

578

4 0 0 9 3 0



Int. Cl.:	A 61 K	P.- 50.360
		U.S. 126.972

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO DE ESTABILIZACION FRENTE A LA
SEPARACION DE UN DENTIFRICO"

(Clase Internacional A61k)

400930



Esta composición se refiere a la estabilización de una composición dentífrica. Más particularmente se refiere a la estabilización de una composición de crema dental la cual favorece la higiene oral.

5 El dentífrico de la presente invención contiene un agente antibacteriano altamente deseable, 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)hexano como la base libre o como una sal de adición no tóxica del mismo. Este agente antibacteriano se sabe que posee un efecto altamente deseable en inhibir el crecimiento de muchos microorganismos tales como el Lactobacillus acidophilus odontolyticus y ha sido, por lo tanto, recomendado para su incorporación en los dentífricos.

15 Sin embargo, las estabilidades cosméticas de muchos dentífricos que incluyen este agente antibacteriano no han sido particularmente satisfactorias en vista de la tendencia de tales dentífricos a separarse en las fases líquida y sólida.

20 Es una ventaja de la presente invención que se proporciona un dentífrico estable incluyendo 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)hexano. Otras ventajas de la invención se harán evidentes de la consideración de la siguiente memoria descriptiva.

25 De acuerdo con ciertos de sus aspectos esta invención se refiere a un dentífrico que comprende 1,6-di-(p-cloro-

400930

-7 A



fenil-biguanido)hexano, en una cantidad para proporcionar
alrededor de 0,01-5% en peso de la base libre, y un vehí-
culo dentífrico que comprende sólidos y líquidos y que
incluye un ión de fosfato en una cantidad de alrededor de
5 0,015-2% en peso y alrededor de 0,01-5% en peso de aceite
saporífero y en calidad de agente para estabilizar un den-
tífrico sólido contra la separación alrededor de 0,5 a
10% en peso de una sal de metal alcalinotérreo soluble
en agua de un ácido fuerte.

10 El 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)hexano puede ser
empleado en la presente invención en forma de su base li-
bre o sus sales por adición de ácido no tóxicas, tales co-
mo gluconato, acetato, fluoruro, dihidrógeno, fluoruro y
similares solubles en agua. Como se usa en la presente
15 invención el compuesto nombrado se refiere a la base li-
bre así como a la sal por adición de ácido del mismo a
no ser que se especifique lo contrario. El agente antibac-
teriano está presente en cantidades que oscilan desde al-
rededor de 0,01 al 5% en peso, preferiblemente alrededor
20 de 0,05 a 1,0% del dentífrico. Estas cantidades se refie-
ren a la cantidad de base libre presente.

El agente antimicrobiano es incorporado a un vehícu-
lo de un dentífrico tal como una pasta dental o una cre-
ma dental. El vehículo contiene típicamente un agente
25 abrillantador dentalmente aceptable y substancialmente in-

400930

-7



soluble en agua, un líquido que puede ser agua o un humectante, un agente gelificante, y un aceite saporífero. También puede incluir componentes adicionales tales como agente tensioactivos orgánicos sintéticos, un agente anti-
5 bacteriano adicional, un edulcorante, un compuesto que contiene flúor dentalmente beneficioso, un agente supresor de iones así como agentes colorantes o blanqueantes, agentes de conservación, siliconas, compuestos de clorofila, compuestos amoniados y similares.

10 Cualquier agente abrillantador dentalmente aceptable y substancialmente insoluble en agua puede ser empleado en la preparación de composiciones dentífricas, tal como pastas dentales o cremas y similares, de acuerdo con la invención presente. Existe un número relativamente gran-
15 de de tales materiales conocidos en la técnica. Agentes representativos incluyen, por ejemplo, fosfato dicálcico, ortofosfato dimagnésico, fosfato tricálcico, metafosfato sódico insoluble, hidróxido de aluminio, sílice cristalina, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, pirofosfato de
20 calcio, bentonita, etc., incluyendo mezclas apropiadas de los mismos. Es a menudo deseable usar las sales de fosfato substancialmente insolubles en agua en calidad de agentes abrillantadores, y más particularmente metafosfato sódico insoluble. En los dentífricos que contienen
25 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)hexano, hidróxido de alumi-

400930



-7

5 nio, tal como alúmina hidratada vendida por Alcoa como C333, y agentes abrillantadores de sílice cristalina tales como metafosfato sódico insoluble y fosfatos de calcio y magnesio, contienen una porción soluble, las cantidades en que son usados no deben proporcionar más de alrededor del 2% en peso de ión de fosfato al dentífrico.

El contenido de agente abrillantador es variable pero será generalmente de alrededor de 75% en peso del total de la composición, típicamente alrededor del 20 al 75%.

10 En los vehículos dentífricos de fórmulas tales como pastas dentales y cremas dentales, los líquidos y sólidos deben ser proporcionados necesariamente para formar una masa cremosa o gelatinosa de una consistencia deseada la cual es extruible desde un envase de aerosol o tubo ap-
15 table, 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.; incluyendo mezclas apropiadas de los mismos. Es usualmente ventajoso usar una mezcla
20 de tanto agua como un humectante o aglutinante tal como glicerina o sorbita. El contenido total de líquido será generalmente de alrededor del 20 al 75% en peso de la fórmula. Se prefiere usar también un agente gelificante en cremas dentales tal como gomas naturales y sintéticas y
25 materiales que semejan goma, por ejemplo, Musgo Irlandés,

26-7-72

- 5 -

400930

-7



goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa,
carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, Lapo-
nite CP ó SP, las cuales son cada una arcillas de silica-
to complejas, sintéticas e inorgánicas, vendidas bajo la
5 marca registrada por Laporte Industries, Ltd., y almidón,
usualmente en una cantidad de hasta alrededor del 10% y
preferiblemente alrededor de 0,2-5% de la fórmula. Los
agentes gelificantes preferidos son la carboximetilcelu-
losa sódica, metilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Si se
10 emplea la carboximetilcelulosa sódica preferiblemente los
dentífricos son preparados de acuerdo con las técnicas
descritas en la Solicitud de patente española Nº 400.931
y la Solicitud de patente española Nº 400.927.

Los agentes orgánicos tensioactivos usados en las
15 composiciones de la invención presente para lograr una
acción profiláctica aumentada, ayudan a lograr una disper-
sión completa y a fondo de las composiciones de la pre-
sente invención a través de la cavidad oral y hacer a
las composiciones de la presente invención, más acepta-
20 bles cosméticamente. Cuando se desea un material ten-
sioactivo aniónico se prefieren particularmente acila-
midas alifáticas superiores substancialmente saturadas
del ácido aminocarboxílico alifático inferior, compuestos
tales como los que tienen de 12 a 16 carbonos en el áci-
25 do graso, en el radical acilo o en el radical alcoholilo.



Ejemplos de las últimas amidas mencionadas lo son la N-lauroil-sarcosina, y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauroil-, N-miristoil- ó N-palmitoilsarcosina las cuales deben estar substancialmente libres de jabón u otro material similar de ácido graso superior el cual tiende a reducir substancialmente 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 inhibición de la formación de ácido en la cavidad oral debido a la descomposición de los carbohidratos además de ejercer alguna reducción en la solubilidad del esmalte dental en las soluciones ácidas.

Otros materiales tensioactivos particularmente apropiados incluyen agentes no iónicos tales como los condensados de monoestearato de sorbitán con aproximadamente 60 moles de óxido de etileno, condensados de óxido de etileno con condensados de óxido de propileno (disponibles bajo la marca registrada "Pluronic") y agentes anfóteros tales como los derivados cuaternizados de imidazol los cuales están disponibles bajo la marca registrada "Miranol" tal como Miranol C₂M. Germicidas catiónicos tensioactivos y compuestos antibacterianos tales como cloruro de di-isobutilfenoxietoxietil-dimentil-bencil-amonio, cloru-

400930 -7



ro de bencil-dimetil-estearil-amonio, aminas terciarias
que tienen un grupo alcoholo graso (de desde 12 a 18 áto-
mos de carbono) y dos grupos de (poli)-oxietileno unidos
al nitrógeno (conteniendo típicamente un total de desde
5 alrededor de 2 a 50 grupos de etanoxi por molécula) y sa-
les de los mismos con ácidos y compuesto de la estructura



en donde R es un grupo alcoholo graso que contiene desde
10 alrededor de 12 a 18 átomos de carbono, y x, y y z hacen
un total de 3 ó más, así como sales de los mismos con
ácidos minerales u orgánicos, también pueden ser usadas.
Se prefiere usar desde alrededor de 0,05 a 5% en peso de
los materiales tensioactivos anteriores en las preparacio-
15 nes orales de la presente invención.

Otros diversos materiales pueden ser incorporados en
las preparaciones orales de esta invención. Ejemplos de
los mismos son agentes colorantes o blanqueantes, agentes
de conservación, siliconas, compuestos de clorofila, mate-
20 riales amoniados tales como urea, fosfato diamónico y mez-
clas de los mismos y otros constituyentes. Estos coadyu-
vantes son incorporados en las composiciones de la presen-
te invención en cantidades que no afectan substancialmente
con adversidad las propiedades y características deseadas
25 y son seleccionados y usados en cantidades apropiadas de-



pendiendo del tipo en particular de preparación implicada. Por ejemplo, materiales amoniados tales como urea, fosfato diamónico y mezclas de los mismos, cuando están presentes, son empleados típicamente en una cantidad de alrededor del 1 al 2% en peso.

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

- 10 N^1 -(4-clorobencil)- N^5 -(2,4-diclorobencil)biguanida;
p-clorofenil-biguanida;
4-clorobenzhidril-biguanida;
4-clorobenzhidrilguanilurea;
15 N-3-lauroxipropil- N^5 -p-clorobencilbiguanida;
dicloruro de 1-(laurildimetilamonio)-8-(p-clorobencil-dimetilamonio)octano;
5,6-dicloro-2-guanidinobenzimidazol;
 N^1 -p-clorofenil- N^5 -laurilbiguanida;
5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina;

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

25 El vehículo dentífrico de la presente invención con-

400930

-7



5 tiene un aceite saporífero y puede también contener un agente edulcorante. Ejemplos de aceite saporífero incluyen los aceites de hierbabuena, menta, piperita, de piro-
la, sazafrán, clavo, salvia, eucaliptus, mejorana, canela, limón y naranja, así como el metilsalicilato sódico.
Agentes edulcorantes apropiados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, sorbita, ciclamato sódico, perillartina y sacarina. Apropiadamente, el sabor solo o junto con un
10 agente edulcorante pueden juntos comprender desde alrededor de 0,01 a 5% o más de las composiciones de la invención presente.

Las composiciones de la presente invención pueden apropiadamente también contener un compuesto que contiene flúor que tiene un efecto beneficioso en el cuidado e
15 higiene de la cavidad oral, por ejemplo, disminución de la solubilidad del esmalte en ácido y protección de los dientes contra las caries. Ejemplos de los mismos incluyen fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de potasio, fluoruro estannoso potásico ($\text{SnF}_2 \cdot \text{KF}$), hexafluoroestannato sódico, clorofluoruro estannoso, fluorozirconato sódico, y monofluorofosfato sódico. Estos materiales, los
20 cuales disocian o liberan iones que contienen flúor en agua, pueden estar apropiadamente presentes en una cantidad efectiva pero no tóxica, usualmente dentro del margen de alrededor de 0,01 a 1% en peso del contenido de flúor
25

400930



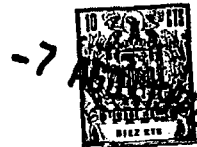
soluble en agua de los mismos.

Los dentífricos deben tener un pH practicable para su uso. El margen de pH de alrededor de 5 a 9, preferiblemente alrededor de 6 a 7, es considerado el más practicable para su uso. Si se hace referencia aquí a un pH, debe entenderse que tal determinación es hecha directamente sobre el dentífrico.

En el caso de que el vehículo dentífrico contenga en calidad de agente abrillantador una sal de calcio o magnesio soluble en agua, también se pueden emplear diversos agentes supresores de iones de calcio y magnesio para el ajuste de las propiedades físicas de la composición. Agentes apropiados son las sales inorgánicas de polifosfato solubles en agua tales como pirofosfato tetrasódico o pirofosfato diácido disódico, siendo preferidos los polifosfatos parcialmente neutralizados ó ácidos. En general tales compuestos constituirán una pequeña cantidad o proporción de la fórmula. La cantidad precisa variará dependiendo de la fórmula específica, tal como las características físicas de la crema dental, pero usualmente será de desde alrededor de 0,1% a alrededor de 2% en peso.

Cuando el vehículo dentífrico de un dentífrico que contiene 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)hexano incluye un material que proporciona ión de fosfato (es decir ortofosfato, metafosfato y polifosfato, tal como ión pirofosfato)

400930



y un aceite saporífero, la pasta se separa en las fases líquida y sólida. El ión de fosfato puede ser proporcionado a partir de la pequeña cantidad de agente abrillantador substancialmente 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. También puede ser proporcionado a partir del agente que evita la solubilidad de agentes abrillantadores de calcio o magnesio substancialmente insolubles en agua, tales como pirofosfato tetrasódico o pirofosfato diácido disódico, a partir de materiales amoniados tales como fosfato diamónico así como de otras fuentes de suministro. Tan poco como alrededor de 0,015% en peso de ión de fosfato en el dentífrico junto con el aceite saporífero y 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano da como resultado la separación del dentífrico. Generalmente el dentífrico es estabilizado en presencia de estabilizadores aún con un contenido de ión de fosfato de alrededor del 2% en peso.

20 Se ha observado que la separación ocurre aún si el dentífrico que contiene 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)hexano, ión de fosfato y aceite saporífero incluye también alúmina hidratada la cual ha sido descrita previamente, particularmente en pequeñas cantidades, para evitar la separación y el sangrado de los dentífricos.

25



De acuerdo con la presente invención la separación del dentífrico descrito arriba es evitada substancialmente por la incorporación al dentífrico de una pequeña cantidad, tal como alrededor de 0,25-10% en peso del dentífrico, preferiblemente alrededor de 0,25 a 0,50%, de una sal de metal alcalinotérreo soluble en agua de un ácido fuerte. Los metales alcalinotérreos preferidos son magnesio y calcio. Las sales pueden ser halures solubles en agua, particularmente cloruros y bromuros, nitratos y sulfatos tales como cloruro de calcio, bromuro de calcio, nitrato de calcio, y cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, nitrato de magnesio, y sulfato de magnesio. Las sales preferidas son cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

El siguiente ejemplo específico ilustra adicionalmente la naturaleza de la presente invención, pero se debe entender que la invención no está limitada 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.

EJEMPLO 1

El dentífrico siguiente 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 hace referencia anteriormente.

400930-7 AG



Partes

	diacetato de 1,6-di-(p-clorofe-	
	nil-biguanido)hexano	0,5 (base libre)
	Cloruro de calcio	0,5
5	<u>Vehículo</u>	
	Glicerina	22,0
	Carboximetilcelulosa sódica	0,85
	N-lauroilsarcosinato sódico	2,00
	Dihidrato de ortofosfato dicál-	
10	cico	47,00
	Carbonato cálcico	5,00
	Sacarina sódica	0,20
	Aceite saporífero que incluye	
	aceite de menta piperita	0,80
15	Agua	c.s. para 100

Este dentífrico es estable y no se separa aún después de un envejecimiento acelerado durante 9 semanas a 49°C. Cuando las cantidades de cloruro de calcio son 0,5 partes y 0,25 partes, los dentífricos son también estables frente a la separación. Los dentífricos son también estables frente a la separación cuando 0,5 partes de cada uno de cloruro de magnesio, nitrato de magnesio y sulfato de magnesio reemplazan al cloruro de calcio. Cuando el estabilizador es omitido el dentífrico se separa rápidamente en las fases líquida y sólida. La separación también

26-7-72



ocurre aún cuando 1,0 partes de alúmina hidratada está presente cuando el estabilizador es omitido.

Será evidente para un experto en la técnica que pueden ser hechas diversas modificaciones y pueden ser substituidos equivalentes por los mismos.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 22 de Marzo de 1971, bajo el Nº 126.972 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

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 de estabilización frente a la separación de un dentífrico que comprende un agente antibacteriano de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)hexano en una cantidad para proporcionar de 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 que contiene de 0,015-2% en peso de ión de fosfato y de 0,015-5% en peso

26-7-72

Dy

400930 -7 AC



de aceite saporífero y dicho agente bacteriano, de 0,25-10% en peso de una sal de metal alcalinotérreo soluble en agua de un ácido fuerte.

5 2. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según la reivindicación 1, en el cual la cantidad de dicha sal de metal alcalinotérreo es de 0,15-0,50% en peso.

10 3. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según las reivindicaciones 1 y 2, en el cual dicha sal de metal alcalinotérreo es seleccionada del grupo que consiste en haluros, nitratos y sulfatos de magnesio y calcio, solubles en agua.

4. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según la reivindicación 3, en el cual dicha sal de metal alcalinotérreo es cloruro de calcio.

15 5. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según la reivindicación 3, en el cual dicha sal de metal alcalinotérreo es cloruro de magnesio.

20 6. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según las reivindicaciones 1-5, en el cual dichos sólidos en dicho vehículo incluyen un agente gelificante y un abrillantador substancialmente insoluble en agua y dichos líquidos incluyen agua, humectante y aceite saporífero.

25 7. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según la reivindicación 6, en el cual dicho agente abrillantador substancialmente insoluble en agua es una sal de

26-7-72

Pg

400930-7 A



fosfato.

8. Un procedimiento de estabilizar el dentífrico según las reivindicaciones 1-7, en el cual está presente en dicho vehículo dentífrico N-lauroil-sarcosinato sódico.

5 9. Un procedimiento de estabilización frente a la separación de un dentífrico.

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

10 Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

127

Madrid,

- 7 AGO. 1972

P.A.


Alberto de Elizaburu
P. A. Euzkadi

26-7-72

- 17 -

MC