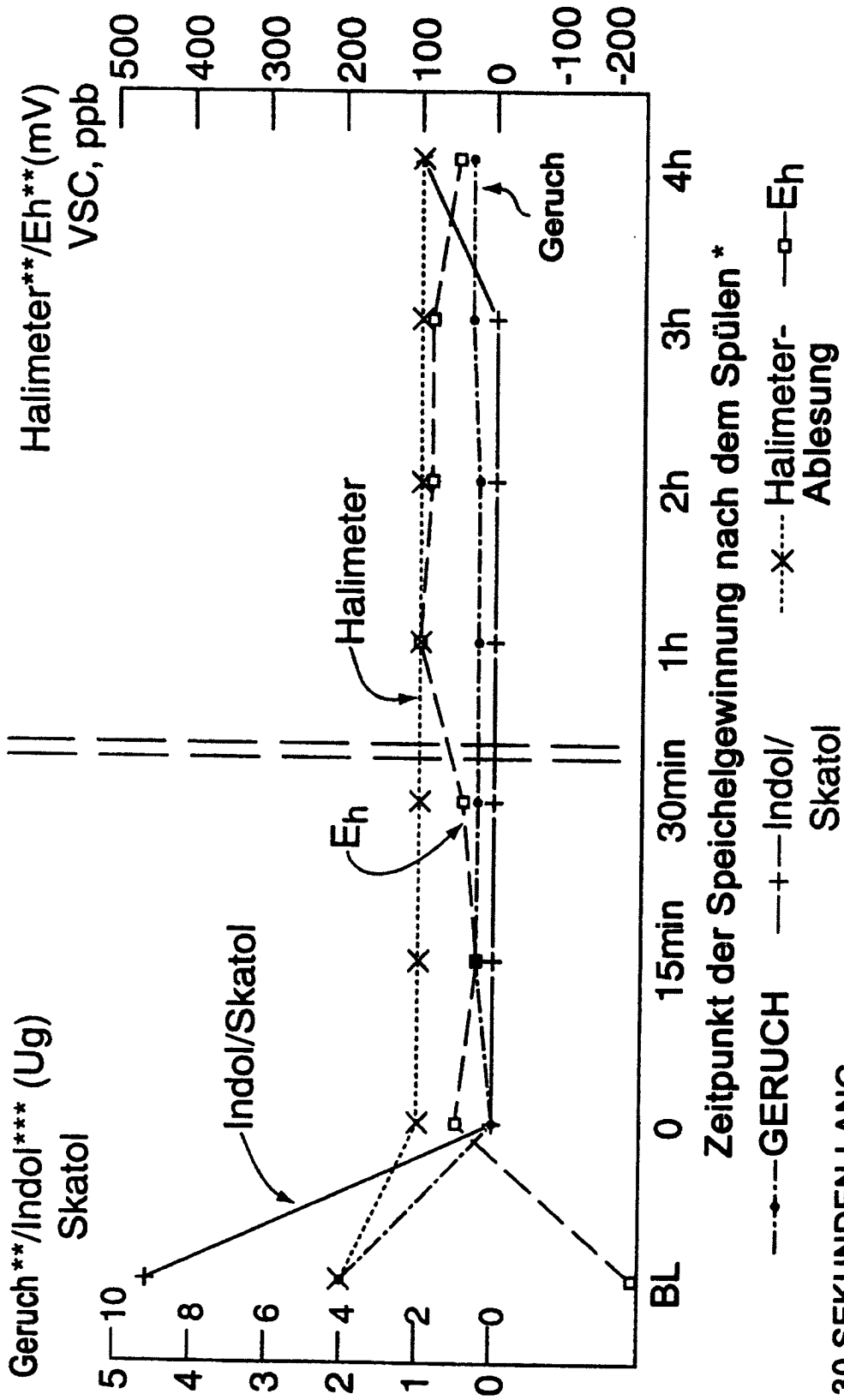


ABB. 2



— Zn* — H₂O₂** (0.6%) — Zn* + H₂O₂* (0.5%) — Überstand plus Sediment (Kontrolle)
 * als ZnCl₂ bei 6 mM (0,08%) vorliegend
 ** bei 0,5% vorliegend

ABB. 3



* 10 ml 30 SEKUNDEN LANG
 ** 24 H-MITTELWERT
 *** 24 H-PRODUKTION
 BL-Basiswert

ABB. 4

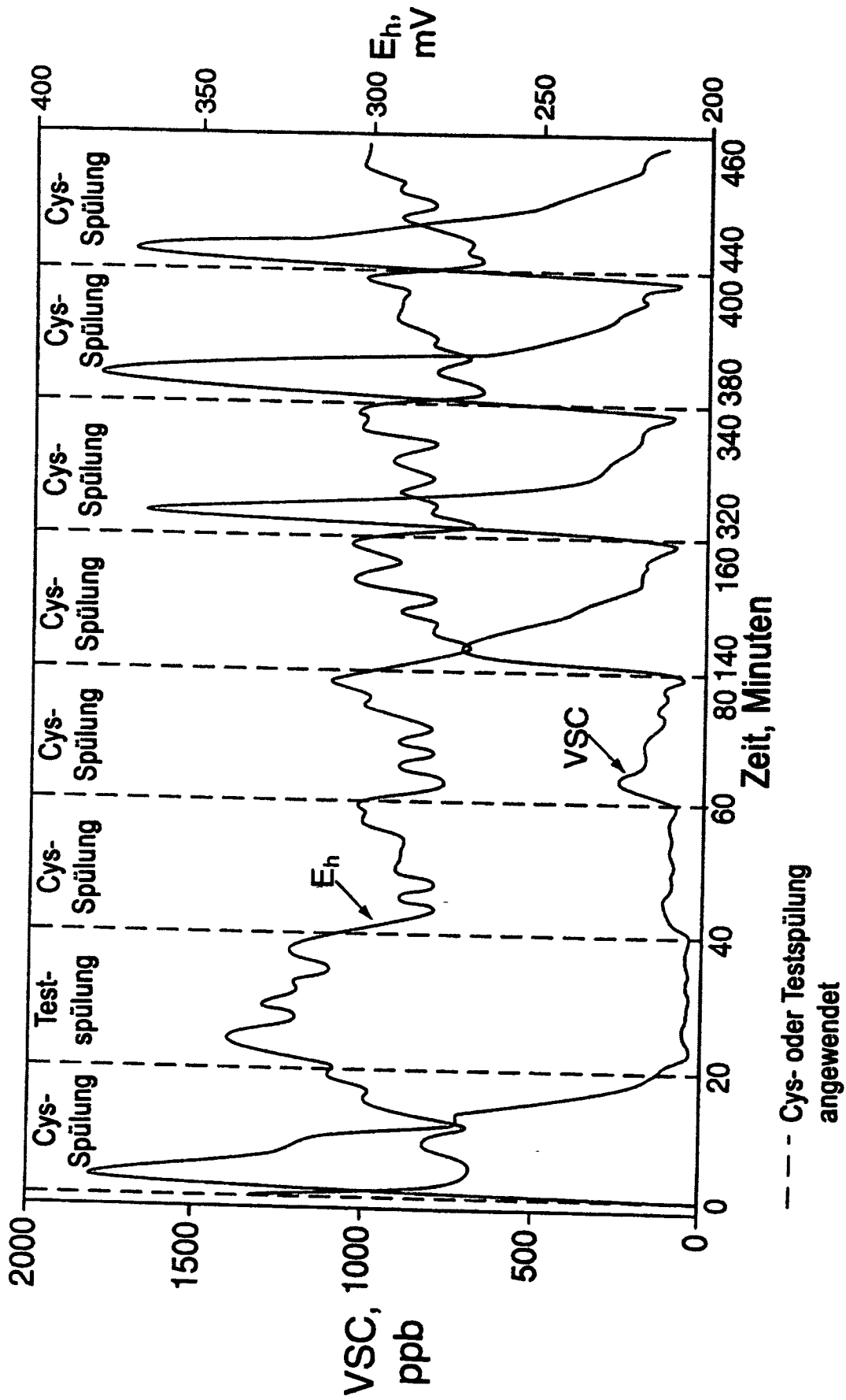


ABB. 5

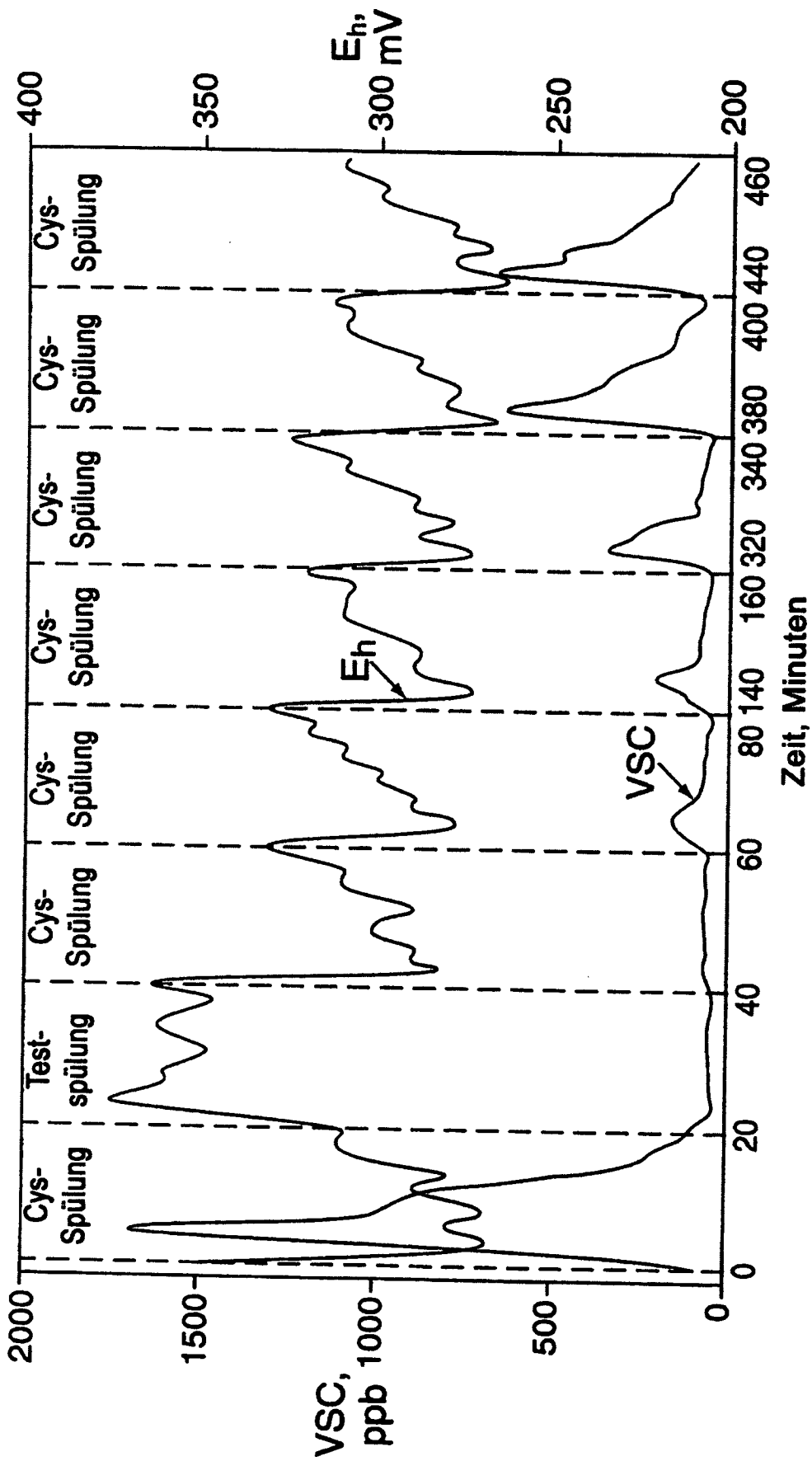
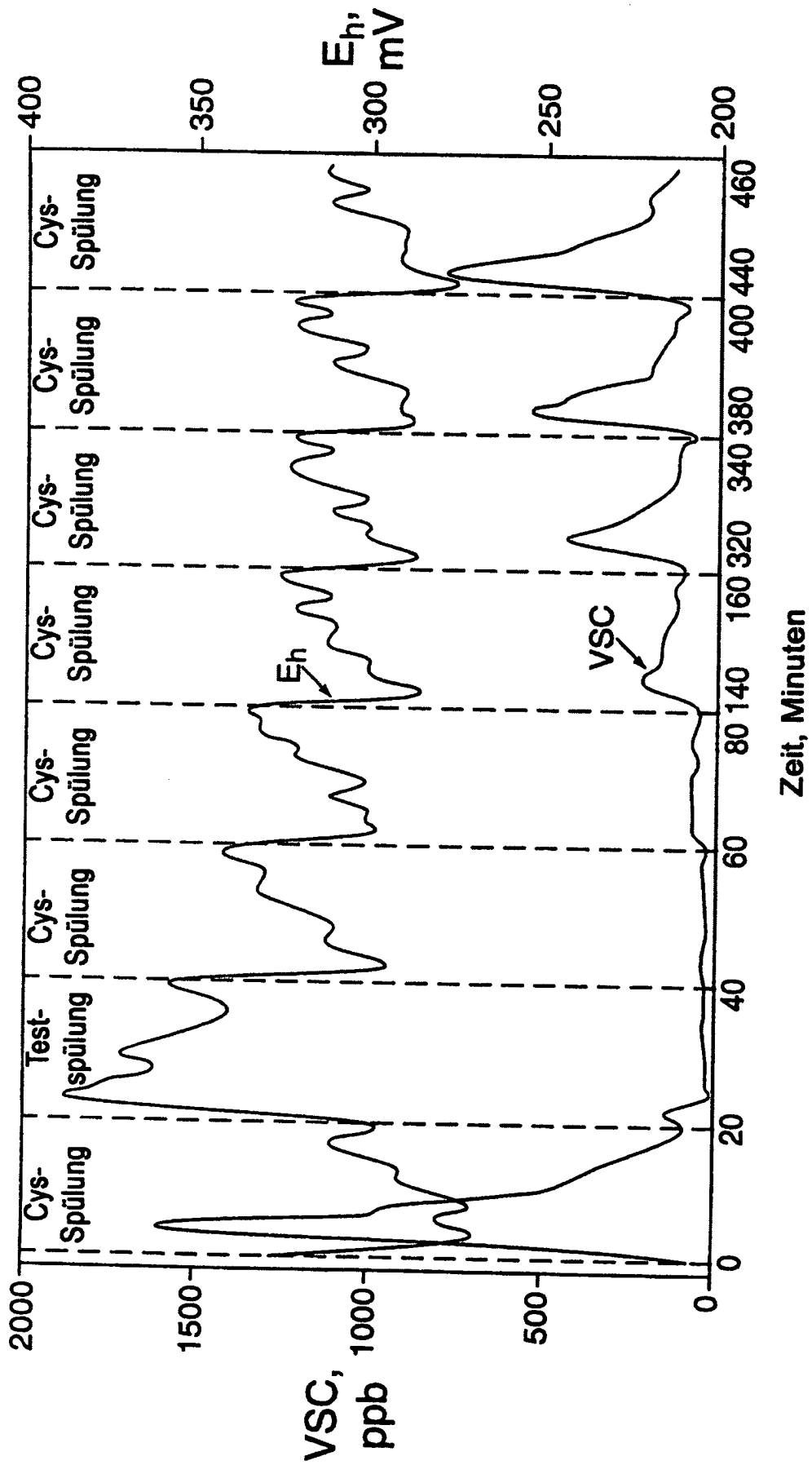


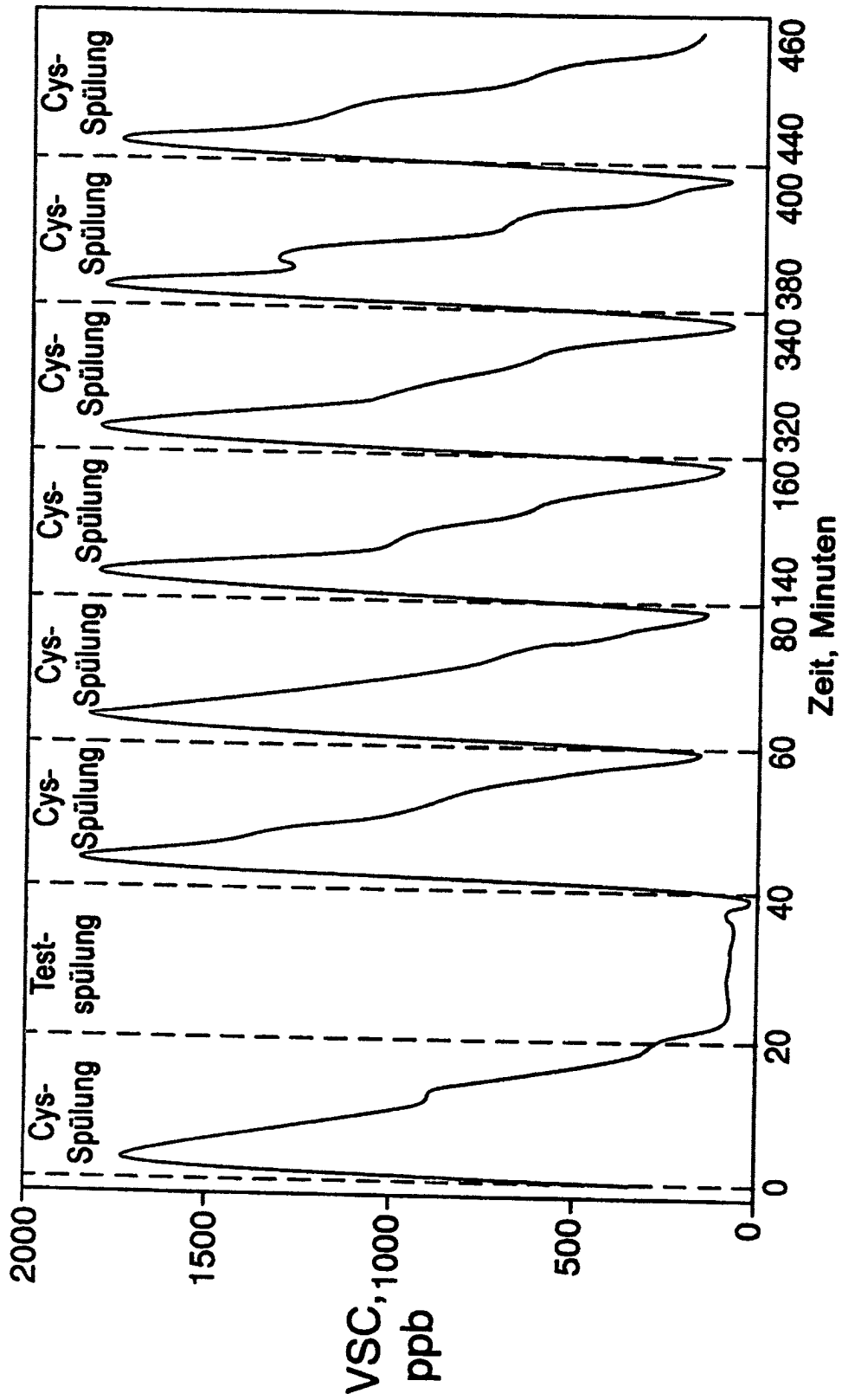
ABB. 6

--- Cys- oder Testspülung
angewendet



--- Cys- oder Testspülung
angewendet

ABB. 7



-- Cys- oder Testspülung
angewendet

ABB. 8

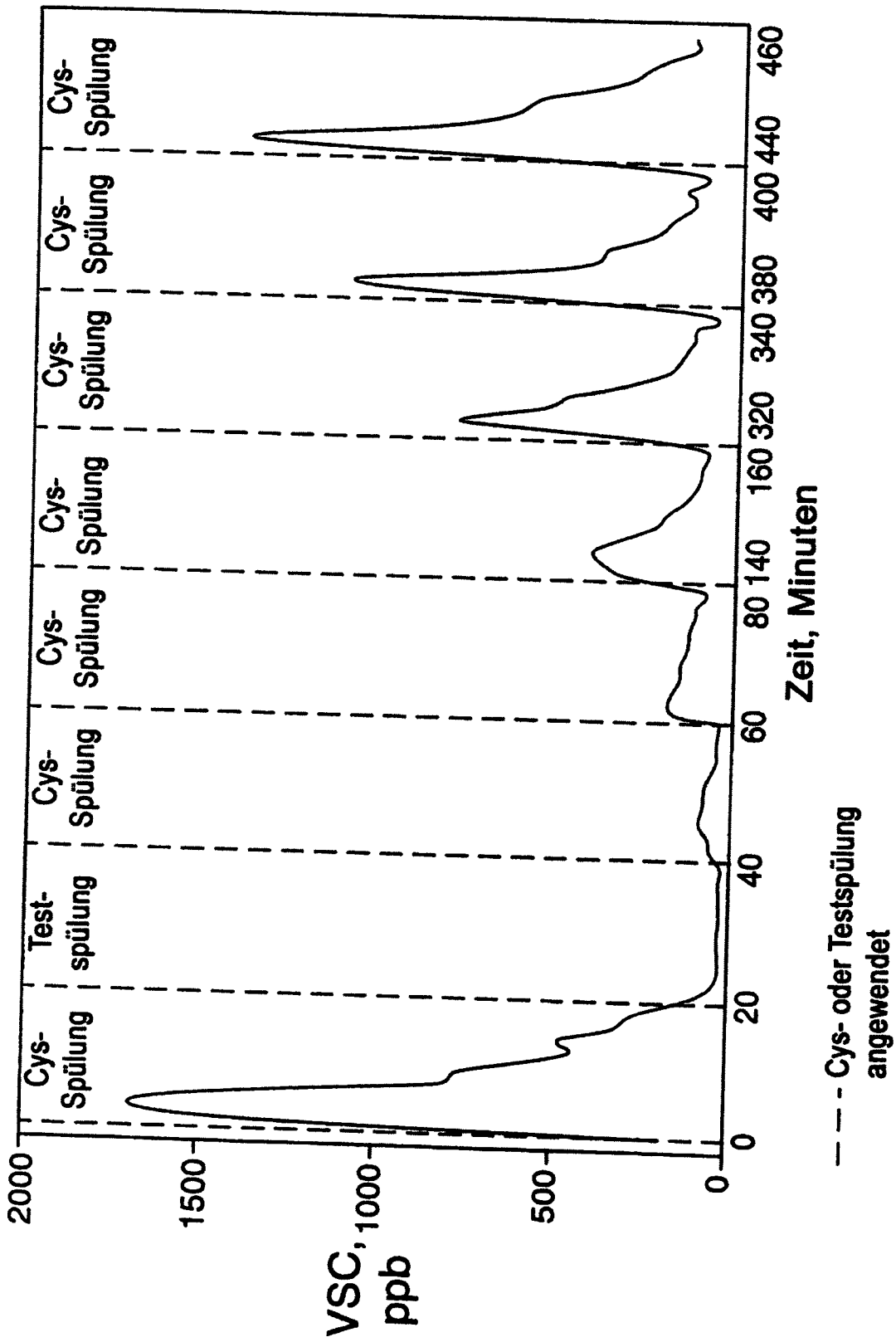


ABB. 9