

400931

19 A



Int. Cl.<sup>2</sup>: A 61 K

P.- 50.371

U.S. Serial

Nº 126.922

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE \_\_\_\_\_

~~CLASE~~ \_\_\_\_\_

para solicitar PATENTE DE INVENCION 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 METODO PARA PREPARAR UN DENTIFRICO ESTABLE.  
(Clase Internacional A61k)

9.8.72

- 1 -

400931

19 AG



Esta invención se relaciona con un método de estabilizar un dentífrico contra la precipitación y la floculación. Mas particularmente, ésta se relaciona con la estabilización de una composición dentífrica que favorece la higiene oral.

De acuerdo con el método de la presente invención, se proporciona un dentífrico que contiene una sal por adición de ácido no tóxica y soluble en agua del agente antibacteriano altamente deseable 1,6-di-(p-cloro fenil-biguanido)-hexano. Se sabe que este agente antibacteriano posee un efecto altamente deseable en la inhibición del crecimiento de muchos microorganismos tales como Lactobacillus acidophilus zodontolyticus y, por lo tanto, ha sido recomendado para su incorporación en dentífricos.

Sin embargo, la estabilidad cosmética de un dentífrico que contiene este agente antibacteriano y una carboxialcohilcelulosa de metal alcalino no es satisfactoria en vista de la incompatibilidad de estos materiales que conduce a la precipitación y a la floculación de la composición dentífrica.

Es una ventaja de la presente invención el hecho de que se proporciona un método para preparar un dentífrico estable que incluye una sal de 1,6-di-(p-cloro-fenil-biguanido)-hexano y una carboxialcohilcelulosa de

400931

19



metal alcalino. Otras ventajas de la invención serán evidentes al tomarse en consideración la siguiente memoria descriptiva.

5 De acuerdo con ciertos aspectos suyos, esta invención se refiere a un método para preparar un dentífrico estable que comprende añadir una sal por adición de ácido no tóxica, soluble en agua, de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano y agua a una carboxialcoholcelulosa y un humectante, añadir luego un agente tensioactivo para formar un gel y luego añadir a dicho gel un material pulimentador insoluble en agua dentalmente aceptable.

10 Cualquier sal no tóxica soluble en agua del agente antibacteriano 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano puede ser empleada en la práctica de la presente invención. Las sales por adición de ácido preferidas son el gluconato, el acetato, el fluoruro, el dihidrógeno-fluoruro y similares. El agente antibacteriano es empleado en una cantidad tal que el gel contiene alrededor de 0,015-15% en peso del agente. Típicamente, el dentífrico terminado contiene alrededor de 0,01-5% en peso, preferiblemente alrededor de 0,05-1% en peso del agente. Estas cantidades se refieren a la cantidad de la forma de base libre del agente.

25 Los dentífricos tales como las pastas o cre-

400931



mas dentales incluyen un agente gelificante. Las carboxialcohilcelulosas de metal alcalino y, particularmente, la carboximetilcelulosa sódica, son agentes gelificantes particularmente deseables en dentífricos. De acuerdo con el método de esta invención los dentífricos que contienen sales de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano y carboxialcohilcelulosa de metal alcalino están estabilizados contra la precipitación y floculación.

La carboxialcohilcelulosa de metal alcalino es un coloide hidrófilo que es soluble o dispersable en agua y es generalmente clasificado como soluble en agua. Se prefiere usar la sal de metal alcalino de una carboxialcohilcelulosa que tenga hasta tres átomos de carbono en el grupo alcohol, tal como las sales de potasio y de sodio de carboximetilcelulosa. La carboximetilcelulosa sódica y compuestos similares están asequibles usualmente en forma de polvos y con diversos grados de pureza y viscosidad en solución. Calidades comerciales de carboximetilcelulosa sódica que tienen una pureza de alrededor de 40 a 100% sobre una base seca y que son de baja, mediana o alta viscosidad pueden ser importantes. El grado de sustitución del grupo carboximetilo por unidad de anhidroglucosa en la molécula de celulosa es variable, pero puede ser del orden de alrededor de 0,5 a 2. Otra sal de carboxialcohilcelulosa soluble en agua que

400931



puede ser importante es la carboxietilcelulosa sódica. El agente de carboxialcoholcelulosa está presente en el gel en cantidades que van desde alrededor de 0,3%-30% en peso del gel, preferiblemente de 0,3%-15%. Típicamente, está presente en el dentífrico terminado en una cantidad de alrededor de 0,2-10% y preferiblemente alrededor de 0,2-5% en peso.

En el momento en que la sal no tóxica y soluble en agua de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano es añadida al agente gelificante de carboxialcoholcelulosa de metal alcalino, el agente gelificante ha sido mezclado con un humectante, tal como glicerina, sorbitol, propilén-glicol y polietilén-glicol 400, incluyendo mezclas adecuadas de los mismos. Preferiblemente, el humectante es glicerina o una mezcla de glicerina y sorbitol. El contenido de humectante es típicamente de alrededor de 30%-99% en peso del gel, preferiblemente de alrededor de 20 a 75% en peso del dentífrico terminado. El dentífrico contiene, típicamente, alrededor de 15-35% en peso de glicerina.

Además de la sal por adición de ácido no tóxica, soluble en agua, de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano, se añade también agua a la carboxialcoholcelulosa de metal alcalino y al humectante. El agua puede ser añadida simultáneamente con la sal del agente antibacte-

400931

19 A



5 riano, o después de ella. El que se prefiera di-  
solver la sal del agente antibacteriano en el agua y aña  
dir la solución al agente gelificante y al humectante, o  
añadir el agua después de que la sal del agente antibac-  
teriano es mezclada con el agente gelificante y el humec-  
tante depende, principalmente, de la forma en la cual es  
ta sal está asequible; es decir, en solución o como un  
sólido. Así, el gluconato está comercialmente asequible  
en forma de una solución y cuando ésta se emplea, se aña  
10 de agua subsiguientemente al mezclado del digluconato de  
agente antibacteriano con el mezclado del agente gelifi-  
cante y el humectante. Cuando se emplea la sal de acetato  
o de fluoruro o sales similares, cada una de los cuales  
está asequible comercialmente en forma de un sólido, la  
15 sal es disuelta primero en agua y añadida lentamente a  
la carboxialcoholcelulosa de metal alcalino y al humec-  
tante en solución. El agua es típicamente empleada en una  
cantidad de alrededor de 22,5%-69,6% en peso en el gel,  
y en alrededor de 15%-60% en peso del dentífrico terminad  
20 do.

En el método de la presente invención el gel  
es formado añadiendo un agente tensioactivo orgánico sin  
tético a la mezcla de agente antibacteriano, agua, agen-  
te gelificante y humectante. Preferiblemente, el agente ten  
25 sioactivo actúa en cooperación con el agente antibacteria

400931

19



no para mejorar la higiene oral, para ayudar a obtener una plena y completa dispersión del componente del dentífrico por toda la cavidad bucal, y para hacer al dentífrico más cosméticamente aceptable. Cuando se desea un material tensioactivo aniónico se prefieren particularmente acil-amidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos amínicos alifáticos inferiores de ácido carboxílico tales como los que tienen de 12 a 16 átomos de carbono en los radicales de ácido graso, alcohol o acilo. Ejemplos de las amidas últimamente mencionadas son la N-lauroil-sarcosina, y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauroil-, N-miristoil- o N-palmitoil-sarcosina, las cuales deberán estar sustancialmente libres de jabón o de cualquier otro material de ácido graso superior similar que tienda a reducir sustancialmente el efecto de estos compuestos. El uso de estos compuestos de sarcosinato en composiciones dentífricas de la presente invención es particularmente ventajoso, ya que estos materiales exhiben un prolongado y marcado efecto en la inhibición de la formación de ácidos en la cavidad bucal debido a la descomposición de carbohidratos además de ejercer una cierta reducción en la solubilidad del esmalte dental en soluciones ácidas.

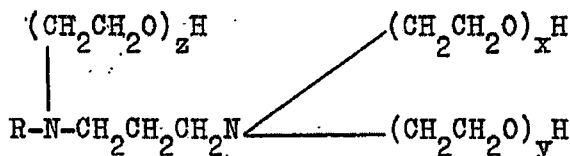
Otros materiales tensioactivos particularmente apropiados incluyen los agentes no iónicos tales como

400931

19 AG



mo condensados de monoestearato de sorbitol con aproxima-  
 madamente 60 moles de óxido de etileno, condensados de  
 óxido de etileno con condensados de óxido de propileno  
 de propilén-glicol (disponible bajo la marca comercial  
 5 "Pluronic") y agentes anfóteros tales como los deriva-  
 dos de imidazol cuaternizados, los cuales están disponi-  
 bles bajo la marca comercial "Miranol", tales como Mira-  
 nol C<sub>2</sub>M. Se pueden usar también germicidas tensioacti-  
 vos catiónicos y compuestos antibacterianos tales como  
 10 el cloruro de di-isobutilfenoxietil-dimetil-bencil-amó-  
 nio, el cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio, ami-  
 nas terciarias, que tienen un grupo alcoholo graso (de  
 desde 12 a 18 átomos de carbono) y dos grupos de (poli)  
 oxietileno unidos al nitrógeno (que contienen típicamen-  
 15 te un total de desde aproximadamente alrededor de 2 a  
 50 grupos etanoxi por molécula) y sales de los mismos  
 con ácidos y compuestos de la estructura



en donde R es un grupo alcoholo graso que contiene des-  
 de alrededor de 12 a 18 átomos de carbono, y donde x, y,  
 25 y z constituyen un total de 3 o más, así como también

400931



sales de los mismos con ácidos minerales u orgánicos. Se prefiere usar desde alrededor de 0,075 hasta 15% en peso de los precedentes materiales tensioactivos en el gel y alrededor de 0,05 a 5% en peso en el dentífrico.

5                   Cualquier adecuado agente pulimentador sustan-  
cialmente insoluble en agua y aceptable dentalmente pue-  
de ser mezclado en el gel formado de la manera arriba  
indicada, formando de esta manera una composición dentí-  
frica tal como una pasta de dientes o crema dental, gel  
10 dental y similares. Hay un número relativamente grande  
de tales agentes conocidos en la técnica. Agentes repre-  
sentativos incluyen, por ejemplo, fosfato dicálcico, fos-  
fato tricálcico, metafosfato sódico insoluble, hidróxi-  
do de aluminio, sílice cristalina, carbonato magnésico,  
15 carbonato cálcico, pirofosfato cálcico, bentonita, etc.,  
incluyendo mezclas adecuadas de ellos. A menudo se desea  
usar un hidróxido de aluminio, tal como la alúmina hi-  
dratada vendida por Alcoa como C333, y agentes pulimen-  
tadores de sílice cristalina.

20                   El contenido de agente pulimentador es varia-  
ble, pero generalmente será de hasta alrededor de 75%  
en peso de la composición total, típicamente de alre-  
dedor de 20 a 75% en peso.

25                   En el dentífrico, los líquidos y sólidos son  
formulados para formar una masa cremosa de consistencia

400931

19



deseada, la cual es susceptible de ser extruída desde un recipiente de aerosoles o desde un tubo aplastable, por ejemplo, un tubo de plomo o aluminio.

5 Otros diversos materiales pueden ser incorpora  
dos en los dentífricos de esta invención. Ejemplos de  
ellos son agentes colorantes o blanqueadores, siliconas,  
compuestos de clorofila, materiales amoniacaes tales co  
mo urea, y otros ingredientes. Estos coadyuvantes son in  
corporados en las presentes composiciones en cantidades  
10 que no afecten sustancialmente de modo desfavorable las  
propiedades y características deseadas y son selecciona  
dos y usados en cantidades apropiadas dependiendo del ti  
po particular de preparado involucrado. Por ejemplo, los  
materiales amoniacaes tales como urea y mezclas de ellos,  
15 cuando están presentes, son empleados típicamente en can  
tidades de alrededor de 1 a 2% en peso.

Además de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexa  
no, los dentífricos de acuerdo con esta invención pueden  
incluir agentes antibacterianos catiónicos adicionales  
20 tales como

$N^1$ -(4-clorobencil)- $N^5$ -(2,4-diclorobencil)-bigua  
nida;

p-clorofenil-biguanida;

4-clorobenzhidril-biguanida;

25 4-clorobenzhidril-guanilurea;



N-3-lauroxipropil-N<sup>5</sup>-p-clorobencilobiguanida;  
dicloruro de 1-(lauril-dimetilamonio)-8-(p-  
clorobencil-dimetilamonio)-octano;  
5,6-dicloro-2-guanidinobencimidazol;  
5 N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-laurilobiguanida;  
5-amino-1,3-bis-(2-etilhexil)-5-metilhexahidro  
pirimidina;

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

El vehículo dentífrico de la presente inven-  
ción contiene un aceite saporífero y puede contener tam-  
bién un agente edulcorante. Ejemplos de aceites saporíf-  
15 feros adecuados incluyen aceites de menta verde, menta  
piperita, pirola, azafrán, clavo, salvia, eucalipto, me-  
jorana, canela, limón y naranja, así como también metil  
salicilato sódico. Agentes edulcorantes adecuados inclu-  
yen sacarosa, lactosa, maltosa, sorbitol, ciclamato só-  
20 dico, perillartina y sacarina. Adecuadamente, el agente  
saporífero sólo o junto con un agente edulcorante pue-  
den comprender conjuntamente alrededor de 0,01-5% o más  
de los dentífricos de la presente invención. El agente  
edulcorante puede ser añadido con anterioridad a la for-  
25 mación del gel, por ejemplo junto con el humectante, o

400931

19 A



después de la formación del gel.

Las composiciones de la presente invención pueden también contener adecuadamente un compuesto fluorado que tenga un efecto beneficioso sobre el cuidado y la higiene de la cavidad bucal, por ejemplo, disminución de la solubilidad del esmalte dental en ácidos y protección de los dientes contra el deterioro. Ejemplos de los mismos incluyen fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro estannoso potásico ( $\text{SnF}_2 \cdot \text{KF}$ ), hexafluoroestannato sódico, fluorozirconato sódico y monofluorofosfato sódico. Estos materiales que disocian o ponen en libertad iones que contienen flúor en agua, pueden estar presentes adecuadamente en una cantidad eficaz pero no tóxica, usualmente dentro del margen de alrededor de 0,01 a 1% en peso del contenido de flúor soluble en agua de éstos.

Los dentífricos deben tener un pH práctico para el uso. El margen de pH de alrededor de 5 a 9, preferiblemente de alrededor de 6-8, es considerado el más práctico para el uso. Donde aquí se hace referencia al pH, se pretende que la correspondiente determinación del pH se haga directamente sobre el gel.

El dentífrico de la invención puede ser establecido aun más contra la separación en fases líquidas y sólidas debido a la presencia de ion fosfato y aceite saporífero por inclusión de un agente estabilizador tal como una



5 sal de metal alcalino-térreo soluble en agua de un ácido fuerte, por ejemplo, cloruro de calcio tal como se describe en la solicitud de patente española Nº 400.930 presentada el 18 de Marzo de 1972, o alcohol etílico tal como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos Serial Nº. 126,971 presentada el 22 de marzo de 1971.

10 Los ejemplos específicos que siguen son ilustraciones más amplias de la naturaleza de la presente invención, pero queda entendido que la invención no está limitada a ellos. Las composiciones son preparadas de la manera usual y todas las cantidades y proporciones están en peso a menos de que se especifique otra cosa.

EJEMPLO 1.

15 22,0 partes de glicerina y 0,20 partes de sacarina sódica son mezcladas con 0,85 partes de carboximetilcelulosa sódica. El diacetato de 1,6-di-(p-clorofenilbiguanido)-hexano en una cantidad que proporciona 0,5 partes de la forma de libre base de la sal es disuelto en 16,65 partes de agua y luego es añadido lentamente con 20 agitación a la mezcla de glicerina, sacarina sódica y carboximetilcelulosa sódica. Se forma entonces un gel añadiendo a los materiales arriba mencionados 2,00 partes de N-lauroil sarcosinato sódico (35% de agua).

25 Se forma entonces un dentífrico mezclando con

400931

19 A



el gel 47,00 partes de ortofosfato dicálcico dihidratado, 5,00 partes de carbonato de calcio, 5,0 partes de cloruro de calcio y 0,80 partes de aceite saporífero de menta piperita.

5 El dentífrico así formado permanece cosméticamente estable durante un prolongado período de tiempo.

10 Cuando el método indicado anteriormente es modificado de manera que la sal de 1,6-di-(p-clorofenil-bi-guanido)-hexano sea añadida a la mezcla de glicerina y carboximetilcelulosa sódica en la cual ha sido incorporada agua según el modo de preparación convencional, la sal reacciona con la carboximetilcelulosa dando como resultado precipitación y floculación en el dentífrico.

#### EJEMPLO 2

15 El método del Ejemplo 1 es repetido, excepto que 4,725 partes de una solución al 20% de digluconato de 1,6-di-(p-clorofenil-bi-guanido)-hexano es añadida a la mezcla de glicerina, sacarina sódica, y carboximetilcelulosa sódica, y después de eso el agua es añadida en una cantidad total hasta de 16,65 partes.

20 El dentífrico acabado permanece estable cosméticamente durante un prolongado período de tiempo.

25 Para un experto en la técnica será evidente que se pueden efectuar diversas modificaciones y se pueden utilizar sustitutivos equivalentes de éstas.

400931



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en EE. UU., el 22 de Marzo de 1.971, bajo el Nº 126.922, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10

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:

15

1.- Un método para preparar un dentífrico estable que comprende añadir una sal por adición de ácido no tóxica soluble en agua de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano y agua a una carboxialcoholcelulosa y un humectante, añadir luego un agente tensioactivo para formar un gel y después añadir a dicho gel un material pulimentador insoluble en agua dentalmente aceptable.

20

2.- El método de la reivindicación 1 en donde de la dicha sal por adición de ácido de 1,6-di-(p-cloro

25

9.8.72

400931

19



fenil-biguanido)-hexano es una sal seleccionada del grupo que consiste en sales de acetato, fluoruro y dihidrógeno fluoruro.

5 3.- El método de la reivindicación 2, en donde dicha sal es diacetato de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano y dicha sal es añadida a la glicerina y a la carboxialcoholcelulosa de metal alcalino en solución de agua.

10 4.- El método de la reivindicación 2, en donde dicha sal es digluconato de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano y dicha sal es añadida al humectante con anterioridad a la adición del agua.

15 5.- El método de las reivindicaciones 1-4 en donde dicho humectante es seleccionado del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, propilén glicol y polietilén glicol 400.

6.- El método de la reivindicación 5 en donde dicho humectante es glicerina.

20 7.- El método de las reivindicaciones 1-6, en donde dicha carboxialcoholcelulosa de metal alcalino es carboximetilcelulosa sódica.

8.- El método de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho agente tensioactivo es N-lauroíl sarcosinato sódico.

25 9.- El método de las reivindicaciones 1-8, en donde basado en 100% en peso del dentífrico, se emplean

19 AGO 1972

400931



de 20 a 75% en peso de dicho humectante, 0,2-10% en peso de dicha carboxialcoholcelulosa de metal alcalino, 0,01-5% en peso de dicha sal por adición de ácido de 1,6-di-(p-clorofenil-biguanido)-hexano, 15-60% en peso de agua, 5 0,05-5% en peso de dicho agente tensioactivo y 20-75% en peso de dicho material pulimentador.

10.- UN METODO PARA PREPARAR UN DENTIFRICO ESTABLE.

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

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

Madrid,

19 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder