

416478



PATENTE DE INVENCION

P&G Case 1881R.

F.c. 9-12-75

COFFLAGIK

416478

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES EFECTIVAS EN LA
INHIBICION DE LA FORMACION DE PLACAS, CARIES Y CALCULOS.-

Solicitante: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, entidad norteamericana, residente en 301 East Sixth Street, Cincinnati, Ohio 45202, EE.UU. de A.-

El campo de la presente invención es el de procedimientos para preparar "composiciones orales" cuyo término se utiliza aquí de manera que designe productos que, utilizados normalmente, se retienen durante algún tiempo en la cavidad oral de manera suficiente para ponerse esencial-

5.



mente en contacto con toda la superficie dentaria, pero que no se ingieren intencionalmente. Estos productos incluyen, por ejemplo, dentífricos, productos para lavado de boca, profilácticas y soluciones tópicas.

5. Los compuestos de bis-biguanida de la presente invención son ya conocidos, habiendo sido revelados en las patentes de los Estados Unidos nº 2.684.924, de Rose et al., del 27 de Julio de 1954, nº 2.990.425, de Senior et al., concedida el 27 de Junio de 1961, nº 2.830.006, de Burtwell et al., concedida el 8 de abril de 1958, y nº 2.683.019, de Burtwell et al., concedida el 9 de diciembre de 1958. De igual modo, se conocen agentes inhibidores de la formación de cálculos y conteniendo fósforo, según se revelan en las patentes de los Estados Unidos nº 3.488.419, de H.W. McCune y N.B. Tucker, concedida el 6 de enero de 1970; nº 3.553.314, de M.D. Francis, concedida el 5 de enero de 1971; nº 3.553.315, de M.D. Francis concedida el 5 de enero de 1971, nº 3.535.420, de H.W. McCune y N.B. Tucker, concedida el 20 de octubre de 1970, nº 3.535.421, de W.W. Briner y J.S. Widder, concedida el 20 de octubre de 1970, nº 3.560.608, de W.J. Griebstein, R.J. Grabenstetter y J.S. Widder, concedida el 2 de febrero de 1971, nº 3.584.116, de M.D. Francis, concedida el 8 de junio de 1971, nº 3.639.569, de R.F. Medcalf, concedida el 1 de febrero de 1972, et. Todas estas patentes se incorporan a la presente como referencia.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Se conoce ya la actividad inhibidora de la formación de placas de las bis-biguanidas, así como la actividad inhibidora de la formación de cálculos de los fosfonatos.

RESUMEN DE LA INVENCION

30. Se ha descubierto ahora que si se hacen reaccionar los compuestos específicos de bis-biguanida aquí expuestos con

416478

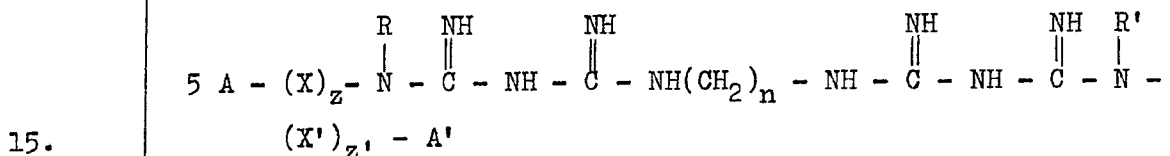
- 3 -



5. los agentes inhibidores de la formación de cálculos conteniendo fósforo que aquí se exponen, y ambos se utilizan para tratar las cavidades orgales y especialmente los dientes, tanto simultánea como secuencialmente, las manchas que se producen normalmente por el uso continuado de compuestos de bis-biguanida solos se reducen efectivamente. Cuando se utilizan secuencialmente los compuestos de bis-biguanida y los agentes inhibidores de la formación de cal, es preferible que se utilice primero el material de bis-biguanida.

10. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de bis-biguanida de esta invención tienen la fórmula genérica



20. en la que A y A' representan cada una bien (1) un radical fenilo sustituido optativamente por un grupo alquilo o alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, un grupo nitro o un átomo de halógeno; (2) un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente; o bien (3) grupos alicíclicos que contienen de 4 a 12 átomos de carbono aproximadamente; en la que X y X' representan cada una un radical alquileno conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono;
25. en la que z y z' pueden ser cada una 0 ó 1; en la que R y R' representan cada una bien hidrógeno, un radical alquilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono aproximadamente, o un radical aralquilo conteniendo de 7 a 12 átomos de carbono aproximadamente; en la que n es un número entero de 2 a 12, ambos inclusive; y en la que la cadena de polimetileno $(\text{CH}_2)_n$ puede
- 30.

- 113
5. ser interrumpida a opción por átomos de oxígeno o azufre, núcleos aromáticos, etc. Son especialmente convenientes las sales de los compuestos anteriormente citados. Entre las sales solubles en agua se incluyen el acetato, el clorhidrato, y especialmente la sal de gluconato de estos compuestos. Entre las sales insolubles en agua se incluyen el acetato, el clorhidrato, y especialmente la sal de gluconato de estos compuestos. Entre las sales insolubles en agua se incluyen las sales de bisulfito, fluoruro, polimaleato, N-coco-alkil
10. (C₈-C₁₆)-sarcosinato, fosfito, hipofosfito, perfluoruro-octanoato, silicato, sorbiato, salicilato, maleato, tartrato, citrato, fumarato, etilen-diamina-tetra-acetato, iminodiacetato, cinnamato, tiocianato, arginato, piromlito, tetracarboxibutirato, benzoato, glutonato, monofluorofosfato y perfluoropropionato.
- 15.

Estos compuestos son agentes efectivos en la inhibición de la formación de placas que muestran también una actividad anti-caries. No obstante, en un programa de higiene oral se utilizan continuamente composiciones que contengan estos compuestos, se forman unas feas manchas marrones en las superficies orales, que resiste al cepillado ordinario con dentífricos convencionales. Este problema de las manchas impide que el consumidor acepte composiciones que contengan estos compuestos de bis-biguanida. Los compuestos de bis-biguanida se utilizan normalmente en cantidades de 0,01 a 2,5% en peso aproximadamente de la composición, preferentemente de un 0,05 a un 1,2%, y más preferentemente de un 0,1 a un 0,8% aproximadamente. Según la composición, pueden utilizarse cantidades mayores o menores. En general, para tener una

20.

25.

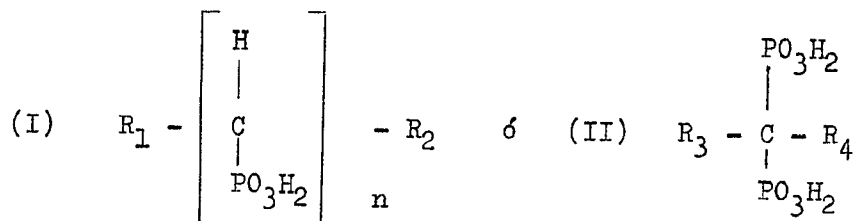
30. cantidad efectiva de la sal bis-biguanidina en la boca, es suficiente con obtener eficacia para la inhibición de las pla-



cas y/o de las caries.

El agente inhibidor de la formación de cálculos que contiene fósforo se selecciona entre el grupo formado por los de las fórmulas:

5.



10.

en las que R_1 y R_2 son hidrógeno o CH_2OH ; n es un número entero de 3 a 10; R_3 es hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 20 átomos de carbono aproximadamente, alquenilo conteniendo de

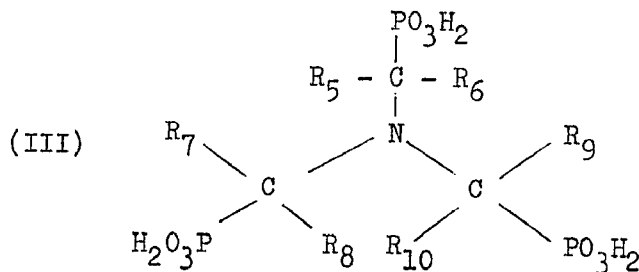
15.

2 a 20 átomos de carbón aproximadamente, arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), feniletenilo, bencilo, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y fluor), amino, amino substituido (por ejemplo dimetilamino, dietilamino, N-hidroxi-N-etilamina, acetilamino), $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$, $-CH(PO_3H_2)(OH)$ ó $-CH_2CH(PO_3H_2)_2$;

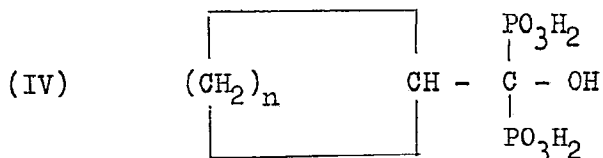
20.

R_4 es hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, y butilo), amino, bencilo, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y fluor), hidroxilo, $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$, ó $-CH_2CH_2PO_3H_2$;

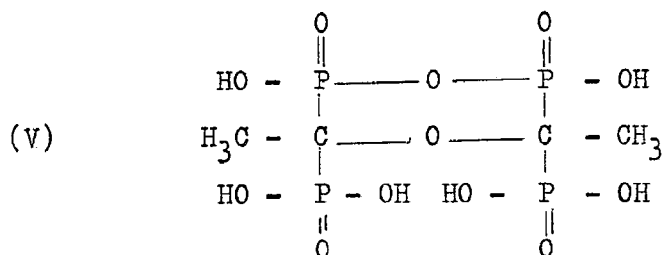
25.



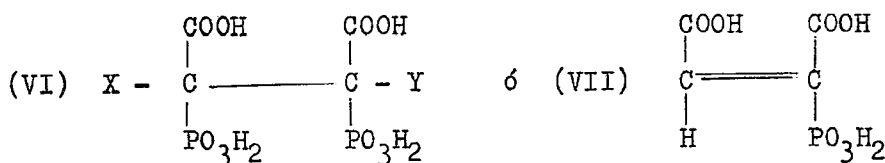
en la que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son cada uno hidrógeno o alquilo inferior;



5. en la que n es un número entero de 3 a 9;



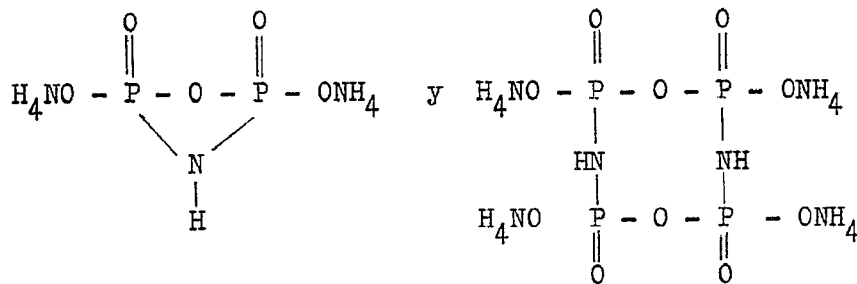
10.



15.

en las que X e Y son cada una hidrógeno o hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; productos de condensación de amoníaco y pentóxido de fósforo, por ejemplo,

20.



25.

Entre los polifosfonatos de la fórmula anterior (I) que pueden utilizarse, se incluyen el ácido propano-1, 2,3-trifosfónico; butano-1, 2,3,4-tetrafosfónico; el ácido hexano-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexafosfónico; el ácido hexano-1-hidroxi-2,3,4,5, 6-pentafosfónico; el ácido hexano-1, 6-dihidroxi-2,3,4,5-tetra-

30.



- fosfónico; el ácido pentano-1,2,3,4,5-pentafosfónico; el ácido heptano-1,2,3,4,5,6,7-heptafosfónico; el ácido octano-1,2,3,4,5,6,7,8-octafosfónico; el ácido nonano-1,2,3,4,5,6,7,8,9nonafosfónico; el ácido decano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decafosfónico; y las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos.
5. El ácido propano-1,2,3-trifosfónico y sus sales pueden prepararse por un proceso que se expone en la solicitud comúnmente cedida de D. Allan Nicholson y Darrel Campbell, N° de serie 694.002, depositada el 27 de diciembre de 1967, y actualmente abandonada en favor de una solicitud divisional n°
10. de serie n° 82.819, depositada el 21 de octubre de 1970, y a la que se hace referencia en la solicitud principal.
- El ácido butano-1,2,3,4-tetrafosfónico y sus sales pueden prepararse por un proceso que se expone en la solicitud comúnmente cedida de D. Allen Nicholson y Darrel Campbell,
15. n° de serie 694.003, depositada el 27 de diciembre de 1967 y abandonada actualmente en favor de la solicitud divisional n° de serie 67.200, depositada el 8 de Agosto de 1970, y a la que se hace referencia en mi solicitud principal.
20. Los polifosfonatos vecinales alifáticos superiores y sus sales pueden prepararse por el proceso que se expone en la patente de los Estados Unidos n° 3.584.035, de D. Allan Nicholson y Darrel Campbell, concedida el 8 de junio de 1971.
- Entre los polifosfonatos que pueden utilizarse y que
25. están abarcados por la anterior fórmula (II) se encuentran el ácido etanol-1-hidroxi-1, 1-difosfónico; el ácido metanodifosfónico; el ácido metanohidroxidifosfónico; etano-1,1,2-trifosfónico; el ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico; el ácido etano-2-fenil-1, 1-difosfónico; el ácido etano-2-naftil-1, 1-difosfónico; el ácido metan-fenildifosfónico; el ácido etano-1-
- 30.



- amino-1,1-difosfónico; el ácido metan-diclorodifosfónico; ácido nonano-5,5-difosfónico; ácido n-pentano-1,1-difosfónico; ácido metanodifluorodifosfónico; ácido metandibromodifosfónico; el ácido propano-2,2-difosfónico; ácido etano-2-carboxidifosfónico; ácido propano-1-hidroxi-1,1,3-trifosfónico; ácido etano-2-hidroxi-1,1,2-trifosfónico; ácido etano-1-hidroxi-1,1,2-trifosfónico; ácido propano-1,3-difenil-2,2-difosfónico; ácido nonano-1,1-difosfónico; ácido hexadecano-1,1-difosfónico; ácido pent-4-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico; ácido octadec-9-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico; 3-fenil-1,1-difosfonoprop-2-2-eno; ácido octano-1,1-difosfónico; ácido dodecano-1,1-difosfónico; ácido fenilaminometandifosfónico; ácido naftilaminometandifosfónico; ácido N,N-dimetilaminometandifosfónico; ácido N-(2-hidroxietil)-aminometandifosfónico; ácido N-acetilaminometandifosfónico; ácido aminometandifosfónico; y las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos.

Entre los ejemplos utilizables de los compuestos que tienen la fórmula (III) se incluyen: las tris(fosfonoalquil)aminas preferidas a efectos de la presente invención - tris(fosfonometil)amina; tris(1-fosfonoetil)amina; tris(2-fosfono-2-propil)amina; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Se prefiere especialmente la tris(fosfonometil)amina. Los siguientes compuestos adicionales son un ejemplo de los que pueden utilizarse en la presente invención:

- 25. (a) bis(fosfonometil)-1-fosfonoetil amina;
- (b) bis(fosfonometil)-2-fosfono-2-propil amina;
- (c) bis(1-fosfonoetil)fosfonometil amina;
- (d) bis(2-fosfono-2-propil)fosfonometil amina;
- (e) tris(1-fosfono-1-pentil)amina;
- 30. (f) bis(fosfonometil)-2-fosfono-2-hexil amina; y

416478



(g) las sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos (a) a (f).

5. En las composiciones de la presente invención pueden utilizarse mezclas de cualquiera de las anteriores tris(fosfonoalquil)aminas.

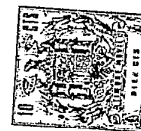
10. Ejemplos de los compuestos que entran dentro de la fórmula (IV) incluyen lo siguiente: ácido metanciclobutilhidroxidifosfónico; ácido metanciclopentilhidroxidifosfónico; ácido metanciclohexilhidroxidifosfónico; ácido metancicloheptilhidroxidifosfónico; ácido metanciclooctilhidroxidifosfónico; ácido metanciclononilhidroxidifosfónico; ácido metanciclodecilhidroxidifosfónico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Unos metancicloalquilhidroxidifosfonatos especialmente preferidos a efectos de la presente invención son el ácido metanciclopentilhidroxidifosfónico, el ácido metanciclohexilhidroxidifosfónico, el ácido metancicloheptilhidroxidifosfónico y las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos.

20. Entre los ejemplos de ácidos tetrasfosfónicos cíclicos (fórmula (V)) se incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables.

25. Entre los carboxifosfonatos de la anterior fórmula (VI) se incluyen el ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; el ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; el ácido etano-1,2-dicarboxi-1-hidroxi-1,2-difosfónico; y las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos.

30. Entre los carboxifosfonatos utilizables según la anterior fórmula (VII) se encuentra el ácido eteno-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; y las sales farmacéuticamente aceptables de

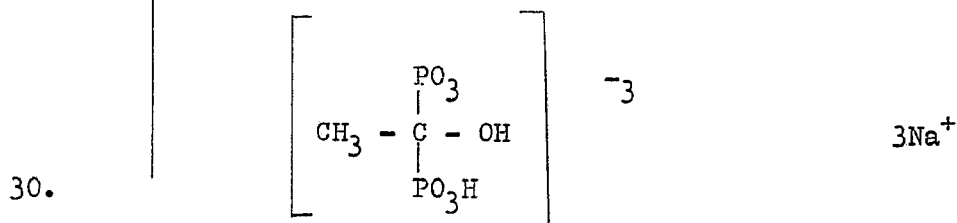


- este ácido. La anterior fórmula (VII) representa cis-isómeros, también son útiles en la presente invención los trans-isómeros correspondientes. Las referencias que se hagan en lo sucesivo al ácido eteno-1,2-dicarboxi-1-fosfónico o sus sales, salvo que se especifique de otro modo, se entiende que incluyen los cis- y trans-isómeros y sus mezclas.

En las composiciones de la presente invención pueden utilizarse mezclas de cualquiera de los anteriores ácidos y/o sales polifosfónicos anteriormente citados.

- Tal como aquí se utiliza, "sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de metal alcalino, por ejemplo, sodio, potasio o litio; las sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, las sales de calcio, magnesio, o estroncio; las sales de indio estannoso, de amonio y de amonio sustituido, por ejemplo, las sales de mono-, di-, o trietanolammonio.

- El ácido etano-1-hidroxi-1, 1-difosfónico, un agente inhibidor de la formación de cálculos especialmente preferido, tiene la forma molecular $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$. (Según la nomenclatura por radicales, podría denominarse también al ácido 1-hidroxi-etilidendifosfónico). También se denomina por otros autores como "EHDP" y ácido etidrónico, siendo la primera una marca registrada para el ácido o sus sales. La sal más fácilmente cristalizable de este ácido se obtiene cuando tres de los hidrógenos del ácido se sustituyen por sodio. Las sales preferidas a efectos de la presente invención son la sal de hidrógeno trisódico que tiene la estructura:



416478

- 11 -



y la sal disódica.

5. La sal de hidrógeno trisódico cristaliza normalmente como el hexahidrato que pierde algo de agua durante secado al aire para producir una mezcla del hexa- y monohidrato con una media de 3 a 4 moléculas de agua de hidratación.

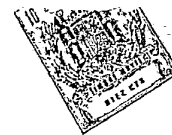
10. Si bién pueden utilizarse en la práctica de la presente invención cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, se prefieren la sal tetrasódica, la sal de hidrógeno trisódica, la sal de dihidrógeno disódica, la sal de trihidrógeno monosódica, la sal monicálcica y sus mezclas. También son apropiadas las otras sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. También son apropiadas las otras sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. Estos compuestos pueden prepararse por cualquier procedimiento apropiado aunque se prefiera especialmente el procedimiento que se revela en la patente de los Estados Unidos nº 3.400.149.

15. La concentración del agente inhibidor de la formación de cálculos y que contiene fósforo en las composiciones orales de la presente invención puede variar de 0,01 a un 10% en peso aproximadamente por encima de la cantidad que reaccionará con el compuesto de bis-biguanida para formar una sal insoluble. Las composiciones orales que en el curso ordinario de su uso podrían ingerirse accidentalmente deben contener

20. concentraciones inferiores de agente inhibidor de la formación de cálculo que contenga fósforo. Así, un producto para lavados de boca de acuerdo con la invención contiene preferentemente menos de un 3% en peso aproximadamente del agente inhibidor de la formación de cálculos y que contiene fósforo.

25. Las composiciones dentífricas, las soluciones tópicas y las

30.



5. pastas profilácticas, (pastas estas últimas que deben administrarse profesionalmente), pueden contener hasta aproximadamente un 10% en peso, y preferentemente de un 0,01% a un 5% en peso del agente inhibidor de la formación de cálculo y que contiene fósforo. Si se desea, se puede utilizar una cantidad menor, siempre que sea eficaz para reducir las manchas.

10. Debe reconocerse que cuando se utilizan simultáneamente compuesto de bis-biguanida y el agente inhibidor de la formación de cálculos y que contiene fósforo o bien cuando se incorporan ambos a la misma composición y el compuesto de bis-biguanida está presente en forma distinta a la de un compuesto insoluble en agua con una solubilidad en agua inferior a la sal correspondiente de la bis-biguanida con el

15. agente inhibidor de la formación de cálculos y conteniendo fósforo, entonces debe utilizarse un exceso del agente inhibidor de la formación de cálculos conteniendo fósforo para neutralizar el compuesto de bis-biguanida. De lo contrario, ambos reaccionarán dejando una cantidad libre insuficiente

20. de agente inhibidor de cálculo conteniendo fósforo.

El pH de las composiciones de la presente invención se mantiene preferentemente dentro de la gama de 4 a 9, aproximadamente. Por debajo de 4, algunos de los agentes inhibidores de la formación de cálculos de la presente invención

25. pueden dañar el esmalte dnetario. Por encima de 9 aproximadamente, la alcalinidad se hace cosméticamente indeseable y puede irritar los tejidos blandos. La gama preferible de pH es de 6,0 a 7,5, aproximadamente.

Además de los componentes esenciales de las composiciones orales de la presente invención tal como se han des-

30.

416478

- 13 -



5. crito anteriormente, estas composiciones pueden contener también excipientes apropiados para uso en la cavidad oral. Entre tales excipientes se incluyen los componentes habituales de las pastas dentífricas, polvos dentífricos, productos para lavados de boca, pastas profilácticas y similares, tal como se describirán con mayor detalle más adelante.

10. Una composición oral preferida, preparada según el proceso de la siguiente invención es un dentífrico, especialmente una pasta dentífrica, conteniendo un agente inhibidor de la formación de cálculos.

Las composiciones dentífricas contienen convencionalmente materiales abrasivos, agentes formadores de espuma, aglutinantes, humectantes, aromatizantes y edulcorantes.

15. El abrasivo debe ser preferentemente uno que absorba el compuesto de bis-bigudina si es que está presente este compuesto.

20. Entre los agentes formadores de espuma apropiados se encuentran los que son razonablemente estables y forman espuma a través de una amplia gama de pH, y que no reaccionen con la clorhexidina, es decir, detergentes sintéticos orgánicos no jabonosos, no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos y anfotéricos.

25. Los detergentes sintéticos no iónicos que pueden utilizarse con las composiciones orales de la presente invención pueden definirse en líneas generales como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquil-aromática. La longitud del radical hidrofílico o polioxialquileo
30. que se condensa con cualquier grupo hidrofóbico particular pue-



de ajustarse fácilmente para producir un compuesto soluble en agua que tenga el grado deseado de equilibrio entre los elementos hidrofílicos e hidrofóbicos.

5. Por ejemplo, en el mercado existe fácilmente una clase muy conocida de detergentes no iónicos bajo el nombre comercial de "Pluronic". Estos compuestos se forman condensando ácido de etileno con una base hidrofóbica formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. La porción hidrofóbica de la molécula que, evidentemente, muestra insolubilidad en agua, tiene un peso molecular de 1.500 a 1.800 aproximadamente. La adición de radicales de polioxietileno a esta porción hidrofóbica tiende a aumentar la solubilidad en agua de la molécula en su totalidad, y el carácter líquido de los productos se conserva hasta el punto de que el contenido de polioxietileno es de aproximadamente de un 50% del peso total del producto de condensación.
- 10.
- 15.

Entre otros detergentes sintéticos no iónicos apropiados se incluyen:

1. Los condensados de óxido de polietileno de alquifenoles, por ejemplo, los productos de condensación de alquifenoles que tienen un grupo alquilo conteniendo de 6 a 12 átomos de carbono aproximadamente, de cadena recta o de cadena ramificada, con óxido de etileno, estando presente dicho óxido de etileno en cantidades iguales a 10-60 moles de óxido de etileno por mol de alquifenol. Los substituyentes de alquilo en tales compuestos pueden derivarse del propileno polimerizado, el di-isobutileno, el octano, o el nonano, por ejemplo.
- 20.
- 25.

2. Los derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto derivado de la reacción del óxido de propileno y de la etilendiamina - productos que pueden ser de
- 30.

416478

- 15 -



- composición muy variada según el equilibrio en que se desee entre los elementos hidrofóbicos e hidrofílicos. Por ejemplo, son satisfactorios compuestos que contengan de un 40 a un 80% aproximadamente de polioxietileno en peso, y con un peso molecular de 5000 a 11.000 aproximadamente, derivados de la reacción de grupos de óxido de etileno con una base hidrofóbica constituida por el producto de reacción de etilendiamina y óxido de propileno en exceso, teniendo dicha base un peso molecular del orden de 2.500 a 3.000.
- 5.
10. 3. El producto de condensación de alcoholes alifáticos con 8-18 átomos de carbono, en forma de cadena recta o de cadena ramificada, con óxido de etileno, por ejemplo, un condensado de óxido de etileno de alcohol de coco con 10 a 30 moles de óxido de etileno por mol de alcohol de coco, teniendo la fracción de alcohol de coco de 10 a 14 átomos de carbono.
15. 4. Oxidos de amina terciaria de cadena larga, correspondientes a la siguiente fórmula general: $R_1R_2R_3N \longrightarrow O$, en la que R_1 contiene un radical alquilo, alqueniilo o monohidroalquilo de 8 a 18 átomos de carbono aproximadamente, de 0 a unas 10 mitades de óxido de etileno, y de 0 a 1 mitad de glicerilo, y R_2 y R_3 contiene de 1 a 3 átomos de carbono aproximadamente, y de 0 a un grupo hidroxilo, por ejemplo, radicales metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, o hidroxipropilo. La flecha de la fórmula es una representación convencional de un enlace semi-polar. Entre los ejemplos de óxido de amina apropiados para utilizar en la presente invención se incluyen el óxido de dimetildodecilamina, el óxido oleildi(2-hidroxietil)amina, el óxido dimetiloctilamina, el óxido dimetildecilamina, el óxido dimetiltetradecilamina, el óxido 3,6,9-trioxaheptadecildietilamina, el óxido di(2-hidroxietil)-tetradecila-
- 20.
- 25.
- 30.



mina, el óxido 2-dodecoxietildimetilamina, el óxido 3-dodecoxi-2-hidroxi-propildi(3-hidroxi-propil)amina, el óxido dimetilhexadecilamina.

5. Oxidos de fosfina terciaria de cadena larga, correspondientes a la siguiente fórmula general $RR'R''P \longrightarrow O$, en la que R contiene un radical alquilo, alqueniilo o monohidroxi-alquilo con 8 a 18 átomos de carbono en cadena recta, de 0 a 10 mitades de óxido de etileno aproximadamente y de 0 a 1 mitad de glicerilo, y R' y R'' son cada uno grupos alquilo o monohidroxi-alquilo que contienen de 1 a átomos de carbono. La flecha de la fórmula es una representación convencional de un enlace semipolar.

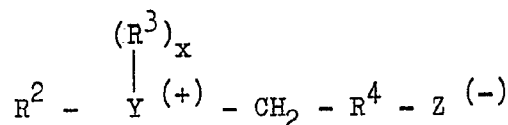
Ejemplos de óxidos de fosfina apropiados son:

15. óxido de dodecildimetilfosfina,
 óxido de tetradecildimetilfosfina,
 óxido de tetradecilmetiletilfosfina,
 óxido de 3,6,9-trioxaoctadecildimetilfosfina,
 óxido de cetildimetilfosfina,
 óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-propildi(2-hidroxi-etil)fosfina,
 20. óxido de estearildimetilfosfina,
 óxido cetiletilpropilfosfina,
 óxido oleildietilfosfina,
 óxido dodecildietilfosfina,
 óxido tetradecildietilfosfina,
 25. óxido dodecildipropilfosfina,
 óxido dodecildi(hidroxi-etil)fosfina,
 óxido dodecildi(2-hidroxi-etil)fosfina,
 óxido tetradecilmetil-2-hidroxi-propilfosfina,
 óxido oleidimetilfosfina,
 30. óxido 2-hidroxi-dodecildimetilfosfina.



6. Sulfóxidos de dialquilo de cadena larga conteniendo un radical alquilo o hidroxialquilo de cadena corta de 1 a 3 átomos de carbono aproximadamente (generalmente metilo) y una cadena larga hidrofóbica que contiene radicales alquilo, alqueno, hidroxialquilo, o ceto-alquilo con 8 a 20 átomos de carbono aproximadamente, de 0 a 10 mitades de óxido de etileno aproximadamente y de 0 a 1 mitad de glicerilo. Los ejemplos incluyen:
5. sulfóxido de octadecilmetilo, sulfóxido de 2-cetotridecilmetilo,
10. sulfóxido de 3,6,9-trioxaoctadecil 2-hidroxietil, sulfóxido de dodecil-metilo, sulfóxido de oleil 3-hidroxi-propilo, sulfóxido de tetradecil-metilo, sulfóxido de 3-metoxitridecil-metilo,
15. sulfóxido de 3-hidroxitridecil-metilo, sulfóxido de 3-hidroxi-4-dodecoxibutil-metilo.

- Los detergentes sintéticos zwitteriónicos útiles en las composiciones orales de la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena recta o ramificada, y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono aproximadamente y otro contiene un grupo aniónico de solubilización en agua, por ejemplo carboxi, sulfonato, fosfato, o fosfonato. Una fórmula general para estos compuestos es:
- 20.
- 25.



30. en la que R^2 contiene un radical alquilo, alqueno, o hidroxi-



- alquilo de 8 a 18 átomos de carbono aproximadamente, de 0 a 10 mitades de óxido de etileno aproximadamente y de 0 a 1 mitad de glicerilo; Y se selecciona entre el grupo formado por átomos de nitrógeno, fósforo y azufre; y R^3 es un grupo alquilo o monohidroxialquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono aproximadamente; x es 1 cuando Y es un átomo de azufre y 2 cuando Y es un átomo de nitrógeno o de fósforo, R^4 es un alquilen o hidroxialquilen de 1 a 4 átomos de carbón aproximadamente y Z es un radical seleccionado entre el grupo formado por los grupos carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfonato y fosfato.

Entre los ejemplos se incluyen:

- 4- \overline{N} ,N-di(2-hidroxietyl)-N-octadecilammonio-7-butano-1-carboxilato;
15. 5- \overline{S} -3-hidroxi-propil-S-hexadecilsulfonio-7-3-hidroxi-pentano-1-sulfato;
- 3- \overline{P} ,P-dietil-P-3,6,-trioxatetradecoxilfosfonio-7-2-hidroxi-propano-1-fosfato;
- 3- \overline{N} ,N-dipropil-N-3-dodecoxi-2-hidroxi-propilammonio-7-propano-1-fosfonato;
20. 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilammonio)propano-1-sulfonato;
- 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilammonio)-2-hidroxi-propano-1-sulfonato;
- 4-(N,N-di(2-hidroxietyl)-N-(2-hidroxi-dodecil)-ammonio)-butano-1-carboxilato;
25. 3-(S-etil-S-(3-dodecoxi-2-hidroxi-propil)sulfonio)-propano-1-fosfato;
- 3-(P,P-dimetil-P-dodecilfosfonio)-propano-1-fosfonato; y
- 5-(N,N-di(3-hidroxi-propil)-N-hexadecilammonio)-2-hidroxi-pentano-1-sulfato.

30. Los detergentes sintéticos catiónicos útiles en

416478



- las composiciones orales de la presente invención pueden definirse ampliamente como compuestos de amonio cuaternario que tienen una cadena larga de alquilo conteniendo de 8 a 18 átomos de carbón aproximadamente, como por ejemplo el cloruro
5. de trimetilamonio de laurilo, el cloruro de piridinio de cetilo; el bromuro trimetilamonio de cetilo; el cloruro de di-isobutilfenoxietoxietil-dimetilbencilamoni0, el nitrito de cocoalquiltrimetilamoni0, el fluoruro de piridinio de cetilo; etc. Se prefieren especialmente los fluoruros de amonio cuaternario
10. descritos en la patente de los Estados Unidos nº 3.535.421 que se ha incorporado anteriormente como referencia, en la que dichos fluoruros de amonio cuaternario tienen propiedades detergentes.

- Los detergentes sintéticos anfotéricos útiles en
15. la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de las aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser de cadena recta o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono aproximadamente y uno contiene un grupo aniónico de solubilización en agua, por ejemplo,
20. carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Ejemplos de los compuestos que entran dentro de esta definición son el 3-dodecilaminopropionato sódico, el 3-dodecilaminopropano sulfonato sódico, dodecil- β -alanina, las N-alquil-taurinas
25. tales como la que se prepara haciendo reaccionar la dodecilamina con isetionato sódico según las enseñanzas de la patente de los Estados Unidos nº 2.658.072, ácidos N-alquil superior aspárticos tales como los producidos según las enseñanzas de la patente de los Estados Unidos nº 2.438.091, y
30. los productos que se venden bajo el nombre comercial de "Mira-



nol" y se describen en la patente de los Estados Unidos nº 2.528.378.

5. El agente espumante puede presentarse en las composiciones dentífricas de la invención en una cantidad de 0,5 a 5% en peso del total de las composiciones.

10. Es preferible tener un compuesto de fluoruro soluble en agua presente en una cantidad que proporcione una concentración de fluoruro de 0,0025 al 5% aproximadamente, preferentemente de 0,005 a 2,0% aproximadamente, para proporcionar eficacia adicional anticaries. En los Ejemplos se exponen fuentes apropiadas de fluoruro. Los fluoruros preferidos son los fluoruros sódico, índico y estannoso, y el monofluorofosfato sódico. Este último se prefiere especialmente cuando está presente el fluoruro con el agente inhibidor de la formación de cálculos que contiene fósforo para evitar daños a los em-
15. pastes de silicato. Debe recordarse también que los fluoruros forman sales de bis-biguanida insolubles. Las patentes de los Estados Unidos nº 3.535.421 de Agrícola et al. y la solicitud de patente nº 329.788, depositada el 9 de febrero de 1973,
20. se incorporan a la presente como referencia.

Salvo que se indique de otro modo, todas las partes, porcentajes y proporciones de la presente invención se expresan en peso.

25. En la preparación de las pastas dentífricas, es necesario añadir algo de material espesante para proporcionar la consistencia conveniente. Entre los agentes espesantes preferidos se encuentra la celulosa de hidroxietilo y las sales solubles en agua de éteres de celulosa, tales como la carboximetil-celulosa de sodio y la carboximetil-hidroxietil-
30. celulosa. También se pueden utilizarse gomas naturales tales

416478

- 21 -



5. como la goma karaya, la goma arábica y la goma de tragacanto. Para mejorar aún más la contextura pueden utilizarse como parte del agente espesante silicato de aluminio y magnesio coloidal o sílice finamente dividido. Pueden utilizarse agentes espesantes en una cantidad del 0,5 al 5,0 % en peso de la composición total.

10. Es también conveniente incluir algún material humectante en una pasta dentífrica para evitar que se endurezca. Entre los humectantes apropiados se incluyen la glicerina, el sorbitol, y otros alcoholes polihídricos comestibles. El humectante puede comprender hasta un 36% en peso de la composición de la pasta dentífrica.

15. Entre los agentes aromatizantes apropiados se incluyen el aceite de pirola o gaulteria, aceite de sasafrás, y aceite de clavo. Los agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen sacarina, dextrosa, levulosa y ciclamato sódico.

20. En los ejemplos siguientes se indican algunas composiciones orales representativas que ilustran la presente invención.

EJEMPLO I

25. Se preparó una solución conteniendo 0,2 gramos de clorhexidina $\left[1,6\text{-di}(N_1, N_1'\text{-P-clorofenildiguanido-}N_5, N_5')\text{-hexano}\right]\text{-digluconato}$; 1,0 gramos de etano-1-hidroxi-1,2-difosfonato disódico ("EHDP"); 0,025 gramos de hidróxido de sodio; y 98,78 gramos de agua, teniendo dicha solución un pH de aproximadamente 6,5. Se formó un precipitado. La pasta resultante, utilizada en la boca, inhibe la formación de placas, cálculos y caries, pero con su uso continuado no forma las importantes manchas que se tendrían si no estuviese
- 30.



presente el "EHDP". También se inhibe la gingivitis.

EJEMPLO II

5. Se preparó una solución conteniendo 0,2 gramos de digluconato de clorhexidina; 1,0 gramos de surfactante no iónico; "Brij. 35 SP" [éter polioxetileno (23) laurilo]; 1,0 gramos de "EHDP"; 0,25 gramos de hidróxido de sodio; y 97,78 gramos de agua, teniendo dicha solución un pH de aproximadamente 6,5. Esta solución inhibe la formación de placas, cálculos y caries en comparación con el agua y se compara con 10. una solución acuosa al 0,2% de clorhexidina con un pH de 6,5 mancha bastante menos. Son también eficaces soluciones similares con una gama de pH de 5 a 9 aproximadamente.

EJEMPLO III

15. 0,025 gramos de fluoruro sódico se añadió a 100 gramos de la solución del ejemplo II. Esta solución inhibe la formación de placas y cálculos, y además muestra una mayor eficacia anticaries.

EJEMPLO IV

20. Se preparó una solución conteniendo 0,2 gramos de digluconato de clorhexidina; 1,0 gramos de "Victamide" (el producto de condensación del amoníaco y el pentóxido de fósforo); 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitan; 0,036 gramos de hidróxido de sodio; y 97,76 gramos de agua, teniendo la solución un pH de 6,5. Esta solución, 25. utilizada en la boca regularmente, inhibe la formación de placas, cálculos y caries, sin formación excesiva de manchas.

En los ejemplos siguientes se indican varias composiciones para lavados de boca ilustrando la presente invención.

416478

- 23 -

416478

Ingrediente	Porcentaje por peso														
	Exp.	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV			
Glicerina		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0			
Alcohol etílico		16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5			
Monoisostereato de polioxietileno (20) sorbitan		1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	2.00			
Dicluconato de clorohexidina		0.1	0.2	1.0	1.5	1.5	1.0	0.75	0.70	0.7	2.4	1.0			
Sodium saccharin		.045	.045	.045	.045	.045	.045	.045	.045	.045	.045	.045			
Sabor		.088	.088	.088	.088	.088	.088	.088	.088	.088	.088	.088			
Mg ₂ propano-1,1,3,3-tetrafosfonato		0.5													
Na ₂ propano-2,2-difosfonato		1.0													
(NH ₄) ₄ etano-2-carboxi-1,1-difosfonato				1.5											
Acido Nonano-5,5-difosfónico					1.75										
Acido n-pentano-1,1-difosfónico						2.0									
Acido etano-2-fenil-1,1-difosfónico							2.25								
Acido pent-4-eno-hidroxi-1,1-difosfónico								2.5							
Acido Octadec-9-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico									3.0						
Acido metandicloro-difosfónico															
3-fenil-p,1-di-fosfonoprop-2-eno										3.5					
Victamide (producto de la condensación del amoniaco y el pentóxido de fosfóro)													5.0		
Fluoruro sódico														1.5	
Agua															0.10
pH ajustado a 7															

resto

416478

- 23 -



<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje por pes</u>		
	<u>Exp.</u>	<u>V</u>	<u>VI</u> <u>VII</u>
Glicerina		10.0	10.0 10.0
Alcohol etílico		16.5	16.5 16.5
Monoisostereato de polioxietileno (20) sorbitan		1.00	1.00 1.00
Dicluconato de clorohexidina		0.1	0.2 1.0
Sodium saccharin		.045	.045 .045
Sabor		.088	.088 .088
Mg ₂ propano-1,1,3,3-tetrafosfonato		0.5	
Na ₂ propano-2,2-difosfonato			1.0
(NH ₄) ₄ etano-2-carboxi-1,1-difosfonato			1.5
Acido Nonano-5,5-difosfónico			
Acido n-pentano-1,1-difosfónico			
Acido etano-2-fenil-1,1-difosfónico			
Acido pent-4-eno-hidroxi-1,1-difosfónico			
Acido Octadec-9-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico			
Acido metandicloro-difosfónico 3-fenil-p,1-di-fosfonoprop-2-eno			
Victamide (producto de la condensación del amoníaco y el pentóxido de fósforo)			
Fluoruro sódico			
Agua			
pH ajustado a 7			

EJEMPLO XVI

Un polvo dentífrico que constituye otra realización de la presente invención tiene la formulación siguiente:

	<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
5.	Pirofosfato cálcico	91,30
	Monolaurato de polioxietileno (20) sorbitan	1,30
	Sacarina sódica	0,25
	Producto aromatizante	1,45
	Diacetato de clorhexidina	0,70
10.	Etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato trisódico	5,00

Cuando se diluye con agua y se cepillan los dientes de forma convencional, esta composición tiene un pH de aproximadamente 7,0. La composición inhibe la formación de placas, cálculos y caries sin manchar excesivamente.

15. El etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato trisódico empleado en la formulación anterior puede ser sustituido por una cantidad equimolar de etano-1-amino-1,1-difosfonato dipotásico; etano-2-carboxi-1,1-difosfonato dimagnésico; ácido fenilamino-metanodifosfónico; o ácido N,N-dimetilamino-metanodifosfónico
20. con resultados sustancialmente equivalentes.

EJEMPLO XVII

Una pasta profiláctica para utilizar en la consulta dental para retirar las manchas y pulir la superficie de los dientes después de retirada mecánica del cálculo se formula del siguiente modo:

	<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
25.	<u>Composición A:</u>	
	Pómez Navajo	77,1
	TiO ₂	4,0
30.	Glicerina	17,757

416478

- 25 -



Hidroxietilcelulosa	0,222
Sacarina sódica	0,326
Acido metandibromodifosfónico	

Composición B:

5.	Digluconato de clorhexidina	2,7
	Agua	87,00

10. Inmediatamente antes de utilizarse, 5,5 g. de la composición A se mezclan con la composición B para alcanzar la contextura deseada, ajustándose el pH a 7,0. A continuación se aplica la pasta a la superficie del diente con una copa profiláctica de caucho de la forma convencional. Esta composición inhibe la formación de placas, cálculos y caries sin efectos adversos en la formación de manchas.

15. El ácido metandibromodifosfónico de este ejemplo puede ser sustituido por una cantidad equimolecular de ácido N-(2-hidroxietil)aminometandifosfónico; N-acetilaminometandifosfonato bis(trietanol-amónico); aminometandifosfonato dicálcico; metanhidroxidifosfonato dietanolamónico; o nonano-1,1-difosfonato de tris(monoetanolamónio) con resultados similares.

20. EJEMPLO XVII

25. Se reclutó dos grupos de sujetos con 20 personas por grupo. Estos sujetos llevaban al menos una dentadura completa. Se administró a todos los sujetos una solución acuosa de clorhexidina al 0,2%. La mitad de los sujetos recibió una pasta dentífrica placebo. La otra mitad recibió una pasta dentífrica similar conteniendo EHDP al 3%. Las instrucciones fueron: Antes de acostarse, cepille la dentadura con la pasta entregada; enmuáguela; sumérjala durante 15 minutos en el líquido para la dentadura (clorhexidina al 0,2%); enjuáguela

30. y vuélvala a colocar en la boca.



5. Se evaluó el desarrollo de las manchas fotografiando las dentaduras al comienzo y después de una semana. Las fotografías fueron clasificadas contra una escala establecida de 0 para ninguna mancha a 4 para una mancha intensa. La formación de manchas por persona se calculó del siguiente modo: formación de manchas con pasta placebo - 0,34; formación de manchas con pasta EHDP - 0,14. La mancha fué menor con la pasta de etidronato.

EJEMPLO XIX

10. Dos grupos de 16 sujetos con dientes naturales recibieron profilaxis dental, administrándoseles un lavado de boca con clorhexidina acuosa al 0,1%; y un placebo o pasta dentífrica EHDP al 3,0%. Se pidió a los sujetos que utilizarán el producto para lavados de boca una vez al día y se cepillaran con la pasta dentífrica inmediatamente después de utilizar el producto para lavado de la boca. Las manchas en los dientes fueron clasificadas por un dentista, y fueron significativamente inferiores cuando se utilizó la pasta EHDP. Manchas con la pasta de placebo, por persona, 0,18; manchas con la pasta EHDP, por persona - 0,10.

15.

20.

Si se desea, puede añadirse fluoruro sódico o monofluorofosfato sódico a la pasta EHDP para proporcionar una acción adicional anticaries.

25. Si se desea, puede añadirse a la solución de clorhexidina fluoruro sódico o monofluorofosfato sódico. Esto dará lugar a una formación de una sal insoluble de clorhexidina, aunque el ión fluoruro restante será efectivo para reducir la incidencia de las caries.

EJEMPLO XX

30. Cuando en cualquiera de los ejemplos anteriores se



- sustituyen los agentes inhibidores de la formación de cálculos conteniendo fósforos especificados, bién parcialmente o en su totalidad por los siguientes agentes inhibidores de la formación de cálculo, conteniendo fósforo, se obtienen resultados sustancialmente equivalentes por el hecho de que las fórmulas proporcionan actividad inhibidora de la formación de placas, cálculos y caries sin manchar las superficies orales: sal disódica del ácido etano-1,2-di-carboxi-1,2-difosfónico; sal dipotásica del ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; sal monocálcica del ácido etano-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; la sal mono-magnésica del ácido etano-1,2-dicarboxi-1-hidroxi-1,1-difosfónico; la sal di(trietanolamonio) del ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico más bién que la sal disódica del ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal diamónica del ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal monocálcica del ácido etano-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; la sal diestannosa del ácido etano-1,2-dicarboxi-1-hidroxi-1,2-difosfónico; la sal índica del ácido de etano-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; la sal triamónica del ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; la sal trisódica del ácido de etano-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; la sal diestannosa del ácido etano-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal hexasódica del ácido tetrafosfónico cíclico; la sal trisódica del ácido metanciclohexilhidroxidifosfónico; la sal diamónica del ácido metanciclobutilhidroxidifosfónico; la sal monocálcica del ácido metanciclopentilhidroxidifosfónico; la sal diestannosa del ácido metancicloheptihidroxidifosfónico; la sal índica del ácido metanciclooctilhidroxidifosfónico; la sal triamónica del ácido metanciclononilhidroxidifosfónico; la sal trisódica del ácido metanciclodecilhidroxidifosfónico; la sal diestannosa del ácido metanciclohexilhidroxidi-



- fosfónico; el ácido metancicloalquilhidroxidifosfónico; la tris(1-fosfono-etil)amina; la sal tetrasódica de tris(2-fosfono-2-propil)amina; sal dipotásica de la bis(fosfonometil)-1-fosfonoetilamina; la sal monocálcica de la bis(fosfonometil)-2-fosfono-2-propilamina; la sal monomagnésica de la bis(1-fosfonoetil)fosfonometilamina; la sal diestannosa de la bis(2-fosfono-2-propil)fosfonometilamina; Victamide y sus mezclas, por ejemplo, en relación de 1:1 y 1:1:1. Todos los compuestos resultantes de bis-biguanida serán evidentemente insolubles en agua, es decir, tendrán una solubilidad en agua a 25°C. de menos de 0,04% aproximadamente.

EJEMPLO XXI

Otra pasta dentífrica preparada según la invención tiene la composición siguiente:

15.	<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
	Condensado precipitado de úrea/ formaldehído (abrasivo)	31,00
	(70% solución acuosa) Sorbitol	6,25
	Glicerina	18,00
20.	Monoisostearato de polioxietileno (20) sorbitan	1,50
	Hidroxietilcelulosa	1,15
	Silicatos de aluminio de magnesio	0,40
	Sacarina sódica	0,04
	Aromatizantes	0,95
25.	Acido metandifosfónico	1,50
	Monofluorofosfato sódico	3,00
	Fluoruro sódico	0,01
	Digluconato de clorhexidina	1,50
	Agua	resto

30. Relación molar polifosfonato/fluoruro: 2,4

416478

- 29 -



pH ajustado a 7,5 con NaOH 5N

Esta composición es efectiva en la inhibición de la formación de cálculo dental cuando se utiliza de manera convencional. La maduración post-eruptiva del esmalte dental no queda impedida por la composición; tampoco se afectan con ella ni el esmalte dentario maduro ni los materiales de empaque a base de silicatos. Esta composición inhibe también las placas y las caries.

5.

EJEMPLOS XXII Y XXIII

10.

Porcentaje en peso

<u>Componente</u>	<u>Ejemplo XII</u>	<u>Ejemplo XXIII</u>
Digluconato de clorhexidina	0,2	0,2
"EHDP"	1,0	
Vitamide		
Brij. 35 SP	1,0	1,0
Etanol	12,0	12,0
Glicerol	6,0	6,0
Agua	resto	resto

15.

20.

Se sustituye el fluoruro sódico, en su totalidad o en parte, por los siguientes agentes de fluoruro solubles en agua, se obtienen resultados sustancialmente equivalentes y además las fórmulas proporcionan una actividad adicional anti-caries: Fluoruro estannoso, fluoruro potásico, fluoruro lítico, fluoruro césico, fluoruro amónico, fluoruro aluminico, fluoruro cúprico, fluoruro índico, fluoro-circonato estannoso, fluoruro plúmbica, fluoruro férrico, fluoruro de níquel, fluoruro de paladio, fluoruro de plata, fluoruro de zinc, fluoruro de circonio, hidrofluoruro de hexilamina, hidrofluoruro de laurilamina, hidrofluoruro de miristilamina, hidrofluoruro de decanolamina, hidrofluoruro de octadecinilamina,

25.

30.

416478

- 30 -



- hidrofluoruro de miristoxiamina, hidrofluoruro de dietilaminoetilooctilamida, hidrofluoruro de dietanolaminoetiloleilamina, dihidrofluoruro de dietanolamino-propil-N'-octadecenilamina, dihidrofluoruro de 1-etanol-2-hexadecilimidazolina,
5. hidrofluoruro de octoiletanolamina, fluoruro de octiltrimetilamonio, fluoruro de dodeciletildimetilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de dilaurildimetilamonio, fluoruro de $\Delta^{8,9}$ -octadecenilbencil-dimetilamonio, fluoruro de dioctildietilamonio, fluoruro de ciclohexilcetildimetilamonio,
10. fluoruro de furfural-laurildimetilamonio, fluoruro de fenoxietilcetildimetilamonio, difluoruro de N:N'-tetrametil-N:N'-dilauriletileno-diamonio, fluoruro de N-cetilpiridinio, fluoruro de N:N-dilauril-morfolinio, fluoruro de N-miristil-N-etilmorfolinio, fluoruro de N-(octilaminocarboniletil)-N-bencil-dimetilamonio, fluoruro de N-(β -hidroxidodecil)trimetilamonio, fluoruro de N-fenil-N-hexadecildietilamonio, fluoruro de N-ciclohexil-N-octadecil-dimetilamonio, fluoruro de N-(2-carbometoxietil)-N-bencil-dimetilamonio, fluoruro de N-(2-carbociclohexietil)-N-miristildimetilamonio, fluoruro de N-(2-carbobencil-loxietil)-N-dodecildimetilamonio, fluoruro de N- $\overline{2}$ -(N:N'-dimetilamino-carbonil)-etil $\overline{7}$ -N-dodecildietilamonio, fluoruro N-carboxi-metil-N-eicosildimetilamonio, hidrofluoruro de betaina, fluoruro estannoso de sarcosina, fluoruro estannoso de alanina, fluoruro potásico de sarcosina,
25. hidrofluoruro de glicina, hidrofluoruro de lisina, hidrofluoruro de alanina, fluoruro de circonio y betaina, y sus mezclas en proporciones, por ejemplo, 1:1.

30. Cuando en los anteriores ejemplos se insertan los siguientes agentes superficie activos en una cantidad de 1 a 2% como ingrediente adicional, se obtienen resultados sustan-



- cialmente equivalentes, excepto que las composiciones tienen mejores efectos de detergencia: polipropilenglicol (Peso molecular 1700), polioxietileno (peso molecular 1500); polioxipropileno (70), etilendiamina polioxietileno (100);
5. polioxietileno de alcohol de coco (20); óxido de dimetildidecilamina; óxido de oleildi (2-hidroxietyl)amina; óxido de dimetiloctilamina; óxido de dimetildecilamina; óxido de dimetiltetradecilamina; óxido de 3,6,9-trioxaheptadecildietilamina; óxido de di(2-hidroxietyl)-tetradecilamina; óxido de
10. 2-dodecoxietildimetilamina; óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-propildi(3-hidroxi-propil)amina; óxido de dimetilhexadecilamina; óxido de dodecildimetilfosfina; óxido de tetradecildimetilfosfina; tetradecilmetiletilfosfina; óxido de 3,6,9-trioxaoctadecildimetilfosfina; óxido de cetildimetilfosfina; 3-dodecoxi-2-hidroxi-propildi(2-hidroxietyl)-fosfina; óxido de
15. estearildimetilfosfina; óxido de cetiletilpropilfosfina; óxido de oleildietilfosfina; óxido de dodecildietilfosfina; óxido de tetradecildietilfosfina; óxido de dodecildietilfosfina; óxido de tetradecildietilfosfina; óxido de dodecildipropilfosfina; óxido de dodecildi(hidroxietyl)fosfina;
20. óxido de dodecildi(2-hidroxietyl)fosfina; óxido de tetradecilmetil-2-hidroxi-propilfosfina; óxido de oleildimetilfosfina; óxido de 2-hidroxi-dodecildimetilfosfina; sulfóxido de octadecil metil; sulfóxido de 2-cetotridecil metilo; sulfóxido de 3,6,9-trioxaoctadecil 2-hidroxietyl; sulfóxido de
25. dodecil metilo; sulfóxido de oleil 3-hidroxi-propilo; sulfóxido de tetradecil metilo; sulfóxido de 3-metoxitridecil metilo; sulfóxido de 3-hidroxitridecil metilo; sulfóxido de 3-hidroxi-4-dodecoxibutil metilo; 4- $\underline{N,N}$ -di(2-hidroxietyl)- \underline{N} -octadecilamonio-7-butano-1-carboxilato; 5- \underline{S} -3-hidroxi-propil-
- 30.

416478



5. -S-hexadecilsulfonio-3-hidroxipentano-1-sulfato; 3- \overline{P} ,P-dietil-P-3,6,9-trioxa-tetradecoxilfosfonio-2-hidroxipropano-1-fosfato; 3- \overline{N} ,N-dipropil-N-3-dodecoxi-2-hidroxipropilamonio-7-propano-1-fosfonato; 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)propano-1-sulfonato; 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)-2-hidroxipropano-1-sulfonato; 4- \overline{N} ,N-di(2-hidroxietil)-N-(2-hidroxidodecil)amonio-7-butano-1-carboxilato; 3- \overline{S} -etil-S-(3-dodecoxi-2-hidroxipropil)sulfonio-7-propano-1-fosfato; 3- \overline{P} ,P-dimetil-P-dodecilfosfonio-7-propano-1-fosfonato; 5- \overline{N} ,N-di(3-hidroxipropil)-N-hexadecilamonio-7-2-hidroxipentano-1-sulfato;
10. cloruro de dodeciltrimetilamonio; nitrato de nonilbenciletildimetilamonio; bromuro de tetradecilpiridinio; nitrito de octadecilbutilpropilmetilfosfonio; cloruro de decildimetilsulfonio; fluoruro de (hexilfenil)dimetilbencilamonio; cloruro de eicosildimetilbencilfosfonio;
15. nitrato de coco-alquilmetilmorfolinio; sulfato de octadecilmetilbencilsulfonio; cloruro de laurilpiridinio; bromuro de laurilpiridinio; bisulfato de laurilpiridinio; laurilpiridinio-5-cloro-2-mercaptobenzotiazol; sulfonato de laurilpicolinio-p-tolueno; bromuro de
20. tetradecilpiridinio; cloruro de cetilpiridinio; bromuro de cetilpiridinio; bromuro de laurilisoquinolinio; sacarinato de laurilisoquinolinio; bromuro de alquilisoquinolinio; etosulfato de N-cetil-N-etil-morfolinio; cloruro de benzalconio; monocuaternarios $R_4N^+ X^-$ (un grupo R es graso); cloruro de octadeciltrimetilamonio;
25. cloruro de coc-alquil trimetilamonio; cloruro de dodecilbenciltri(octil-decil)amonio; monocuaternarios $R_4N^+ X^-$ (dos grupos R son grasos); cloruro de dihexadecildimetilamonio; cloruro de di-coco-alquildimetilamonio; monocuaternarios $R_4N^+ X^-$ (tres grupos R son grasos);
30. cloruro de tri(sebo hidrogenado) metilamonio; ace-



- tato de amina de sebo destilado; acetatos de diamina; monoacetato de N-oleil propileno diamina; productos de la condensación del octilfenol con 15 moles de óxido de etileno por mol de octilfenol; óxido de dimetildodecilamina; óxido de dodecildimetilfosfina; sulfóxido de tetradecil-metilo; 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)propano-1-sulfonato; 3-dodecilamino-propionato; y dodecil- β -alanina.
5. Cuando en los anteriores ejemplos se sustituye el digluconato de clorhexidina preferido, bién totalmente o en parte (50%) por los siguientes compuestos de bis-biguanida, se obtienen resultados equivalentes por el hecho de que se inhibe la formación de placas, cálculos, gingivitis y caries, con tendencias reducidas a las manchas en comparación con el uso de los compuestos de bis-biguanida sólos: 1,6-bis-(2-etilhexibiguanido)hexano)dihiclorhidrato; tetraclorhidrato de 1,6-di-(N₁,N₁'-fenildiguanido-N₅,N₅')-hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di-(N₁,N₁'-fenil-N₁,N₁'-metildiguanido-N₅,N₅')-hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'-o-clorofenildiguanido-N₅,N₅')-hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'-2,6-diclorofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'- β -(p-metoxifenil)diguanido-N₅,N₅')-hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'- α -metil- β -fenildiguanido-N₅,N₅')hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'-p-nitrofenildiguanido-N₅,N₅')-hexano; dihidroclorhidrato de ω : ω '-di(N₁,N₁'-fenildiguanido-N₅,N₅')-di-n-propiléter; tetraclorhidrato de ω : ω '-di(N₁,N₁'-p-clorofenil-diguanido-N₅,N₅')-di-n-propiléter; tetraclorhidrato de 1,6-di-(N₁,N₁'-2,4'-diclorofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'-p-metilfenildiguanido-N₅,N₅'-)-hexano; tetraclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'-2,4,5-triclorofenil-diguanido-N₅,N₅')hexano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N₁,N₁'- α -(p-clo-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- rofenil)etildiguanido- N_5, N_5' hexano; dihidroclorhidrato de ω :
 ω' -di(N_1, N_1' -p-clorofenildiguanido- N_5, N_5')m-xileno; dihidroclorhidrato de 1,12-di-(N_1, N_1' -p-clorofenildiguanido- N_5, N_5')dodecano; tetraclorhidrato de 1,10-di(N_1, N_1' -fenil-diguanido- N_5, N_5')decano; tetraclorhidrato de 1,12-di(N_1, N_1' -fenildiguanido- N_5, N_5')dodecano; dihidroclorhidrato de 1,6-di(N_1, N_1' -o-clorofenildiguanido- N_5, N_5')hexano; tetraclorhidrato de 1,6-di(N_1, N_1' -p-clorofenildiguanido- N_5, N_5')-hexano; etilen-bis(1-tolilbiguanida); etilen-bis(p-tolilbiguanida); etilen-bis(3,5-dimetil-fenilbiguanida); etilen-bis(p-tert-amilfenilbiguanida); etilen-bis(nonilfenilbiguanida); etilenbis(fenilbiguanida); etilen-bis(N-butilfenilbiguanida); etilen-bis(2,5-dietoxifenilbiguanida); etilen-bis(2,4-dimetil-fenilbiguanida); etilen-bis(o-difenilbiguanida); etilen-bis(amil-naftil-biguanida mezclada); N-butil-etilen-bis(fenil-biguanida); trimetilen-bis(o-tolil-biguanida); N-butil-trimetilen-bis(fenilbiguanida); tetrametilne-bis(1-tolil-biguanida); los compuestos específicos expuestos en la patente de los Estados nº 2.863.919 de Birtwell et al., (9 de diciembre de 1958), cuya patente se incorpora la presente como referencia; los compuestos específicos expuestos en la patente de los Estados Unidos nº 3.468.898, de Cutler et al., (23 de septiembre de 1969), incorporándose dicha patente a la presente como referencia; y las sales correspondientes farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores tales como los acetatos; gluconatos; clorhidratos; bromhidratos; citratos; bisulfitos, fluoruros, polimaleatos, sarcosinatos de N-cocoalquilo, fosfitos, perfluorooctanoatos, silicatos, sorbatos, salicilatos, maleatos, tartratos, fumaratos, etilendiaminotetraacetatos, iminodiacetatos, cinnamatos, triocinatos, arginatos, piromeli-



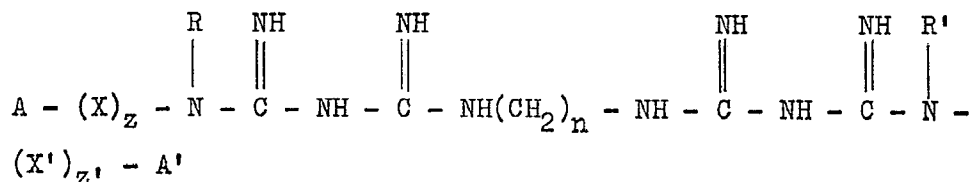
tatos, tetracarboxibutiratos, benzoatos, glutaratos, monofluorofosfatos, y perfluoropropionatos.

N O T A

5. 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 corresponde a unas Solicitudes de Patente, presentadas en
10. Norteamérica, con los números y fechas siguientes: Ser. núm. 267.816 de 30 de junio de 1972 y Ser. núm. 338.472 de 6 de marzo de 1973; 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
15. que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES EFECTIVAS EN LA INHIBICIÓN DE LA FORMACIÓN DE PLACAS, CARIES Y CALCULOS; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para preparar composiciones efectivas en la inhibición de la formación de placas, caries y cálculos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar, a un pH de 4 a 9 (A) de 0,01 a 2,5% en peso aproximadamente de la composición de un compuesto de bis-biguanida con la fórmula genérica:

25.

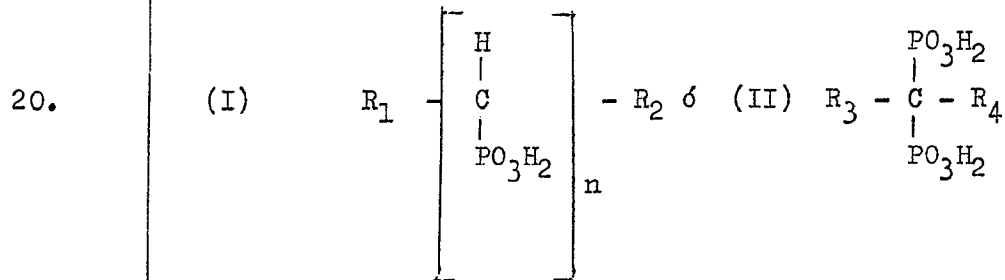


30.

en la que A y A' representan cada una un radical fenilo, que



- puede contener como sustituyente hasta dos grupos alquilo o alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, un grupo nitro o un átomo de halógeno; un grupo alquilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono aproximadamente; o grupos alicíclicos conteniendo de 4 a 12 átomos de carbono aproximadamente; en la que X y X' representan cada una un radical alquilenos que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; en la que z y z' pueden ser cada una 0 ó 1; en la que R y R' representan cada una hidrógeno, un radical alquilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono aproximadamente, o un radical aralquilo conteniendo de 7 a 12 átomos de carbono aproximadamente; en la que n es un número entero de 2 a 12, ambos inclusive; y en la que la cadena del polimetileno $(CH_2)_n$ puede interrumpirse con un máximo de 5 mitades de éter, tioéter, fenilo, o naftilo; o sus sales farmacéuticamente aceptables; con (B) una cantidad de un compuesto inhibidor de la formación de cálculos soluble en agua y conteniendo fósforo seleccionado entre el grupo formado por:

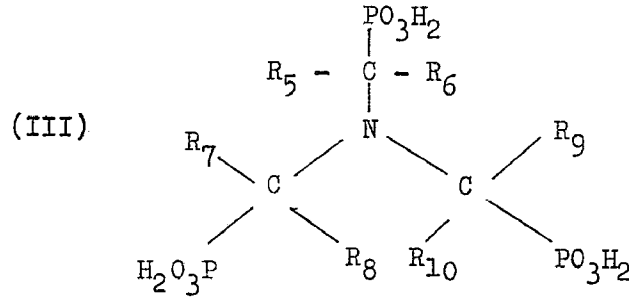


25. en la que R_1 y R_2 son hidrógeno o CH_2OH ; n es un número entero de 3 a 10; R_3 es hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 20 átomos de carbono aproximadamente, alquenilo conteniendo de 2 a 20 átomos de carbono aproximadamente, fenilo, naftilo, feniletenilo, bencilo, halógeno, amino, dimetilamino, dietilamino, N-hidroxi-N-etilamina, acetilamino, $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$,
- 30.



-CH(PO₃H₂) (OH) ó -CH₂CH (PO₃H₂)₂; y R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, amino, bencilo, halógeno, hidroxilo, -CH₂COOH, -CH₂PO₃H₂, ó -CH₂CH₂PO₃H₂;

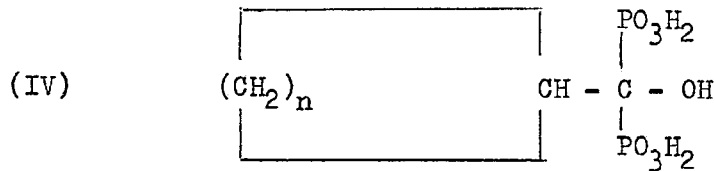
5.



10.

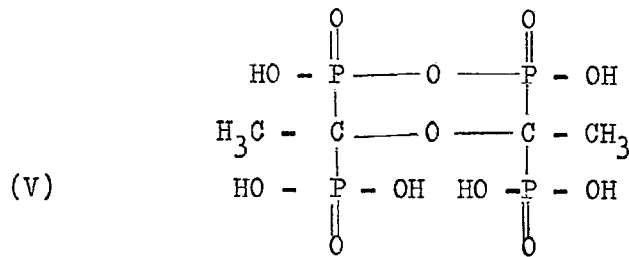
en la que R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son cada una hidrógeno o alquilo inferior;

15.

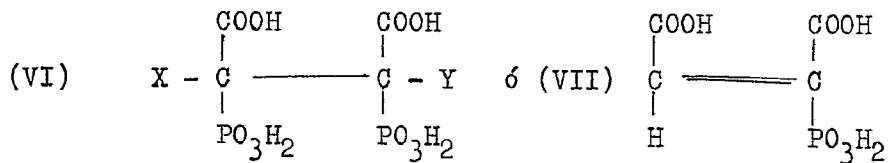


en la que n es un número entero de 3 a 9;

20.



25.



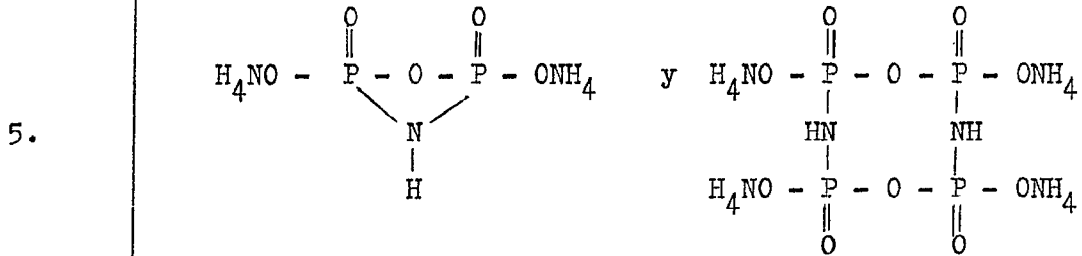
en donde X e Y son cada una hidrógeno o hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o los productos

30.

416478



de condensación del amoníaco y del pentóxido de fósforo, que comprende los compuestos:



10. siendo tal la cantidad de dicho compuesto inhibidor de la formación de cálculos soluble en agua y conteniendo fósforo que proporcione de un 0,01 a un 10 % en peso de la composición de dicho compuesto anti-cálculo por encima de la que reacciona con el citado compuesto de bis-biguanida.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de bis-biguanida y los inhibidores de la formación de cálculos se hacen reaccionar en presencia de una fuente soluble en agua de fluoruro en una cantidad suficiente para proporcionar fluoruro en una cantidad de 0,0025 a 5,0 partes en peso aproximadamente como F.

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de bis-biguanida es $\underline{1,6}$ -di(N_1 , N' -p-clorofenildiguanido- N_5 , N'_5)hexano/digluconato, y el agente inhibidor de la formación de cálculos y que contiene fósforo es etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato disódico.

25. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de bis-biguanida se obtiene de una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre el grupo formado por las sales de cloruro, acetato y gluconato.

30. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A - (X)_z es un grupo etilexilo y n es 6.



- 5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A y A' son cada una grupos p-clorofenil, z y z' son 0, y n es 6.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales farmacéuticamente aceptables de (B) se seleccionan entre el grupo formado por las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, indio estannoso, amonio, monoetanolamonio, dietanolamonio y trietanolamonio.
- 10. 8. Procedimiento para preparar composiciones efectivas en la inhibición de la formación de placas, caries y cálculos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, 26 NOV. 1974
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY.-

J. GOMEZ ACEBA Y CAJAL
P. E. Elmedo; L. Gacto Farabolas