

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162505 B

(21) Patentansøgning nr.: 5525/83

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 7/16

(22) Indleveringsdag: 01 dec 1983

(41) Alm. tilgængelig: 02 jun 1985

(44) Fremlagt: 11 nov 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

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

(72) Opfinder: Abdul *Gaffar; US, Calvin B. *Davis; US, Margita L. *Vasers; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Tandpasta til behandling af tandkødsbetændelse

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5525-83

Oralt middel til behandling af tandkødsbetændelse og periodontitis omfattende en oral bærer og en effektiv mængde af det vandopløselige antitandkødsbetændelsesmiddel imidazoyl-1-(p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon solubilisert i en ikke-ionisk forbindelse indeholdende en blanding af hydrofobe og hydrofile grupper af tilstrækkelig længde til frembringelse af solubilisering i en vandig bærer i vægtforholdet 1:1 til 25:1 og fortrinsvis 3:1 til 25:1 mellem solubilisator og imidazoylforbindelse, hvilket middel er selektivt effektivt mod de gramnegative anaerobe mikroorganismer, der er forbundet med periodontitis.

Den foreliggende opfindelse angår en tandpasta, der fremmer oral hygiejne og bekæmper plaquedannelse, tandkødsbetændelse og periodontitis, og som indeholder en effektiv mængde af antitandkødsbetændelsesmidlet 1-imidazolyl-1-(p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon("Climbazole" fra Bayer).

Periodontitis eller pyorrhea er en lidelse, der angriber tændernes bærende væv inkl. gummen, den membran der forer tandhulen, hvori tænderne ligger, og de ben, der omgiver tænderne. Lidelsen kan til at begynde med være forbundet med konstante irritationstilstande i tandkødet hidrørende fra dental plaque, fastkiling af madrester, dårlige tandgenopretninger, traumatisk sammenbid eller kemiske irritationsstoffer.

Gummerne kan blive alvorligt beskadiget af aflejringer af dental plaque, en kombination af mineraler og bakterier, der findes på tænderne. De med plaque forbundne bakterier kan udsondre enzymer og endotoxiner, som kan irritere gummerne og forårsage en inflammatorisk tandkødsbetændelse. Når gummerne i stigende grad bliver irriteret som følge af denne proces, har de tendens til at bløde, miste deres fasthed og elasticitet og adskilles fra tænderne under efterladelse af periodontale lommer, hvori nedbrudt materiale, sekretioner, flere bakterier og toxiner yderligere akkumulerer. Det er også muligt for føde at akkumulere i disse lommer, hvorefter der tilvejebringes næring for forøget vækst af bakterier og produktion af endotoxiner og nedbrydende enzymer. Det gulligt-hvide uigennemsigtige og cremagtige materiale, som dannes ved betændelse, hovedsagelig ekssudat og desintegrerende væv sammen med bakterier og leukocytter, er i stand til at nedbryde gumme og benvæv. Bakterier viser sig generelt at være til stede under de aktive trin i periodontal sygdom. Sådanne organismer som anaerobe gramnegative bakterier er sædvanligvis til stede og findes i den materielholdige lomme samt i det pågældende væv og kan absorberes i det generelle system via lymfestrømmen eller den venøse blodstrøm.

Forløbet af pyorrheaprocessen begynder sædvanligvis med tandkødsbetændelse, der starter ved randen af gummerne, hvorved gummen bliver mere blød og følsom og forekommer at være løs, betændt og opsvulmet. Periodontale lommer bliver synlige, og
5 infektion finder sted i disse lommer. Effektiv bekæmpelse og forhindring af tandkødsbetændelse er følgelig et ønskemål til hindring af yderligere periodontale sygdomme.

Orale midler indeholdende antiinflammatoriske midler, som for-
10 mindsker symptomerne på hævelse, blødning og inflammation, der er forbundet med tandkødsbetændelse, ved at hindre tandstensdannelse og/eller imødegåelse af oral stendannelse, indbefatter eksempelvis en imidazol, såsom histadin eller histamin, som omhandlet i US patentskrift nr. 3.497.591, en dichlor-2-
15 guanidinobenzimidazol som omhandlet i US patentskrift nr. 3.523.154, carragheenin som omhandlet i US patentskrift nr. 4.029.760, en blanding af tranexaminsyre og folinsyre som omhandlet i US patentskrift nr. 4.272.512, og tanninsyre som omhandlet i US patentskrift nr. 4.273.758. Alle de førnævnte
20 midler er ikke-antimikrobielle.

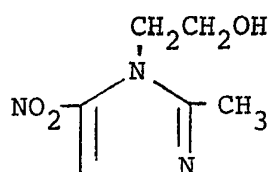
US patentskrift nr. 3.577.520 omhandler endvidere et tandplejemiddel indeholdende 5,5-diaryl-2,4-imidazolindioner til
25 behandling af pyorrhea ved genoprettelse af paradontoseskader.

US patentskrift nr. 3.911.133 omhandler et antibakterielt middel, der er effektivt mod både grampositive og gramnegative bakterier, hvilket middel omfatter et imidazolderivat, som er et bis(imidazolium-kvaternært salt), og som er nyttigt i mund-
30 skyllemidler, tandpastaer og dentale geler til inhibering af dannelsen af dental plaque eller til hindring af tandkødsbetændelse.

USA patentskrift nr. 4.243.670 omhandler imidazoliumderivater med kraftig antimikrobiel virkning mod dermatophyter, gærarter, mug eller skimmel, tofasesvampe og grampositive kokker, hvilke derivater er anvendelige som additiv til produkter til oral hygiejne, såsom tandpastaer og mundskyllemidler, til undgåelse af mikrobielt forårsagede infektioner i mundens slimhinde og som profylaktisk middel mod infektion.

Det er også kendt, at visse gramnegative organismer, såsom *Bacteroides asaccharolyticus* eller *Bacteroides gingivalis*, er forbundet med periodontitis hos voksne. Ved fjernelse af disse og andre gramnegative anaerobe bakterier fra den plaque, der samler sig på gummevævet, kan effektiv bekæmpelse og hindring af periodontal sygdom opnås.

I overensstemmelse hermed er det af Listgarten et al. i J. Periodont. Res. 14, 65-75 (1979) blevet vist, at metronidazol



indgivet systemisk kan bevirke fjernelse af nævnte gramnegative anaerobe bakterier fra plaquen. Dette blev underbygget af Heijl & Lindhe i J. of Clinical Periodontology 6, 197-209 (1979), hvori det er vist, at metronidazol er effektivt til at reducere tilfælde af plaque og tandkødsbetændelse hos hunde, og af Loesche et al. i J. of Clinical Periodontology 8, 29-44 (1981), hvor det er vist, at metronidazol er effektivt til at formindske antallet af anaerobe *B. asaccharolyticus* i plaque fjernet fra periodontale lommer, samtidig

med en væsentlig formindskelse af lomme dybden og betydelig fremgang i tilsyneladende fastnelse. Metronidazol, der sælges under handelsbetegnelsen "Flagyl", er imidlertid carcinogent (Physician Reference Handbook, side 1761) og kan
5 ikke anvendes kritikløst.

Det har nu vist sig, at et andet imidazolderivat er effektivt mod nævnte gramnegative anaerobe organismer, hvilket derivat er ikke-mutagent, ikke-carcinogent og kan anvendes topisk i mundhulen til behandling af tandkødsbetændelse, nemlig for-
10 bindelsen 1-imidazoyl-1-(p-chlor phenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon.

Imidazoylketonerne såsom 1-imidazoyl-1-(4-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon, er i USA patentskrifterne nr. 3.812.142 og nr. 3.903.287 omhandlet som et antimykotisk middel, der kan anvendes i farmaceutiske midler indbefattende pastaer,
15 geler, cremer og vandige og ikke-vandige suspensioner. Dens virkning mod patogene protozoer, grampositive og gramnegative bakterier, såsom staphylokokker og Escherichia coli, er også omtalt deri.

Britisk patentskrift nr. 1.502.144 og dets tyske modstykke,
20 patentskrift nr. 2.430.039, omhandler midler til behandling af hår eller hud, der er effektive mod Pityrosporum ovale, og som indeholder de imidazoylketon-antimykotiske midler dispergeret i en dermatologisk acceptabel bærer, som indeholder en detergent-aktiv forbindelse. Disse midler foreligger i
25 form af cremer, aerosoler, pulvere og væsker. Tysk patentskrift nr. 2.600.800 omhandler 1-imidazoyl-1-(4-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon i et fungicidt middel, enten i tør form, som en dispersion i vand, en emulsion af vand i olie eller af olie i vand eller som et sprøjtemiddel, der er nyt-
30 tigt til beskyttelse af gipsovertræk, dispersionsfarvestoffer, vægpapir, flisebeklædte overflader, maling, lim, bituminøse produkter, møbler, læder, badeforhæng, tekstiler, tæpper, træ og papir mod en lang række patogene svampe, mug og skimmel

samt bakterier. Der findes imidlertid ingen omtale af Bacteroides asaccharolyticus eller Bacteroides gingivalis, som er de særlige anaerobe gramnegative organismer, der findes ved tandkødsbetændelse. Tysk patentskrift nr. 2.700.806 omhandler
5 også en blanding af imidazoylketonfungicidet og et kvaternært ammoniumbaktericid, der er anvendeligt til beskyttelse af sådanne materialer som maling, lim, bitumen, cellulose, papir, tekstiler, læder og træ.

10 Selv om den kendte teknik omhandler den anførte imidazoylketon som et antimikrobielt middel og dens anvendelse i farmaceutiske præparater, især i midler til behandling af hår og hud, findes der ingen omtale af dens anvendelse i dentale præparater eller af dens effektivitet mod de særlige gramnegative
15 anaerobe organismer, der er forbundet med tandkødsbetændelse og periodontitis.

Det har nu vist sig, at den vanduopløselige imidazoylketon, 1-imidazoyl-1-(p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon, er selektivt effektiv mod de specifikke anaerobe gramnegative or-
20 ganismer, der er forbundet med tandkødsbetændelse, når den påføres topisk på det angrebne tandkød.

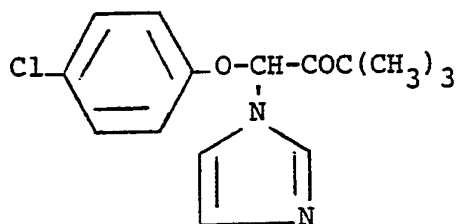
Følgelig tager opfindelsen sigte på at angive en tandpasta indeholdende nævnte vanduopløselige imidazoylketon som anti-
25 tandkødsbetændelsesmiddel solubiliseret i en oral bærer eller grundmasse, hvilken tandpasta er effektiv til bekæmpelse og behandling af plaque, tandkødsbetændelse og periodontitis og omfatter en ikke-ionisk forbindelse.

30 Dette opnås ved hjælp af en tandpasta ifølge opfindelsen med en pH-værdi på ca. 5-7,5 til behandling af tandkødsbetændelse og periodontitis, hvilken tandpasta er karakteriseret ved, at den indeholder et dentalt acceptabelt polerende materiale, en
35 flydende bærer omfattende vand samt en effektiv mængde, som er ca. 0,1 - ca. 5 vægt%, af det vanduopløselige antitandkødsbetændelsesmiddel, 1-imidazoyl-1-(p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-

2-butanon, solubiliseret i ca. 20 - ca. 40 vægt% af sammensætningen af et ikke-ionisk befugtningsmiddel indbefattende mindst ét befugtningsmiddel valgt blandt polyoxyethylenglycol og polyoxypropylenglycol i vægtforholdet 3:1 til 25:1 mellem
5 ikke-ionisk middel og antitandkødsbetændelsesmiddel, hvilket middel er effektivt mod de gramnegative anaerobe mikroorganismer *Bacteriodes assaccharolyticus*, *Bacteriodes gingivalis* og blandinger deraf.

10 I en hensigtsmæssig udførelsesform for tandpastaen ifølge opfindelsen erstatter glycerol, sorbitol eller mannitol en del af befugtningsmiddelindholdet, forudsat at antitandkødsbetændelsesmidlet er blevet solubiliseret.

15 Det ifølge opfindelsen benyttede antitandkødsbetændelsesmiddel er 1-imidazolyl-(p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon med strukturformlen



20 som fremstilles ved omsætning af 1-brom-1-(4-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon med imidazol opløst i acetonitril som beskrevet i US patentskrifterne nr. 3.812.142 og nr. 3.903.287.
25 Denne imidazolylketon er et vandopløseligt, krystallinsk pulver med et smeltepunkt på 94,5 - 97,8°C, der kan fås fra Bayer Company som "Climbazole". Som følge af denne imidazolforbindelses vandopløselighed skal den først solubiliseres i en ikke-ionisk forbindelse forud for tilsætningen af ioniske materialer
30 i et vandigt medium.

Det har uventet vist sig, at denne antibakterielle forbindelse sat til orale bærere eller grundmasser ikke alene er
35 effektiv mod de specifikke anaerobe organismer, der er forbundet med periodontal sygdom, men også formindsker lidelsen signifikant, når den påføres topisk, samt formindsker symp-

toernerne på tandkødsbetændelse, der er forbundet med periodontitis. Den minimale inhiberende koncentration (MIC), der er nødvendig til dræbning af *Bacteroides asaccharolyticus*

- 5 (Forsyth-stamme), bestemt i overensstemmelse med proceduren ifølge Walker et al. (Antimicrobial and Chemotherapy, bind 16, side 452-457 (1979)), er mellem 7,8 og 31,2 mikrogram pr. ml. MIC-værdien for *B.gingivalis* er 25 mikrogram pr. ml. MIC-værdien for *B.gracilis* og *Fusobacterium*, der er
10 andre gramnegative organismer, er større end 50 for hver. MIC-værdien for den grampositive organisme *Actinomyces viscosus* er 125 for den aerobe stamme og 250 for den anaerobe stamme. Dette vidner tydeligt om selektiviteten af den antibakterielle virkning af den specifikke imidazolforbindelse,
15 se, der her anvendes som antitandkødsbetændelsesmidlet.

- Bedømmelse af orale midler over for tandkødsbetændelse under anvendelse af et mundskyllemiddel indeholdende 0,3% "Climbazole", der blev foretaget ved en undersøgelse af 30 Beagle-
- 20 hunde i 10 uger, viser tydeligt midlets overlegne effektivitet mod tandkødsbetændelse. Den benyttede procedure indbefatter fuldstændig fjernelse af hårde og bløde tandaflejringer, hvorefter hundene holdes på en blød kost i 6 uger for at muliggøre udvikling af tandkødsbetændelse. Tandsættene
25 behandles derpå med forsøgsopløsningerne 2 gange pr. dag i 5 dage pr. uge, hver gang i ca. 15 sekunder på hver side af munden. Dyrene undersøges, og inflammationsgraden af tandkødsbetændelsen vurderes i overensstemmelse med en skala på 0 - 3. 0 = ingen inflammation. 1 = mildt, lokalt ødem og
30 rødme af tandkødsranden, idet ingen blødning fremkaldes efter et mildt fingertryk. 2 = moderat ødem og rødme af tandkødsrand med blødning efter mildt fingertryk. 3 = alvorligt ødem og sår dannelse ved tandkødsrand og tilknyttet tandkød samt blødning uden mildt fingertryk. Et placeboskyllemiddel
35 og et skyllemiddel indeholdende 0,5% metronidazol blev benyttet som henholdsvis negativt og positivt kontrolmiddel. Dataene er sammenfattet i tabel 1.

TABEL 1.

Behandling	Tandkøds-enheder til at begynde med				6 uger				10 uger			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Vurderinger:												
5 Placebo- skyllemiddel	9	583	8	-	-	569	31	-	-	528	72	-
10 Skyllemiddel indeholdende 0,5% metroni- dazol	13	578	9	-	-	572	28	-	-	576	24	-
Skyllemiddel ifølge eks. 1, indeholdende 0,3% climbazol	11	589	-	-	-	579	21	-	-	578	22	-

- 15 Sammenlignet med placebomidlet formindskede både metronidazol- og climbazolskyllemidlet signifikant udviklingen af tandkøds-enheder på 2. Imidlertid udviser en mindre mængde (0,3%) climbazol den samme effektivitet mod tandkødsbetændelse som større mængder (0,5%) metronidazol.
- 20 Selv om metronidazol ved systemisk anvendelse er effektiv mod de specifikke gramnegative mikroorganismer, der er forbundet med periodontal sygdom, således som det fuldt ud fremgår af den kendte teknik, fungerer metronidazol imidlertid ikke lige så godt ved topisk anvendelse. Årsagen til nævnte dårlige re-
- 25 sultater er fraværet i dens strukturformel af en passende hydrofob gruppe, som er nødvendig for indtrængning i tandkøds-vævet. Omvendt har climbazol en voluminøs hydrofob gruppe, (p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon, der tilvejebringer god indtrængning i vævet, hvor den nedbrydende periodentitisproces
- 30 foregår, hvilket gør det muligt for dette antibakterielle middel at opretholde en effektiv koncentration til formindskelse af bakterieantallet af gramnegative anaerobe mikroorganismer,

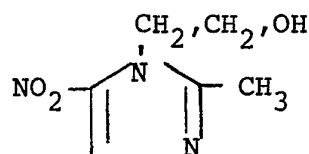
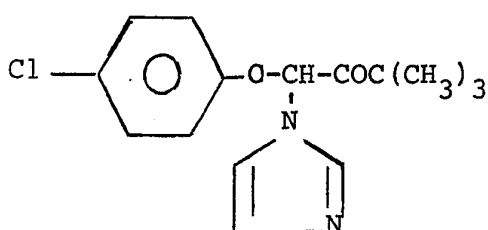
der er forbundet med denne lidelse. Endvidere er metronidazol som følge af dens nitrogruppe mutagen, hvorimod climbazol ikke er mutagen ved mutageneseforsøg, fordi den mangler nitrogruppen, hvilket kan ses af de nedenstående strukturformler:

5

Climbazol:

Metronidazol:

10



15

Bæreren i tandpastaen ifølge opfindelsen indeholder polerende materialer. Eksempler på polerende materialer er vandopløseligt natriummetaphosphat, kaliummetaphosphat, tricalciumphosphat, calciumpyrophosphat, magnesiumorthophosphat, trimagnesiumphosphat, calciumcarbonat, aluminiumoxid, hydratiseret aluminiumoxid, aluminiumsilikat, zirconiumsilikater, siliciumdioxid, bentonit, idet krystallinsk siliciumdioxid har partikelstørrelser på indtil 5 mikron, silicagel, komplekst amorft alkalimetalaluminiumsilikat, hydratiseret aluminiumoxid, dicalciumphosphat og blandinger deraf.

Når visuelt klare geler anvendes, er et poleremiddel i form af kolloidal siliciumdioxid, såsom de under varemærket "Syloid" som "Syloid" 72 og "Syloid" 74 eller under varemærket "Santocel" som "Santocel" 100 solgte, og alkalimetalaluminiumsilikatkomplekser særligt anvendelige, eftersom de har brydningsindeks nær ved brydningsindeksene for geleringsmiddelvæsker (inklusive vand og/eller befugtningsmiddel), der er almindeligt benyttet i tandplejemidler.

Det polerende materiale er generelt til stede i mængder fra ca. 10 til ca. 99 vægt% i tandpastaen ifølge opfindelsen. Fortrinsvis er det til stede i mængder fra ca. 10 til ca. 75% i tandpastaen.

5

I en tandpasta omfatter den flydende bærer vand og befugtningsmiddel, typisk i en mængde fra ca. 10 til ca. 90 vægt% af præparatet. En vigtig komponent i tandpastaen ifølge opfindelsen er ca. 20 - ca. 40 vægt% af et ikke-ionisk befugtningsmiddel indbefattende mindst ét befugtningsmiddel valgt blandt polyethylenglycol og polypropylenglycol, som også tjener til solubilisering af den vandopløselige climbazol i den vandige bærer. Glycerol, sorbitol eller mannitol kan anvendes i stedet for en del af befugtningsmiddelet, forudsat at nævnte imidazolforbindelse solubiliseres i polyoxyethylen- eller polyoxypropylenglycol.

10

15

Et geleringsmiddel, såsom naturlige eller syntetiske gummiarter eller gummilignende materialer, typisk irsk mos, natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, traganthgummi, polyvinylpyrrolidon, stivelse og hydroxypropylmethylcellulose, er sædvanligvis til stede i tandpasta i en mængde på indtil 1 vægt%, fortrinsvis i en mængde fra ca. 0,5 til ca. 5%. I en tandpasta eller gel er væskerne og de faste stoffer indbyrdes afpasset til dannelse af en cremagtig eller geleret masse, der kan udpresses af en beholder under tryk eller fra en sammentrykkelig tube, f.eks. af aluminium eller bly.

20

25

Tandpastaerne ifølge opfindelsen kan indeholde et syntetisk tilstrækkeligt vandopløseligt organisk anionisk eller ikke-ionisk overfladeaktivt middel i koncentrationer, der generelt går fra ca. 1 til ca. 5 vægt%, med henblik på at fremme befugtning samt rensende og skummende egenskaber. US patentskrift nr. 4.041.149 omhandler sådanne egnede anioniske overfladeaktive midler i spalte 4, linie 31-38, samt sådanne egnede ikke-ioniske overfladeaktive midler i spalte 8, linie 30-68, og spalte 9, linie 1-12.

30

35

Tandpastaerne ifølge opfindelsen indeholdende antibakterielt stof kan eventuelt indeholde en fluortilvejebringende forbindelse indbefattende uorganiske fluoridsalte, såsom opløselige alkalimetal-, jordalkalimetal- og tungmetalsalte, f.eks. natriumfluorid, kaliumfluorid, ammoniumfluorid, calciumfluorid, et kobberfluorid, såsom cuprofluorid, zinkfluorid, et tinfluorid, såsom stannifluorid eller stannofluorid, bariumfluorid, natriumfluorsilikat, ammoniumfluorsilikat, natriumfluor-zirconat, natriummonofluorphosphat, aluminiummono- og -difluorphosphat og fluoreret natriumcalciumpyrophosphat. Alkalimetal- og tinfluorider, såsom natrium- og stannofluorid, natriummonofluorphosphat og blandinger deraf foretrækkes.

Mængden af fluortilvejebringende forbindelse afhænger i nogen grad af forbindelsestypen, dens opløselighed og af typen af oralt præparat, men den skal være en ikke-toksisk mængde. I et fast oralt præparat, såsom en tandpasta eller tyggegummi, betragtes en mængde af en sådan forbindelse, der frigør maksimalt ca. 1 vægt% af præparatet, som tilfredsstillende. Enhver passende minimumsmængde af en sådan forbindelse kan anvendes, men det foretrækkes at anvende en tilstrækkelig mængde forbindelse til frigørelse af ca. 0,005 - 1% og fortrinsvis ca. 0,1% fluoridion. I tilfælde af alkalimetalfluorid og stannofluorid er denne komponent typisk til stede i en mængde på indtil ca. 2 vægt%, beregnet i forhold til præparatets vægt, og fortrinsvis ligger den i intervallet fra ca. 0,05 til ca. 1%. I tilfælde af natriummonofluorphosphat kan forbindelsen foreligge i en mængde på indtil 7,6 vægt%, mere typisk ca. 0,76%.

Forskellige andre materialer kan inkorporeres i tandpastaerne ifølge opfindelsen, hvis materialerne ikke på uheldig måde påvirker tandpastaens egenskaber, såsom sødemidler (f.eks. saccharin, sucrose, lactose, maltose, sorbitol, etc.), aromatiserende olier (f.eks. grøn mynteolie, pebermynteolie, vintergrøntolie, sassafrasolie, kryddernellikeolie, salvieolie, eucalyptusolie, merianolie, kanelolie, citronolie, orangeolie etc.), farvende eller hvidhedsfrembringende midler (f.eks.

titaniumdioxid), præserveringsmidler (f.eks. natriumbenzoat) og lignende. Mindre mængder på indtil ca. 5% og fortrinsvis 0,01 - 3 vægt% af disse materialer kan sættes til tandpastaen.

5

De omhandlede tandpastaer fremstilles let ved hjælp af simple blandemetoder ud fra let tilgængelige komponenter. Det er imidlertid væsentligt, at imidazolforbindelsen først blandes med den ikke-ioniske komponent forud for dennes tilsætning til den orale bærer, som typisk indbefatter vand.

10

Tandpastaen kan fremstilles ved først at blande imidazolforbindelsen med befugtningsmidlet, der er ikke-ionisk, hvori den solubiliseres, og derpå tilsætning af fortykkelsesmidlet, såsom carboxymethylcellulose, til dannelse af en gel, efterfulgt af tilsætning af poleremiddel, vand og andre bestanddele. Tilsætningsrækkefølgen for de forskellige bestanddele kan varieres, forudsat at imidazolforbindelsen først solubiliseres i det ikke-ioniske befugtningsmiddel før tilsætning af vandkomponenten.

15

20

Tandpastaen ifølge opfindelsen påføres fortrinsvis 1 til 3 gange dagligt, ved en pH-værdi fra ca. 5 til ca. 7,5.

25

Det efterfølgende specifikke eksempel illustrerer yderligere naturen af den foreliggende opfindelse. Alle heri og i de efterfølgende krav nævnte mængder og forhold er henholdsvis vægtmængder og vægtforhold, med mindre andet er angivet.

30

35

EKSEMPEL

Tandpasta.

	Bestanddele -----	% -----	g -----
5	H ₂ O	31,3	156,5
	Na-benzoat	0,5	2,5
	Na-saccharin	0,2	1,0
	Polyethylenglycol 600 ¹⁾	25,0	125
	Climbazol	1,0	5,0
10	Carboxymethylcellulose	1,5	7,5
	"Syloid" 244 ²⁾	3,0	15,0
	"Zeo" 49 ³⁾	35,0	175
	Natriumlaurylsulfat	1,5	7,5
	Aromastof	1,0	5,0

15	¹⁾ H(OCH ₂ CH ₂) _n OH, hvor n er et helt tal mellem 10 og 14, fortrinsvis 12,5 - 14, og med en molekylvægt på 570 - 630.		
	²⁾ Kolloidalt siliciumdioxid.		
20	³⁾ Natriumaluminiumsilikat (siliciumdioxid med 1% kombineret aluminiumoxid) fra Huber Co.		

25 Climbazolen forblendes med polyethylenglycolen før tilsætningen af carboxymethylcellulose, hvorved en gel dannes. Til denne gel sættes under omrøring "Syloid", "Zeo", natriumlaurylsulfat, aromastof, vand, benzoat og saccharin. Benzoatet og saccharinen kan opløses i vandet før blanding med resten af bestanddelene. På lignende måde kan "Zeo", aromastof og natriumlaurylsulfat forblendes før tilsætning til gelen.

Dette produkt har også tilsvarende gode antimikrobielle egenskaber og antitandkødsbetændelsesvirkning.

Andre konventionelle komponenter kan anvendes i stedet for eller tilsættes således som nævnt i det foregående. For eksempel kan hydratiseret aluminiumoxid eller vandopløseligt metaphosphat eller dicalciumphosphatdihydrat og andre poleremidler anvendes i stedet for alkalimetallaluminiumsilikatet ("Zeo") eller det kolloidale siliciumdioxid ("Syloid"), enten helt eller delvis.

P a t e n t k r a v .

1. Tandpasta med en pH-værdi på ca. 5 - 7,5 til behandling af tandkødsbetændelse og periodontitis, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder et dentalt acceptabelt polerende materiale, en flydende bærer omfattende vand samt en effektiv mængde, som er ca. 0,1 - ca. 5 vægt%, af det vandopløselige antitandkødsbetændelsesmiddel, 1-imidazolyl-1-(p-chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-2-butanon, solubiliseret i ca. 20 - ca. 40 vægt% af sammensætningen af et ikke-ionisk befugtningsmiddel indbefattende mindst ét befugtningsmiddel valgt blandt polyoxyethylenglycol og polyoxypropylenglycol i vægtforholdet 3:1 til 25:1 mellem ikke-ionisk middel og antitandkødsbetændelsesmiddel, hvilket middel er effektivt mod de gramnegative anaerobe mikroorganismer *Bacteriodes assaccharolyticus*, *Bacteriodes gingivalis* og blandinger deraf.
2. Tandpasta ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at glycerol, sorbitol eller mannitol erstatter en del af befugtningsmiddelindholdet, forudsat at antitandkødsbetændelsesmidlet er blevet solubiliseret.