

400929



26 ABR 1972

P.- 50.359

Int. Cl. ² : <u>A 61 K</u>

S.N. 126971

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

entidad ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA ESTABILIZACION CONTRA LA SEPARACION DE UN DENTIFRICO, QUE CONTIENE UN AGENTE ANTIBACTERIANO"

(Clase Internacional A61k)

400929

6 ABR



5 Esta invención se refiere a la estabiliza-
ción de una composición dentífrica. Más particular-
mente se refiere a la estabilización de una composi-
ción de una crema dental, la cual promueve la higiene
oral.

10 El dentífrico de la presente invención con-
tiene un agente antibacteriano altamente deseable,
el 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano en forma de
la base libre o en forma de una sal por adición de
15 ácido no tóxica de la misma. Este agente antibacte-
riano, es conocido que posee un efecto altamente de-
seable en la inhibición del crecimiento de muchos
microorganismos tales como Lactobacillus acidophilus
odontolyticus y ha sido recomendado, por lo tanto,
para su incorporación en los dentífricos.

20 Sin embargo, las estabilidades cosméticas
de muchos dentífricos que incluyen este agente anti-
bacteriano, no han sido particularmente satisfacto-
rias en vista de la tendencia de tales dentífricos a
separarse en fases líquida y sólida.

25 Es una ventaja de la presente invención
que se proporciona un dentífrico estable incluyendo
1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano. Otras ventajas
de la invención se harán evidentes de la considera-
ción de la descripción siguiente.

30 De acuerdo con ciertos de sus aspectos, es
ta invención se refiere a un dentífrico conteniendo
el 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano, en una can-
tidad para proporcionar alrededor de 0,01-5% en peso
de la base libre, y un vehículo dentífrico que com-



prende sólidos y líquidos y conteniendo alrededor de 0,5-5% en peso de un aceite saporífero e ión fosfato en una cantidad de alrededor de 0,015-2% en peso, y como un agente para estabilizar dicho dentífrico contra la separación, alrededor de 2,5-5,0% de etanol.

El 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano puede ser empleado en la presente invención en forma de su base libre o sus sales por adición de ácidos no tóxicas, tal como el gluconato soluble en agua, acetato, fluoruro, dihidrógenofluoruro y similares. Como es usado en esta Memoria el compuesto nombrado se refiere a la base libre así como las sales por adición de ácido de la misma, a no ser que se especifique lo contrario. El agente antibacteriano está presente en cantidades que varían desde alrededor de 0,01-5% en peso, preferiblemente alrededor de 0,05-1,0% del dentífrico. Estas cantidades se refieren a la cantidad de base libre presente.

El agente antimicrobiano es incorporado en un vehículo de un dentífrico tal como una pasta dental o crema dental. El vehículo contiene típicamente un agente abrillantador sustancialmente insoluble en agua y dentalmente aceptable, un líquido que puede ser agua o un humectante, un agente gelificante, y un aceite saporífero. También puede incluir componentes adicionales tales como agentes tensioactivos orgánicos sintéticos, un agente antibacteriano adicional, endulzador, un compuesto que contiene flúor dentalmente beneficioso, un agente su

400929

-6 ABN



presor de ión, así como agentes colorantes o blanqueantes, preservativos, siliconas, compuestos de clorofila, compuestos de amonio y similares.

5 Cualquier agente abrillantador apropiado
sustancialmente insoluble en agua y dentalmente aceptable, puede ser empleado en la preparación de composiciones dentífricas tal como pastas dentales o cremas y similares, de acuerdo con la presente invención. Hay un número relativamente grande de tales
10 materiales conocidos en la técnica. Agentes representativos incluyen, por ejemplo, el fosfato dicálcico, ortofosfato de dimagnesio, fosfato tricálcico, metafosfato sódico insoluble, hidróxido de aluminio, sílice cristalina, carbonato de magnesio, carbonato
15 de calcio, pirofosfato de calcio, bentonita, etc., incluyendo mezclas apropiadas de los mismos. Es a menudo deseable usar las sales fosfatos sustancialmente insolubles en agua en calidad de agentes abrillantadores, y, más particularmente, el metafosfato
20 sódico insoluble. En los dentífricos que contienen 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano, el hidróxido de aluminio, tal como la alúmina hidratada vendida por Alcoa como C333, y los agentes abrillantadores a base de sílice cristalina son también altamente
25 deseables. Debido a que los agentes abrillantadores tales como el metafosfato sódico insoluble y los fosfatos de calcio y magnesio contienen una porción soluble, las cantidades en las cuales son usados no deben proporcionar más de alrededor del 2% en peso
30 de ión fosfato al dentífrico.

400929

-6



El contenido de agente abrillantador es

variable, pero será generalmente de hasta alrededor del 75% en peso del total de la composición, típicamente alrededor de 20 a 75%.

5 En los vehículos dentífricos de formulaciones tales como las pastas dentales y cremas dentales, los líquidos y sólidos deben estar necesariamente proporcionados para formar una masa cremosa o gelificada de una consistencia deseada la cual es

10 extruible desde un envase de aerosol o un tubo aplastable, por ejemplo de aluminio o plomo. En general los líquidos en la crema dental comprenderán principalmente agua, glicerina, soluciones acuosas de sorbita, propilenglicol, polietilenglicol 400, etc.,

15 incluyendo mezclas apropiadas de los mismos. Usualmente es ventajoso usar una mezcla de ambos, agua y un humectante o aglutinante tal como glicerina o sorbita. El contenido total de líquido será generalmente de alrededor de 20 al 75% en peso de la formulación. Se prefiere usar también un agente gelificante en las cremas dentales tal como las gomas naturales y sintéticas y materiales semejantes a la goma, por ejemplo, Musgo Irlandés, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, Iaponite CP o

20 SP, los cuales son cada uno arcillas de silicato compleja sintética inorgánica vendidas bajo las marcas registradas por Iaporte Industries Ltd., y almidón, usualmente en una cantidad de hasta alrededor del 10%, y preferiblemente alrededor de 0,2-5% de

25 del 10%, y preferiblemente alrededor de 0,2-5% de

30

400929 -6 ABR. 1972



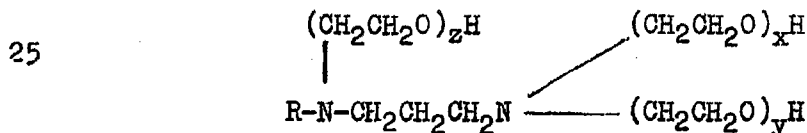
la formulación. Los agentes gelificantes preferidos son la carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Si se emplea carboximetilcelulosa de sodio, preferiblemente los dentífricos son formados de acuerdo con la técnica descrita en las solicitudes de patentes españolas Núms. 400.931 y 400.927, presentadas ambas el 18 de Marzo de 1972.

Los agentes tensioactivos orgánicos usados en las composiciones de la presente invención para lograr una acción profiláctica aumentada, ayudar a lograr una dispersión completa y a fondo de las composiciones presentes a través de la cavidad oral, y hacen las composiciones presentes más aceptables cosméticamente. Cuando se desea un material aniónico tensioactivo, como las acilamidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de ácido aminocarboxílico alifático inferior, son particularmente preferidos compuestos tales como aquellos que tienen de 12 a 16 átomos de carbono en el ácido graso, los radicales alcohilo o acilo. Ejemplos de las últimas amidas mencionadas son la N-lauroilsarcosina y las sales de sodio, potasio, y etanolamina de N-lauroil, N-miristoil o N-palmitoilsarcosina que deben estar sustancialmente exentas de jabón o un material similar de ácido graso superior, el cual tiende a reducir sustancialmente el efecto de estos compuestos. El uso de estos compuestos de sarcosinato en las composiciones dentífricas de la presente invención es particularmente ventajoso, ya que estos materiales exhiben un efecto prolongado y marcado en la inhibi-



ción de la formación de ácido en la cavidad oral, debido a la descomposición de los hidratos de carbono además de ejercer alguna reducción en la solubilidad del esmalte dental en soluciones ácidas.

5 Otros materiales tensioactivos particularmente apropiados incluyen los agentes no iónicos tal como los condensados de monoestearato de sorbitán con aproximadamente 60 moles de óxido de etileno, condensados de óxido de etileno con condensados de
10 óxido de propileno de propilenglicol (disponible bajo la marca registrada "Pluronic") y agentes anfóteros tal como derivados de imidazol cuaternizados, los cuales están disponibles bajo la marca registrada "Miranol" tal como el Miranol C₂M. Germicidas -
15 tensioactivos catiónicos y compuestos antibacterianos tal como el cloruro de di-isobutilfenoxietoxietil-dimetil-bencil-amonio, cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio, aminas terciarias que tienen un grupo alcoholo graso (de 12 a 18 átomos de carbono) y dos
20 grupos de (poli)oxietileno unidos al nitrógeno (conteniendo típicamente un total de alrededor de 2 a 50 grupos de etaoxi por molécula) y sales de los mismos con ácidos y compuestos de la estructura



en donde R es un grupo alcoholo graso, conteniendo desde alrededor de 12 a 18 átomos de carbono, y x,
30 y, y z suman 3 o más, así como las sales de los mis-

400929

-6 APR 1972



mos con ácidos minerales u orgánicos, también pueden ser usadas. Se prefiere el usar desde alrededor de 0,05 a 5% en peso de los materiales tensioactivos anteriores en las preparaciones orales presentes.

5

Otros diversos materiales pueden ser incorporados en las preparaciones orales de esta invención. Ejemplos de los mismos son los agentes blanqueantes o colorantes, preservativos, siliconas,

10

compuestos de clorofila, materiales de amonio, tal como fosfato diamónico, urea y mezclas de los mismos, y otros constituyentes. Estos coadyuvantes son incorporados en las presentes composiciones en cantidades que no afectan sustancialmente de modo adverso las propiedades y características deseadas y son

15

seleccionados y usados en una cantidad apropiada dependiendo del tipo particular de preparación implicada. Por ejemplo, los materiales de amonio tal como urea, fosfato diamónico y mezclas de los mismos, cuando están presente, son empleados típicamente en una cantidad de alrededor del 1 al 2% en peso.

20

Además del 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido) hexano, los dentífricos de acuerdo con esta invención pueden incluir agentes antibacterianos catiónicos tal como

25

N¹-(clorobencil)-N⁵-(2-4-diclorobencil) biguanida;

p-clorofenilbiguanida;

4-clorobenzhidrilbiguanida;

4-clorobenzhidrilguanilurea;

N-3-lauroxipropil-N⁵-p-clorobencilbiguanida;

Dicloruro de 1-(laurildimetilamonio)-8-(p-clorobencildimetilamonio)octano;

30

29.3.72

400929



5,6-dicloro-2-guanidinobenzimidazol-6,ABR
N¹-p-clorofenil-N⁵-laurilbiguanida;

5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexa-
hidropirimidina;

5 y sus sales por adición de ácido no tóxicas tal como el gluconato y acetato. La cantidad total de tales agentes incluyendo el 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano es típicamente de alrededor de 0,05% a 5% en peso.

10 El vehículo dentífrico de la presente invención contiene un aceite saporífero y también puede contener un agente endulzador. Ejemplos de un aceite saporífero apropiado incluyen aceites de menta verde, menta piperita, de pirola, sasafrás, clavo, salvia, eucaliptus, mejorana, canela, limón y
15 naranja, así como metilsalicilato sódico. Agentes endulzadores apropiados incluyen la sacarosa, lactosa, maltosa, sorbita, ciclamato sódico, perillartina y sacarina. Apropiadamente el agente de sabor solo o junto con un agente endulzador comprende desde
20 alrededor de 0,01 a 5% o más de las composiciones de la presente invención.

25 Las composiciones de la presente invención también pueden contener apropiadamente un compuesto, que contenga flúor, teniendo un efecto beneficioso en el cuidado e higiene de la cavidad oral, por ejemplo, disminución de la solubilidad del esmalte en ácido y protección de los dientes contra el deterioro. Ejemplos de los mismos incluyen el fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro potásico, fluoru-
30

400929

-6 ABR. 1972



ro estannoso-potásico ($\text{SnF}_2 \cdot \text{KF}$), hexafluoroestanna-
to sódico, clorofluoruro estannoso, fluorozirconato
sódico y monofluorofosfato sódico. Estos materiales,
los cuales se desasocian o liberan en agua iones
5 conteniendo flúor, pueden estar apropiadamente pre-
sentes en una cantidad efectiva pero no tóxica, usual-
mente dentro del margen de alrededor de 0,01 a 1%
en peso del contenido de flúor soluble en agua del
mismo.

10 Los dentífricos deben tener un pH practi-
cable para su uso. El margen de pH de alrededor de
5 a 9, preferiblemente alrededor de 6 a 7, es consi-
derado el más practicable para su uso. En donde se
hace referencia en esta Memoria a un pH, se entiende
15 que tal determinación de pH es hecha directamente
sobre el dentífrico.

En el caso de que el vehículo del dentí-
frico contiene como agente pulidor una sal de cal-
cio o magnesio insoluble en agua, se pueden emplear
20 también varios agentes supresores de los iones cal-
cio y magnesio para el ajuste de las propiedades fí-
sicas de la composición. Agentes apropiados lo son
las sales inorgánicas de polifosfatos solubles en
agua, tal como pirofosfato tetrasódico o pirofosfato
25 diácido disódico, con los polifosfatos ácidos o par-
cialmente neutralizados preferidos. En general ta-
les compuestos constituirán una cantidad o propor-
ción menor de la formulación. La cantidad precisa
variará dependiendo de la formulación específica,
30 tal como las características físicas de la crema den

tal, pero será usualmente de alrededor de 0,1% a alrededor de 2% en peso.

5 Cuando el vehículo dentífrico de un dentífrico que contiene 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido) hexano incluye un material, el cual proporciona ión fosfato (es decir, ortofosfato, metafosfato y poli-
10 fosfato, tal como ión pirofosfato) y un aceite saporífero la pasta se separa en dos fases una líquida y una sólida. El ión fosfato puede ser aportado por la pequeña cantidad de agente pulidor sustancialmente insoluble en agua, tal como metafosfato sódico insoluble, ortofosfato dicálcico, ortofosfato dimagnésico, fosfato tricálcico, pirofosfato cálcico y similares, el cual es solubilizado en la pasta. Tam-
15 bién puede ser aportado por el agente que elimina la solubilidad de los agentes abrillantadores, de calcio o magnesio sustancialmente insolubles en agua, tal como pirofosfato tetrasódico o pirofosfato diácido disódico, de materiales de amonio tal como fos-
20 fato de diamonio así como de otras fuentes. Tan poco como alrededor de 0,015% en peso de ión fosfato en el dentífrico junto con el aceite saporífero y 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano da por resultado la separación del dentífrico. Generalmente el dentífrico
25 es estabilizado en presencia de estabilizadores, incluso con un contenido de ión fosfato de alrededor del 2% en peso.

30 Se ha observado que la separación ocurre incluso si el dentífrico que contiene 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano, ión fosfato y aceite sapo-

400929

6 AB



rífero también incluye alúmina hidratada, que ha sido previamente descrito, particularmente en cantidades menores, para impedir la separación y sangradura de los dentífricos.

5

De acuerdo con la presente invención, la separación de los dentífricos antes descritos es impedida sustancialmente incorporando en el dentífrico una cantidad menor tal como alrededor de 2,5 a 10% en peso, preferiblemente alrededor del 1 al 5% y más preferiblemente alrededor de 2,5 al 5%, de etanol.

10

15

En la solicitud de EE.UU. Número de serie 818.084 de la cual esta solicitud es una Continuación en Parte, se describe un dentífrico, en el cual el etanol fué empleado para impedir la separación de dentífricos conteniendo un agente abrillantador, alcohol bencílico y aceite de clavo. En este dentífrico, el ión fosfato puede estar presente procedente del agente pulidor o de otras fuentes, y el 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano puede estar presente opcionalmente.

20

25

En el aspecto presente de esta invención se muestra que en presencia del 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano, la separación que sucede cuando el ión fosfato y el aceite de clavo u otros aceites saporíferos están también presentes, aún cuando se omite el alcohol bencílico, es también sustancialmente impedida por el etanol.

30

El siguiente ejemplo específico ilustra aún más la naturaleza de la presente invención, pero se deberá entender que la invención no está limi-

29.3.72



tada al mismo. Las composiciones son preparadas como se indica y todas las cantidades y proporciones son en peso a no ser que se especifique lo contrario.

5

EJEMPLO 1

El siguiente dentífrico es preparado de acuerdo con la técnica descrita en el Ejemplo 1 de la solicitud de patente española Nº 400.931 a la cual se ha hecho referencia anteriormente.

10

	<u>Partes</u>
digluconato de 1,6-di-(p-cloro-	
fenil biguanido)hexano	0,5 (base libre)
Etanol (95% por volumen)	5,0
15	
<u>Vehículo</u>	
Glicerina	22,0
Carboximetilcelulosa sódica	0,85
N-lauroilsarcosinato sódico	2,0
20	
Dihidrato de fosfato dicálcico	47,0
Carbonato cálcico	5,0
Sacarina sódica	0,2
Aceite saporífero incluyendo	
25	
aceite de menta piperita	0,8
Agua	c.s. hasta 100

30

Este dentífrico es estable y no se separa aún después de un envejecimiento acelerado por 9 semanas a 49°C. Cuando la cantidad de etanol es de 2,5 partes el dentífrico es también estable contra

400929 -6 ABR



la separación. Cuando el etanol es omitido el dentífrico se separa rápidamente en fases sólida y líquida. La separación también ocurre incluso si está presente 1,0 parte de alúmina hidratada cuando el etanol es omitido.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 22 de Marzo de 1.971, bajo el Número 126.971, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la estabilización contra la separación de un dentífrico que contiene un agente antibacteriano el 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano, en una cantidad para proporcionar 0,01 a 5% en peso de la base libre del mismo, que comprende



añadir a un vehículo dentífrico que contiene sólidos y líquidos y conteniendo 0,01 a 5% en peso de aceite saporífero, 0,015-2% en peso de ión fosfato y dicho agente antibacteriano, 2,5-10% en peso de etanol.

5 2.- El procedimiento de estabilizar el dentífrico, según la reivindicación 1, en el cual la cantidad de dicho agente es de alrededor de 2,5 a 5% en peso.

10 3.- El procedimiento de estabilizar el dentífrico, según las reivindicaciones 1 y 2, en el cual dichos sólidos en dicho vehículo incluye un agente gelificante y un agente abrillantador sustancialmente insoluble en agua y dichos líquidos incluyen agua, humectante y aceite saporífero.

15 4.- El procedimiento de estabilizar el dentífrico según la reivindicación 3, en el cual dicho agente abrillantador sustancialmente insoluble en agua es una sal fosfato.

20 5.- El procedimiento de estabilizar el dentífrico según las reivindicaciones 1-4, en el cual el lauroilsarcosinato sódico está presente en dicho vehículo dentífrico.

25 6.- Un procedimiento para la estabilización contra la separación de un dentífrico, que contiene un agente antibacteriano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

30

29.3.72

400929-6



Esta Memoria consta de dieciseis hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Ry

Madrid, -6 ABR. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

29.3.72/RTA.-