

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 128561

Int. Cl. A 61 k 7/16 Kl. 30h-13/10

Patentsøknad nr. 170.868 Inngitt 6.12.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 10.12.1973

Prioritet begjært fra: 7.12.1966 USA,
nr. 599725

UNILEVER N.V.,
Museumpark 1,
Rotterdam, Nederland.

Oppfinner: Morton Pader, 1358 Sussex Road,
West Englewood, N.J., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Sigrun E. Græsbøll.

Munnpleiemiddel.

Oppfinnelsen vedrører munnpleiemidler, dvs. preparater for pleie av munnhulen. Det har i mange år vært kjent å fremstille tannpleiemidler som inneholder germicider. Eksempelvis vedrører norsk patent nr. 86 043 et tannpleiemiddel som inneholder tyrotricin og norsk patent nr. 89 929 vedrører tannpleiemidler som inneholder forskjellige 5-aminoheksahydropyrimidiner som produserer en langvarig germicid effekt i munnen.

Munnpleiemidler som omfatter partikkelformige materialer, er også velkjente. Tannpleiemidler som er i handelen, inneholder vanligvis uorganiske materialer, f.eks. pulverisert kalk, dikalsiumfosfat og aluminiumoksyd. Tannpleiemidler som inneholder plastmaterialer, er også beskrevet. Eksempler på slike produkter er gitt

128561

i DAS 666 987 som vedrører et tannpleiemiddel som inneholder visse polymere materialer, og fransk patent 1 403 186 som vedrører et tannpleiemiddel som inneholder plastmateriale og innhyllet i dette et hardere materiale, f.eks. α -aluminiumoksyd.

Videre beskriver US-patentskrift 1 171 392 en tyggegummi som inneholder kalkpartikler, hvor kalken først blandes med et egnet antiseptikum, f.eks. fenol, mentol, tymol eller eukalyptus før det innarbeides i gummi.

Germicider i munnpleiemidler brukes vanligvis i den hensikt å gjøre munnen friskere. Det har vist seg at mikroorganismer i munnhulen spiller en avgjørende rolle i utviklingen av tannkaries, periodontitt, dårlig ånde og tannsten. Vanlig bruk av et germicid som er i stand til vesentlig å redusere bakterieinnholdet i munnen er derfor ønskelig.

Søkerens norske søknad nr. 165 887 beskriver tannpleiepreparater som inneholder både germicider og partikkelformige materialer hvor germicidet er absorbert på det partikkelformige materiale fra løsning. Det partikkelformige materiale er en vannuløselig termoplastisk harpiks og germicidet er f.eks. klorheksidin.

Det har imidlertid vist seg å være visse problemer forbundet med innføring av et effektivt germicid i munnhulen på en slik måte at det kan regulere bakterieinnholdet i munnen for lengre tidsrom. For det første kan konsentrasjonene av germicid som brukes, ikke være svært høye, siden høye konsentrasjoner har en ugunstig virkning på det normale munnvev og kan også ha en toksisk virkning. Lavere konsentrasjoner av germicider som trygt kan brukes i munnvann og tannpasta, som er i stand til øyeblikkelig å drepe bakterier på en tilfredsstillende måte, tilveiebringer ikke effektiv aktivitet utover et relativt kort tidsrom.

Oppfinnelsen tilveiebringer et nytt preparat for reduksjon av bakterieinnholdet i munnhulen. Heller enn forsøk på å ødelegge hele eller vesentlig hele bakterieinnholdet ved en eneste, massiv behandling, anvendes en spesifikk bærer for germicidet, som deponeres på tannoverflatene, samt i sprekker og revner, f.eks. mellom tennene. Germicidet adsorberes på overflaten av bæreren. Bæreren med adsorbert germicid vil heretter bli omtalt som germicidbærer-komplekset. Germicid som er adsorbert på overflaten av bæreren, er tilstrekkelig løst bundet til at det kan frigjøres fra bæreren og oppvise bakteriedrepende aktivitet i de områder som bærerpartiklen kommer i berøring med. Samtidig er imidlertid germicidet

tilstrekkelig fast bundet til at bæreren vil holde det in situ, slik at det vil oppvise bakteriedrepende aktivitet for et lengre tidsrom.

Germicid-bærer-komplekser for bruk i munnpleiemidlene i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles ved utfellingsteknikk. For eksempel kan germicidet som skal anvendes, oppløses i et egnet oppløsningsmiddel. Siden germicidet bør være vesentlig uoppløselig i vann, som skal omtales nedenunder, vil oppløsningsmidlet som brukes ved fremstillingen av germicid-bærer-komplekset normalt være et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. en alkohol. Etter fremstillingen av germicid-oppløsningen tilsettes bæreren til oppløsningen. Bæreren bør være uoppløselig i det oppløsningsmiddel som brukes. For å utfelle germicidet på overflaten av bæreren tilsettes et ikke-oppløsningsmiddel for germicidet slik at det utfelles fra oppløsningen. Siden germicidet er vesentlig uoppløselig i vann, kan vann vanligvis brukes for dette formål. Etter utfelling av germicidet i nærvær av en bærer, hvorved et germicid-bærer-kompleks dannes, filtreres oppløsningen for å gjenvinne komplekset, som kan vaskes og/eller tørkes, hvis det er ønskelig.

Germicid-bærer-komplekser som er fremstilt på denne måte, kan brukes for fremstilling av tannpasta, tannpulver og munnvann. Beroende på hvilken type bærer som brukes, kan det i munnvann være nødvendig å bruke et egnet suspenderingsmiddel for å hjelpe på suspenderingen av germicid-bærer-partiklene, og for å hindre kaking under lagring. I tannpasta og tannpulver kan bæreren være en bestanddel som er spesielt tilveiebragt for dette formål eller det kan være slipemiddel-komponenten i tannpussemidlet.

Germicidet som anvendes i overensstemmelse med oppfinnelsen, kan være et av dem som vanligvis brukes for munnhygiene. En av de fremtredende egenskaper som slike germicider fremviser, er at de er fysiologisk akseptable i de anvendte konsentrasjoner og at de er uskadelige, dvs. at de ikke irriterer, spesielt med hensyn til slimhinnene de kommer i kontakt med. Germicidet bør også være vesentlig uoppløselig i vann og ha et smeltepunkt som ligger over kroppstemperaturen, slik at det vil forbli adsorbert på overflaten av bærer-partiklene så lenge de oppholder seg i munnen. Mens germicidet bør være vesentlig uoppløselig i vann, er det muligens en særegenskap ved et effektivt germicid at det har en liten oppløsningssevne. Når det gjelder tannpussemidler, er det også viktig at germicidet er vesentlig uoppløselig i løsningsformidleren som brukes

128561

i dette. Når det gjelder munnvannpreparater, er løsningsformidleren i alt vesentlig vandig, mens den i tannpastaer gjerne er en glycerol-vann- eller sorbitol-vannblanding.

Munnpleiemidlet i henhold til oppfinnelsen har form av en tannpasta, et tannpulver eller munnvann som omfatter partikler av en vann-uløselig termoplastisk harpiks, et uorganisk slipemiddel eller fibermateriale med gjennomsnittlig diameter fra 1 til 50 mikron og som omfatter et i alt vesentlig vann-uløselig germicid med smeltepunkt over kroppstemperatur, og det er karakterisert ved at germicidet er adsorbert på partiklene i en mengde av fra 0,01 til 2 vekt% av munnpleiemidlet.

Typisk fysiologisk akseptable germicider som kan brukes, omfatter heksaklorofen, de halogenerte salicylanilider, f.eks. tribrom-salicylanilid, de halogenerte karbanilider og flere antibiotiske germicider, særlig tyrotricin.

Stoffer som egner seg for bruk som bærer, omfatter eksempelvis termoplastiske syntetiske harpikser, f.eks. pulveriserte polyolefiner (f.eks. polyetylen og pulverisert polypropylen), pulverisert polystyren, pulveriserte polyakrylharpikser, pulveriserte polyestere og pulveriserte polyamidharpikser. Nyttige som bærer er også slipemidler som egner seg for bruk i tannpasta- og tannpulverpreparater, f.eks. de forskjellige kalsiumfosfater, silisiumdioksyd, kalsiumsilikater og α -aluminiumoksyd-trihydrater.

Enda en klasse av nyttige bærerpartikler er fibermaterialer. De kan være av naturlig opprinnelse, f.eks. soyaprotein-fibre, eller av syntetisk opprinnelse, f.eks. fibre av nylon, polyester eller polyolefin. Fiberdiametrene bør vanligvis ligge i området fra 1 til 50 mikron. Fiber-bærere har den fordel at de lettere deponeres i sprekker og revner, for der å holde germicidet in situ.

Ved dannelse av germicid-bærer-komplekset ved den utfellingsteknikk som er beskrevet ovenfor, bør oppløsningsmidlet for germicidet naturligvis være vesentlig uoppløselig for bærer materialet. Typiske germicider som er nyttige for oppfinnelsen, er oppløselige i de lavere alifatiske alkoholer, f.eks. etylalkohol og isopropylalkohol. Potensielle bærere, f.eks. visse former av kalsiumfosfat, kan være uforenelige med fluorider, hvis disse er tilstede. Det vil være innlysende at disse faktorer kan kontrolleres i betydelig grad ved at det velges oppløsningsmidler og

løsningsformidlere som har den nødvendige oppløsningsevne med hensyn til hver bestanddel i tannpussemidlet.

De uorganiske slipemidler, f.eks. de forskjellige kal-siumfosfater, silisiumdioksyd og silikater, og proteinfibrene, foretrekkes spesielt på grunn av at de er vesentlig uoppløselige i de vanlige organiske oppløsningsmidler som er nyttige for oppløsning av germicidet.

Forholdet mellom vekten av den bærer som brukes, og vekten av germicid er fortrinnsvis minst ca. 5:1 og vil vanligvis være vesentlig høyere. Det foretrukne forhold mellom bærer og germicid bestemmes av et antall av faktorer, f.eks. germicidets styrke. Produkter som er sammensatt slik at de skal ha stor styrke, kan begrenses til anvendelse under oppsyn av spesialister. Andre produkter kan ha en sammensetning slik at de gir lavere styrke og kan selges som tannpasta eller munnvann for bruk av hvem som helst. Andre betraktninger med hensyn til forholdet mellom bærer og germicid vedrører problemer med hensyn til sammensetningen. Hvis det brukes for mye bærer, f.eks. i et munnvann, kan sluttproduktet komme til ikke å virke tiltrekkende på forbrukeren. Når det gjelder tannpasta og tannpulver, kan det være ønskelig å anvende et høyt forhold mellom bærer og germicid, idet man bruker tannslipemiddel som bærer, for derved å redusere det nødvendige antall fremstillingstrinn.

Mikroskopisk undersøkelse av germicid-bærer-komplekser som er fremstilt ved den ovenfor beskrevne utfellingsteknikk, viser at krystallinsk germicid har festet seg til overflaten av bærer-midlets enkeltpartikler. Oppløsningsmidlene som brukes for å løse germicidet ved fremstillingen av komplekset, er vesentlig ute av stand til å oppløse eller på annen måte trenge inn i bærer-partiklenes indre. Av dette følger at utfellingsmetoden som er beskrevet ovenfor, ikke skulle gi germicider som straks ble oppløst i bærer-materialet.

Ved oppsetting av resepter for munnpleiemidler hvor germicid-bærer-komplekset tas med, anvendes typisk resept-teknologi. Germicid-bærer-komplekset tilsettes i en mengde som er tilstrekkelig til å gi en effektiv germicidmengde. I resepter for flytende preparater, f.eks. munnvann, er det vanligvis tilstede suspenderings- og dispergeringsmidler, i tillegg til den flytende løsningsformidler.

128561

6

Typiske blandinger går inn under følgende generelle grenser:

Munnvann

Germicid-bærer-kompleks	0,5%-10%
Gummi-suspenderingsmiddel	0,1%-0,5%
Dispergerende middel	0,1%-2%
Smaksstoff og løsningsformidler for dette, og vann	til 100%

Tannpulver

Slipemiddel	5%-95%
Skummiddel	0,1%-1%
Fortykningsmiddel	0 -1%
Smaksstoff	
Germicid-bærer-kompleks ^x	5%-95%

^x Bæreren kan være slipemidlet eller en del av dette. Hvor det brukes en bærer som ikke er slipemiddel, vil germicid-bærer-komplekset normalt utgjøre ca. 5%-50% av sammensetningen.

Tannpasta

Slipemiddel	10%-50%
Skummiddel	0,1%-3%
Smaksstoff	
Fyllstoff	0 -20%
Gummi	0 -3%
Germicid-bærer-kompleks ^x	5%-50%
Løsningsformidler ^{xx}	til 100%

^x Bæreren kan være hele eller en del av slipemidlet.

Når det brukes en bærer som ikke er slipemiddel, vil germicid-bærer-komplekset normalt utgjøre ca. 5%-30% av tannpastaen.

^{xx} Løsningsformidleren er gjerne en glycerol-vann- eller sorbitol-vannblanding.

Kompleksmengden som brukes i hvert tilfelle bør være tilstrekkelig til å gi fra 0,01% til 2% germicid. Det er innlysende at det i en sammensetning hvor det brukes en stor andel av bærer, er nødvendig med et høyt forhold mellom bærer og germicid. Hvis det brukes en liten bærmengde, vil forholdet mellom bærer og germicid være mindre.

Oppfinnelsen skal i det følgende forklares ved hjelp av eksempler.

Eksempel 1

Et heksaklorofen-polyetylen-kompleks ble fremstilt på følgende måte: 25 g polyetylen-pulver med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse av 10 mikron ble tilsatt til 500 g denaturert etylalkohol. 1% heksaklorofen (basert på vekten av alkohol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 10 minutter.

Deretter ble det tre-dobbelte volum med destillert vann tilsatt og suspensjonen omrørt i 30 minutter, hvorved heksaklorofen ble utfelt på polyetylenpartiklene. Blandingen ble filtrert gjennom en Büchner-trakt, og komplekset ble vasket tre ganger med destillert vann.

Ved bruk av dette heksaklorofen-polyetylen-kompleks ble det fremstilt en 5% vandig emulsjon. Ved bruk av denne emulsjon for munnskylling i 60 sekunder kunne man iaktta tydelig bakteriedrepende aktivitet på tannoverflaten etter 6 timer.

Mengden av germicid som var utfelt på polyetylenet, var 60% av startmaterialet. Resten av germicidet forble i vannalkohol-løsningen og kunne gjenvinnes for senere bruk. Vektforholdet mellom bærer og germicid i germicid-bærer-komplekset var ca. 8,3:1.

Eksempel 2

En serie av lignende komplekser ble fremstilt ved bruk av den fremgangsmåte som ble beskrevet i eksempel 1, med unntagelse av at den alkoholiske oppløsning av germicidet var av varierende konsentrasjon, mellom 0,25% og 1%, som ga komplekser hvor vektforholdet mellom bærer og germicid varierte fra 8:1 til 35:1. Den bakteriedrepende aktivitet av sluttkomplekset ble vurdert på standard agar-plater som var innpodet med testorganismer. Etter innpodningen ble en prøve av heksaklorofen-polyetylen-komplekset plassert på agaren og platen inkubert ved 37°C i fra 24 til 48 timer. Bakteriedrepende aktivitet gjenspeiles ved en klar sone, eller hemningssone, som omgir prøven av heksaklorofen-polyetylen-komplekset, hvor vekst av test-organismen hindres. Følgende resultater ble oppnådd:

Tabell IHemmingssone med test-forbindelser

<u>Test-forbindelser</u>	<u>Sone i mm</u>
Polyetylen/1% heksaklorofen ^x	20
Polyetylen/0,75% heksaklorofen	20
Polyetylen/0,50% heksaklorofen	20
Polyetylen/0,25% heksaklorofen	20

^x Konsentrasjonen refererer seg til mengden av heksaklorofen i oppløsningen som det ble utfelt fra.

De beskrevne tester viser at aktiviteten av heksaklorofen kan opprettholdes under reduksjon av konsentrasjonen i oppløsningen som det utfeltes fra.

Lignende resultater ble oppnådd ved å erstatte det pulveriserte polyetylen fra eksempel 1 med pulverisert polypropylen.

Eksempel 3

Dikalsiumfosfat med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse av 2 til 4 mikron dannet kompleks med heksaklorofen ved bruk av fremgangsmåten som ble beskrevet i eksempel 1, med den unntagelse at det ble brukt dikalsiumfosfat istedenfor polyetylen. Vektforholdet mellom bærer og germicid i det resulterende kompleks var ca. 8:1. Den bakteriedrepende aktivitet av komplekset ble testet, og resultatene var følgende:

Tabell IIHemmingssone med test-forbindelser

<u>Test-forbindelser</u> ^x	<u>Sone i mm</u>
Polyetylen/0,25% heksaklorofen	20
Dikalsiumfosfat/0,25% heksaklorofen	17

^x Ved fremstilling av disse komplekser ble heksaklorofen utfelt fra en 0,25% alkoholisk oppløsning.

Eksempel 4

Eksempel 1 ble gjentatt med spunne soyaproteinfibre med en fiber-diameter av 30 til 50 mikron istedenfor polyetylen som ble brukt i eksempel 1. Vektforholdet mellom bærer og germicid

i det resulterende kompleks var ca. 8:1. Ved undersøkelse av den bakteriedrepende aktivitet av komplekset ble det funnet en hemningssone på 20 mm.

Eksempel 5

Heksaklorofen-polyetylen-kompleks ble fremstilt i overensstemmelse med eksempel 1 ved bruk av 1,0% alkoholisk oppløsning av heksaklorofen. Etter utfellingen ble komplekset som hadde dannet seg, filtrert fra, vasket tre ganger med destillert vann og tørket.

En suspensjon av 5% av heksaklorofen-polyetylen-komplekset ble fremstilt og standard-plateprøver preparert av oppslemmingen for bestemmelse av heksaklorofen-aktiviteten. Ved sammenligning av væskefasen i oppslemmingen med aktivitetene av standardløsninger av heksaklorofen ble det funnet at den flytende fase i oppslemmingen inneholdt ca. 0,06% heksaklorofen.

Munnvannpreparater ble fremstilt for videre testing ved å dispergere en 5% vandig oppslemming av heksaklorofen-polyetylen-komplekset i en 0,1% oppløsning av hydroksyetyl-cellulose og maling av blandingen i en kolloidmølle. En forholdsvis stabil suspensjon ble oppnådd.

Munnvannet ble undersøkt in vivo i forskjellige grupper av personer, for å bestemme om heksaklorofen-polyetylen-komplekset var tilstede på tannemaljen og om munnvannet kunne brukes for opprettholdelse av et lavt bakterienivå ifølge bakterietellinger i spytt.

Personene i gruppen skyllet munnen i ett minutt med en 5% vandig oppslemming av heksaklorofen-polyetylen-komplekset. Med jevne mellomrom ble det tatt beleggprøver ved avskraping av begge de tilstøtende overflater av fortennene i undermunnen. Prøvene ble plassert i sterile glassbeholdere.

Disse prøver ble blandet grundig ved bruk av en steril platina-nål og plassert på agar som inneholdt en mikrooccus fra munnhulen som var følsom overfor heksaklorofen. Nærvær av heksaklorofen ble indikert av en klar hemningssone som øyeblikkelig omga tannemalje-prøven etter 24-48 timers inkubasjon ved 37°C.

Følgende resultater ble oppnådd:

Tabell III

Gruppe av personer med tannemalje
som viste hemningssoner

	<u>Prøve like</u> <u>før munn-</u> <u>skylling</u>	<u>Straks</u> <u>etter</u> <u>bruken av</u> <u>munnavann</u>	<u>2 timer</u> <u>senere</u>	<u>4 timer</u> <u>senere</u>	<u>6 timer</u> <u>senere</u>
Første gruppe ^x (4 personer)	0	4	3	2	2
Annen gruppe (4 personer)	0	4	2	2	1
Tredje gruppe (4 personer)	0	2	1	-	0

^x På grunn av at prøve-teknikken var vilkårlig vil en gruppe bestående av fire personer ikke alltid gi tannemaljeprøver som viser aktivitet i hvert tilfelle. En forklaring kan være at prøvematerialet ble avsatt etter behandlingen med munnavann. Det faktum at aktiviteten er tilstede i det minste hos noen personer i gruppen, betraktes som i høyeste grad merkbart. Denne test er blitt utført mange ganger ved bruk av munnavann basert på heksaklorofen, og det ble tidligere funnet at tannbeleggsprøver ikke viste hemningssoner.

På en annen person ble det foretatt totale platetellinger av spyttprøver, og bakterieinnholdet (organismer pr. cm³) i spyttet ble anslått etter bruk av munnavannet som skulle prøves. Følgende resultater ble oppnådd:

Tabell IV

<u>Spyttprøve</u>	<u>Total plate-telling</u>
Startprøve - før munnskylling	16,110,000
15 minutter etter munnskylling	1,639,000
2½ time etter munnskylling	8,750,000
5½ time etter munnskylling	3,440,000

De foranstående resultater indikerer at partiklene i heksaklorofen-polyetylen-komplekset i munnavannet forble i tannbelegget og i sprekker og revner i munnen i flere timer etter bruk og at de vesentlig reduserte bakterieinnholdet i munnen for et lengre tidsrom.

Eksempel 6

En ny mengde av heksaklorofen-polyetylen-kompleks ble fremstilt, idet heksaklorofenet ble utfelt på polyetylenet fra en 1% alkoholisk oppløsning. Det resulterende kompleks ble innarbeidet i en tannpasta av følgende sammensetning:

Vannfritt kalsiumfosfat	10,00 %
Heksaklorofen-polyetylen-kompleks ^x	15,00 %
Polyetylen	13,00 %
Findelt silisiumdioksyd	0,25 %
Karboksymetyl-cellulose	1,10 %
Vann	35,00 %
Sorbitol-løsning (70 %)	22,05 %
Smakstoff og skummiddel	til 100 %

^x Germicid-konsentrasjonen var 0,15% regnet av hele blandingen.

For kontrollformål ble en tannpasta bestående av dikalsiumfosfat og kalk av vanlig handelskvalitet blandet med 0,15% heksaklorofen.

Test-gruppen vurderte det foranstående tannpastaprodukt i et tidsrom av to uker, idet personene pusset tennene på for dem vanlig måte i dette tidsrom. Ingen av personene brukte annet hjelpemiddel for munnpleie. Etter vanlig bruk av tannpastaen i dette tidsrom ble beleggprøver overført til agar-plater som var infisert med en organisme som er følsom overfor heksaklorofen, og inkubert ved 37°C i 24 til 48 timer. Følgende resultater ble oppnådd:

Tabell V

Gruppe av personer hvis belegg inneholdt påviselig heksaklorofen-aktivitet (5-mannsgruppe)

Prøve-tannpasta

2

Kontroll

0

128561

Eksempel 7

Et kompleks av 0,5 del av en silisiumdioksyd-xerogel-bærer og 1 del 3,4,4'-triklorkarbanilid fremstilles ved oppløsning av 58 g 3,4,4'-triklorkarbanilid i 1 liter alkalisk metanol (pH 8,5). 23 g av en silisiumdioksyd-xerogel oppslemmes i denne løsning. Den resulterende blanding fortynnes til 2 liter med destillert vann under konstant røring, og det faste, partikkelformige materiale skilles fra ved filtrering gjennom en Büchner-trakt. Det faste materiale på trakten vaskes med vann og lufttørkes. Det tørkede, partikkelformige materiale består av 0,5 vektdeel silisiumdioksyd-xerogelbærer og 1 vektdeel antibakterielt middel. Komplekset er effektivt som antibakterielt middel i munnvann og tannpleiemidler.

P a t e n t k r a v

Munnpleiemiddel i form av en tannpasta, et tannpulver eller munnvann som omfatter partikler av en vann-uløselig termoplastisk harpiks, et uorganisk slipemiddel eller fibermateriale med gjennomsnittlig diameter fra 1 til 50 mikron, og som omfatter et i alt vesentlig vann-uløselig germicid med smeltepunkt over kroppstemperatur, k a r a k t e r i s e r t ved at germicidet er adsorbert på partiklene i en mengde av fra 0,01 til 2 vekt% av munnpleiemidlet.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 86043, 89929, 98160, 102469, 112736
Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 165887
Fransk patent nr. 1403186
Tysk patent nr. 666987
U.S. patent nr. 1171392, 1275779, 2840510
R.G. Harry: Modern Cosmeticology (1962) side 250-51 og 604-6