



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 36 915 T2 2007.10.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 021 158 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 36 915.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB98/01503**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 942 969.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/017735**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **15.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 8/44 (2006.01)**

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

114997 07.10.1997 DK

(73) Patentinhaber:

Pedersen, Ejvind Jersie, Stege, DK

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwalts-GmbH, 20354 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

Pedersen, Ejvind Jersie, 4780 Stege, DK

(54) Bezeichnung: **MUNDPFLEGEMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON ÜBELRIECHENDEM ATEM**

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 Erfindung betrifft eine Mundpflegezusammensetzung, die für die Verhinderung oder Verminderung von schlechtem Atem brauchbar ist, insbesondere für die Behandlung von Halitose, zur Verhinderung von Plaque-Bildungen, Zahnfleischentzündungen sowie Zahnstein, und somit in geeigneter Weise die Entwicklung einer gesunden Mundhygiene fördert. Sie betrifft auch die Verwendung eines bestimmten Metallchelates in der Zusammensetzung sowie ein Verfahren zur Verwendung der Zusammensetzung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es ist weithin akzeptiert, dass das Leiden der Halitose (schlechter Atem) für viele Menschen ein ernstes Problem darstellen kann, insbesondere bei sozialen Begegnungen. Der üble Geruch des Atems kann sehr schwerwiegend sein und kann beispielsweise von Zeit zu Zeit, regelmäßig, chronisch und zu bestimmten Zeiten des Tages oder Monats auftreten. Für den Zweck dieser Anmeldung bezeichnen die Begriffe „schlechter Atem“, „Halitose“ und „Mundgeruch“ allesamt einen unangenehmen Atemgeruch, der für andere unangenehm ist.

[0003] Das öffentliche Bewusstsein und Interesse für dieses Phänomen ergeben sich unter Anderem aus dem Unterhalt einer auf 850 Mio. \$ geschätzten Mundspülmittel-Industrie in den Vereinigten Staaten von Amerika, ungeachtet Berichten, dass kommerziell erhältliche Produkte keine signifikante Wirkung auf übel riechenden Atem haben. Jüngere Meinungsumfragen (zwischen 1994 und 1995 erhoben) haben beispielsweise ergeben, dass ca. 55–75 Mio. Amerikaner schlechten Atem als von prinzipieller Bedeutung für soziale Begegnungen ansehen (J. L. Richter: *Diagnosis and Treatment of Halitosis*; Compendium 17 (1996); Seite 370–386, sowie die dort zitierten Referenzen).

[0004] Untersuchungen zur Ätiologie von Mundgeruch stimmen dahingehend überein, dass Schwefelwasserstoff (H_2S), Methylmercaptan (CH_3SH) und Dimethylsulfid (CH_3SCH_3), die gemeinsam als flüchtige Schwefelverbindungen (VSC) bezeichnet werden, die hauptsächlichen Geruchsstoffe in schlechtem Atem sind. Flüchtige Schwefelverbindungen (VSC) stammen aus dem anaeroben bakteriellen Abbau von Schwefel enthaltenden Aminosäuren in der Mundhöhle. Es ist mittlerweile allgemein anerkannt, dass flüchtige Schwefelverbindungen (VSC) den Hauptbestandteil der Halitose oder des schlechten Atems darstellen, der seinen Ursprung in der Mundhöhle findet. Es ist auch gezeigt worden, dass anaerobe, gram-negative Bakterien für diese Geruchsbildung verantwortlich sind.

[0005] Dem zufolge prädisponieren alle Bedingungen, die die Retention einer solchen mikrobiellen Flora begünstigen, die Bildung von VSC und tragen damit zur Entwicklung der Halitose bei. Als Substrate für die Geruchsstoffproduktion verwenden die Bakterien hauptsächlich die Aminosäuren Methionin und Cystein, die zum Beispiel in Proteinen der Nahrung vorliegen. Diese Aminosäuren enthalten Schwefel und werden durch die Bakterien metabolisiert, wobei flüchtige Schwefelverbindungen gebildet werden. Diese Substanzen haben einen unangenehmen Geruch, selbst in extrem niedrigen Konzentrationen.

Beschreibung des Standes der Technik

[0006] Es ist bekannt, dass die Verwendung von wässrigen Lösungen von Zinksalzen als Mundspülungen die VSC-Bildung in der Mundhöhle vermindert und inhibiert. Es wird angenommen, dass Zinkionen mit dem Substrat, Vorstufen von VSC oder unmittelbar mit den VSC stabile Mercaptide bilden, da Zink für Schwefel affin ist und Sulfhydrylgruppen oxidiert. Es ist beispielsweise gezeigt worden, dass ein Zink enthaltendes Kaugummi eine Wirkung auf VSC in der Mundhöhle ausübt (S. M. Waler: *The effect of zinc-containing chewing gum on volatile sulfur-containing compounds in the oral cavity*; *Acta Odontol. Scand.* 55 (1997); S. 198–200).

[0007] Im Stand der Technik werden viele Beispiele für Verbindungen beschrieben, die als wirksame Halitose-Inhibitoren vorgeschlagen worden sind. Beispielsweise betrifft die kanadische Patentanmeldung Nr. 2,154,860 ein Mundpflegemittel, das ein Alkalimetallpyrophosphat sowie einen wasserlöslichen Zink-Polyamin-Komplex enthält, der Zinkionen in einer Umgebung wie der Mundhöhle freisetzen kann. Der Zink-Polyamin-Komplex wird aus einem Polyamin und einer normalerweise wasserunlöslichen Zinkverbindung, wie Zinkoxid oder Zinkcitrat, gebildet. Das Ziel ist dabei, einen wasserlöslichen Polyamin-Komplex einer normalerweise wasserunlöslichen Zinkverbindung mit hohem Molekulargewicht anzugeben, der als ein Inhaltsstoff mit verbessertem Geschmack und verminderter Adstringenz in Mundpflegemitteln verwendet werden kann. Der wasser-

lösliche Zink-Polyamin-Komplex liegt in einer klaren, durchsichtigen, wässrigen Lösung vor, die keinerlei Anzeichen für eine zweite, von der wässrigen Phase getrennten Phase zeigt. Verwiesen sei auf die Tatsache, dass die in der zuvor erwähnten kanadischen Patentanmeldung zitierten Polyamine ein durchschnittliches Molekulargewicht von ca. 1500–70000 haben. Die in der kanadischen Patentanmeldung Nr. 2,154,860 beschriebene Erfindung unterscheidet sich signifikant von der vorliegenden Erfindung, sowohl hinsichtlich der Löslichkeit der Zinkverbindung als auch hinsichtlich des Molekulargewichtes der verwendeten Zusammensetzung.

[0008] Die europäische Patentanmeldung Nr. 0 522 965 A1 offenbart eine Zusammensetzung zur Verwendung in der Behandlung von zum Beispiel Halitose. Die Zusammensetzung umfasst nicht ein Chelat einer Aminosäure mit einem Metallion.

[0009] Das US-Patent Nr. 4,814,163 betrifft eine feste Anti-Zahnstein- und Munddeodorant-Zusammensetzung, die eine physiologisch annehmbare Zinkverbindung, ein Iononketon-Terpen-Derivat, einen Minzaromastoff sowie ein Natrium- oder Kaliumglukonat in einem zuckerfreien Träger umfasst und einen sauren pH-Wert aufweist. US 4,814,163 offenbart nicht eine Mundpflegezusammensetzung umfassend ein Chelat eines Metallions mit einer Aminosäure.

[0010] Wenn Metalle wie Zink, Mangan, Magnesium, Kupfer, Eisen, Kobalt oder andere in einer stabilen Form von Aminosäuren umgeben oder an diese gebunden werden, wird dies im Allgemeinen als Chelatisierung oder Chelatbildung bezeichnet. Solche Chelate werden in der Technik beispielsweise als Metall-Aminosäure-Chelate, mineralische Aminosäure-Chelate oder Chelate umfassend ein Metallion und mindestens eine Aminosäure bezeichnet. Darüber hinaus werden Chelate oftmals auch als Koordinationsverbindungen bezeichnet. Die Koordinationsverbindungen sind in vielen Fällen schwach lösliche, nichtionische Komplexe. In der vorliegenden Beschreibung wird der Begriff „Metall-Aminosäure-Chelat“ in dieser Bedeutung verwendet.

[0011] Die Chelatisierung ist die natürliche Maßnahme des Körpers um Mineralien im Wege der Verdauung durch die Darmwand zu transportieren. Der Körper absorbiert Aminosäuren auf diese Weise äußerst effizient. In einer Prioritätsliste von Nahrungssubstanzen, die die Darmwand nach der Aufnahme passieren, rangieren Aminosäuren in vorderer Position. Tatsächlich werden 95% aller Aminosäuren absorbiert. Das Chelatisieren von Mineralien wie Metallionen an diese Aminosäuren erleichtert den Transport der Mineralien durch die Darmwand. In dieser Hinsicht ist es für das Mineral von Bedeutung, stabil an die Aminosäure gebunden zu sein.

[0012] Das US-Patent Nr. 5,516,925 betrifft mineralische Aminosäure-Chelate, insbesondere als ergänzende Mineralquellen für die Verwendung in der menschlichen oder tierischen Ernährung. Es betrifft nicht Mundpflegezusammensetzungen, sondern beschäftigt sich mit der Erleichterung der Absorption der Aminosäure-Chelate im Darm und den Schleimhautzellen.

[0013] WO 94/26243 offenbart eine orale Zusammensetzung gegen Erkrankungen der Mundhöhle, die eine wirksame Menge an Kupfer-bis-glycinat sowie einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst. Die offenbarte Strukturformel des Kupfer-bis-glycinats entspricht jedoch nicht der eines Chelates umfassend ein Metallion und Aminosäuren wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben.

[0014] US 4,425,325 offenbart orale Zusammensetzungen umfassend Zink und Glycin.

[0015] Wasserlösliche und auch wasserunlösliche Zinkverbindungen sind auch als physiologisch aktive Inhaltsstoffe in Mundpflegemitteln verwendet worden. Wasserlösliche und hochgradig ionisierte Zinkverbindungen, wie etwa Zinkchlorid, sind scheinbar eine wertvolle Quelle für bioverfügbare Zinkionen. In wässriger Lösung neigt Zinkchlorid jedoch dazu, Oxichloride und Zinkhydroxide mit niedriger Löslichkeit zu bilden, woraus eine zweiphasige, trübe Lösung resultiert. Der pH-Wert einer herkömmlichen Zinkchlorid-Lösung kann durch die Verwendung von Puffern auf Basis von Mineralsäuren oder organischen Säuren auf weniger als 4,5 gesenkt werden, um eine stabile und klare Lösung zu bilden. Diese Vorgehensweise ist jedoch nicht akzeptabel, da das resultierende Mundpflegemittel stark adstringierend wirkt und einen unerwünschten sauren Geschmack aufweist.

[0016] Andere Zinksalze, wie etwa Zinkacetat und Zinkcitrat, sind für die Verhinderung von Halitose verwendet worden. Zinkacetat und Zinkcitrat wirken jedoch ebenfalls hochgradig adstringierend und haben einen unerwünschten metallischen Geschmack. Als Folge dieser unerwünschten Eigenschaften, hat lange Zeit ein Bedarf für eine Zink enthaltende Verbindung bestanden, die Halitose vermindern und/oder eliminieren kann. Es wäre wünschenswert, die Zink enthaltende Verbindung als Teil einer Mundpflegezusammensetzung anzugeben, die langsam und unter kontrollierten Bedingungen in der Umgebung der Mundhöhle in Lösung geht, um

so einen wirksamen Kontakt zwischen dem Zink und den in dieser Umgebung vorliegenden flüchtigen Schwefelverbindungen zu ermöglichen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0017] Es ist nun überraschend gefunden worden, dass verschiedene Metalle, einschließlich Zink, die der Mundhöhle als Teil eines Metall-Aminosäure-Chelates zugeführt werden, in der Lage sind, durch VSC hervorgerufenen unangenehmen Atem wirksam zu vermindern oder zu eliminieren. Metall-Aminosäure-Chelate und insbesondere bestimmte Zink-Aminosäure-Chelate weisen nicht den unangenehmen metallischen Geschmack und die hochgradig adstringierende Wirkung auf, die für die zuvor erwähnten Zinksalze typisch sind. Die vorliegende Erfindung gibt daher eine organoleptisch annehmbare Mundpflegezusammensetzung an, die in der Behandlung von aus VSC resultierender Halitose und/oder schlechtem Atem wirksam ist.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0018] Gemäß einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Mundpflegezusammensetzung umfassend einen Träger und ein Chelat, das einen Metallionen-Teil und einen Aminosäure-Teil umfasst. Es versteht sich, dass das Metallion jedes Metallion sein kann, das in der Lage ist, mit einem Aminosäure-Teil ein Chelat zu bilden. Vorzugsweise ist das Metallion ein solches, das in der Lage ist, eine neutrale Koordinationsverbindung zu bilden, die relativ unpolar ist. Dies ist von Bedeutung, da es bevorzugt ist, dass die Löslichkeit in Wasser gering ist, und in der Umgebung der Mundhöhle im Allgemeinen wässrige Umgebungen, wie etwa Speichel, gefunden werden.

[0019] Gemäß einer Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Chelat in wässriger Lösung in einer Konzentration von bis zu ca. 2% vorliegen. Bei höheren Konzentrationen wird ein solches Chelat kolloidal.

[0020] Der pH-Wert einer 1,0%igen Lösung des Chelates in destilliertem Wasser liegt vorzugsweise im Bereich von 7–10, wie etwa im Bereich von 7,5–8,0, beispielsweise 8,0–8,5; wie etwa 8,5–9,0, beispielsweise 9,5–10,0; wie etwa 7,5–9,5, beispielsweise 8,0–9,0. Das Chelat kann darüber hinaus vorzugsweise in Wasser dispergiert sein und seine geschmacksneutralen Charakteristika in Flüssigkeiten auf Wasserbasis beibehalten.

[0021] Chelate von Metallionen mit Aminosäuren resultieren im Allgemeinen aus der Reaktion eines Metallions mit mindestens einer Aminosäure. Die Reaktion wird beispielsweise durch die Valenz des in Frage stehenden Metallions sowie dessen Fähigkeit, so genannte „koordinative Bindungen“ mit der Aminogruppe und der Carboxygruppe der Aminosäure zu bilden, geleitet. Koordinative Bindungen sind in der Technik auch als koordinative kovalente Bindungen bekannt.

[0022] Es ist wünschenswert, dass die zur Chelatbildung führende Reaktion unter Bedingungen stattfindet, die zum Beispiel durch ein molares Verhältnis wie etwa 1 Mol des Metallions zu 1–3, vorzugsweise 2 Mol an Aminosäure charakterisiert sind. Das resultierende Molekül hat 2 oder 3 fünfgliedrige heterozyklische Ringstrukturen enthaltend ein Metallion, das über koordinative kovalente Bindungen an 2 oder mehr Nichtmetalle in dem gleichen Molekül gebunden ist. Solche Chelate unterscheiden sich von herkömmlichen Salzen durch unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften, wie etwa die Natur der chemischen Bindungen, die zu Bildung der verschiedenen chemischen Strukturen beitragen.

[0023] Zum Zwecke der vorliegenden Erfindung, wird ein Salz als jegliche Verbindung verstanden, die erzeugt wird, wenn der Wasserstoff einer Säure vollständig oder teilweise durch ein elektropositives Radikal oder ein Metallion ersetzt wird. Salze werden üblicherweise durch Behandlung eines Metalls mit einer Säure oder durch die Wechselwirkung einer Base mit einer Säure erzeugt.

[0024] Es sollte demgemäß beachtet werden, dass ein Chelat nicht dasselbe wie ein Komplex oder eine komplexe Mischung eines Minerals und eines Proteinhydrolysates ist. Demzufolge fällt das einfache Mischen anorganischer Mineralien mit Aminosäuren in einer Flüssigkeit oder in einer trockenen Mischung nicht in die Kategorie eines wahren Aminosäure-Chelates. Ein solches einfaches, über ionische Bindungen oder Wasserstoffbrückenbindungen Binden von Mineralien an Aminosäuren führt nicht zu einem stabilen Produkt. Zur Erzeugung einer stabilen (kovalenten) Bindung, die für eine verbesserte Bioverfügbarkeit wichtig ist, muss eine spezielle Verarbeitung erfolgen.

[0025] Im Allgemeinen enthalten organische Reagenzien, die wenig lösliche Koordinationsverbindungen ergeben, typischerweise mindestens zwei funktionelle Gruppen, von denen jede in der Lage ist, mit dem Metal-

lion durch Abgabe eines Elektronenpaares zu binden. Die funktionellen Gruppen sind in dem Molekül derart positioniert, dass sich die zuvor erwähnte 5- oder 6-gliedrige Ringstruktur aus der Chelatbildung ergibt. Diese Art von Komplexen bildende Koordinationsverbindungen werden auch als Chelatbildner bezeichnet. Wenn ein Produkt mit zum Beispiel einem Mineral, wie etwa einem Metallion gebildet wird, wird der Komplex als Chelat bezeichnet.

[0026] Neutrale Koordinationsverbindungen sind relativ unpolar. Demzufolge sind ihre Löslichkeiten in Wasser gering. Die geringe Löslichkeit einer neutralen Koordinationsverbindung kann ausgenutzt werden, indem zum Beispiel eine Zusammensetzung angegeben wird, die in einer wässrigen Umgebung, wie etwa dem Speichel der Mundhöhle, nur langsam gelöst werden soll.

[0027] Wie bereits erwähnt, sind in der Technik viele Definitionen eines Metall-Aminosäure-Chelats gebräuchlich. Eine solche Definition betrifft das Molekulargewicht des Metall-Aminosäure-Chelats. Das Molekulargewicht des Chelats wird zum Einen durch das Metallion und zum Anderen durch den Aminosäure-Teil bestimmt. Es ist vorgeschlagen worden, dass eine solche Definition derart sein sollte, dass ein Metall-Aminosäure-Chelat ein Molekulargewicht von höchstens 800 Dalton (g/mol) haben sollte. Um das Molekulargewicht eines Chelats zu bestimmen, sollten die Atomgewichte aller Atome der Liganden sowie das Atomgewicht des chelatisierten Metallions berücksichtigt werden.

[0028] Eines der schwersten, in normaler Weise chelatisierten Metalle ist beispielsweise Molybdän mit einem Atomgewicht von 95,94 Dalton. In seiner Oxidationsstufe +3 kann Molybdän an 3 Aminosäuren gebunden werden. Tryptophan ist die schwerste Aminosäure mit einem Molekulargewicht von 204,22 Dalton. Ein Aminosäure-Chelat von Molybdän und Tryptophan mit einem molaren Verhältnis von 1:3 (Metall:Aminosäure) hätte dann ein Molekulargewicht von 708,60 Dalton. Dies veranschaulicht, warum die obere Grenze für ein wahres Metall-Aminosäure-Chelat auf 800 Dalton gesetzt werden kann.

[0029] Ein Metall-Aminosäure-Chelat kann mit 1, 2 oder 3 Aminosäuren gebildet werden. Es ist allgemein akzeptiert, dass es physikalisch unmöglich ist, jegliche weitere Aminosäure an das Metallion zu chelatisieren. Zusätzliche Aminosäuren müssen folglich an andere Aminosäuren gebunden werden, was dazu führt, dass das Produkt nicht länger ein Chelat ist und nicht länger eine Koordinationsverbindung eines Minerals an eine Aminosäure ist.

[0030] Unter Berücksichtigung des Molekulargewichts ausgewählter erfindungsgemäßer Metallionen-Aminosäure-Chelate haben die chelatisierten Strukturen umfassend zum Beispiel ein Zinkion und 2 Tryptophan Aminosäure-Teile ein Molekulargewicht von 489,81 Dalton.

[0031] Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es insbesondere bevorzugt, dass das Chelat einen Zinkionen-Teil und zwei Lysin-Teile aufweist. Ein solches Chelat hat ein Molekulargewicht von 369,25 Dalton. Die vorliegende Erfindung ist jedoch nicht auf Zink-Lysin-Chelate beschränkt. Die vorliegende Erfindung umfasst Chelate eines Metallions mit vorzugsweise entweder 1, 2 oder 3 Aminosäuren.

[0032] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Mundpflegezusammensetzung demgemäß ein Chelat, das einen Metallionen-Teil und einen Aminosäure-Teil umfasst, wobei das Chelat ein Molekulargewicht von höchstens 800 Dalton hat, wie etwa höchstens 750 Dalton, zum Beispiel 700 Dalton; wie etwa 650 Dalton, zum Beispiel 600 Dalton; wie etwa 550 Dalton; zum Beispiel 500 Dalton; wie etwa 450 Dalton; zum Beispiel 400 Dalton; oder wie etwa 350 Dalton.

[0033] Demzufolge unterscheidet sich das in der vorliegenden Erfindung verwendete Metall-Aminosäure-Chelat signifikant von im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen sowohl hinsichtlich des Molekulargewichts als auch hinsichtlich der Löslichkeit. Dieser Unterschied trägt zu der Tatsache bei, dass das erfindungsgemäße Chelat insbesondere für die Behandlung, Verhinderung und/oder Eliminierung von Halitose brauchbar ist, während es gleichzeitig angenehme organoleptische Qualitäten aufweist und in Abwesenheit eines Aromastoffes im Wesentlichen geschmacksneutral ist.

[0034] Die gemäß der Erfindung verwendeten Chelate können in bevorzugten Ausführungsformen in Lösung vorliegen, dass heißt in einer wässrigen Umgebung vollständig gelöst, bei Konzentrationen von bis zu höchstens 10%. Es kann jedoch bevorzugt sein, dass die Löslichkeit geringer als 10% ist, wie etwa 9%, zum Beispiel 8%; wie etwa 7%, zum Beispiel 6%; wie etwa 5%, zum Beispiel 4%; wie etwa 3%, zum Beispiel 2%; oder selbst weniger als 2%, wie etwa 1,8%, zum Beispiel 1,6%; wie etwa 1,4%, zum Beispiel 1,2%; oder selbst 1%.

[0035] Die Löslichkeit des erfindungsgemäßen Chelates hängt sowohl von dem zur Bildung des Chelates beteiligten Metallionen-Teils als auch von dem Aminosäure-Teil ab. Das Chelat kann in Wasser dispergiert werden und wird seine im Wesentlichen geschmacksneutralen Charakteristika in Flüssigkeiten auf Wasserbasis beibehalten.

[0036] Der niedrige Löslichkeitsgrad einer neutralen Koordinationsverbindung gemäß der vorliegenden Erfindung kann ausgenutzt werden, wenn zum Beispiel eine Mundpflegezusammensetzung angegeben wird, die in einer wässrigen Umgebung, wie etwa dem Speichel der Mundhöhle, langsam gelöst werden soll. Es ist wichtig, dass der wirksame Bestandteil der Zusammensetzung, das das Metallion umfassende Chelat, in geeigneter Weise unter kontrollierbaren Bedingungen freigesetzt wird, die eine wirksame Wechselwirkung zwischen dem Metallion, vorzugsweise einem Zinkion, mit den in der Umgebung der Mundhöhle vorliegenden flüchtigen Schwefelverbindungen ermöglichen. Diese wirksame Wechselwirkung findet vorzugsweise ohne die Bildung eines adstringierenden Geschmacks oder eines unangenehmen Geruches statt. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise im Wesentlichen geschmacklos, sofern sie nicht bewusst mit einem gewünschten Geschmacksstoff verabreicht wird.

[0037] Vorzugsweise umfasst die erfindungsgemäße Zusammensetzung ein Chelat, das durch ein molares Verhältnis von Metallionen zu Aminosäure im Bereich von 1:1–1:3, vorzugsweise 1:2 gekennzeichnet ist. Das molare Verhältnis kann jedoch sowohl von den individuellen Metallionen-Teilen als auch den individuellen Aminosäure-Teilen abhängen, und die Erfindung ist nicht auf die zuvor erwähnten molaren Verhältnisse beschränkt.

[0038] Für die vorliegende Erfindung geeignete Chelate sind kommerziell erhältlich und können mittels allgemein zur Verfügung stehender Techniken für die Chelat-Herstellung hergestellt werden. Es kann beispielsweise auf das Verfahren zur Herstellung von Aminosäure-Chelaten verwiesen werden, das von Ashmead in US 4,830,716 offenbart wird.

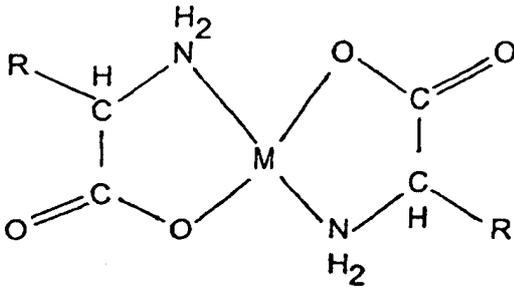
[0039] Für die Herstellung von Chelaten von Metallionen mit Aminosäuren werden geeigneter Weise Metalle wie zum Beispiel Ag, Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Zn, Mo, Co, Se, Sn und V verwendet. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Zink ein besonders brauchbares Metall, da das Zinkion, Zn^{2+} , des Chelates unter kontrollierbaren Bedingungen in der Mundhöhle freigesetzt werden kann und somit schnell für die Reaktion mit flüchtigen Schwefelverbindungen (VSC) und anderen übel riechenden Stoffen zur Verfügung steht.

[0040] Für die Herstellung der Metall-Aminosäure-Chelate der vorliegenden Erfindung kann jede biologisch annehmbare Aminosäure verwendet werden. Dies schließt zum Beispiel natürlich vorkommende Aminosäuren, essentielle Aminosäuren sowie ernährungsphysiologisch wertvolle Aminosäuren ein, wie beispielsweise Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin, Asparaginsäure, Asparagin, Glutaminsäure, Glutamin, Lysin, Arginin, Cystein, Methionin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin und Prolin.

[0041] Erfindungsgemäß geeignete Aminosäuren umfassen auch basische Aminosäuren, saure Aminosäuren, Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten, Aminosäuren mit aromatischen Seitenketten, Monoamino-Monocarboxy-Aminosäuren, Hydroxy-Monoamino-Monocarboxy-Aminosäuren, Monoamino-Di-Carboxyaminosäuren, Amidocarboxy-Aminosäuren und Diamino-Monocarboxy-Aminosäuren. Im Allgemeinen kann die Reaktivität sowohl der Carboxygruppe als auch der Aminogruppe einer Aminosäure mit einem Metallion die Bildung der chelatisierten Struktur fördern. Dies erklärt unmittelbar, warum nahezu jede biologisch annehmbare Aminosäure höchst wahrscheinlich in der Lage sein wird, die Bildung der in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthaltenen chelatisierten Strukturen zu fördern.

[0042] Wenngleich jede der zuvor erwähnten Aminosäuren zu der erwünschten Bildung von Chelaten, die ein Metallion unter geeigneten Bedingungen freisetzen können, beitragen können, ist Lysin besonders bevorzugt, da Zusammensetzungen umfassend diese an ein Zinkion chelatisierte Aminosäure als in der Behandlung der Halitose außergewöhnlich wirksam gefunden worden ist.

[0043] Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung Mundpflegezusammensetzungen umfassend ein Chelat der allgemeinen Formel



allein oder in einem wässrigen Lösungsmittel, wobei M ein Metallion ist, vorzugsweise, jedoch nicht beschränkt auf, ein Zinkion, und R eine Seitenkette einer biologisch annehmbaren Aminosäure, vorzugsweise Lysin oder einer Aminosäure mit ähnlichen funktionellen physikochemischen Eigenschaften wie Lysin ist. Die Seitenkette R kann auch H einschließen, in diesem Fall ist die Aminosäure Glycin.

[0044] Gemäß einer besonders interessanten Ausführungsform der Erfindung umfasst das erfindungsgemäße Chelat einen Aminosäurerest, bei dem die Seitenkette R die Struktur $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ hat oder ein funktionelles Derivat davon ist. Der Ausdruck funktionelles Derivat ist dahingehend zu verstehen, dass das Derivat ähnliche oder im Wesentlichen ähnliche Eigenschaften wie die nicht-derivatisierte Seitenkette hat.

[0045] Neben Chelaten umfassend Zn^{2+} können andere brauchbare Chelate von Aminosäuren mit entweder Ag^{2+} , Sn^{2+} oder Cu^{2+} gebildet werden. Gegenwärtige Ergebnisse zeigen deutlich, dass Zn^{2+} umfassende Chelate für die Behandlung von Halitose besonders geeignet sind.

[0046] In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform ist Zn^{2+} vorzugsweise in einer Menge von 0,05–2,0 Gew.-% in der Mundpflegezusammensetzung enthalten, wie etwa 0,1–1,9 Gew.-%, bevorzugter 0,2–1,8 Gew.-%; wie etwa 0,4–1,7 Gew.-%; noch bevorzugter in Mengen zwischen 0,6–1,6 Gew.-%; wie etwa 0,8–1,4 Gew.-%, und meist bevorzugt in Mengen zwischen 1,0–1,3 Gew.-%, wie etwa 1,2 Gew.-%.

[0047] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Zusammensetzung Zn^{2+} in einer Menge von weniger als 4 Gew.-%, wie etwa weniger als 3,0 Gew.-%, zum Beispiel weniger als 2,5 Gew.-%, wie etwa so wenig wie 2,0 Gew.-%, zum Beispiel weniger als 1,5 Gew.-%, wie etwa weniger als 1,3 Gew.-%, zum Beispiel weniger als 1,1 Gew.-%, wie etwa weniger als 0,9 Gew.-%, zum Beispiel weniger als 0,7 Gew.-%, wie etwa weniger als 0,5 Gew.-%, zum Beispiel weniger als 0,3 Gew.-%, wie etwa weniger als 0,1 Gew.-%.

[0048] In einer anderen nützlichen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Mundpflegezusammensetzung ein Chelat, das eine biologisch annehmbare Aminosäure umfasst, die einen isoelektrischen Punkt in einem Bereich von $\text{pH} = 8,0$ bis $\text{pH} = 12$ hat, wie etwa in dem Bereich von $\text{pH} = 9,0$ bis $\text{pH} = 11,5$, zum Beispiel im Bereich von $\text{pH} = 9,5$ bis $\text{pH} = 11,0$.

[0049] In noch einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Mundpflegezusammensetzung ein Chelat, das eine biologisch annehmbare Aminosäure enthält, die einen isoelektrischen Punkt im Bereich von $\text{pH} = 4,0$ bis $\text{pH} = 8,0$, wie etwa im Bereich von $\text{pH} = 4,5$ bis $\text{pH} = 7,5$, zum Beispiel im Bereich von $\text{pH} = 5,0$ bis $\text{pH} = 7,0$, wie etwa im Bereich von $\text{pH} = 5,5$ bis $\text{pH} = 6,5$ hat.

[0050] Der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann durch einen Geschmacksstoff Geschmack verliehen werden, um sie genießbarer zu machen. Geeignete Geschmacksstoffe sind solche, die einen Geschmack von zum Beispiel Limone, Erdbeere, Himbeere, Pfirsich, schwarze Johannisbeere, Orange oder Kirsche hervorrufen. Himbeer-Geschmacksstoffe sind wegen ihrer Fähigkeit, besonders angenehme organoleptische Qualitäten zu gewährleisten und ihrer Fähigkeit, jegliche Spuren eines mit dem Metall-Aminosäure-Chelates verbundenen adstringierenden Geschmacks zu reduzieren und/oder zu eliminieren, besonders bevorzugt.

[0051] Es ist von großer Bedeutung, dass die Zusammensetzung wünschenswerte organoleptische Qualitäten aufweist und im Wesentlichen frei ist von jeglichem metallischen und/oder adstringierenden Geschmack. Demgemäß ist die Zusammensetzung gemäß einer besonders brauchbaren Ausführungsform im Wesentlichen geschmacksfrei, dass heißt frei von jeglichem metallischen und/oder adstringierenden Geschmack.

[0052] Abgesehen von ihrer Genießbarkeit, ist es auch wünschenswert, dass die Zusammensetzung fähig ist,

das Chelat in einer wässrigen Umgebung, wie zum Beispiel der Mundhöhle, unter kontrollierbaren Bedingungen freizusetzen, wie beispielsweise langsam und/oder mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit. Um die Bildung einer solchen Umgebung zu fördern kann die Zusammensetzung ein speichelinduzierendes Mittel, wie zum Beispiel Sorbitol und/oder Xylitol in einem geeigneten Verhältnis enthalten, um die Speichelbildung in der Mundhöhle zu stimulieren. Diese Stimulierung wird die langsame und/oder kontrollierte Freisetzung des Chelates aus der Zusammensetzung fördern, in erster Linie wegen der größtenteils unlöslichen Natur des Metall-Aminosäure-Chelates.

[0053] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung, wird eine Zusammensetzung zur Verwendung für die Verminderung und/oder Eliminierung von Halitose angegeben. Die erfolgreiche Behandlung von Halitose wird in den unten angegebenen praktischen Beispielen gezeigt. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist auch wirksam für die Verwendung in der Prävention, Verminderung und/oder Eliminierung von Plaquebildung. Dieser Aspekt der Erfindung beruht weitestgehend auf der Tatsache, dass Plaquebildung in der Mundhöhle auf mikrobiellem Wachstum und mikrobieller Aktivität beruht. Durch die Reaktion mit den Schwefel enthaltenden Aminosäuren in der Mundhöhle vermindert der Metallionen-Teil des Chelates jedoch signifikant das Potenzial für mikrobielles Wachstum, was wiederum wahrscheinlich zu einer verminderten Plaquebildung führt. Demzufolge wird auch eine Zusammensetzung für die Verwendung zur Oxidation flüchtiger Schwefelverbindungen (VSC) in der Mundhöhle angegeben.

[0054] Weitere Aspekte der Erfindung betreffen die Behandlung von Zahnfleischentzündungen und Zahnstein, die Befreiung von Knoblauchdünsten in dem Atem nach der Aufnahme von Knoblauch enthaltender Nahrung oder nach Einnahme von Tabletten enthaltend Knoblauch als zum Beispiel ein Ergänzungsmittel zu einer bereits gesunden Nahrung. Knoblauchdüfte beruhen typischerweise auf Dimethylsulfid.

[0055] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise in Form einer für die kontrollierte Freisetzung des Metall-Aminosäure-Chelates in der Mundhöhle geeigneten Zubereitung vorgesehen. Eine solche Zubereitung oder Formulierung ist geeigneter Weise eine Pastille, eine scheibchenförmige Pastille, ein Kaugummi, eine Zahnpasta, eine flüssige Mundspülzusammensetzung, ein Bonbon oder eine sublinguale Tablette („Resoriblet“). Eine Pastille ist besonders bevorzugt.

[0056] Eine Zahnpastaformulierung kann hergestellt werden, indem zum Beispiel die Mundpflegezusammensetzung oder das Chelat gemäß der vorliegenden Erfindung mit einem Pyrophosphat-Inhaltsstoff und anderen herkömmlichen Inhaltsstoffen, die als Hilfsstoffe in Mundpflegeprodukten verwendet werden, vermischt werden. Geeignete Alkalymetallpyrophosphate schließen Dialkylammetall- und Tetraalkalymetallpyrophosphate und Mischungen davon in einer hydrierten oder nicht hydrierten Form ein. Beispielhafte Pyrophosphatsalze sind $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ und $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

[0057] Geeignete Hilfsstoffe schließen Aufhellmittel wie Titandioxid, Konservierungsmittel, Silikone, Chlorophyllverbindungen, Peroxidverbindungen wie Natriumpercarbonat, antimikrobielle Mittel wie Cetylpyridiniumchlorid, Geschmacksstoffe wie Öle von grüner Minze und Pfefferminz, Süßstoffe wie Sucrose, Xylitol, Sorbitol und Natriumcyclamat, Fluoridverbindungen wie Natriumfluorid und Natriummonofluorophosphat, Feuchthaltemittel wie Glycerin, Quellmittel wie Natriumcarboxymethylcellulose, Schleifmittel wie α -Aluminiumoxid, partikuläres Polyvinylchlorid, Calciumphosphat, Silicat-Xerogel und Natriumbicarbonat und dergleichen ein.

[0058] Andere Hilfsstoffe in Zahnpastaformulierungen schließen zwischen 0,05–5 Gewichtsteilen eines oberflächenaktiven Mittels ein, wie Cetyltrimethylammoniumbromid, Natriumlaurylsulfat, Natriumdodecylbenzolsulfonat, Ammoniumlignosulfonat, Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Fettalkoholen, Aminen oder Alkylphenolen, Teilester von Fettsäuren und Hexitol-Anhydriden und dergleichen ein.

[0059] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung oder das Chelat gemäß der vorliegenden Erfindung in einer Zahnpastaformulierung enthalten, die vorzugsweise Sorbitol, hydratisiertes Kieselgel, PEG-32 (Polyethylenglycol), Natriumlaurylsulfat, Aroma- und/oder Geschmacksstoffe, Titandioxid, Natriumfluorid, Kaliumsorbat, Natriumsaccharin, Cellulosegummi und Trinatriumphosphat umfasst.

[0060] Eine Mundspülzusammensetzung umfassend die Mundpflegezusammensetzung oder das Chelat gemäß der vorliegenden Erfindung kann hergestellt werden, indem die Zusammensetzung oder das Chelat mit geeigneten Inhaltsstoffen, wie zum Beispiel den zuvor beschriebenen und solchen wie wässriges Ethanol, Glycerin, Sorbitol, oberflächenaktives Mittel, Farbstoff, Geschmacksstoff, antimikrobielle Mittel und dergleichen vermischt wird.

[0061] Eine Tablette, vorzugsweise eine Pastille oder eine scheibchenförmige Pastille, kann hergestellt werden, indem die Mundpflegezusammensetzung oder das Chelat gemäß der vorliegenden Erfindung mit herkömmlichen Inhaltsstoffen vermischt wird, die routinemäßig für die Herstellung von Tabletten und/oder Pastillen verwendet werden. Solche Inhaltsstoffe sind beispielsweise Sorbitol, Xylitol, Sucrose, Fructose, hydrolysierte Stärke, Magnesiumstearat, Geschmacksmittel, Bindemittel, Süßstoffe, Quellmittel, Schleifmittel und dergleichen, wie zum Beispiel die oben angegebenen Inhaltsstoffe. Die Pastille kann gemäß etablierten Verfahren und Pastillenzubereitungen hergestellt werden, die traditionell für die Herstellung von Tabletten und/oder Pastillen angewendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die oben beschriebenen Zubereitungen keinen Zucker, um das Risiko der Bildung von Zahnstein und Karies auszuschließen.

[0062] Eine Kaugummiformulierung umfassend die Mundpflegezusammensetzung oder das Chelat gemäß der vorliegenden Erfindung kann durch den Fachmann hergestellt werden durch Mischen der Mundpflegezusammensetzung oder des Metall-Aminosäure-Chelates mit geeigneten Inhaltsstoffen wie beispielsweise den oben beschriebenen oder zum Beispiel Saccharose, Fructose, Sorbitol, Xylitol, Gummi, Harze, Polymere, Paraffine, Wachse, Glycerin, Sorbitol, oberflächenaktive Substanzen, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, antimikrobielle Mittel und dergleichen.

[0063] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird auch ein Verfahren für die Verminderung und/oder Eliminierung von Halitose mittels der oralen Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in die Mundhöhle angegeben.

[0064] Ein so genannter Halimeter kann für die Prüfung der mundhygienischen Wirkung der hier beschriebenen Zusammensetzung und Chelate verwendet werden. Die „Cysteine challenge method“ wird geeigneter Weise für diese Untersuchungsform verwendet. Demzufolge wird nach der anfänglichen Messung eines VSC Basislinienwertes eine Mundwäsche oder -spülung mit einer Cysteinlösung (6 mM, pH = 7,2) durchgeführt, und dann wird der VSC-Wert erneut gemessen. Nach ungefähr 30 Minuten wird der potenzielle Halitose-Inhibitor getestet. Der Test erfolgt in Form einer oralen Verabreichung des Inhibitors in einer geeigneten Form. Die wiederholten Mundwaschungen zu geeigneten Zeitpunkten nach der Verabreichung ermöglichen es, die Wirksamkeit des potenziellen Halitose-Inhibitors über die Zeit zu testen, wie es in [Fig. 1](#) angegeben ist, die das in der vorliegenden Studie verwendete experimentelle Modell veranschaulicht.

[0065] Unter Verwendung der „cysteine challenge method“ war es möglich, die inhibitorische Wirkung der Mundpflegezusammensetzung der vorliegenden Erfindung zu testen. Es stellte sich heraus, dass eine durchschnittliche Verminderung der VSC-Produktion von nahezu 50% nach 3 Stunden beobachtet wurde. Unmittelbar nach Einnahme einer Tablette, wurde, und dies ist wichtig, eine Verminderung an VSC von mehr als 80% gemessen. Eine Stunde nach Einnahme der Tablette wurde eine Verminderung von mehr als 65% beobachtet. Nach zwei Stunden wurde eine Verminderung der Menge an VSC von 56% gemessen. Die experimentellen Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt und die prozentuale Verminderung an VSC ist in [Fig. 2](#) veranschaulicht.

[0066] Aus den Ergebnissen ergibt sich klar, dass die Mundpflegezusammensetzung der vorliegenden Erfindung in der Lage ist, VSC in der Mundhöhle signifikant zu reduzieren. Es ist auch festzustellen, dass die „cysteine challenge method“ eine sehr strenge Methode ist, da sie anfänglich VSC in einer Menge von ca. 1000 ppb generiert. Dieser Gehalt entspricht einem sehr schlechtem Atem. Es ist daher bemerkenswert, dass eine Verminderung von mehr als 80% unmittelbar nach Einnahme der Mundpflegezusammensetzung der vorliegenden Erfindung beobachtet wird, wie es in Tabelle 3 veranschaulicht wird. Die Verminderung von mehr als 80% ist insofern bemerkenswert, als die traditionelle Behandlung von Halitose in vielen Fällen lediglich Verminderungen von 40%–50% der Konzentration an VSC ermöglicht hat.

[0067] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren angegeben, das die Schritte

- i) orale Verabreichung der Zusammensetzung in die Mundhöhle,
- ii) in Kontaktbleiben der Zusammensetzung mit flüchtigen, Schwefel enthaltenden Verbindungen der Mundhöhle über mindestens 30 Sekunden

umfasst.

[0068] Ein so genannter Halimeter ist ein Instrument, das auf dem Gebiet der Halitoseforschung und -behandlung breiten Einsatz findet und Atemmessungen in parts per billion (ppb) an flüchtigen Schwefelverbindungen (VSC) quantifiziert. Die Möglichkeit, mittels des Halimeters VSC zu messen basiert auf der Tatsache, dass der Halimeter anfänglich mit einem genau bekannten Sulphidgas-Standard kalibriert wird. Wegen der Möglichkeit, mit dem Halimeter VSC-Konzentrationen im parts per billion level zu quantifizieren, sind diese Instrumente in

akademischen Studien der Halitose verwendet worden. Der Halimeter gibt digital einen parts per billion-Wert aus, der nicht nur quantitativ ist, sondern auch genauer ist als die subjektiven organoleptischen Methoden, die auf diesem Gebiet ebenfalls angewendet werden. Der Halimeter ist insbesondere dafür ausgelegt, als ein zuverlässiger Monitor für die Messung von VSC-Konzentrationen zu dienen; der für die Messung der VSC-Konzentrationen verwendete Halimeter wurde gemäß den Herstellerangaben verwendet.

[0069] Der Halimeter besteht aus einer Sensoreinrichtung und einer Pumpe, die die orale Probe durch den Sensor zieht. Die Sensoreinrichtung ist ein hochempfindlicher elektrochemischer voltametrischer Sensor, der ein Signal erzeugt, wenn er Sulphid- und Mercaptangasen ausgesetzt wird. Das Ergebnis der Halimeter-Messung kann leicht mit einer Standardkurve oder den Höchstwerten verglichen werden, die als normale und annehmbare Gehalte an VSC angenommen werden, die allgemein als keine Probleme mit schlechtem Atem verursachend angesehen werden.

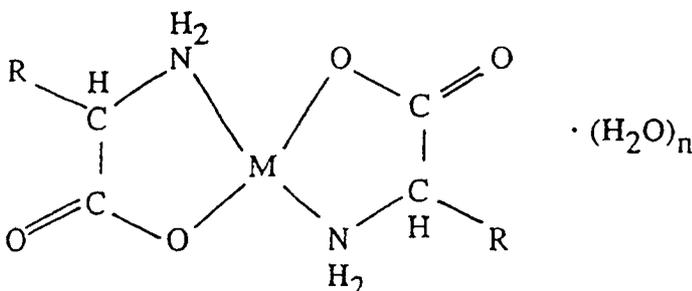
[0070] Zahnärzte und Dentalforscher sehen im Allgemeinen Höchstwerte von weniger als 150–200 ppb als normale Gehalte an VSC an. Mit derartigen Gehalten an VSC sind keine Mundgeruchsprobleme verbunden. Basierend auf Halimeter-Daten von mehreren hundert Patienten ist berichtet worden, dass der durchschnittliche Bereich für Mundgeruch bei 300–500 ppb liegt, wenngleich Gehalte in Höhe von 1000 ppb beobachtet worden sind.

[0071] Die so genannte „cysteine challenge method“ wurde verwendet, um die Wirksamkeit der Mundpflegezusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung in der Behandlung von Halitose zu testen. Die „cysteine challenge method“ ist eine standardisierte Methode, die routinemäßig für die Analyse potenzieller Inhibitoren von Halitose verwendet wird. Die Methode basiert auf der Tatsache, dass wiederholte Mundwaschungen mit einer wässrigen Cysteinlösung zu einer signifikant erhöhten VSC-Produktion führen. Im Ergebnis simuliert dies Halitose und ermöglicht es, einen potenziellen Inhibitor dafür zu untersuchen.

[0072] Nach oraler Verabreichung der Zusammensetzung ist es mittels halimetrischer Bestimmungen möglich, die Verminderung der Konzentration an VSC in dem Atem direkt zu messen. Es ist bevorzugt, dass die Menge an nachweisbarem VSC nach oraler Verabreichung der Zusammensetzung um mindestens 50%, vorzugsweise mindestens 60%, bevorzugter mindestens 70%, wie etwa mindestens 80% und meist bevorzugt mindestens 90%, wie etwa mindestens 95% vermindert wird im Vergleich zu der Menge an VSC, die vor der Verabreichung der Zusammensetzung nachweisbar war. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens wird die Zusammensetzung als eine Pastille verabreicht.

[0073] Gemäß einem noch weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Chelates umfassend einen Metallion-Teil und einen Aminosäure-Teil als Bestandteil einer Zusammensetzung für die Behandlung von Halitose und/oder in der Prävention der Plaquebildung angegeben. Weitere Verwendungen eines solchen Chelates liegen in der Prävention und/oder der Behandlung von Zahnfleischerkrankungen und Zahnstein. Das in dieser Weise verwendete Chelat kann vorzugsweise ein molares Verhältnis eines Metallionen-Teiles zu einem Aminosäure-Teil von 1:1 bis 1:3 haben, bevorzugter ein Verhältnis von 1:2.

[0074] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verwendung eines Chelates mit der allgemeinen Formel



angegeben, wobei M ein Metallion und R eine Seitenkette einer biologisch annehmbaren Aminosäure ist. Das Metallion M ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die aus Ag^{2+} , Zn^{2+} , Sn^{2+} und Cu^{2+} besteht. Zn^{2+} ist besonders bevorzugt.

[0075] Wenn Zn^{2+} der Metallionen-Teil ist, liegt es bevorzugt in einer Menge von 0,05 bis 2,0 Gew.-% vor, wie etwa 0,1 bis 1,9 Gew.-%, bevorzugter 0,2 bis 1,8 Gew.-%, wie etwa 0,4 bis 1,7 Gew.-%, noch bevorzugter 0,6 bis 1,6 Gew.-%, wie 0,8 bis 1,4 Gew.-%, und am meisten bevorzugt 1,0 bis 1,3 Gew.-%, wie etwa 1,2 Gew.-%.

Gemäß einer anderen Ausführungsform ist das Zinkion des erfindungsgemäßen Chelates bevorzugt in einer Menge von weniger als 4,0 Gew.-% enthalten, wie etwa weniger als 3,0 Gew.-%, z.B. weniger als 2,5 Gew.-%, wie etwa weniger als 2,0 Gew.-%, z.B. weniger als 1,5 Gew.-%, wie etwa weniger als 1,3 Gew.-%, z.B. weniger als 1,1 Gew.-%, wie etwa weniger als 0,9 Gew.-%, z.B. weniger als 0,7 Gew.-%, wie etwa weniger als 0,5 Gew.-%, z.B. weniger als 0,3 Gew.-%, wie etwa weniger als 0,1 Gew.-%.

[0076] Es wird auch die Verwendung eines erfindungsgemäßen Chelates angegeben, bei dem der Aminosäure-Teil eine natürlich vorkommende Aminosäure, wie z.B. eine essentielle Aminosäure, wie z.B. eine basische Aminosäure, wie z.B. Glycin oder Lysin oder ein funktionelles Derivat davon, wie z.B. funktionelle Derivate mit einer geänderten Seitenkette mit gleichzeitig ähnlichen oder im Wesentlichen physikochemischen Eigenschaften, ist.

[0077] Es wird auch die Verwendung eines Chelates angegeben, wobei die darin vorliegende biologisch annehmbare Aminosäure vorzugsweise einen isoelektrischen Punkt im Bereich von pH = 8,0 bis pH = 12 hat, wie etwa im Bereich von pH = 9,0 bis pH = 11,5, z.B. der Bereich von pH = 9,5 bis pH 11,0. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist diese biologisch annehmbare Aminosäure eine Diamino-Monocarboxysäure oder eine Monoamino-Monocarboxysäure.

[0078] Gemäß einer noch weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung eines Metall-Aminosäure-Chelates zur Bindung flüchtiger Schwefel-Verbindungen (VSC) in der Mundhöhle angegeben.

Beispiele

Beispiel 1

[0079] Es wurde anfänglich entschieden, verschiedene Zink enthaltende Verbindungen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Halitose zu vermindern und/oder zu eliminieren, zu untersuchen. Die Zinkverbindungen werden in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Verbindung	Quelle	Löslichkeit (g/g H ₂ O)
Zinkacetat	Merck Index	0,43
Zinkchlorid	Merck Index	4,3
Zinkcitrat	Merck Index	< 0,1
ZnSO ₄ (H ₂ O) ₆	Merck Index	1,7
Zinkgluconat	Martingale Akzo	0,12
Zink-Aminosäure-Chelat, TF	Albino Lab.	0,02

Tabelle 1. Zinkverbindungen, die auf ihre inhibitorische Wirkung auf Halitose analysiert worden sind. Die Löslichkeit wird berechnet als die Menge in Gramm der Verbindung, die pro Gramm Lösungsmittel (H₂O) gelöst werden kann.

[0080] Mehr als 16 verschiedene Experimente wurden mit diesen Verbindungen durchgeführt. Mit Ausnahme des Zink-Aminosäure-Chelats TF (geschmacksneutral) 10% Zn, Produkt Nr. 3463, (Albion Laboratories, Inc, Clearfield, Utah 84015, USA), hatten Zinkacetat, Zinkchlorid, Zinkcitrat, ZnSO₄(H₂O)₆ und Zinkgluconat alle sehr schlechte organoleptische Qualitäten, insbesondere einen ausgesprochen metallischen Geschmack, was diese Verbindungen für die kommerzielle Verwendung als wirksame Halitose-Inhibitoren ausschließt. Es war nicht möglich, einen Weg zu finden, mit dem dieser metallische Geschmack vermindert oder ausgeschlossen werden kann.

[0081] Es wurde allgemein gefunden, dass eine Behandlung von Halitose am Wirksamsten war, wenn eine hohe Konzentration an Zn verwendet wurde und wenn die Zinkverbindung einen hohen Löslichkeitsgrad hatte.

[0082] Die unter Verwendung des Zink-Aminosäure-Chelats TF (Produkt Nr. 3463 von Albion Laboratories) erhaltenen Ergebnisse waren jedoch ermunternd, da sie zeigten, dass diese Verbindung in der Lage war, VSC in einem Maße zu vermindern, der mit der Verminderung unter Verwendung von Zinkgluconat vergleichbar war. Es war wichtig, dass das Zink-Aminosäure-Chelat TF im Wesentlichen geschmacksfrei war und somit ein idealer Kandidat als wirksamer Halitose-Inhibitor war. Es wurde nachfolgend entschieden, die Wirkung des Zink-Aminosäure-Chelats auf Halitose sorgfältiger zu analysieren.

Beispiel 2

[0083] Die nachfolgende Tabelle zeigt die Inhaltsstoffe, die für die Herstellung einer Pastille verwendet wurden, die nachfolgend in einem „cysteine challenge test“ verwendet wurde, um ihre Wirksamkeit zur Verhinderung von Halitose zu analysieren. Das Zink-Aminosäure-Chelat wurde zunächst mit PVP in Isopropanol entsprechend Standardverfahren granuliert. Xylitol wurde bei 35°C getrocknet und dem Granulat zusammen mit anderen Inhaltsstoffen in den in der Tabelle angegebenen Mengen zugesetzt. Die gemäß Standardherstellungsverfahren erzeugte Pastille hatte ein Gewicht von ungefähr 0,5 g.

Inhaltsstoff	Menge
Zink-Aminosäure-Chelat TF (Albion Labs. Nr. 3463)	6800 g
Polyvinylpyrrolidon	800 g
Xylitol	10,576 g
Sorbitol	39,650 g
Talk	4,550 g
Saccharin-Natrium	170 g
Himbeer-Geschmackstoff	1,665 g
Mg-Stearat	250 g

Tabelle 2. Zur Herstellung von 100000 Pastillen für die erfindungsgemäße Inhibierung von Halitose verwendete Inhaltsstoffe

[0084] Die Pastille wurde in einem „cysteine challenge test“ verwendet und unter Verwendung eines Halimeters wurden die flüchtigen Schwefelverbindungen gemessen, wie es in dem nachfolgenden Beispiel 3 beschrieben wird.

Beispiel 3

[0085] Die Verwendung eines Halimeters zur Untersuchung der mundhygienischen Wirkungen der Pastillen mit der Zusammensetzung wie in Beispiel 2 beschrieben zeigte, dass die Pastille bemerkenswert wirksam für die Verminderung und Inhibierung von Halitose ist.

[0086] Nach der anfänglichen Messung eines VSC-Basislinien-Werts, wurde eine Mundwaschung oder -spülung mit einer Cystein-Lösung (6 mM, pH = 7,2) durchgeführt und der VSC-Wert wurde erneut gemessen. Nach ungefähr 30 bis 40 Minuten wurde die Pastille der Mundhöhle zugeführt und der VSC-Wert wurde unmittelbar nach dieser Verabreichung gemessen. Wiederholte Mundspülungen zu geeigneten Zeitpunkten nach der Verabreichung, wie in Tabelle 3 und [Fig. 1](#) angegeben, ermöglichte die Analyse der Wirkung der Pastille als ein wirksamer Halitose-Inhibitor.

TABELLE 3

Behandlung mit Tablette X											
	ppb VSC Basis	ppb VSC Cystein	ppb VSC Tablette X	ppb VSC Cystein	% Reduktion nach Behandlung	ppb VSC + 1 h Cystein	% Reduktion nach 1 h	ppb VSC + 2 h Cystein	% Reduktion nach 2 h	ppb VSC nach +3 h Cystein	% Reduktion nach 3 h
A	230	1165	252	300	74,25	521	55,28	613	47,38	647	44,46
S	265	2600	270	288	88,92	840	67,69	1112	57,23	1470	43,46
G	250	1043	248	266	74,50	390	62,61	489	53,12	620	40,56
SM	189	1472	159	172	88,32	450	69,43	604	58,97	545	62,98
SJ	291	1500	279	330	78,00	400	73,33	546	63,60	635	57,67
Durchschnitt	245	1556	241,6	271,2	80,80	520,2	65,67	672,8	56,06	783,4	49,82
max	201	2600	279	330	88,92	840	73,33	1112	63,6	1470	62,98
min	189	1043	158	172	74,25	390	55,28	489	47,38	545	40,56

[0087] Die Ergebnisse zeigen, dass eine durchschnittliche Verminderung der VSC-Produktion von nahezu 50% nach drei Stunden nach der Verabreichung der Pastille beobachtet wurde. Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass unmittelbar nach Einnahme der Pastille eine Verminderung an VSC von mehr als 80% gemessen wurde. Eine Stunde nach Einnahme der Pastille wurde eine Verminderung von mehr als 65% beobachtet. Nach zwei

Stunden wurde eine Verminderung der Menge an VSC von 56% gemessen. Die experimentellen Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt und die prozentuale Verminderung an VSC, gemessen mit dem Halimeter, wird in [Fig. 2](#) veranschaulicht.

[0088] Aus diesen Ergebnissen ergibt sich klar, dass die Mundpflegezusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung in der Lage ist, VSC in der Mundhöhle signifikant zu vermindern. Es ist auch festzuhalten, dass die „cystein challenge method“ eine sehr strenge Methode ist, da sie anfänglich eine Menge an VSC von ungefähr 1000 ppb erzeugt. Diese Menge entspricht einem sehr schlechten Atem. Es ist daher bemerkenswert, dass eine Verminderung von mehr als 80% unmittelbar nach Einnahme der erfindungsgemäßen Mundpflegezusammensetzung beobachtet wird, wie es in Tabelle 3 veranschaulicht wird. Die Verminderung von mehr als 80% ist insofern bemerkenswert, als die traditionelle Behandlung von Halitose in vielen Fällen zu VSC-Verminderungen von nur 40% bis 50% geführt hat.

ZITIERTE LITERATUR

Kanadische Patentanmeldung Nr. 2,154,860

US-Patent Nr. 4,814,163

US-Patent Nr. 5,516,925

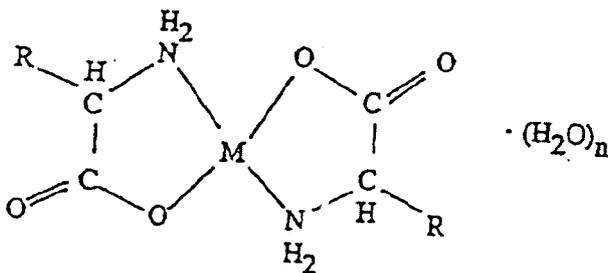
EP-0 522 961 A1

J. L. Richter: Diagnosis and Treatment of Halitosis; Compendium 17 (1996); S. 370–386

S. M. Wåler: The effect of zinc-containing chewing gum on volatile sulfur-containing compounds in the oral cavity; Acta Odontol. Scand. 55 (1997); S. 198–200

Patentansprüche

1. Verwendung eines Chelates mit der allgemeinen Strukturformel



worin M ein Metallion ist, das aus der Gruppe bestehend aus Zn^{2+} , Sn^{2+} und Cu^{2+} gewählt ist, und R = H oder eine Seitenkette einer biologisch annehmbaren Aminosäure ist, wobei das Chelat kontrolliert in die Mundhöhle eines Subjektes freisetzbar ist, als Metallquelle für die Herstellung einer Zusammensetzung für die Behandlung von Halitose, wobei die Zusammensetzung des weiteren umfasst:

- i) ein speichelinduzierendes Mittel, das für die Produktion von Speichel in der Mundhöhle wirksam ist und des weiteren wirksam zur Stimulierung einer kontrollierten Freisetzung des Chelates in die Mundhöhle ist,
- ii) einen Geschmacksstoff, der zur Verminderung und/oder Elimination jegliche Spuren eines mit dem Chelat verbundenen strengen Geschmacks wirksam ist. und
- iii) einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Metallion M Zn^{2+} ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die biologisch annehmbare Aminosäure eine Monoamino-Monocarbonsäure ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei die Monoamino-Monocarbonsäure Glycin ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

