

334255



PATENTE DE INVENCION
=====

Your Case 1062.

334255

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar una composición
inhibidora de los cálculos dentales."

Solicitante: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, entidad norteamericana,
residente en: 301 East Sixth Street, Cincinnati, Ohio,
EE.UU. de A.

=====

Esta invención se refiere a composiciones
orales que inhiben la formación de cálculos sobre
las estructuras dentales. Más particularmente se
refiere a nuevas composiciones orales que contienen
5. una cantidad pequeña de ácido de etano-1-hidroxi-1,1-



disfosfónico ó una sal soluble en agua del mismo (EHDP) como agente retardador de la formación de cálculo.

5. El término "composición oral" tal como se usa aquí se refiere a un producto que en condiciones ordinarias de utilización es retenido en la cavidad oral por un tiempo suficiente para que se ponga substancialmente en contacto con todas las superficies dentales. Tales productos incluyen por ejemplo dentífricos, enjuagues bucales, pastillas y soluciones para tópicos.

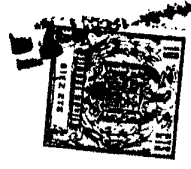
10. El cálculo, ó tártaro como se le llama algunas veces, es un depósito que se forma sobre las superficies de los dientes en el margen gingival. El cálculo supragingival aparece principalmente en las áreas cercanas a los orificios de los conductos salivares; por ejemplo sobre las superficies linguales de los dientes inferiores anteriores y en las superficies bucales de los primeros y segundos molares superiores, y sobre las superficies distales de los molares posteriores.

15. El cálculo bien desarrollado consiste de una porción inorgánica que principalmente es fosfato de calcio dispuesto en una estructura cristalina de hidroxiapatita en forma de rejilla similar al hueso, esmalte y dentina. Una porción orgánica está también presente y consiste de células epiteliales desprendidas, leucocitos, residuos de alimento y varios tipos de microorganismos.

20. En el desarrollo del cálculo, se forma un depósito inicial que es mayormente fosfato de calcio amorfo a los rayos X. A medida que el cálculo maduro se desarrolla siguiendo una fase de crecimiento cristala

25.

30.



lino va tomando un color visiblemente blanco ó amarillento, a menos que sea manchado ó decolorado por algún agente extraño. Además de ser desagradable a la vista é indeseable desde el punto de vista estético,

5. los depósitos de cálculo maduro son un constante origen de irritación de la gingiva, por lo tanto son un factor que contribuye a la gingivitis y otras enfermedades de las estructuras que sirven de soporte a los dientes, disminuyendo con la irritación la resistencia

10. de los tejidos a los organismos endógenos y exógenos.

Una amplia variedad de agentes químicos y biológicos han sido sugeridos en el arte para retardar la formación del cálculo ó para remover el cálculo después que se ha formado. La extracción mecánica de este material periódicamente por el dentista es, por supuesto, procedimiento de rutina en las consultas dentales.

15.

La inhibición del cálculo por vía química generalmente comprende formación de complejos de calcio (quelación del calcio) la cual previene la formación del fosfato de calcio, precursor del cálculo, y/o rompe el cálculo maduro por remoción del calcio. Un número de agentes formadores de complejos (agentes de (quelación) como ácido tetracético etilenodiamina, triacetónitrilo, y ciertas lactonas de ácidos de azúcar han sido empleados para éste propósito. Por otra parte, la similitud química del cálculo con la estructura de los dientes limita la utilidad de la quelación ya que los agentes queladores más efectivos pueden dañar seriamente la estructura de los dientes por decalcificación.

20.

25.

30.



Por consiguiente el desarrollo de las composiciones orales que retardan efectivamente el cálculo por que lacion del calcio han sido suprimidas por considera- ciones de seguridad.

5. Es por tanto un objeto de ésta invención pro veer composiciones orales nuevas que retardan la forma cion del cálculo sin afectar por otra parte la estruc- tura de los dientes.

10. Es otro objeto de ésta invención proveer un método mejorado para retardar el desarrollo del cálcu lo dental.

Otros objetos se harán evidentes en la des- cripción detallada siguiente.

15. En general ésta invención comprende una com posición oral tal como se define aquí conteniendo una cantidad de ácido etano-1-hidroxi-1,1-disfosfónico ó una sal soluble en agua del mismo suficiente para re- tardar efectivamente el desarrollo del cálculo dental.

20. Se ha descubierto ahora que el ácido etano-1-hidroxi-1,1-disfosfónico y las sales solubles en agua del mismo poseen la sorprendente capacidad de retardar el desarrollo del cálculo dental sin remover el calcio del esmalte dental ó, sin dañar de otra manera la estruc tura de los dientes cuando se emplea en composiciones mantenidas dentro de límites definidos de pH.

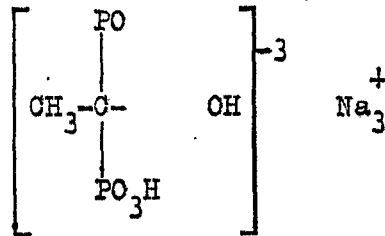
25. El ácido etano-1-hidroxi-1,1 disfosfónico tie ne la fórmula molecular $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$. Según la no menclatura de los radicales, el ácido podría también ser llamado ácido 1-hidroxietilidèno disfosfónico). La sal más fácilmente cristalizabile de éste ácido se ob-

30.



tiene cuando tres de los hidrógenos ácidos son substituidos por sodio. De aquí que una sal preferida para el propósito de ésta invención sea la sal trisódica que tiene la estructura:

5!



10.

Este compuesto normalmente cristaliza como el hexahidrato el cual pierde parte de agua durante el secado al aire para proporcionar una mezcla de hexa y monohidrato, que tiene una media de tres a cuatro moléculas de agua de hidratación.

15.

Aunque cualquier sal de metal alcalino, de amonio ó sal de amonio substituída del ácido etano-1-hidroxi-1,1 disfosfónico puede ser usada en la práctica de ésta invención, son preferidas las sales tetrasódicas, trisódicas, disódicas, monosódicas, y mezclas de las mismas. Las otras sales de sodio, potasio amonio, y mono di y trietanolamónico y mezclas de las mismas son también adecuadas.

20.

De aquí en adelante en ésta especificación el agente anticálculo nuevo se mencionará como el EHDP término que se emplea para comprender la forma ácida así como también todas las sales solubles en agua de la misma. Cuando la forma de EHDP no está especificada, % EHDP significa tal porcentaje de EHDP ácido trisódico y los equivalentes molares del ácido libre y otras sales

25.

30.



solubles en agua.

- La concentración de EHDP en las composiciones orales de ésta invención pueden estar comprendidas desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 10% en peso. Las composiciones orales que en el curso ordinario de su utilización sean ingeridas ó puedan ser accidentalmente ingeridas en volúmenes substanciales deben contener concentraciones más bajas de EHDP. Así, un enjuague bucal de acuerdo con ésta invención preferiblemente contiene menos de alrededor de 3 % y los comprimidos y goma de masticar menos de alrededor de 1 % en peso de EHDP. Las composiciones dentífricas y las soluciones para tópicos éstas últimas para ser administradas profesionalmente, pueden contener hasta alrededor de 10 % en peso, preferiblemente desde alrededor de 0,1 % hasta alrededor de 5 % en peso de EHDP.

- El pH de las composiciones de ésta invención puede estar dentro de límites desde alrededor de 5,0 hasta alrededor de 11,0. Por debajo de alrededor de pH 5,0 puede ocurrir que se deteriore el esmalte dental a pesar de la relativa seguridad del EHDP. Por arriba de alrededor pH 11,0 se encuentra dificultad en formular productos que tengan sabor y suavidad satisfactorios. Los límites preferidos de pH son desde alrededor de 7,0 hasta alrededor de 10. El pH de la composición, por supuesto, gobierna el grado de neutralización del EHDP, estando presentes las formas más áltamente neutralizadas a los pHs más altos, y estando presentes las formas más bajas a los pHs más bajos.

- Aunque no se intenta que ésta invención esté



- limitada por una teoría particular de operación, ha sido observado que el EHDP interfiere con el progreso de la formación del cálculo desde el fosfato de calcio amorfo a través de la fase de crecimiento cristalino hasta la hidroxiapatita de calcio. Cantidades de EHDP que son demasiado pequeñas para combinarse con cantidades apreciables de calcio se han encontrado que retardan la formación de hidroxiapatita de calcio. Esta acción selectiva sobre los depósitos formativos de cálculo sin acción demineralizadora sobre el esmalte dental es sorprendente.

- La eficiencia de las composiciones de ésta invención en la profilaxis del cálculo fué demostrada por medio de la prueba de cálculo en ratas que fué conducida en la forma siguiente:

- Dos grupos de ratas de laboratorio Holtzman-Sprague-Dawley, de veinte a veintidós días de edad, cada grupo compuesto de un macho y una hembra pertenecientes a cada una de diez literas, fueron empleados en ésta prueba, un grupo sirviendo como control, el otro sirviendo como grupo de prueba. Ambos grupos de animales fueron sometidos a una dieta inductora de cálculo consistente de 62 % de almidón de maíz, 32 % de leche seca desgrasada, 2 % de polvo de hígado y 3 % de harina celular. Aplicaciones de tópicos de una solución acuosa a 0,5 % de etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato trisódico ajustado a pH 10,0 fueron hechas sobre los dientes de cada uno de los animales en el grupo de pruebas dos veces al día durante tres semanas. Aplicaciones similares de agua fueron hechas a cada animal en el grupo de control



durante el período experimental.

- 5.- Tres semanas después del comienzo de la prueba, los animales fueron sacrificados y sus molares fueron evaluados para determinar la severidad de los cálculos teniendo en cuenta el área y la profundidad de la acumulación sobre cada una de las cuarenta y cuatro superficies dentales examinadas en cada animal. La evaluación fué hecha utilizando una escala desde 0 a 3 para cada superficie, 0 indicando la ausencia de depósitos calcificados, 3 indicando un recubrimiento de esencialmente 100 % de la superficie con un depósito grueso y los valores intermedios representando grados intermedios entre estos extremos. La anotación total de cálculos para cada animal fué determinada sumando los grados para cada una de las cuarenta y cuatro superficies.
- 10.
- 15.

Los resultados obtenidos en dos de tales experimentos aparecen en la tabla siguiente:

Promedio de Anotaciones de Cálculos Totales.

<u>Experimento No.</u>	<u>Prueba</u>	<u>Control</u>	<u>% de Reducción</u>
20. 1	2,4	6,8	64,8
2	11,2	27,2	58,9

25. Puede verse que se obtienen reducciones substanciales en la formación de cálculo con la aplicación en forma de tópicos de composiciones de acuerdo con esta invención.

30. La seguridad del EHDP para uso en contacto con superficies dentales fué determinada por la prueba de inmersión continua conducida en la forma siguiente:



Dientes humanos naturales fueron sumergidos en solución acuosa conteniendo 3 % de EHDP a pH 7,0 y pH 10.

5. Cada cuatro horas los dientes fueron examinados para notar su decalcificación. Bajo luz visible, la decalcificación del esmalte puede detectarse por una pérdida de lustre, manchas blancas ú opcas ó ligera aspereza en la superficie. Los dientes fueron examinados macroscópicamente y microscópicamente al final de 7 días.
10. No se observó decalcificación a través de este período, indicando que estas composiciones no causan daño al esmalte dental.

15. Un dentítrico, especialmente pasta de dientes, conteniendo EHDP es una modalidad preferida de esta invención. Las composiciones de pasta de dientes convencionales contienen materiales abrasivos, agentes espumantes, aglutinantes, humectantes, agentes sazonadores y edulcorantes.

20. Los materiales abrasivos y otros adjuntos utilizados en la práctica de esta invención están preferiblemente esencialmente libres de calcio soluble de manera que la capacidad del EHDP para inhibir el crecimiento cristalino (sequestering) no sea disminuido hasta el punto en que su actividad anticálculo sea afectada.
25. Como consecuencia, los abrasivos convencionales tales como el ortofosfato dicálcico y el carbonato de calcio no son utilizados preferiblemente. Sin embargo, el pirofosfato de calcio predominante en Fase- β preparado de acuerdo con las enseñanzas de Schweizer Patente
30. 3.112.247, de los Estados Unidos de América concedida en



- 26 de Noviembre de 1963, el cual contiene relativamente poco calcio soluble puede ser utilizado. Una clase especialmente preferida de abrasivos para utilizar aquí son las resinas polimerizadas de fijación térmica en partículas tal como se describen por Cooley et al en la Patente 3.070.510 de los Estados Unidos concedida en Diciembre 25 de 1962. Las resinas adecuadas incluyen melaminas, fenólicos, uréas, melaminauréas, epóxidos de enlaces cruzados, y poliésteres de enlaces cruzados.
- 5.
10. Otros abrasivos convenientes incluyen alúmina y los metafosfatos insolubles que no contengan calcio tales como el metafosfato de sodio. Mezclas de abrasivos pueden ser también utilizadas. En cualquier caso, la cantidad total de abrasivos en las modalidades dentífricas de esta invención pueden variar desde 0,5 % hasta 95 % en peso del dentífrico. Preferiblemente, las pastas de dientes contienen desde 20 % hasta 60 % en peso de abrasivo. El tamaño de la partícula del abrasivo preferiblemente varía desde 2 μ hasta 20 μ .
- 15.
20. Los agentes espumantes adecuados son aquellos que son razonablemente estables y forman espumas dentro de un amplio margen de pH, preferiblemente detergentes sintéticos orgánicos aniónicos no jabonosos. Ejemplos de tales agentes son las sales solubles en agua de sulfato de alquilo teniendo desde 10 hasta 18 átomos de carbono en el radical alquilo, tales como el lauril-sulfato de sodio; las sales solubles en agua de monoglicéridos de ácidos grasos sulfonados teniendo desde 10 hasta 18 átomos de carbono, tales como el sulfonato sódico de monoglicérido; sales de amidas de ácidos grasos C-₁₀-C₁₈ de
- 25.
- 30.



taurina, tales como el taururo de N-metil-N-palmitoil; sales de esteres de ácidos grasos C₁₀-C₁₈ del ácido isetiónico; y substancialmente amidas de acilo alifáticas saturadas de ácidos monoaminocarboxílicos saturados teniendo 2 a 6 átomos de carbono y en los cuales el radical acilo contiene 12 a 16 átomos de carbono, tales como el N-lauroil sarcosinato sódico. Mezclas de 2 ó más agentes espumantes pueden ser utilizados.

5.

El agente espumante puede estar presente en las composiciones dentífricas de esta invención en una cantidad desde 0,5 % hasta 5 % en peso de las composiciones totales.

10.

Al preparar pastas de dientes, es necesario añadir algún material espesante para proveer una consistencia deseable. Los agentes espesantes preferidos son hidroxietil celulosa y las sales solubles en agua de los éteres de celulosa tales como el carboximetil celulosa de sodio y el carboximetil hidroxietil celulosa de sodio. Las gomas naturales tales como goma karaya, goma arábiga, y goma tragacanto pueden también ser utilizadas. El silicato de magnesio y aluminio coloidal ó la sílice finemente dividida pueden ser usados como parte del agente espesante para mejorar más la textura. Los agentes espesantes en una cantidad desde 0,5 % hasta 5 % en peso de la composición total pueden ser utilizados.

15.

20.

25.

Es también deseable incluir algún material humectante en una pasta de dientes para evitar que ésta se endurezca. Los humectantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, y otros alcoholes polihídricos ingeri

30.



bles. El humectante puede comprender hasta alrededor de 36 % en peso de la composición de pasta de dientes.

Los agentes sazonadores adecuados incluyen aceite de wintergreen, aceites de menta (peppermint y spearmint) aceites de sassafrás, y aceite de clavo.

5.

Los agentes edulcorantes que pueden ser utilizados incluyen sacarina, dextrosa, levulosa y ciclamato de sodio.

10. Varias composiciones orales representativas que ilustran esta invención aparecen en los ejemplos siguientes:

EJEMPLO I

Una pasta de dientes de la composición siguiente fué preparada por los métodos convencionales:

15.

Partes en peso

Agua	31,58
Sorbitol	6,25
Sacarina	0,12
Pirofosfato de calcio #	39,00
Glicerina	18,00
Sulfato de Alquilo sódico (de coco)	0,40
Sulfonato de monoglicerido de coco sódico	0,75
Carboximetil celulosa de sodio	1,15
20. Silicatos de aluminio y magnesio	0,40
Sabor	0,85
Etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato disódico	1,50

pH 5,90

25.

Preprado de acuerdo con la patente 3.112.247, de los Estados Unidos, concedida en 26 de Noviembre de 1963.

30.

Esta composición retarda efectivamente la formación del cálculo sobre el esmalte dental y cuando se probó en la prueba de inmersión continua descrita aquí no se observo decalcificación alguna después de 7 días de exposición.



EJEMPLO II

Se preparó una pasta de dientes la cual era idéntica en composición a la pasta de dientes del Ejemplo I excepto que 3,0 partes en lugar de 1,5 partes de etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato disódico y 30,08 partes de agua en lugar de 31,58 partes fueron utilizadas. Esta composición se encontró que también es efectiva y no causa daño alguno al esmalte dental después de 7 días de exposición.

5.

10.

El etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato disódico en la composición anterior puede ser reemplazado por ácido etano-1-hidroxi-1,1-disfósfnato, ó por cualquiera de las sales de potasio, amonio, o amonio substituído del mismo con resultados substancialmente equivalentes.

15.

EJEMPLO III

Aún otra pasta de dientes fué preparada teniendo la siguiente composición:

		<u>Partes en peso</u>
20.	Agua	39,58
	Sorbitol	6,25
	Sacarina	0,12
	Abrasivo (condensado precipitado de uréa formaldehído)	31,00
	Glicerina	18,00
	Sulfato de alquilo sódico (de coco)	0,40
	Sulfonato de monoglicerido de coco sódico	0,75
	Carboximetil celulosa de sodio	1,15
	Silicato de aluminio y magnesio	0,40
25.	Sabor	0,95
	Etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato disódico	1,50

pH 5,30

Empleada de la manera acostumbrada, esta pasta de dientes retarda la formación del cálculo dental y no se observó decalcificación del esmalte dental después de 7 días de exposición.

30.



EJEMPLO IV

Una composición de pasta de dientes conteniendo 3,0 partes de etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato disódico 38,08 partes de agua, pero por otra parte idéntica a la composición del Ejemplo III, fué preparada.

Esta composición se encontró que es efectiva y no causó decalcificación observable del esmalte dental después de 7 días de exposición.

El etano-1-hidroxi-1,1-ácido disfosfonato disódico empleado en este ejemplo puede ser reemplazado con etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato dipotásico ó con etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato de trietanolamonio con resultados equivalentes.

Varias composiciones de enjuagues bucales fueron preparadas de acuerdo con esta invención como sigue:

Componente	Ejemplos V	Partes en peso		
		VI	VII	VIII
Glicerina	10,0	10,0	10,0	10,0
Alcohol etílico	16,5	16,5	16,5	16,5
Agua	67,172	67,172	67,172	70,192
Tween 80 †	0,12	0,12	0,12	0,12
Sacarina	0,045	0,045	0,045	0,02
Ciclamato sódico	0,075	0,075	0,075	0,04
Sabor	0,088	0,088	0,088	0,088
EHDP ††	3,0	3,0	3,0	1,0
pH †††	7,0	8,5	10,0	10,0

- †- Polioxietileno (20 moles de óxido de etileno) monocleato sorbitán- un emulsificador noiónico suministrado por Atlas Powder Company.
- †† Etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato disódico
- ††† Ajustado al valor indicado con hidroxido de sodio.

Cuando se usa de la misma manera que un enjuague bucal convencional, por lo menos una vez al día, cada una de las composiciones anteriores reduce materialmente la acumulación de cálculo sobre la superficie de



los dientes. No fué observada decalcificación alguna después de 7 días de exposición del esmalte dental a estas composiciones.

EJEMPLO IV

- 5. Una goma de masticar de acuerdo con esta invención es formulada como sigue:

	<u>Por ciento en peso</u>
Goma Base †	21,30
Azúcar	59,00
Sirope de Maíz (Baumé 45)	18,20
Sabor	0,50
10. Etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato tripotásico	0,05

† Estergum, 30 partes
 Resina cumarona, 45 partes
 Latex (seco), 15 partes
 Parafina (P.F. 82°C), -10 partes

- 15.

Esta composición provee un medio efectivo para retardar la formación del cálculo sin daño para las estructuras de los dientes cuando se mastica regularmente de la manera convencional.

- 20. EJEMPLO V

Una pasta profiláctica para ser usada por el dentista para remover manchas y pulir los dientes después de la extracción mecánica de los depósitos de cálculo es formulada como sigue:

	<u>Partes en peso</u>
25. Piedra pomez Navajo	77,10
TiO ₂	4,00
Glicerina	17,75
Hidroxietil celulosa	0,22
Sacarina	0,33
Etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato trisódico	8,00
30. pH	10,0



Cuando es aplicada a los dientes con una copa profiláctica de goma de la manera convencional, esta composición retarda el desarrollo de nuevos depósitos de cálculo.

5. Pastillas, polvos de dientes y similares pueden ser preparados por los métodos convencionales y conteniendo, en adición a los ingredientes usuales, una cantidad de EHDP dentro de los límites especificados aquí, para proveer un medio efectivo de retardar la formación de cálculo sin dañar la estructura de los dientes.

Aquellos componentes que no son EHDP que fueron incluidos en los ejemplos anteriores y varias mezclas de aquellos componentes son ilustrativos de vehículos adecuados para su uso en la cavidad oral.

15.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, Ser. No. 512.548, de fecha 8 de diciembre de 1965, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION INHIBIDORA DE LOS CALCULOS DENTALES"; caracterizándose por lo siguiente:
- 30.



- 1.- Procedimiento para preparar una composición inhibidora de los cálculos dentales, sin afectar perjudicialmente a la estructura de los dientes, caracterizado porque se mezcla desde alrededor del 0,01 % hasta alrededor de 10 % en peso de ácido etano-1-hidroxi-1,1-disfosfónico ó una sal soluble en agua del mismo como agente anticálculo con un vehículo adecuado para uso en la cavidad oral, estando el pH de la composición dentro de los límites desde alrededor de 5,0 hasta alrededor de 11,0.
- 2.- Procedimiento, según la reivindicación I, caracterizado porque el agente anticálculo es el etano-1-hidroxi-1,1-disfosfonato trisódico.
- 3.- Procedimiento, según la reivindicación I, caracterizado porque se mezcla desde alrededor del 0,1 % hasta alrededor del 5,0 % en peso de ácido etano-1-hidroxi-1,1-disfosfónico ó una sal soluble en agua del mismo con alrededor del 0,5 % hasta alrededor de 95,0 % de un abrasivo dentífrico, estando el pH de dicha composición dentro de límites desde alrededor de 7,0 hasta alrededor de 10,0.
- 4.- Procedimiento, según la reivindicación I, caracterizado porque se mezcla desde alrededor del 0,1 % hasta alrededor de 5,0 % de ácido etano-1-hidroxi-1,1-disfosfónico ó una sal soluble en agua del mismo y desde alrededor de 20 % hasta alrededor de 60 % de un abrasivo que está esencialmente libre de calcio soluble en agua, estando el pH de dicha composición dentro de límites desde alrededor de 7,0 hasta alrededor de 10,0.
- 5.- "Procedimiento para preparar una composi-



ción inhibidora de los cálculos dentales"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid,

7 DIC. 1966

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY.

GOMEZ ACILLO Y MODEI

p. n. Firmado: F. Hernández Ruiz