

TENTAMEN PRAKTISCHE VAARDIGHEDEN CHEMIE A 2009

Beste kandidaat,

U treft hierbij een bericht van uw cliënt aan. Van u wordt verwacht een set conclusies die aan uw cliënt de ruimste bescherming biedt en aan de vereisten voor octrooiverlening voldoet. Verder wordt van u verwacht dat u een beschrijvingsinleiding opstelt, waaruit duidelijk volgt waarom uw conclusies inventief zijn.

Succes!

Beste Octrooigemachtigde,

Ons bedrijf houdt zich bezig met het vervaardigen en vermarkten van tandpasta. Onze research-afdeling heeft nu een mooie uitvinding gedaan.

Wij verzoeken u een octrooiaanvraag in te dienen voor deze uitvinding die betrekking heeft op een tandpasta omvattende een fysiologisch aanvaardbare drager, en een hoeveelheid van een verbinding, die in staat is de cariësprogressie tegen te gaan.

Het is bekend, dat het mogelijk is de cariësprogressie tegen te gaan door toevoeging van diverse verbindingen aan mondverzorgingsmiddelen. De meest bekende verbindingen zijn die welke fluoride-ionen leveren, zoals NaF, tinfluoride, aminfluoride met lange keten en natriummonofluorfosfaat. De werking van dergelijke fluoride-verbindingen berust op stimulatie van minerale transformaties in het tand-email.

Onder mondverzorgingsmiddelen worden producten verstaan die bij normaal gebruik niet of nauwelijks worden ingeslikt, maar wel gedurende enige tijd in de mondholte verblijven, waarbij deze middelen met vrijwel alle tandvlakken in intensief contact komen. Voorbeelden van dergelijke middelen zijn tandpasta's, tandpolishes, kauwgom, mondwaters en mondpoeders.

Voorts is bekend fosfaatverbindingen toe te voegen aan mondverzorgingsmiddelen. Bekende anorganische fosfaatverbindingen zijn trimetafosfaat en calciumfosfaat. Ook is het bekend organische fosfaatverbindingen toe te voegen aan mondverzorgingsmiddelen. Organische fosfaatverbindingen hechten sterk aan het tandglazuur, en verlagen de oppervlaktespanning. Dit zou de hechting van plaque aan het

tandglazuur verminderen. Tevens zijn er indicaties, dat fosfaatverbindingen een werking tegen cariësprogressie hebben.

Uit NL 1234567 is bekend dat 2-O-stearoyl-glycerol-1,3-difosfaat *in vitro* een remmende werking heeft op cariës. Gevonden is nu, dat verwante verbindingen een aanzienlijk betere werking vertonen.

De onderhavige uitvinding beoogt een tandpasta te verschaffen, waarin een verbinding is opgenomen met een goede werking tegen cariësprogressie. Tevens wordt beoogd een mondverzorgingsmiddel te verschaffen, dat een werking heeft tegen plaque, tegen tandsteen, slechte adem en/of tegen gevoeligheid van de tandhalzen voor pijnprikkels.

De uitvinding omvat derhalve een mondverzorgingsmiddel waarin is opgenomen in een fysiologisch aanvaardbare drager een tegen cariës effectieve hoeveelheid van ten minste één verbinding die voorzien is van ten minste één fosfaatgroep en ten minste één alkylrest met ten minste 12 koolstofatomen, waarbij het aantal fosfaatgroepen per molecuul ten hoogste gelijk is aan het aantal alkylresten met ten minste 12 koolstofatomen.

In brede zin betreft de uitvinding glycol-, glycerol- en erythritol-esters met fosfaat- en alkylresten, zoals 2,3-O-distearoyl-erythritol-1,4-difosfaat, 2-O-stearoyl-propyleenglycol-3-fosfaat en 1-O-stearoyl-glycerol-3-fosfaat. In de Annex zijn de formules van deze op zich bekende verbindingen weergegeven.

Gebleken is dat dergelijke verbindingen met een fosfaatgroep en een alkylrest met ten minste 12 koolstofatomen, en meer in het bijzonder met tussen 16 en 22 koolstofatomen, een uitgesproken remmende werking hebben op cariës. Bij voorkeur worden verbindingen toegepast waarin het aantal fosfaatgroepen en het aantal alkylresten met ten minste 12 koolstofatomen gelijk is. Het was geenszins te verwachten dat door deze nadere definitie van de onderlinge verhouding van de alkyl- en de fosfaatgroepen een zo sterke verbetering van de cariësremmende werking verkregen zou kunnen worden.

Gebleken is dat het gunstig is daarnaast andere cariësremmende middelen toe te passen, zoals een fluoridebron in de mondverzorgingsmiddelen volgens de uitvinding. Daartoe kan men de gangbare fluoride leverende verbindingen toepassen in de daartoe bekende hoeveelheden.

Meer in het bijzonder past men natriumfluoride en/of natriummonofluorfosfaat toe, aangezien deze een goede werking vertonen. Eventueel kunnen ook andere fluoridebronnen worden toegepast, zoals tinfluoride, organische fluoriden, ammoniumfluoride, titaantetrafluoride en combinaties van twee of meer van de genoemde fluoriden.

De hoeveelheid fluoride leverende verbinding wordt zodanig gekozen, dat in het mondverzorgingsmiddel 50 tot 3000 ppm aan fluoride berekend als F bevat. Het uiteindelijke gehalte aan fluor wordt ook bepaald door de aard van de drager. In tandpasta's past men liefst 1000-2000 ppm toe, in medicinale pasta's 1000-3000 ppm, in kindertandpasta's 50-1000 ppm, in mondwaters 100-1500 ppm en in kauwgom 50-500 ppm.

In het mondverzorgingsmiddel kunnen desgewenst gebruikelijke andere actieve verbindingen opgenomen worden, zoals pyrofosfaten of zinkverbindingen, welke de tandsteenvorming tegengaan. Bij voorkeur wordt zoals bij de op de markt verkrijgbare mondverzorgingsmiddelen een mengsel van tetrakaliumpyrofosfaat en tetranatriumpyrofosfaat of dinatriumdiwaterstofpyrofosfaat toegepast in hoeveelheden van 0,1 tot 20 gew.%. Ook kunnen stoffen toegevoegd worden die de plaque vorming tegengaan, zoals xylitol, broomchlorofeen, triclosan, chloorhexidine en mengsels van twee of meer van deze stoffen in hoeveelheden van 0,1 tot 30 gew.%.

Als het mondverzorgingsmiddel een tandpasta is, bevat het ook een hoeveelheid schuurmiddel. Deze hoeveelheid kan zoals gebruikelijk variëren van ca. 10 tot ca. 70 gew.%. Als schuurmiddelen kunnen in principe alle voor tandpasta's bekende schuurmiddelen toegepast worden, zoals silica, onoplosbare metafosfaten, calciumpyrofosfaat, thermohardende kunststofharsen, gehydrateerd alumina en dergelijke.

In tandpasta's wordt meestal ook 0,001 tot 5 gew.% schuimmiddel opgenomen. Een veel gebruikt schuimmiddel is natriumlaurylsulfaat, maar ook andere gebruikelijke schuimmiddelen, zoals sarcosinaten kunnen worden toegepast.

Afhankelijk van de aard van het mondverzorgingsmiddel kunnen ook andere componenten aanwezig zijn, zoals, smaakstoffen, zoetstoffen, kleurstoffen en pigmenten. Geschikte smaakstoffen zijn bijvoorbeeld etherische oliën zoals pepermuntolie en kruizemuntolie. Tevens kan gebruik gemaakt worden van synthetische smaakstoffen zoals menthol. Zoetstoffen die toegepast kunnen worden zijn onder meer saccharine, dextrose, aspartaam en dergelijke. De hoeveelheden van deze stoffen zijn afhankelijk van de gewenste smaak en kunnen eenvoudig vastgesteld worden.

De drager van de mondverzorgingsmiddelen volgens de uitvinding wordt verder gevormd door water, eventueel gecombineerd met ethanol. De diverse componenten worden opgelost en/of gedispergeerd in het water, ter verkrijging van het gewenste product. De hoeveelheid water varieert van minder dan 5 gew.% tot 95 gew.%. Meer in het bijzonder is deze hoeveelheid gelegen tussen 10 en 60 gew.%.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding bestaat het mondverzorgingsmiddel uit 0,001 tot 5 gew.delen verbinding die voorzien is van ten minste één fosfaatgroep en ten minste één alkylrest met ten minste 12 koolstofatomen, 5 tot 95 gew.delen fysiologisch aanvaardbare drager, 50 tot 3000 ppm fluoride berekend als F, 0 tot 70 gew.delen slijpmiddel, 0 tot 5 gew.delen verdikkingsmiddel, 0 tot 40 gew.delen vochtbindmiddel en 0 tot 10 gew.delen andere toevoegsels.

De diverse stoffen die toegepast kunnen worden in de mondverzorgingsmiddelen volgens de uitvinding zijn in het algemeen in de handel verkrijgbare producten. De verbinding die ten minste één alkylgroep en ten minste één fosfaatgroep

bevat kan op eenvoudige wijze bereid worden, bijvoorbeeld analoog aan de methode beschreven in bekende publicaties.

De uitvinding wordt nu toegelicht aan de hand van enkele voorbeelden, echter zonder daartoe beperkt te zijn. In de voorbeelden volgens de uitvinding hebben alleen de verbindingen die hierboven zijn beschreven als cariësremmende verbindingen een cariësremmende werking. De overige bestanddelen zijn gebruikelijke dragerstoffen.

REFERENTIEVOORBEELD

Een tandpasta werd bereid uitgaande van de in tabel 1 opgegeven componenten. Deze tandpasta werd vervolgens beproefd ten aanzien van de cariësremmende werking door middel van de in NL 1234567 beschreven *in vitro* cariëstest¹, en had cariëswaarde 0.

TABEL 1

Aluminiumhydroxide	35 %
Natriumlaurylsulfaat	2 %
Humectant	20 %
Aroma	1 %
Verdikkingsmiddelen	5 %
Water	tot 100 %

VOORBEELD 1

Een tandpasta als beschreven in NL 1234567 werd bereid uitgaande van de in tabel 2 opgegeven componenten. Deze tandpasta had cariëswaarde 3 en bleek duidelijk verbeterd te zijn in vergelijking met een tandpasta die het stearoyl-glycerol-fosfaat niet bevatte (waarde 1).

¹ 0= geen remming van cariës; 1= remming tot 10%; 2= remming 10 tot 40%; 3= remming 40 tot 70%; 4 = remming 70 tot 90%; 5 = remming > 90%.

TABEL 2

Aluminiumhydroxide	35 %
Natriumlaurylsulfaat	2 %
Humectant	20 %
Natriumfluoride	0,24 %
Aminfluoride	0,76 %
Aroma	1 %
2-O-stearoyl-glycerol-1,3-difosfaat	0,7 %
Verdikkingsmiddelen	5 %
Water	tot 100 %

Vergelijkbare tandpasta's, de ene zonder natriumfluoride en aminfluoride, en de andere met natriummonofluorfosfaat in plaats van aminfluoride, welke twee vergelijkbare tandpasta's overigens niet in NL 1234567 zijn beschreven, hadden een cariëswaarde van respectievelijk 2 en 4.

VOORBEELD 2

Een tandpasta werd bereid uitgaande van de in tabel 3 opgegeven componenten. Deze tandpasta werd vervolgens beproefd ten aanzien van de cariësremmende werking, welke waarde 5 was en duidelijk verbeterd bleek te zijn in vergelijking met een tandpasta die niet het stearoyl-glycerol-fosfaat bevatte (waarde 1).

TABEL 3

Aluminiumhydroxide	35 %
Natriumlaurylsulfaat	2 %
Humectant	20 %
Natriumfluoride	0,24 %
Natriummonofluorfosfaat	0,76 %
Aroma	1 %
1-O-stearoyl-glycerol-3-fosfaat	0,7 %
Verdikkingsmiddelen	5 %
Water	tot 100 %

Een vergelijkbare tandpasta, echter zonder natriumfluoride en natriummonofluorfosfaat, had een cariëswaarde 3.

VOORBEELD 3

Een tandpasta werd bereid uitgaande van de in tabel 4 opgegeven componenten. Deze tandpasta werd vervolgens beproefd ten aanzien van de cariësremmende werking, welke met een cariëswaarde 3 duidelijk verbeterd bleek te zijn in vergelijking met een tandpasta die niet het stearoyl-erythritolfosfaat bevatte (waarde 1).

TABEL 4

Siliciumoxide	20 %
Natriumlaurylsulfaat	2 %
Verdikkingsmiddelen	5 %
Natriumfluoride	0,24 %
Natriummonofluorfosfaat	0,76 %
Pyrofosfaten	8 %
2,3-O-distearoyl-erythritol- 1,4-difosfaat	1 %
Aroma	2 %
Water	tot 100 %

VOORBEELD 4

Een transparante tandpasta werd bereid uitgaande van de in tabel 5 opgegeven componenten. Deze tandpasta werd vervolgens beproefd ten aanzien van de cariësremmende werking, welke met een cariëswaarde 5 duidelijk verbeterd bleek te zijn in vergelijking met een tandpasta die geen stearoyl-propyleenglycol-fosfaat bevatte (waarde 1).

TABEL 5

Siliciumoxide	20 %
Natriumlaurylsulfaat	2 %
Humectant	35 %
Natriumfluoride	0,24 %
Natriummonofluorfosfaat	0,76 %
Aroma	1,5 %
2-O-stearoyl-propyleenglycol-3-fosfaat	0,7 %
Verdikkingsmiddelen	1,5 %
Water	tot 100 %

Een vergelijkbare tandpasta, echter zonder natriumfluoride en natriummonofluorfosfaat, had een cariëswaarde 4.

VOORBEELD 5

Een mondspoelmiddel werd bereid uitgaande van de in tabel 6 opgegeven componenten. Dit middel werd vervolgens beproefd ten aanzien van de cariësremmende werking, welke duidelijk verbeterd bleek te zijn in vergelijking met een middel dat geen stearoyl-glycerol-fosfaat bevatte.

TABEL 6

Aroma	1 %
Natriumfluoride	0,05 %
Conserveringsmiddelen	0,5 %
1-O-stearoyl-glycerol-3-fosfaat	0,2 %
Alcohol	10 %
Water	tot 100 %

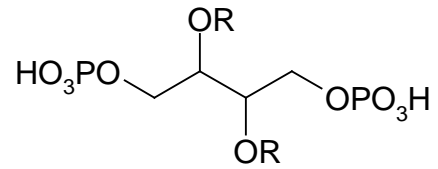
In de volgende tabel 7 zijn alle in de voorbeelden beschreven samenstellingen met hun activiteit bijeen gezet.

TABEL 7

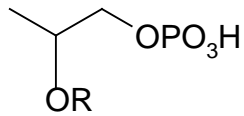
voorbeeld	fosfaat	fluoride	activiteit
referentie	geen	geen	0
1	1,3-difosfaat	NaF/AmF	3
1	geen	NaF/AmF	1
1	1,3-difosfaat	geen	2
1	1,3-difosfaat	NaF/NaFfosfaat	4
2	3-fosfaat	NaF/NaFfosfaat	5
2	geen	NaF/NaFfosfaat	1
2	3-fosfaat	geen	3
3	1,4-difosfaat	NaF/NaFfosfaat	3
3	geen	NaF/NaFfosfaat	1
4	3-fosfaat	NaF/NaFfosfaat	5
4	geen	NaF/NaFfosfaat	1
4	3-fosfaat	geen	4

Annex

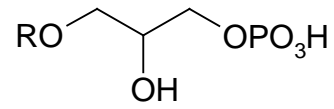
2,3-O-distearoyl-erythritol-1,4-difosfaat:



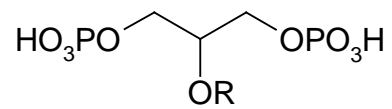
2-O-stearoyl-propyleenglycol-3-fosfaat:



1-O-stearoyl-glycerol-3-fosfaat:



2-O-stearoyl-glycerol-1,3-difosfaat:



R = CH₃-(CH₂)₁₆-CO-