



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 12 164 T2** 2004.02.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 040 144 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 12 164.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/20037**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 948 527.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/018140**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.03.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.02.2004**

(51) Int Cl.7: **C08F 222/04**

**C08F 222/06, C08F 216/12, C08F 210/10,
C08L 35/08, C08K 5/09**

(30) Unionspriorität:

942830	02.10.1997	US
97728	16.06.1998	US
97895	16.06.1998	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

ISP Investments Inc., Wilmington, Del., US

(72) Erfinder:

**PLOCHOCKA, Krystyna, Scotch Plains, US;
PROSISE, E., William, Ramsey, US; ZHANG,
Huixiang, Wayne, US**

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(54) Bezeichnung: **LÖSEMITTELFREIES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TERPOLYMEREN VON MALEIN-SÄUREANHYDRID, C1-C4-ALKYL VINYLETHER UND ISOBUTYLEN MIT HOHEM MOLEKULARGEWICHT UND ZAHNPROTHESEHAFTMITTEL UND ZAHNPASTEN DIE DIESE TERPOLYMERE ENTHALTEN**

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

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf ein lösungsmittelfreies Verfahren zur Herstellung hochmolekularer Terpolymere aus Maleinsäureanhydrid (MAN), C₁₋₄-Alkylvinylether (AVE) und Isobutylen (IB), sowie auf Zahnpasten- und Zahnprothesenhaftmittel-Zusammensetzungen, die solche lösungsmittelfreie, hochmolekulare Terpolymere enthält.

2. Detaillierte Beschreibung des Standes der Technik

[0002] US-A-5.037.924 beschrieb die Herstellung von Terpolymeren aus Maleinsäureanhydrid, einem C₁₋₄-Alkylvinylether und Isobutylen zur Verwendung als Zahnprothesenhaftmittel in Form ihrer Mischsalze. Diese Terpolymere wurden durch Fällungspolymerisation in Gegenwart eines Lösungsmittels, z. B. eines Co-Lösungsmittelsystems aus Ethylacetat und Cyclohexan, hergestellt. Die resultierenden Terpolymere wiesen nur ein niedriges Molekulargewicht von ca. 30.000 bis 400.000 auf. Ihr Verhalten als Zahnprothesenhaftmittel war, im Verhältnis zu anderen in der Technik bekannten Terpolymeren, zwar relativ gut, jedoch enthielten die Terpolymere und ihre Salze unerwünschte Spuren Mengen von Ethylacetat und Cyclohexan.

[0003] US-A-5.334.375 beschrieb Zahnpastenzusammensetzungen, die vernetzte Copolymere aus MAN, einem AVE und IB zur Plaquebekämpfung enthielten.

[0004] Demgemäß ist es ein Ziel dieser Erfindung, ein lösungsmittelfreies Verfahren zur Herstellung hochmolekularer Terpolymere aus MAN, einem AVE und IB zu erstellen.

[0005] Ein spezifisches Ziel hierin ist es, lösungsmittelfreie Terpolymere mit Molekulargewichten von mindestens 1.500.000 herzustellen, die in Form ihrer Mischsalze ausgezeichnete Leistungsfähigkeit als Zahnprothesenhaftmittel und in Zahnpastenzusammensetzungen aufweisen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Hierin beschrieben wird ein lösungsmittelfreies Verfahren zur Herstellung feiner Pulver aus hochmolekularen, alternierenden Terpolymeren aus Maleinsäureanhydrid (MAN), einem C₁₋₄ Alkylvinylether (AVE) und Isobutylen (IB) mit der Molekülstruktur (A-B), worin A = MAN und B = AVE oder IB, die vorzugsweise etwa 5 bis 45 Mol-% Isobutylen enthalten.

[0007] Das NMR-Spektrum dieser Terpolymere zeigt eine alternierende Molekülstruktur (A-B)_n, worin n solcherart ist, dass das Terpolymer ein gewichtsmittleres Molekulargewicht (GPC, Wasser, pH 9) von über etwa 1.500.000 und eine spezifische Viskosität ≥ 6 (1 in DMF, 25°C) aufweist.

[0008] Das lösungsmittelfreie Verfahren der Erfindung wird so durchgeführt, dass der Alkylvinylether und das Isobutylen in einen Reaktor gefüllt werden, wobei das Molverhältnis zwischen Isobutylen und Alkylvinylether deutlich höher ist als das im Terpolymer gewünschte, ein radikalischer Initiator zugegeben wird, das Gemisch auf eine Reaktionstemperatur von etwa 50 bis 100°C erhitzt wird und geschmolzenes Maleinsäureanhydrid allmählich dem Reaktor zugeführt wird, wobei das Molverhältnis zwischen Maleinsäureanhydrid und der Gesamtcharge von Alkylvinylether und Isobutylen nicht über 1 : 3 liegt. Die dadurch gewonnenen Terpolymere sind geruchlos und frei von Spuren Mengen an Lösungsmitteln, was ein Charakteristikum von anderen bekannten Verfahren zur Herstellung solcher Terpolymere ist.

[0009] Diese Terpolymere weisen große Vorteile bei der Verwendung in Zahnprothesenhaftmittel- und Zahnpasten-Zusammensetzungen auf.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0010] Gemäß der Erfindung wird ein lösungsmittelfreies Verfahren zur Herstellung hochmolekularer Terpolymere aus Maleinsäureanhydrid, einem C₁₋₄-Alkylvinylether, vorzugsweise Methylvinylether, und Isobutylen bereitgestellt, die eine alternierende Molekülstruktur (A-B) aufweisen, worin A = MAN und B = AVE und/oder IB ist. Die Terpolymere weisen ein Molverhältnis zwischen Maleinsäureanhydrid, Alkylvinylether und Isobutylen von 0,50 : 0,45 – 0,25 : 0,05 – 0,45 auf. Das Terpolymer enthält vorzugsweise etwa 5 bis 45 Mol-% IB. Eine besonders bevorzugte Zusammensetzung weist etwa 10 bis 15 IB, wie oben definiert, auf. Das Molekulargewicht liegt bei zumindest 1.500.000 (GPC, Wasser, pH 9), die spezifische Viskosität (SV) bei ≥ 6 (1% in DMF, 25°C).

[0011] Die Terpolymere werden als lösungsmittelfreie, feine, weiße Pulver gewonnen.

[0012] Mischsalze der Terpolymere, z. B. Ca/Na- oder Ca/Zn-Mischsalze, weisen ausgezeichnete Leistungs-

fähigkeit auf, wenn sie als Zahnprothesenhaftmittel verwendet werden.

[0013] Die unvernetzten Terpolymere eignen sich besonders gut als Bestandteil von Zahnpastenzusammensetzungen zur Plaquebekämpfung.

[0014] Ein Merkmal des Verfahrens der Erfindung ist ein lösungsmittelfreies Polymerisationsverfahren, das mittels eines Überschusses an Alkylvinylether und Isobutylen als Reaktionsmedium ausgeführt wird. Demgemäß erfolgt die Polymerisationsreaktion, indem ein Reaktor mit einem AVE/IB-Gemisch mit vorbestimmter Zusammensetzung vorbefüllt wird, ein Radikalinitiator zugesetzt wird, das Gemisch auf eine Reaktionstemperatur von etwa 50 bis 100°C erhitzt wird, und geschmolzenes Maleinsäureanhydrid dem Reaktor allmählich zugeführt wird.

[0015] Das Molverhältnis von MAN zum gesamtem MVE + IB liegt nicht über 1 : 3, und vorzugsweise unter 1 : 5. Darüberhinaus wird in der Vorcharge ein deutlich höheres Molverhältnis von IB zu MVE gewählt, als im Terpolymer gewünscht wird, vorzugsweise etwa IB : MVE = 1 : 1 für ein Terpolymer, das IB : MVE = 1 : 2 enthält, und etwa IB : MVE = 1 : 2 für ein Terpolymer, das IB : MVE = 1 : 4 enthält.

[0016] Im Allgemeinen wird gegen Ende des Polymerisationsprozesses eine zusätzliche Menge an MVE hinzugefügt, um den Reaktant MAN vollständig aufzubauchen.

[0017] Nach dem Abstreifen des restlichen überschüssigen MVE und IB, wird als Polymerprodukt ein feines geruchloses Pulver gewonnen, das kein Lösungsmittel enthält, also lösungsmittelfrei ist.

[0018] Die Erfindung wird nun bezugnehmend auf folgende Beispiele beschrieben.

BEISPIEL 1

[0019] Eine 1-Liter-Parr-Apparatur aus Edelstahl, die mit einem Rühren, einem Heizmantel und Spritzenpumpen zum Einfüllen von Reagenzien ausgestattet ist, wurde mit Stickstoff gespült und mit 175 g (3,00 Mol) Methylvinylether (MVE), 175 g (3,12 Mol) Isobutylen (IB) und 0,10 g Lauroylperoxid befüllt. Das Molverhältnis von MVE zu IB betrug 0,96. Der beschickte Reaktor wurde auf 63°C erhitzt. Die Temperatur wurde gehalten, und geschmolzenes Maleinsäureanhydrid (MAN) in einer Menge von 39,2 g (0,400 Mol) über einen Zeitraum von 2 Stunden dem Reaktor zugeführt. Das Molverhältnis von MVE und IB zu MAN lag bei 15,3. Nach 3 Stunden bei 65°C wurde eine zusätzliche Menge von 50 g (0,86 Mol) an MVE zugegeben. Die Temperatur wurde daraufhin auf 70°C erhöht und für 1 Stunde gehalten. Danach wurde der Reaktor auf Raumtemperatur abgekühlt, der Druck aufgehoben und der Reaktor entladen. Als Reaktionsprodukt wurde ein feines weißes Pulver gewonnen, das 1 Stunde lang in einem Vakuumofen bei 65°C getrocknet wurde. Das Produkt war ein einheitliches, feines, weißes Pulver (62 g), das kein nicht umgesetztes MAN enthielt. Die spezifische Viskosität (SV), die in einer 1 %igen DMF-Lösung bei 25°C gemessen wurde, betrug 6,94. Ein ¹³C-NMR-Spektrum zeigte, dass das Molverhältnis der Monomere im Terpolymer zwischen MAN, MVE und IB bei 0,50 0,34 : 0,16 lag. Das gemessene gewichtsmittlere Molekulargewicht (GPC, Wasser, pH 9) der Pulvers betrug 2.170.000.

BEISPIELE 2-5

[0020] Das Verfahren in Beispiel 1 wurde wiederholt, um Terpolymere mit unterschiedlichen Verhältnissen von MAN : MVE : IB bereitzustellen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt.

TABELLE 1

Polymer	Beispiel Nr.			
	2	3	4	5
MVE, g (Mol)	100 (1,72)	200 (344)	167 (2,87)	200 (3,44)
IB, g (Mol)	150 (2,67)	50 (0,89)	83 (1,49)	25 (0,44)
MAN, g (Mol)	41 (0,418)	41 (0,418)	41 (0,418)	41 (0,418)
Verhältnis MVE:IB in der Reaktion (in Mol)	0,39:0,61	0,79:0,11	0,66:0,34	0,89:0,11
Verhältnis MAN:MVE:IB im Polymer (laut ¹³ C-NMR, in Molenbrüchen)	0,50:0,28:0,21	0,50:0,46:0,07	0,50:0,40:0,10	0,50:0,44:0,05
SV (1%, DMF)	7,71	11,11	6,96	14,46
MG (GPC, Wasser, pH 9)	2.100.000	2.101.000	2.180.000	2.150.000

BEISPIEL 6

ZAHNPROTHESENHAFTMITTELZUSAMMENSETZUNGEN

[0021] Die Terpolymere der Beispiele 1 bis 5 wurden unter 70%iger Neutralisierung der Carboxylgruppen in ihre Ca/Na- (7 : 2 Äquiv.) und Ca/Zn- Mischsalze (3 : 1 Äquiv.) übergeführt. Die Produkte wurden mit äquivalenten Vergleichsmischsalzen, hergestellt von Gantrez[®] AN 169 BF verglichen, d.h. also mit im Handel erhältlichen MAN-MVE- (1 : 1) Copolymeren, die allgemein als Ausgangsmaterial für Zahnprothesenhaftmittel verwendet werden.

[0022] Das Vergleichsmaterial Gantrez[®] AN 169 BF wurde so gewählt, dass es ein Molekulargewicht von 2.450.000 (GPC) aufwies, also höher als bei sämtlichen erfindungsgemäßen Terpolymeren der Beispiele 1 bis 5 war. Aus diesem Grund kann jeder Vorteil im Verhalten der erfindungsgemäßen Terpolymere ihrer Molekülstruktur zugeschrieben werden, und nicht ihrem jeweiligen Molekulargewicht. Die Terpolymer-Salze der Erfindung, die 5 bis 45%, vorzugsweise 10 bis 25%, IB enthielten, zeigten ein deutlich längeres und besseres Haftvermögen als die Bezugsmaterialien gemäß den Ergebnissen eines Zahnprothesenhaftmittel-Standard-Testverfahrens, das in der US-A-5.037.924 detailliert beschrieben wird.

[0023] Im Gegensatz dazu wies ein MAN-MVE-IB-Copolymer mit einem Monomerverhältnis von 0,50 : 0,37 : 0,13 und einem Molekulargewicht von 223.000, das gemäß US-A-5.037.924 hergestellt wurde, eine deutlich schlechtere Eignung als Zahnprothesenhaftmittel auf, als das Bezugsmaterial Gantrez[®] AN 169 BF. Ähnlich verhielt es sich bei hochmolekularen MAN-MVE-1B-Terpolymeren, die weniger als etwa 5% oder mehr als etwa 45% IB enthielten. Auch diese zeigten keine deutliche Verbesserung der Eigenschaften als Zahnprothesenhaftmittel verglichen mit der Bezugsprobe Gantrez[®] AN 169 BF.

BEISPIEL 7

TESTVERFAHREN FÜR ZAHNPASTENZUSAMMENSETZUNGEN

[0024] Mittels eines In-vitro-Tests wurde die Eignung eines gegebenen Polymers als Zahnpasta beurteilt. Der Test maß die Triclosan*-Retention (2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether) und -aufnahme, nachdem das Polymer auf eine Hydroxyapatit-Oberfläche (HAP), eine künstliche Zahnoberfläche, aufgetragen wurde. Dieses Testverfahren entspricht tatsächlichem Zähneputzen mit Zahnpasta und nachherigem Spülen mit Wasser.

[0025] (* Triclosan ist ein allgemein zur Verringerung von Plaquebildung verwendetes Bakterioostatikum.) HAP ist eine mineralische Phase der Zähne, mit dem eine einheitliche Oberflächengröße bereitgestellt werden kann und das quantitative und reproduzierbare Ergebnisse ermöglicht. Das HAP-Material wurde in Form einer Scheibe, wie in der Literatur beschrieben, hergestellt, indem es in eine Form mit einem Durchmesser von 13 mm gefüllt und gepresst wurde. Das resultierende Pellet wurde getrocknet und schlussendlich bei 800 °C 4 Stunden lang gesintert.

[0026] Die Triclosan-Aufnahme wurde durch Inkubieren der NAP-Scheibe in künstlichem Speichel über Nacht bei 37°C und Eintauchen derselben in eine Zahnpasta-Probenlösung, die ein gegebenes Polymer sowie Triclosan enthielt, unter kontinuierlichem Schütteln für 30 Minuten bei 37°C gemessen. Die Scheibe wurde dann mit destilliertem Wasser abgespült und im Luftstrom getrocknet. Die so behandelte Scheibe wurde in Acetonitril-Lösungsmittel eingelegt, um Triclosan aus der Scheibe zu extrahieren. Die im Lösungsmittel vorhandene Triclosanmenge wurde danach mittels HPLC bestimmt.

[0027] Die Retention an Triclosan auf der mit Speichel bedeckten NAP-Scheibe wurde dadurch gemessen, dass die Scheibe mit einer Zahnpastalösung behandelt, mit Wasser abgespült und wiederum in künstlichem Speichel unter kontinuierlichem Schütteln für 60 Minuten inkubiert wurde. Danach wurde die Scheibe aus dem Speichel entnommen, mit Wasser abgespült und in Acetonitril eingelegt. Die auf der Scheibe zurückbleibende Triclosanmenge wurde mittels HPLC bestimmt. Die Vergleichsprobe enthielt keinerlei Polymer.

[0028]

TABELLE 2
Testzusammensetzungen von Flüssigphasen-Zahnpastalösungen

Bestandteile	Gew.-%
Terpolymer der Erfindung	0–2,0
Triclosan	0,30
Natriumlaurylsulfat	2,46
Sorbit	20,00
Propylenglykol	13,00
Natriumfluorid	0,24
Wasser	61–63

[0029] Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 angeführt:

TABELLE 3

<u>Terpolymer aus</u> <u>Beispiel Nr.</u>	<u>% Polymer</u>	<u>Triclosan-Aufnahme/-Retention</u> <u>µg/Scheibe</u>	
		<u>Aufnahme</u>	<u>Retention</u>
1 (Vergleichsprobe)	-	75	45
2	2	160	100
3	0,6	115	70

[0030] Die angeführten Ergebnisse zeigen die Wirksamkeit des neuen Polymers in Zahnpastenzusammensetzungen im Vergleich zu anderen, bislang nach dem Stand der Technik verwendeten Polymeren.

Patentansprüche

1. Lösungsmittelfreies Verfahren zur Herstellung lösungsmittelfreier, feiner Pulver aus hochmolekularen alternierenden Terpolymeren aus Maleinsäureanhydrid, einem C₁₋₄-Alkylvinylether und Isobutylen mit der Molekülstruktur (A–B), worin A Maleinsäureanhydrid ist und B Alkylvinylether oder Isobutylen ist, die etwa 5 bis 45 Mol-% Isobutylen enthalten, die ein gewichtsmittleres Molekulargewicht (GPC, Wasser, pH 9) von über etwa 1.500.000 und eine spezifische Viskosität ≥ 6 (1% in DMF) aufweisen, umfassend das Einfüllen des Alkylvinylethers und Isobutylens in einen Reaktor, wobei das Molverhältnis zwischen Isobutylen und Alkylvinylether deutlich höher ist als das im Terpolymer gewünschte, die Zugabe eines Radikalinitiators, das Erhitzen des Gemischs auf eine Reaktionstemperatur von etwa 50 bis 100°C, die allmähliche Zufuhr von geschmolzenem Maleinsäureanhydrid in den so befüllten Reaktor, wobei das Molverhältnis zwischen dem zugeführten Maleinsäureanhydrid und der Gesamtladung an Alkylvinylether und Isobutylen nicht über 1 : 3 liegt, die optionale Zugabe einer zusätzlichen Menge an Alkylvinylether, um die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen, und das spätere Abstreifen von überschüssigem Isobutylen und Alkylvinylether, nachdem die Polymerisation vollständig abgelaufen ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin der C₁₋₄-Alkylvinylether Methylvinylether ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, worin das Molverhältnis zwischen Maleinsäureanhydrid, Alkylvinylether und Isobutylen im Terpolymer jeweils 0,50 : 0,45 – 0,25 : 0,05 – 0,45 beträgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, worin das Molverhältnis zwischen Isobutylen und Alkylvinylether in der Ladung bei einem Terpolymer mit etwa einem 1 : 2-Verhältnis der Monomere etwa 1 : 1 beträgt.
5. Lösungsmittelfreie, feine weiße Pulver aus einem alternierenden Terpolymer aus Maleinsäureanhydrid, einem C₁₋₄-Alkylvinylether und Isobutylen mit der Molekülstruktur (A-B)_n, worin A Maleinsäureanhydrid ist und B Alkylvinylether oder Isobutylen ist, das ein Molverhältnis zwischen Maleinsäureanhydrid, Alkylvinylether und Isobutylen von 0,50 : 0,45 – 0,25 : 0,05 – 0,45 aufweist, etwa 5 bis 25 Mol-% Isobutylen enthält und ein mittels GPC in Wasser (pH 9) gemessenes gewichtsmittleres Molekulargewicht von zumindest etwa 1.500.000 sowie eine in 1%igen DMF-Lösungen gemessene spezifische Viskosität ≥ 6 aufweist.
6. Zahnprothesenkleberzusammensetzung, die das lösungsmittelfreie, hochmolekulare Terpolymer nach Anspruch 5 in Form eines Mischsalzes davon, bei dem die beiden Kationen aus Na⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Al⁺⁺⁺ und Mg⁺⁺ ausgewählt sind, vorzugsweise als Ca⁺⁺/Na⁺-oder Ca⁺⁺/Zn⁺⁺-Mischsalz enthält.
7. Zahnpastenzusammensetzung, die eine die antibakterielle Wirkung verstärkende Menge eines lösungsmittelfreien, hochmolekularen, unvernetzten Terpolymers nach Anspruch 5 umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen