

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162252 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0428/81

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 7/22

(22) Indleveringsdag: 30 jan 1981

(41) Alm. tilgængelig: 01 aug 1981

(44) Fremlagt: 07 okt 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 jan 1980 US 117409

(71) Ansøger: *Colgate-Palmolive Company; 300 Park Avenue; New York; New York 10022, US

(72) Opfinder: Abdul *Gaffar; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Mundplejemiddel med antigingivitis virkning**

(56) Fremdragne publikationer

(57) **Sammendrag:**

428-81

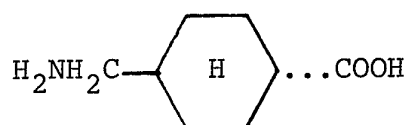
Et mundplejemiddel egnet til at hæmme symptomer på gingivitis, især tandkødsblødning, omfatter en oral bærer og effektive mængder af tranexamsyre og folinsyre.

Den foreliggende opfindelsen angår et mundplejemiddel, egnet til at hæmme symptomer på gingivitis.

5 Mange forskellige materialer har tidligere været foreslået og anvendt til bekæmpelse af plaque, tandsten, caries, halitosis og gingivitis, men intet har været helt tilfredsstillende. Nogle af disse materialer har f.eks. vist sig at være ustabile i nærværelse af de anioniske overfladeaktive midler, der i almindelighed findes i sædvanlige
10 mundplejemidler. Nogle af disse materialer såsom de kationiske kvaternære ammoniummidler udøver en antibakteriel virkning, som uønsket er tilbøjelig til at sprænge eller ødelægge den normale mikroflora i munden og/eller fordøjelsessystemet.
15

Trans-4-(aminomethyl)cyklohexan-1-carboxylsyre, i det følgende omtalt som tranexaminsyre eller TA, og som har strukturformlen

20



25

har vist sig at være et meget effektivt middel til bekæmpelse, hæmning eller forebyggelse af gingivitis, jfr. offentliggjort japansk patentansøgning nr. 39.818/74. Denne forbindelse er ikke antibakteriel, og i modsætning til antibakterielle stoffer er den en specifik inhibitor for gingival
inflammation, blødning og/eller opsvulming.

30

TA er et hvidt krystallinsk pulver, som har en dekomponeringstemperatur på ca. 380 - 390°C. Det har karakteristiske infrarøde absorptionsbånd ved 1.637, 1.535 og 1.383 cm⁻¹. Det er meget opløseligt i vand, sparsomt opløseligt i opvarmet ethanol og i hovedsagen uopløseligt i de fleste organiske opløsningsmidler. En fremgangsmåde til dets syntese eller isolering af cis-trans-blandinger er beskrevet i ame-
35

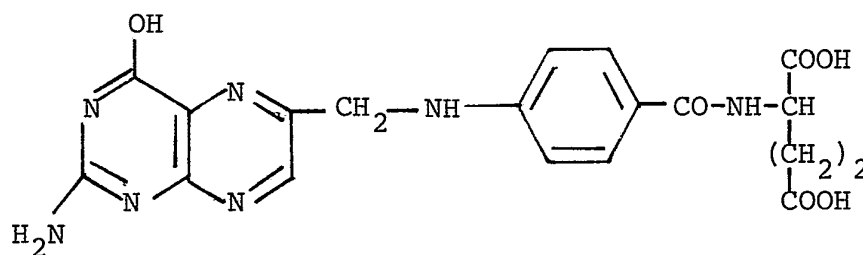
rikansk patent nr. 3.499.925.

Antigingivitis-virkningerne, og især reduktionen eller hæm-
 5 ningen af tandkødsblødning, af TA er imidlertid ikke så store
 eller fuldstændige, som man kunne ønske, og det er derfor for-
 målet med opfindelsen at angive et TA-holdigt mundplejemiddel,
 som er endnu mere effektivt over for symptomerne på gingivitis,
 især tandkødsblødning. Andre fordele vil fremgå af følgende
 10 beskrivelse.

Opnåelsen af de ovennævnte formål muliggøres af den fore-
 liggende opfindelse, som er baseret på den opdagelse, at
 tilsætning af folinsyre som et additiv i et TA-holdigt
 mundplejemiddel uventet forbedrer antigingivitis-virkninger-
 15 ne, og især hæmningen af tandkødsblødning, af TA.

Opfindelsen angår et mundplejemiddel, der er egnet til at
 hæmme symptomer på gingivitis, især tandkødsblødning, og som
 20 omfatter en oral bærer og effektive mængder af TA og folinsy-
 re.

Folinsyre er et kendt anti-irriterende og anti-inflammatorisk
 materiale. Det er et konjugat bundet til op til 7 molekyler
 25 glutaminsyre og har strukturformlen



Det blev nævnt af R.Vogel m.fl., New Jersey Dental School,
 Newark New Jersey, i AADR Abstracts 1977, 34, "Effect of
 Folic Acid Rinse on Gingival Health", og IADR Abstracts
 35 1977, 565, "Folic Acid and Experimental Produced Gingivitis",
 at folinsyre kan absorberes direkte af tandkødet fra en
 skylleopløsning, hvilket resulterer i en reduktion af gin-

gival inflammation.

Folinsyre har imidlertid vist sig ikke at være så effektiv som TA over for gingivitis, især tandkødsblødning, og det er derfor meget overraskende, at midlerne ifølge opfindelsen, indeholdende TA og folinsyre som additiv, er mere effektive over for sådanne symptomer end midler, der indeholder enten TA eller folinsyre alene. TA-folinsyre-kombinationen kan følgelig betragtes som synergistisk.

Koncentrationen af folinsyre-additivet i mundplejemidlerne kan variere meget typisk fra ca. 0,001 vægt% uden nogen øvre grænse, undtagen hvad der dikteres af omkostninger eller uforenelighed med bæreren. Effektive og/eller optimale farvnings-hæmmende mængder af dette additiv i et givet tilfælde bestemmes let ved rutineforsøg. Typisk anvendes koncentrationer på ca. 0,001 - ca. 10%, fortrinsvis ca. 0,01 - ca. 5% og specielt ca. 0,02 - ca. 1,0 vægt%. Mundplejemidler, som under den sædvanlige brug ved en fejltagelse kunne blive indtaget, indeholder fortrinsvis lavere koncentration af disse additiver. En mundvaskevæske ifølge opfindelsen indeholder således fortrinsvis mindre end ca. 2 vægt% af additivet, fortrinsvis ca. 0,05 - ca. 1,5 vægt%. Tandplejemidler, topiske opløsninger og profylaktiske pastaer, hvoraf sidstnævnte administreres professionelt, kan fortrinsvis indeholde 0,5 - ca. 5 vægt% af additivet. Folinsyre-additivet kan anvendes i fri syreform eller i form af et oralt acceptabelt salt deraf, fortrinsvis vandopløseligt, f.eks. af den type, der diskuteres nedenfor, med hensyn til TA-midlet.

TA-midlet kan anvendes i fri syreform eller i form af et fortrinsvis vandopløseligt, oralt acceptabelt salt deraf, såsom et alkalimetal- (f.eks. Na eller K), et ammonium- eller C₁-C₁₈-mono-, di- eller trisubstitueret ammonium (f.eks. alkohol substitueret såsom mono-, di- eller triethanolammonium) salt. Typisk anvendes ca. 0,001 - ca. 10,0%, fortrinsvis ca. 0,01 - ca. 5,0% og specielt ca. 1,0 - ca. 3,0 vægt% af dette TA-middel i mundplejemidlerne ifølge opfindelsen.

I visse meget foretrukne udførelsesformer ifølge opfindelsen kan mundplejemidlet være i hovedsagen flydende af karakter, såsom en mundvaskevæske eller skyllevæske. I et sådant præparat er bæreren typisk en blanding af vand og alkohol. I almindelighed er forholdet mellem vand og alkohol i intervallet fra ca. 1:1 til ca. 20:1, fortrinsvis fra 3:1 til 20:1 og mest hensigtsmæssigt ca. 17:3 efter vægt. Den samlede mængde vand/alkohol-blanding i denne type præparat er typisk i intervallet fra ca. 70 til ca. 99,9 vægt% af præparatet. pH-værdien af denne væske og andre midler ifølge opfindelsen er i almindelighed i intervallet fra ca. 4,5 - ca. 9 og typisk fra ca. 5,5 til 8. pH-værdien er fortrinsvis i intervallet fra ca. 6 til ca. 8. Det er værd at bemærke, at midlerne ifølge opfindelsen kan anvendes oralt ved en pH-værdi under 5 uden væsentligt at afkalke tandemalje.

Disse flydende mundplejemidler kan også indeholde et overfladeaktivt middel og/eller en fluor-givende forbindelse.

I visse andre ønskelige udførelsesformer ifølge opfindelsen kan mundplejemidlet være i det væsentlige fast eller pastaagtigt af karakter, såsom tandpulver, en dentaltablet eller tandcreme. Bæreren i sådanne faste eller pastaagtige mundplejemidler indeholder polerematerialer. Eksempler på polerematerialer er vandopløseligt natriummetaphosphat, kaliummetaphosphat, tricalciumphosphat, calciumpyrophosphat, magnesiumorthophosphat, trimagniumphosphat, calciumcarbonat, aluminiumoxid, hydratiseret aluminiumoxid, aluminiumsilikat, zirconsilikater, siliciumdioxid, bentonit og blandinger deraf. Foretrukne polerematerialer indbefatter krystallinsk siliciumdioxid, som har partikelstørrelse op til 5 mikron, en middelpartikelstørrelse op til 1,1 mikron og et overfladeareal op til $50.000 \text{ cm}^2/\text{g}$, silikagel, komplekst amorft

alkalimetallaluminiumsilikat, hydratiseret aluminiumoxid og dicalciumphosphat.

Aluminiumoxid, især det hydratiserede aluminiumoxid, der forhandles af Alcoa som C333, der har et aluminiumoxid-indhold på 64,9 vægt%, et siliciumdioxidindhold på 0,008%,
5 et ferrioxidindhold på 0,003% og et fugtighedsindhold på 0,37% ved 110°C, og som har en vægtfylde på 2,42 og en sådan partikelstørrelse, at 100% af partiklerne er mindre end 50 mikron, og 84% af partiklerne er mindre end 20 mikron,
10 er særligt ønskeligt.

Når der anvendes visuelt klare geler, er poleremidler af kolloidt siliciumdioxid såsom de, der forhandles under varemærket Syloid som Syloid 72 og Syloid 74 eller under varemærket Santocel som Santocel 100, samt alkalimetallaluminiumsilikatkomplekser særligt nyttige, da de har brydningsindekser tæt ved brydningsindekserne af de systemer af geleringsmid-
15 middel og væske (inklusive vand og/eller fugtbindende middel), der almindeligvis anvendes i tandpastaer.

Mange af de såkaldte vandopløselige polerematerialer er af anionisk karakter og indeholder også små mængder opløseligt materiale. Uopløseligt natriummetaphosphat kan således dan-
20 nes på enhver egnet måde, som illustreret af Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, bind 9, 4. udgave, side 510-511. De former af uopløseligt natriummetaphosphat, der er kendt som Madrell's salt og Kurrol's salt, er yderligere eksempler
25 på egnede materialer. Disse metaphosphater udviser en ganske lille opløselighed i vand og omtales derfor almindeligvis som uopløselige metaphosphater. Der findes deri en mindre mængde opløseligt phosphatmateriale som urenheder, i reglen nogle få procent såsom op til 4 vægt%. Mængden af opløseligt phosphatmateriale, der antages at indbefatte et op-
30 løseligt natriumtrimetaphosphat, hvor det drejer sig om uopløseligt metaphosphat, kan reduceres ved vask med vand, hvis det ønskes. Det uopløselige alkalimetallmetaphosphat anvendes

typisk i pulverform med en sådan partikelstørrelse, at ikke mere end ca. 1% af materialet er større end 37 mikron.

5 Polerematerialet findes i almindelighed i mængder, der ligger fra ca. 10 til ca. 99 vægt% af mundplejemidlet. Fortrinsvis findes det i mængder, der ligger fra ca. 10 til ca. 75% i tandpasta og fra ca. 70 til ca. 99% i tandpulver.

Ved fremstilling af tandpulvere er det i reglen tilstrækkeligt at blande de forskellige faste bestanddele i passende mængder og partikelstørrelser mekanisk, f.eks. ved formaling.

10 I pastaagtige mundplejeparater skal den ovenfor definerede kombination af antigingivitismiddel og additiv være forenelig med de andre komponenter i præparatet. I en tandpasta kan den flydende bærer således omfatte vand og fugtbindende middel, typisk i en mængde, der ligger fra ca. 10 til ca.
15 90 vægt% af præparatet. Glycerin, sorbitol eller polyethylenglycol kan således findes som fugtbindende midler eller bindemidler. Særligt fordelagtige flydende bestanddele er polyethylenglycol og polypropylenglycol. Fordelagtige er også flydende blandinger af vand, glycerin og sorbitol.

20 I klare geler, hvor brydningsindekset har betydning, anvendes fortrinsvis ca. 3 - ca. 30 vægt% vand, 0 - ca. 80 vægt% glycerin og ca. 20 - ca. 80 vægt% sorbitol. Et geleringsmiddel såsom naturlige eller syntetiske gummier eller gummiagtige materialer, typisk irsk mos, natriumcarboxymethylcellulose, methyl-
25 cellulose, hydroxyethylcellulose, tragant, polyvinylpyrrolidon, stivelse og fortrinsvis hydroxypropylmethylcellulose og Carbopolerne (f.eks. 934, 940 og -941) etc. er i reglen til stede i tandpasta i en mængde op til ca. 10 vægt%, fortrinsvis i intervallet fra ca. 0,5 til ca. 5%. I en tandpasta
30 eller gel er væskerne og de faste stoffer afpasset i mængder til dannelse af en cremeagtig eller geleret masse, der kan udpresses af en beholder under tryk, eller af en sammentrykkelig tube, f.eks. af aluminium eller bly.

De faste eller pastaagtige mundplejemidler, der typisk har en pH-værdi, målt på en 20% opslæmning, på ca. 4,5 - 9, i almindelighed ca. 5,5 - ca. 8 og fortrinsvis ca. 6 - ca. 8, kan også indeholde et overfladeaktivt middel og/eller en fluor-givende forbindelse.

Det vil forstås, at på sædvanlig måde skal mundplejemidlerne forhandles eller på anden måde fordeles i passende etiketterede pakninger. Et glas mundskyllevæske vil således have en etiket, der beskriver den som en mundskyllevæske eller mundvaskevæske, og som har brugsanvisning, og en tandpasta vil i reglen være i en sammentrykkelig tube, typisk af aluminium eller foret bly, eller anden sammenklemmelig beholder til udmåling af indholdet, som har en etiket eller påskrivning, der beskriver den som en tandpasta eller tandcreme.

Mundplejemidlerne ifølge opfindelsen kan indeholde et ikke-sæbeagtigt syntetisk tilstrækkeligt vandopløseligt organisk anionisk eller ikke-ionisk overfladeaktivt middel i koncentrationer, der i almindelighed ligger fra ca. 0,05 til ca. 10, fortrinsvis ca. 0,5 - ca. 5 vægt%, for at fremme befugtende, rensende og skummende egenskaber. Anioniske midler kan f.eks. være højere fedtsyre monoglycerid monosulfater, højere alkylsulfater, alkylarylsulfonater og højere fedtsyreestere af 1,2-dihydroxypropansulfonat, og ikke-ioniske midler kan være kondensationsprodukter af et alkyleneoxid og en hydrofob forbindelse med reaktionsdygtigt hydrogen, som kan være alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk, eller alkyleneoxidkondensater med højere fedtsyreamid eller oxyalkylerede højere alifatiske alkoholer.

I visse udførelsesformer ifølge opfindelsen er en fluor-givende forbindelse til stede i mundplejemidlet. Disse forbindelser kan være svagt opløselige i vand eller kan være helt vandopløselige. De er karakteristiske ved deres evne til at frigøre fluoridioner i vand og ved i hovedsagen at være fri for reaktion med andre forbindelser i mundplejemidlet. Blandt disse materialer er uorganiske fluoridsalte såsom opløselige alkalimetal-, jordalkalimetal- og tunge metal-

salte, f.eks. natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid, calciumfluorid, et kobberfluorid såsom cuprofluorid, zinkfluorid, et tinfluorid såsom stannifluorid eller stannochlorfluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilikat, ammoniumfluorsilikat, natriumfluorzirkonat, natriummonofluorophosphat, aluminiummono- og -difluorophosphat og fluoreret natriumcalciumpyrophosphat. Alkalimetall- og tinfluorider såsom natrium- og stannofluorid, natriummonofluorophosphat og blandinger deraf foretrækkes.

10 Mængden af fluor-givende forbindelse afhænger i nogen grad af typen af forbindelse, dens opløselighed og typen af mundplejemiddel, men det skal være en ugiftig mængde. I et fast mundplejemiddel såsom tandpasta eller tandpulver betragtes en mængde af en sådan forbindelse, som frigør maksimalt ca. 1 vægt%

15 af præparatet, som tilfredsstillende. Enhver egnet minimal mængde af en sådan forbindelse kan anvendes, men det foretrakkes at anvende tilstrækkelig meget forbindelse til at frigøre ca. 0,005 - ca. 1% og fortrinsvis ca. 0,1% fluoridion. I de tilfælde, hvor det drejer sig om alkalimetallfluorider og

20 stannofluorid, er denne komponent typisk til stede i en mængde op til ca. 2 vægt%, beregnet på vægten af præparatet, og fortrinsvis i intervallet fra ca. 0,05 til 1%. Hvor det drejer sig om natriummonofluorophosphat, kan forbindelsen være til stede i en mængde op til 7,6 vægt%, mere typisk ca. 0,76%.

25 I et flydende mundplejemiddel såsom en mundvaskevæske findes den fluor-givende forbindelse typisk i en mængde tilstrækkelig til at frigøre op til ca. 0,13%, fortrinsvis ca. 0,0013 - ca. 0,1% og mest hensigtsmæssigt ca. 0,0013 vægt% fluorid.

30 Det skal på dette sted bemærkes, at tilsætning af en fluor-givende forbindelse, især MFP (natriummonofluorophosphat) i mundplejemidlerne ifølge opfindelsen skal være meget velovervejet og selektiv, da det har vist sig, at en sådan tilsætning ofte resulterer i mundplejemidler, der bliver gule eller brune ved ældning og/eller lagring, tilsyneladende på

grund af virkningen af den F-holdige forbindelse på stabiliteten af TA-midlet.

Forskellige andre materialer kan inkorporeres i mundplejemidlerne ifølge opfindelsen med forbehold af ovennævnte. Eksempler er hvidgørende midler, konserveringsmidler, siliconer, chlorofylforbindelser og ammonieret materiale såsom
5 urinstof, diammoniumphosphat og blandinger deraf. Hvor disse tilsætninger er til stede, inkorporeres de i præparaterne i mængder, der ikke har nogen væsentlig skadelig virkning på de ønskede egenskaber.

10 Ethvert egnet aromatiserende eller sødende materiale kan også anvendes med ovennævnte forbehold. Eksempler på egnede aromatiserende bestanddele er aromatiserende olier, f.eks. olier af grøn mynte, pebermynte, vintergrønt, sassafras, kryddernellike, salvie, eucalyptus, merian, kanel, citron
15 og appelsin samt methylsalicylat. Egnede sødemidler indbefatter saccharose, laktose, maltose, sorbit, natriumcyklamat, perillartin, APM (aspartylphenylalanin-methylester) og saccharin. Hensigtsmæssigt kan aroma-og sødemiddel tilsammen udgøre ca. 0,1 - ca. 5% eller mere af præparatet.

20 Ved fremstilling af mundplejemidlerne ifølge opfindelsen, omfattende den ovennævnte kombination af antigingivitismidler og additiv i en oral bærer, der typisk indeholder vand, foretrækkes det at tilsætte additivet, efter at de andre bestanddele (undtagen måske noget af vandet) er blevet blandet eller bragt i berøring med hinanden.
25

For eksempel kan en mundskyllevæske eller mundvaskevæske fremstilles ved at blande ethanol og vand med aromatiserende olier, ikke-ionisk overfladeaktivt middel, fugtbindende middel, TA-antigingivitismiddel, sødemiddel, farve og derefter
30 det ovennævnte additiv, efterfulgt af yderligere vand efter ønske.

En tandpasta kan fremstilles ved at danne en gel med fugtbindende middel, gummi eller fortykkelsesmiddel såsom hydroxyethylcellulose, sødemiddel og dertil sætte poleremiddel, aroma, antigingivitismiddel, yderligere vand og derefter ovennævnte additiv.

Ved anvendelse af opfindelsen i praksis bliver et mundplejemiddel ifølge opfindelsen såsom en mundvaskevæske eller tandpasta, indeholdende TA-antigingivitismiddel i en mængde effektiv til at fremme mundhygiejnen, og det definerede additiv i den viste antigingivitis-mængde og blødningshæmmende mængde påført regelmæssigt på tandemalje fortrinsvis fra ca. 1 til ca. 3 gange dagligt ved en pH-værdi på ca. 4,5 - 9, i almindelighed ca. 5,5 - ca. 8, fortrinsvis 6 - 8.

De følgende konkrete eksempler illustrerer nærmere opfindelsens karakter. Alle mængder er efter vægt, med mindre andet er anført.

EKSEMPEL 1.

40 ren-avlede beagle-hunde, 15 - 24 måneder gamle, blev bedøvet (Ns-Nembutal) og fik givet fuldstændig profylakse, d.v.s. fjernelse ved afskrabning af hårde og forkalkede aflejringer på tændernes overflader, efterfulgt at polering med pimpsten. En afslørende opløsning (Erythrosine-Provident Hoyt Lab.) blev anvendt for at sikre fuldstændig fjernelse af bløde og hårde aflejringer. Dyrene blev holdt på en blød kost, en formålet Purina-hundemad udblødt i vand til dannelse af en blød grød. Ingen hårde stoffer blev tilladt under undersøgelsen. Dyrene blev delt i 4 grupper, og hver gruppe blev behandlet 2 gange dagligt med forsøgspræparatet. De afprøvede tandplejemidler og placeboen blev anvendt ved forsigtig børstning af alle overflader af tænderne. Hver hunds mund blev holdt lukket et minut for at tillade kontakt af opløsningen med tænderne. Ca. 5 - 6 ml præparat blev anvendt pr. behandling.

Behandlingen fortsatte 5 dage/uge i de 24 uger, forsøget varede. Undersøgelsen var et dobbeltblindforsøg. Tandkødsblødning blev bedømt ved at påføre et let fingertryk på tandkødet. Resultaterne af disse undersøgelser er anført i nedenstående tabel I.

TABEL I.

Mundplejemidler
(vægtdele).

EKSEMPEL	Placebo			
	1	2	3	4
10 Glycerin	22,0	22,0	22,0	22,0
Carboxymethylcellulose	1,1	1,1	1,1	1,1
Na-benzoat	0,5	0,5	0,5	0,5
Na-saccharin	0,2	0,2	0,2	0,2
Dicalciumphosphat dihydrat	50,0	50,0	50,0	50,0
15 Na-laurylsulfat	1,5	1,5	1,5	1,5
Aroma	1,0	1,0	1,0	1,0
Afioniseret vand	23,7	21,7	23,65	21,65
Tranexaminsyre	-	2,0	-	2,0
Folinsyre	-	-	0,05	0,05
20 Blødningsenheder/ totalt udsatte enheder	14/198	7/200	10/197	4/160
Total-%	7%	3,5%	5%	2,5%

Ovenstående resultater viser den overraskende synergisme af den foreliggende kombination af tranexaminsyre og folinsyre til bekæmpelse af gingivitis, bedømt ved blødningsenheder.

EKSEMPEL 5.

	<u>Vægt%</u>
	2,0
	49,0
	33,3
	0,5
5	0,2
	1,5
	0,05
	1,0
	1,0
10	Vand til 100%

x) Ca. 60% methylsalicylat, 32% menthol, 3% eugenol og 5% cineol.

EKSEMPEL 6.

	<u>Vægt%</u>
	48,0
15	35,8
	0,5
	0,2
	1,5
	1,0
20	6,0
	0,1
	1,0
	Vand til 100%

25 x) Ca. 60% methylsalicylat, 32% menthol, 3% eugenol og 5% cineol.

Eksempel 5 og 6 illustrerer tandplejemidler ifølge opfindelsen. Andre sædvanlige komponenter kan tilsættes eller anvendes i stedet for, f.eks. kan polyethylenglycol 600 erstattes med andre fugtbindende midler. Andre geleringsmidler såsom Pluronic F-127 (polyoxiethylenret polyoxypropylen), Laponite (Mg-Al-Si ler) eller Carbopol 940 kan anvendes.

P a t e n t k r a v .

5

1. Mundplejemiddel egnet til at hæmme symptomer på gingivitis, kendt egnet ved, at det omfatter en oral bærer og effektive mængder af tranexaminsyre og folinsyre.

10

2. Mundplejemiddel ifølge krav 1, kendt egnet ved, at det indeholder ca. 0,001 - ca. 10 vægt% tranexaminsyre og ca. 0,001 - ca. 10,0 vægt% folinsyre.

15

3. Mundplejemiddel ifølge krav 1, kendt egnet ved, at det indeholder ca. 0,01 - ca. 5,0 vægt% tranexaminsyre og ca. 0,01 - ca. 5,0 vægt% folinsyre.

20

4. Mundplejemiddel ifølge krav 1, kendt egnet ved, at det indeholder ca. 1,0 - ca. 3,0 vægt% tranexaminsyre og ca. 0,02 - ca. 1,0 vægt% folinsyre.

25

5. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 4, kendt egnet ved, at det er en mundvaskevæske med en pH-værdi på ca. 4,5 - ca. 9 og med en bærer af vandig alkohol.

30

6. Mundvaskemiddel ifølge krav 5, kendt egnet ved, at det indeholder ca. 0,001 - ca. 10,0 vægt% tranexaminsyre og ca. 0,001 - ca. 10,0 vægt% folinsyre.

35

7. Mundplejemiddel ifølge krav 1 - 4, kendt egnet ved, at det er en tandpasta med en pH-værdi på ca. 4,5 - ca. 9 og indeholdende en flydende bærer, et geleringsmiddel og et dentalt acceptabelt poleremateriale.

8. Tandpasta ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder ca. 0,001 - ca. 10,0 vægt% tranexaminsyre og ca. 0,001 - ca. 10,0 vægt% folinsyre.

5

10

15

20

25

30

35