

F.C. 1-12-75



423959

423959

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: P&G Case 1957.

Int. Cl. A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de composiciones bucales mejoradas efectivas para inhibir la formación de placas, cáries y cálculos.

=====

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

=====

El campo de esta invención es el de las "composiciones bucales" cuyo término se usa en la presente para designar los productos que en el uso ordinario son retenidos en la cavidad bucal durante un cierto periodo de tiempo y a manera suficiente de ponerse en contacto



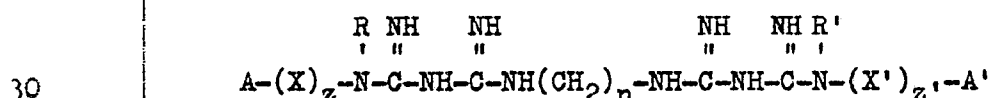
423959

esencialmente con todas las superficies dentales, pero que no se ingieren intencionalmente. Dichos productos incluye por ejemplo, dentífricos, enjuagues, pastas, profilácticas y soluciones tópicas.

Los compuestos de bis-biguanida de esta invención ya se conocen habiéndose dado a conocer en la patente Norteamericana Número 2,684,924, concedida a Rose y otros, patentada el 27 de julio de 1954; La patente Norteamericana Número 2,990,425, de Senior y otros, patentada el 27 de junio de 1961; La Patente Norteamericana Número 2,830,006, de Burtwell y otros; patentada el 8 de abril de 1958; y la Patente Norteamericana Número 2,863,019, de Burtwell y otros, patentada el 9 de diciembre de 1958. Todas las citadas patentes se incorporan en la presente por referencia. La actividad contra la formación de placas, de las bis-biguanidas ya es conocida.

Se ha descubierto ahora que si los compuestos bis-biguanida específicos dados a conocer en la patente y los compuestos de carboxilato de amina específicos dados a conocer en la presente se usan juntos en la cavidad bucal en las concentraciones dadas a conocer en la presente, con el compuesto de carboxilato de amino en un exceso molar tal y como se dará a conocer a continuación, usándose los compuestos ya sea juntos o en secuencia, la mancha ocasionaba normalmente mediante el uso continuo de los compuestos de bis-biguanida solos se reducen efectivamente. Se prefiere que el compuesto de carboxilato de amino y el compuesto de bis-biguanida se usen juntos.

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



423959

- 3 -



5 en donde A y A' cada uno representa ya sea (1) un radical de fenilo que se sustituye opcionalmente mediante un grupo de alquilo o alcoxi que contiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, un grupo de nitro o un átomo de halógeno; (2) un grupo de alquilo que contiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono; ó (3) los grupos alicíclicos que contienen de 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono; y en donde X y X' cada uno representa un radical de alquileo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; en donde z y z' cada uno puede ser O ó 1; en donde R y R' cada uno representa hidrógeno, un radical de alquilo que contiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o un radical de aralquilo que contiene de 7 a aproximadamente 12 átomos de carbono; en donde n es un entero de 2 a 12 inclusive; y en donde la cadena de polimetileno $(CH_2)_n$ puede interrumpirse opcionalmente mediante átomos de oxígeno o azufre, núcleos aromáticos. Las sales de los compuestos anteriormente citados son especialmente deseables. Las sales solubles en agua son las más deseables puesto que entonces es posible formar composiciones en solución cristalina. Las sales solubles en agua apropiadas incluyen acetato, hidroclo-
10 ruro y especialmente la sal de gluconato de compuestos anteriormente mencionados. Las sales insolubles en agua se dan a conocer en las solicitudes copendientes números de serie 338472 y 338464 que se han presentado simultaneamente con esta solicitud, siendo las solicitudes continuaciones en parte de la solicitud copendiente número de serie 267,816, presentada el 30 de junio de 1972, incorporándose todas estas solicitudes en la presente por referencia. Las sales insolubles en agua para los objetos de esta solicitud son aquellos que tienen una solubilidad en agua a temperatura de 25°C, menor de
15
20
25
30



aproximadamente 0,04 por ciento. Los ejemplos específicos de estos compuestos de bis-biguanida se darán a conocer a continuación.

Los compuestos anteriormente citados son agentes efectivos contra la formación de placas, lo que demuestra actividad contra las cáries. Sin embargo, cuando se usan las composiciones que contienen estos compuestos de una manera continua en un programa de higiene bucal, se forma una mancha de color pardo desagradable sobre las superficies bucales la cual es resistente a la remoción mediante cepillado ordinario con dentífricos convencionales. Este problema de manchas impide que las composiciones que contienen estos compuestos de bis-biguanida sean aceptados por el consumidor. Los compuestos de bis-biguanida normalmente se usan en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 por ciento en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 1,2 por ciento y de manera especialmente preferida de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 0,8 por ciento. Dependiendo de la composición, pueden usarse menores o mayores cantidades. Por lo general todo lo que se requiere que haya una cantidad efectiva de la sal de bis-biguanida en la boca que sea suficiente para proporcionar una eficacia contra la formación de placas y/o contra la formación de cáries.

Los compuestos carboxilato de amina específicos que se han encontrado efectivos en la prevención de manchas, pero que no precipitan el compuesto bis-biguanida, son ácido triacético de nitrilo (NTA) y ácido héndico (ácido 2-hidroxietilnitrilodiacético), y las sales hidrosolubles de estos carboxilatos de amina. Las sales hidrosolubles farmacéutica-



mente aceptables, por ejemplo sales de sodio, potasio, amonio, indio y estannosa son preferidas. También pueden utilizarse mezclas de los compuestos carboxilato de amina.

Los carboxilatos de amino semejantes incluyendo el ácido etilendiamintetraacético y el ácido iminodiacéticos precipitan el compuesto de bis-biguanida.

La concentración del compuesto carboxilato de amina en las composiciones bucales de la presente invención pueden oscilar entre aproximadamente 0,10 y aproximadamente 1,25 % en peso en exceso de la cantidad que ha de reaccionar con el compuesto bis-biguanida presente. Dentro de la gama de pH de las composiciones bucales de la presente invención, debe entenderse que los compuestos carboxilato de amina reaccionan con los compuestos bis-biguanida en relación de 2 moles de compuesto carboxilato de amina por cada mol de compuesto bis-biguanida. Las composiciones bucales que durante el uso ordinario pueden ingerirse accidentalmente debe contener menores concentraciones del compuesto de carboxilato de amino. Por lo tanto, un enjuague de conformidad con esta invención de preferencia contiene de aproximadamente 1 por ciento en peso del compuesto de carboxilato de amino. Las composiciones dentríficas, las composiciones tópicas y las pastas profilácticas, siendo las últimas administradas profesionalmente, pueden contener aproximadamente 1,25 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 1,0 por ciento en peso del compuesto de carboxilato de amino. Si se desea, se puede usar una cantidad menor, siempre y cuando sea efectiva para reducir las manchas.

Se mantiene el pH de las composiciones de la presente invención dentro de la gama comprendida entre aproximada-



mente 4 y 9. Por debajo de 4 puede producirse daño al esmalte dental. Por encima de 9, la alcalinidad se convierte cos-
méticamente indeseable y puede irritar los tejidos delicados de la boca. Cuando el compuesto carboxilato de amina es NTA o sus sales, el pH está preferentemente dentro de la gama comprendida entre 4,5 y 8,0, mas preferentemente entre 6,5 y 7,5. Cuando el compuesto carboxilato de amina es ácido hén-
dico o sus sales, el pH está preferentemente dentro de la gama comprendida entre aproximadamente 4,5 y 7,5, más preferen-
temente entre aproximadamente 5,0 y 7,5. Se puede ajustar el pH de la composición, si fuera necesario, con agentes acidificantes de uso normal, tal como ácido acético, ácido glucónico, etc., o agentes alcalizantes tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.

Además de los componentes esenciales de las composiciones orales de esta invención tal y como se ha descrito en lo que antecede, dichas composiciones pueden contener además portadores apropiados para usarse en la cavidad bucal. Dichos portadores incluyen los componentes usuales de pastas de dientes, polvos dentífricos, enjuagues, pastas profilácticas y semejantes tal y como se describirá además completamente a continuación.

Además del compuesto de carboxilato de amino de esta invención es posible incluir un agente contra la formación de cálculos que contienen fósforo tal y como se da a conocer en la solicitud copendiente número de serie 267,816, presentada el 30 de junio de 1972, para "COMPOSICIONES BUCALES PARA RETARDAR LA FORMACION DE PLACAS, CARIES Y CALCULOS CON TENDENCIAS REDUCIDAS PARA PRODUCIR MANCHAS". Dicha solicitud se incorpora en la presente por referencia. Sin embargo, si se



desea una solución que contiene una sal de bis-biguanida soluble en agua, entonces el agente contra la formación de cálculos que contiene fósforo no debe usarse puesto que formará una sal insoluble con el compuesto de bis-biguanida.

5 Un dentífrico, especialmente una pasta de dientes que contiene un agente contra la formación de cálculos es una modalidad preferida de esta invención. Las composiciones de pasta de dientes contienen convencionalmente materiales abrasivos, agentes de jabonadura, aglutinantes, humectantes, agen
10 tes de sabor y edulcorantes.

 El abrasivo de preferencia debe ser uno que no absorba el compuesto de bis-biguanida.

 Los agentes de jabonadura apropiados son aquellos que son razonablemente estables y que forman jabonadura a tra
15 vés de una amplia escala de pH, y que no reaccionarán con el compuesto de bis-biguanida, es decir detergentes que no contienen jabón no aniónico, catiónicos, zwitteriónicos y sintéticos orgánicos anfotéricos.

 Los detergentes sintéticos no iónicos que pueden
20 usarse con las composiciones bucales de la presente invención pueden definirse extensamente como los compuestos producidos mediante 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
25 longitud del radical hidrofílico de polioxialquileo que se condensa con cualquier grupos hidrofóbico específico puede ajustarse fácilmente para rendir un compuesto soluble en agua que tiene el grado deseado de equilibrio entre los elementos hidrofílico e hidrofóbico. Por ejemplo, una clase bien conocida de detergentes sintéticos no iónicos puede obtenerse en
30



el mercado bajo el nombre de fábrica de "Plurones". Estos compuesto se forman condensando óxido de etileno con una base hidrofóbica formada mediante la condensación del óxido de propileno con propilenglicol. La porción hidrofóbica de la molécula que desde luego exhibe insolubilidad en agua tiene un peso molecular de aproximadamente 1,500 a aproximadamente 1,800. La adición de los radicales de polioxietileno a esta porción hidrofóbica tiende a aumentar la solubilidad en agua de la molécula como un conjunto y el carácter líquido de los productos es retenido hasta el punto en donde el contenido de polioxietileno es de aproximadamente 50 por ciento del peso total del producto de condensación.

Otros detergentes sintéticos no iónicos apropiados incluyen:

1. Los condensados de óxido de polietileno de los alquilfenoles, v.gr.: los productos de condensación de los alquilfenoles que tienen un grupo de alquilo que contiene de aproximadamente 6 a 12 átomos de carbono en una configuración ya sea de cadena recta o de cadena ramificada con óxido de etileno, estando presente el óxido de etileno en cantidades iguales de 10 a 60 moles de óxido de etileno por mol de alquilfenol. El sustituyente de alquilo en dichos compuestos puede derivarse de propileno polimerizado, e isobutileno, octano o nonano, por ejemplo.

2. Aquellos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto que resulta de la reacción de óxido de propileno con etilendiamina -- los productos se pueden variar en composición dependiendo del equilibrio deseado entre los elementos hidrofóbico e hidrofílico. Por ejemplo, son satisfactorios los compuestos que contienen de aproxima-



damente 40 por ciento a aproximadamente 80 por ciento en peso de polioxietileno y que tienen un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 11.000, que resultan de la reacción de los grupos de óxido de etileno con una base hidrofóbica que están constituidos del producto de reacción de etilendiamina y un exceso de óxido de propileno, teniendo la base un peso molecular dentro del orden de 2.500 a 3.000.

3. El producto de condensación de los alcoholes alifáticos que tienen de 8 a 18 átomos de carbono en una configuración de cadena recta o de cadena ramificada con óxido de etileno, v.gr., un condensado de óxido de etileno de alcohol de coco que tiene de 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.

4. Los óxidos de amina terciarios de cadena larga que corresponden a la siguiente fórmula general, $R_1R_2R_3N \rightarrow O$, en donde R_1 contiene un radical de alquilo, alquénilo o monohidroalquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y de 0 a aproximadamente 10 mitades de óxido de etileno, y de 0 a 1 mitad de glicerilo, y R_2 y R_3 contienen de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono y de 0 a aproximadamente un grupo de hidroxilo, v.gr. radicales de metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, o hidroxipropilo. La flecha en la fórmula es una representación convencional de un enlace semipolar. Los ejemplos de los óxidos de amina apropiados para usarse en esta invención incluyen óxidos de dimetildodecilamina, óxido de oleildi(2-hidroxietil)amina, óxido de dimetiloctilamina, óxido de dimetildecilamina, óxido de dimetiltetradecilamina, óxido de 3,6,9-trioxaheptadecildietilamina, óxido de di(2-hidroxietil)tetradecilamina, óxido de 2-dodecoxietil-



423950

dimetilamina, óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-1-propildi(3-hidroxi-1-propil)amina, óxido de dimetilhexadecilamina.

5. Los óxidos de fosfina terciaria de cadena larga que corresponde a la siguiente fórmula general: $RR'R''P \rightarrow O$, en donde R contiene un radical de alquilo, alquénilo o monohidroxi alquilo que varían de 8 a 18 átomos de carbono en longitud de cadena, de 0 a aproximadamente 10 mitades de óxido de etileno y de 0 a una mitad de glicerilo, y R' y R'' cada uno es un grupo de alquilo o monohidroxi alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. La flecha en la fórmula es una representación convencional del enlace semipolar. Los ejemplos de los óxidos de fosfina apropiados son:

óxido de dodecildimetilfosfina,

óxido de tetradecildimetilfosfina,

óxido de tetradecildimetilfosfina,

óxido de tetradecilmetiletilfosfina,

óxido de 3,6,9-trioxaoctadecildimetilfosfina,

óxido de cetildimetilfosfina,

óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-1-propildi(2-hidroxi-1-etil)fosfina,

óxido de estearildimetilfosfina,

óxido de cetiletilpropilfosfina,

óxido de oleildietilfosfina,

óxido de dodecildietilfosfina,

óxido de tetradecildietilfosfina,

óxido de dodecildipropilfosfina,

óxido de dodecildi(hidroxi-1-etil)fosfina,

óxido de dodecildi(2-hidroxi-1-etil)fosfina,

óxido de tetradecilmetil-2-hidroxi-1-propilfosfina,

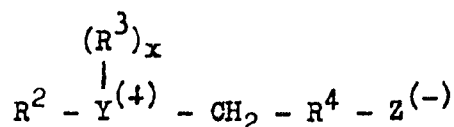
óxido de oleildimetilfosfina,

óxido de 2-hidroxi-1-dodecildimetilfosfina.



6. Los dialquilsulfóxidos de cadena larga que contienen un radical de alquilo o de hidroxialquilo de cadena corta de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono, (solvente metilo) y una cadena hidrofóbica larga que contiene radicales de alquilo, alqueno, hidroxialquilo o cetialquilo que contienen de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 0 a aproximadamente 10 mitades de óxido de etileno, y de 0 a 1 mitad de glicerilo. Los ejemplos incluyen: metilsulfóxido de octadecilo, metilsulfóxido de 2-cetotridecilo, 2-hidroxietilsulfóxido de 3,6,9-trioxaoctadecilo. metilsulfóxido de dodecilo, 3-hidroxi-propilsulfóxido de oleilo, metilsulfóxido de tetradecilo, metilsulfóxido de 3-metoxitridecilo, metilsulfóxido de 3-hidroxitridecilo, metilsulfóxido de 3-hidroxi-4-dodecoxibutilo.

Los detergentes sintéticos zwitteriónicos útiles en las composiciones bucales de la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de los compuestos de amonio cuaternario, fosfonio y sulfonio alifáticos, en donde los radicales alifáticos pueden ser de cadena recta o de cadena ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contienen de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico de solubilización agua (v.gr. carboxi sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Una fórmula general para estos compuestos es:



en donde R^2 contiene un radical de alquilo, alqueno, o hidro



xialquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, de 0 a aproximadamente 10 mitades de óxido de etileno y de 0 a 1 mitad de glicerilo; Y se selecciona del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, fósforo y azufre; R³ es un grupo de alquilo o monohidroalquilo que contiene de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono; x es 1 cuando Y es un átomo de azufre y 2 cuando Y es un átomo de nitrógeno o fósforo, R⁴ es alquileno o hidroxialquileno de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono y Z es un radical que se selecciona del grupo que consiste de grupos de carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfonato y fosfato.

Los ejemplos incluyen:

4- \int N,N-di(2-hidroxietil)-N-octadecilamonio \int -butan-1-carboxilato;

5- \int S-3-hidroxipropil-S-hexadecilsulfonio \int -3-hidroxipentan-1-sulfato;

3- \int P,P-dietil-p-3,6,9-trioxatetradecoxifosfonio \int -2-hidroxipropan-1-fosfato;

3- \int N,N-dipropil-N-3-dodecoxi-2-hidroxipropilamonio \int -propan-1-fosfonato;

3- \int N,N-dimetil-N-hexadecilamonio \int -propan-1-sulfonato;

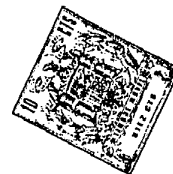
3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)-2-hidroxipropan-1-sulfonato;

4- \int N,N-di(2-hidroxietil)-N-(2-hidroxidodecil)amonio \int -butan-1-carboxilato;

3- \int S-etil-S-(3-dodecoxi-2-hidroxipropil)sulfonio \int -propan-1-fosfato;

3- \int P,P-dimetil-P-dodecilsulfonio \int -propan-1-fosfonato; y

5- \int N,N-di(3-hidroxipropil)-N-hexadecilamonio \int -2-hidroxipentan-1-sulfato.



Los detergentes sintéticos catiónicos útiles en las composiciones bucales de la presente invención pueden definirse ampliamente como compuestos de amonio cuaternarios que tienen una cadena de alquilo larga que contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 318 átomos de carbono tales como cloruro de trimetilamonio de laurilo, cloruro de piridinio de cetilo; bromuro de trimetilamonio cetilo; cloruro de di-isobutilfenoxietoxietildimetilbencilamonio; nitrito de alquiltrimetilamonio de coco; fluoruro de piridina de cetilo; etc. Son especialmente preferidos los fluoruros de amonio cuaternario que se describe en la Patente Norteamericana Número 3,535,421 que se incorpora en la presente por referencia en donde los fluoruros de amonocuaternario tienen propiedades detergentes.

Los detergentes sintéticos anfotéricos útiles en la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de las aminas secundarias y terciarias alifáticas en donde el radical alifático puede ser de cadena recta de cadena ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico de solubilización en agua, v.gr., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos de los compuestos que quedan dentro de esta definición son: 3-dodecilaminopropionato de sodio, 3-dodecilaminopropansulfonato de sodio, dodecil-beta-alanina, N-alquiltaurinas tales como aquella que se prepara haciendo reaccionar la dodecilamina con isotionato de sodio y de acuerdo con las enseñanzas de la Patente Norteamericana Número 2,658,072, los ácidos alquilaspárticos N-superiores tales como aquellos que se producen de acuerdo con las ense-



ñanzas de la Patente Norteamericana Número 2,438,091, y los productos que se venden bajo el nombre de fábrica "Miranol" tal y como se describe en la Patente Norteamericana Número 2,528,378.

5 El agente formador de jabonadura puede estar presente en las composiciones dentífricas de esta invención en una cantidad de 0,5 por ciento a 5 por ciento en peso de las composiciones totales.

10 Se prefiere que haya presente un compuesto de fluoruro soluble en agua en una cantidad para proporcionar una concentración de fluoruro de aproximadamente 0,0025 por ciento a aproximadamente 5,0 por ciento, de preferencia de aproximadamente 0,005 por ciento a aproximadamente 2,0 por ciento a fin de proporcionar eficacia adicional contra las cáries.

15 Las fuentes de fluoruro apropiadas se dan a conocer en los ejemplos que se proporcionan a continuación. Los fluoruros preferidos son fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, y monofluorofosfato de sodio. Los fluoruros proporcionarán una sal de bis-biguanida insoluble, sin embargo, y deben solo usarse cuando éste es aceptable. La Patente

20 Norteamericana Número 3,535,421 y la Solicitud de Patente Norteamericana de Agrícola y otros, Número de Serie 329,783, presentada el 19 de febrero de 1973, se incorpora en la presente por referencia.

25 Todas las partes, porcentajes y relaciones en la presente son en peso, a no ser que se indique lo contrario.

Al preparar las pastas de dientes, es necesario añadir cierto material espesador para proporcionar la consistencia deseable. Los agentes espesadores preferidos son hidroxietilcelulosa y las sales solubles en agua de éteres de celu

30



losa tales como carboximetilcelulosa de sodio y carboximetil-
hidroxietilcelulosa de sodio. Las gomas naturales tales como
goma de caraya, goma arábica y goma de tragacanto, pueden usar
se asimismo. El silicato de aluminio de magnesio coloidal o
la sílice finamente dividida pueden usarse como parte del agen
te espesor para mejorar adicionalmente la contextura. Los
agentes espesadores en una cantidad de 0,5 por ciento a 5,0
por ciento en peso de la composición total pueden usarse así-
mismo.

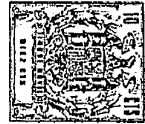
Es asimismo deseable incluir cierto material humec-
tante en una pasta de dientes a fin de que no se endurezca.
Los humectantes apropiados incluyen glicerina, sorbitol y
otros alcoholes polihídricos comestibles. El humectante pue-
de constituir hasta aproximadamente 36 por ciento en peso de
la composición de pasta de dientes.

Los agentes de sabor apropiados incluyen aceite de
gauteria, aceite de menta, aceite de yerbabuena, aceite de
sasafrás y aceite de clavo. Los agentes edulcorantes que pue-
den usarse incluyen sacarina, dextrosa, levulosa y ciclamato
de sodio.

Varias composiciones bucales representativas que
ilustran esta invención se dan a conocer en los siguientes
ejemplos.

EJEMPLO I

Se prepara una solución que contiene 0,2 gramos de
clorhexidin[1,6-di(N₁'-p-clorofenildiguanido-N₅,N₅')-hexan]-
digluconato; 1,0 gramos de nitrilotriacetato de disodio (NTA),
0,05 gramos de ácido acético; y 98,78 gramos de agua, teniendo
la solución un pH de aproximadamente 6,1. No se forma preci-
pitado. La composición cristalina resultante cuando se usa



en la boca, inhibe la formación de placas, cálculos, cáries y gingivitis, pero con el uso continuo no forma la cantidad grande de manchas que resultaría si no estuviera presente el NTA.

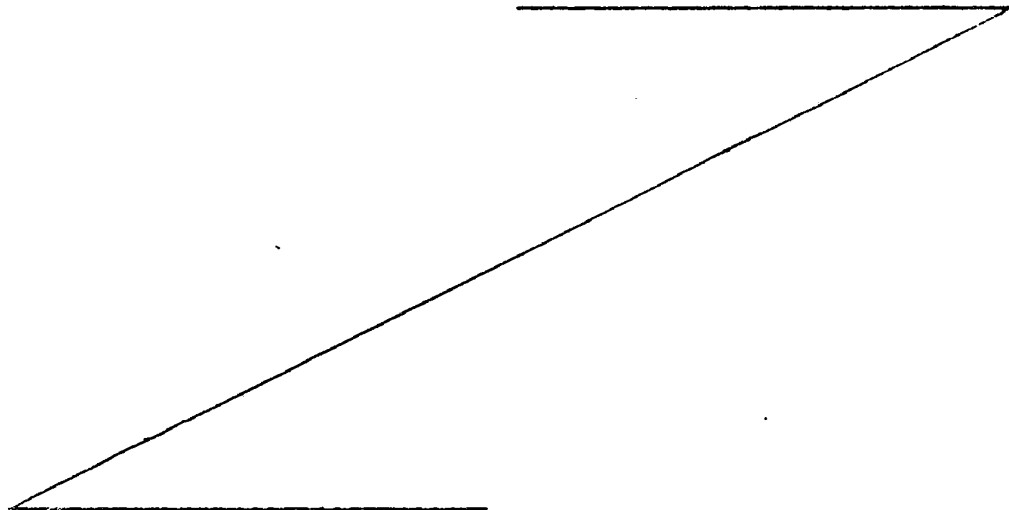
5 EJEMPLO II

Se añaden 0,025 gramos de fluoruro de sodio a 100 gramos de la solución del Ejemplo I. Esta solución inhibe la formación de placas y cálculos y además tiene mayor eficacia contra las cáries.

10 EJEMPLO III

Se prepara una solución que contiene 0,2 gramos de digluconato de clorhexidina; 1,0 gramos de héndato de sodio; 1,0 gramos de polioxietilen (20) monolaurato de sorbitan; 0,036 gramos de hidróxido de sodio; y 97,76 gramos de agua, teniendo la solución un pH de 6,5. Esta solución cuando se usa en la boca sobre una base regular inhibe la formación de placas, cálculos y cáries sin formación de manchas excesivas.

15
20 Se dan a conocer en los siguientes ejemplos varias composiciones de enjuague que ilustran esta invención.

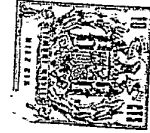




423959

<u>Componente</u>	Ejemplo	Porcentaje en Peso			
		<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>	<u>vii</u>
Glicerina		10,0	10,0	10,0	10,0
Alcohol etílico		16,5	16,5	16,5	16,5
Monoisoeostearato de sorbitán de polioxietileno (2)		1,00	1,00	1,00	1,50
Sacarina de sodio		,045	,045	,045	,045
Digluconato de clorhexidina		0,1	0,15	0,15	0,15
Sabor		,088	,088	,088	,088
NTA de dipotasio		0,5			
Hendato de disodio			0,9		
Hendato de diamonio				0,9	
Acido nitrilotriacético estanoeso					0,09
Fluoruro de sodio					
Agua					
					----- Resto -----

Se ajusta el pH a un valor de 7.



o

	<u>VII</u>	<u>VIII</u>
0	10,0	10,0
5	16,5	16,5
00	1,50	2,00
045	,045	,045
15	0,15	0,15
088	,088	,088

9

0,09

0,10

to -----

EJEMPLO IX

Un polvo dentífrico que constituye todavía otra modalidad de esta invención tiene la siguiente formulación:

	<u>COMPONENTE</u>	<u>PORCENTAJE EN PESO</u>
5	Pirofosfato de calcio	91,30
	Monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)	1,30
	Sacarina de sodio	0,25
	Agente de sabor	1,45
10	Diacetato de clorhexidina	0,70
	Nitrilotriacetato de disodio	1,00

Quando se diluye con agua y se cepilla en los dientes de manera convencional, esta composición tiene un pH de aproximadamente 7,0. La composición retarda la formación de placas, cálculos y caries, sin manchado excesivo.

EJEMPLO X

Una pasta profiláctica para usarse en un consultorio dental para la remoción de manchas y para pulir la superficie de los dientes después de la remoción mecánica de los cálculos, se formula de la siguiente manera:

	<u>COMPONENTE</u>	<u>PARTES EN PESO</u>
	<u>COMPOSICION A:</u>	
25	Piedra pómez Navajo	77,1
	TiO ₂	4,0
	Glicerina	15,352
	Hidroxietilcelulosa	,222
	Sacarina de sodio	,326
	Fluoruro de glicina	1,0
30	Nitrilotriacetato de sodio	2,0

423959-19-



COMPONENTE PARTES EN PESO

COMPONENTE B:

Digluconato de clorhexidina	2,8
Agua	97,30

5

Inmediatamente antes de usarse, se mezclan 5,5 gramos de la Composición A con la Composición B para lograr la contextura deseada y se ajusta a un pH de 7,0. La pasta se aplica luego a las superficies de los dientes con una copa profiláctica de caucho de la manera convencional. Esta composición inhibe la formación de placas, cálculos y cáries, sin efectos perjudiciales en la formación de manchas.

10

EJEMPLO XI

Otra pasta de dientes, preparada de acuerdo con esta invención tiene la siguiente composición:

15

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en Peso</u>
Condensado de urea/formaldehído precipitado (abrasivo)	31,00
Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	6,25
Glicerina	18,00
Monoisostearato de sorbitán de polioxietileno (20)	1,50
Hidroxietilcelulosa	1,15
Silicatos de aluminio de magnesio	0,40
Sacarina de sodio	0,04
Agentes de sabor	0,95
Etan-1-hidroxi-1,1-difosfonato de disodio	0,50
Nitrilotriacetato de sodio	0,90
Monofluorofosfato de sodio	3,00
Fluoruro de sodio	0,03

30



423959

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en Peso</u>
Digluconato de clorhexidina	0,15
Agua	Resto

5 Relación molar de polifosfonato/fluoruro 2,4
 El pH se ajusta a un valor de 7,5 con NaOH de
 concentración de 5N.

10 Esta composición es efectiva para retardar la for-
 mación de cálculos dentales cuando se usa de manera conven-
 cional. Esta composición inhibe también la formación de pla-
 cas y cáries.

EJEMPLO XII

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en Peso</u>
Digluconato de clorhexidina	0,15
NTA (Sal de Na ₂)	0,9
15 Brij. 35 SP	1,0
Etanol	12,0
Glicerol	6,0
Agua	resto

EJEMPLO XIII

20 Las superficies bucales se tratan en secuencia con
 una solución acuosa al 0,2 % de digluconato de clorhexidina
 y una solución acuosa al 1 por ciento de nitrilotriacetato
 de disodio que contiene 0,25 por ciento del fluoruro de so-
 dio.

25 Cuando en los ejemplos anteriormente citados se
 sustituyen los siguientes agentes de fluoruro soluble en
 agua, ya sea completamente o en parte por el fluoruro de so-
 dio, se obtienen resultados prácticamente equivalentes ya
 que las fórmulas proporcionan actividad contra cáries adi-
 30 cionales: monofluorofato de sodio, fluoruro estano, fluoru



ro de potasio, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro
de amonio, fluoruro de aluminio, fluoruro cúprico, fluoruro
de indio, fluozirconato estanoso, fluoruro de plomo, fluoru-
ro férrico, fluoruro de níquel, fluoruro de paladio, fluoru-
ro de plata, fluoruro de zinc, fluoruro de zirconio, hidro-
5 fluoruro de hexilamina, hidrofleururo de laurilamina, hidro-
fluoruro de miristilamina, hidrofleururo de decanolamina, hi-
drofluoruro de octadecenilamina, hidrofleururo de miristoxi-
amina, hidrofleururo de dietilaminoetilooctilamida, hidro-
10 fluoruro de dietanolaminoetilolamida, dihidrofleururo de die-
tanoleminopropil-N'-octadecenilamina, dihidrofleururo de 1-
etanol-2-hexadecilimidazolina, hidrofleururo de octoiletanol-
amina, fluoruro de octiltrimetilamonio, fluoruro de dodecil-
etildimetilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de
15 dilaurildimetilamonio, fluoruro de $\Delta^{8,9}$ -octadecenilbencildi-
metilamonio, fluoruro de dioctildietilamonio, fluoruro de ci-
clohexilcetildimetilamonio, fluoruro de furfúril-laurildime-
tilamonio, fluoruro de fenoxietilcetildimetilamonio, difluo-
ruro de N:N'-tetrametil-N:N'-dilauriletílen-diamonio, fluoru-
20 ro de N-cetilpiridinio, fluoruro de N:N-dilauril-morfolinio,
fluoruro de N-miristil-N-etilmorfolino, fluoruro de N-(octil-
aminocarboniletíl)-N-bencil-dimetilamonio, fluoruro de N-(β -
hidroxidodecil)trimetilamonio, fluoruro de N-fenil-N-hexade-
cildietilamonio, fluoruro de N-ciclohexil-N-octadecildimetil-
25 amonio, fluoruro de N-(2-carbometoxietíl)-N-bencildimetilamo-
nio, fluoruro de N-(2-carbociclohexoxietíl)-N-miristildimetil-
amonio, fluoruro de N-(2-carbobenciloxietíl)-N-dodecildime-
tilamonio, fluoruro de N- \sphericalangle 2-(N:N'-dimetilaminocarbonil)-
-etil \sphericalangle -N-dodecildietilamonio, fluoruro de N-carboximetil-N-
30 eicosildimetilamonio, hidrofleururo de betaína, fluoruro es-



5 tanoso de sarcosina, fluoruro estanoso de alanina, fluoruro de potasio de glicina, fluoruro de potasio de sarcosina, hidrof fluoruro de glicina, hidrof fluoruro de lisina, hidrof fluoruro de alanina, fluoruro de zirconio de betaína y mezclas de los mismos, en v.gr., proporciones de 1:1. Se prefieren los fluoruros de glicina.

10 Cuando en los ejemplos anteriores, se introducen los siguientes agentes tensioactivos en una cantidad de aproximadamente 1 a 2 por ciento como un ingrediente adicional, se obtienen resultados prácticamente equivalentes, con la excepción de que las composiciones tienen efectos de detergen-
15 cia mejorados: polipropilenglicol (Peso Molecular de 1700), polioxietileno (Peso Molecular de 1500); polioxipropileno (70), polioxietileno de etilendiamina (100); polioxietileno de alcohol de coco (20); óxido de dimetildodecilamina; 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-hi-
20 droxietyl)-tetradecilamina; óxido de 2-dodecoxietyl dimetilamina; óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi propildi(3-hidroxi propil)amina; óxido de dimetilhexadecilamina; óxido de dodecildimetilfosfina; óxido de tetradecildimetilfosfina; óxido de tetradecilmetyl fosfina; óxido de 3,6,9-trioxaoctadecildimetilfosfina; óxido de cetildimetilfosfina; óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-propildi(2-hidroxietyl)fosfina; óxido de estearildime-
25 tilfosfina; óxido de cetiletylpropilfosfina; óxido de oleildietyl fosfina; óxido de dodecildietyl fosfina; óxido de tetradecildietyl fosfina; óxido de dodecildipropilfosfina; óxido de dodecildi(hidroxietyl)fosfina; óxido de dodecildi(2-hidroxi-
30 etyl)fosfina; óxido de tetradecilmetyl-2-hidroxi propilfosfi-

423959

- 23 -



na; óxido de oleildimetilfosfina; óxido de 2-hidroxi-dodecil-
dimetilfosfina; metilsulfóxido de octadécilo; metilsulfóxido
de 2-cetotridecilo; 2-hidroxi-etilsulfóxido de 3,6,9-trioxaoc-
tadecilo; metilsulfóxido de dodecilo; 3-hidroxi-propilsulfóxi-
do de oleilo; metilsulfóxido de tetradecilo; metilsulfóxido
de 3-metoxitridecilo; metilsulfóxido de 3-hidroxitridecilo;
metilsulfóxido de 3-hidroxi-4-dodecoxibutilo; 4-[N,N-di(2-hi-
droxi-etil)-N-octadecilamonio]-butan-1-carboxilato; 5-[S-3-
hidroxi-propil-S-hexadecilsulfonio]-3-hidroxi-pentan-1-sulfa-
to; 3-[P,P-di-etil-P-3,6,9-trioxa-tetradecoxilfosfonio]-2-hi-
droxi-propan-1-fosfato; 3-[N,N-di-propil-N-3-dodecoxi-2-hidroxi-
propilamonio]-propan-1-fosfonato; 3-(N,N-dimetil-N-hexadecil-
amonio)propan-1-sulfonato; 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)-
2-hidroxi-propan-1-sulfonato; 4-[N,N-di(2-hidroxi-etil)-N-(2-
hidroxi-dodecil)amonio]-butan-1-carboxilato; 3-[S-etil-S-(3-
dodecoxi-2-hidroxi-propil)sulfonio]-propan-1-fosfato; 3-[P,P-
di-etil-P-dodecilfosfonio]-propan-1-fosfonato; 5-[N,N-di(3-
hidroxi-propil)-N-hexadecilamonio]-2-hidroxi-pentan-1-sulfa-
to; cloruro de dodeciltrimetilamonio; nitrato de nonilbencil-etil-
etildimetilamonio; bromuro de tetradecilpiridinio; nitrito de
octadecilbutilpropilmetilfosfonio; cloruro de decildimetilsul-
fonio; fluoruro de (hexilfenil)dimetilbencilamonio; cloruro
de eicoxildimetilbencilfosfonio; nitrato de alquilmetilmorfo-
lino de coco; sulfato de octadecilmetilbencilsulfonio; cloruro
de laurilpiridinio; bromuro de laurilpiridinio; bisulfato de
laurilpiridinio; laurilpiridinio-5-cloro-2-mercaptobenzotia-
zol; laurilpicolinio-p-toluensulfonato; bromuro de tetradecil-
piridinio; cloruro de cetilpiridinio; bromuro de cetilpiridi-
nio; bromuro de laurilisoquinolinio; sacarinato de lauriliso-
quinolinio; bromuro de alquilisoquinolinio; etosulfato de N'-



-etil-N-etilmorfolinio; cloruro de benzalconio; compuestos
 monocuaternarios $R_4N^+X^-$ (un grupo de R es graso); cloruro de
 octadeciltrimetilamonio; cloruro de alquiltrimetilamonio de
 coco; cloruro de dodecilbenciltri(octildecil)amonio; compues-
 5 tos monocuaternarios $R_4N^+N^-$ (dos grupos de R son grasos); clo-
 ruro de dihexadecildimetilamonio; cloruro de di-alquildimetil-
 amonio de coco; compuestos monocuaternarios $R_4N^+N^-$ (tres gru-
 pos de R son grasos); cloruro de tri(sebo hidrogenado)metil-
 amonio; acetato de amina de sebo destilado; acetatos de diam-
 10 na; monoacetato de propilendiamina de N-olefio; el producto
 de condensación de octilfenol con 15 moles de óxido de etile-
 no por mol de octilfenol; óxido de dimetildodecilamina; óxido
 de dodecildimetilfosfina; metilsulfóxido de tetradecilo; 3-(N,
 N-dimetil-N-hexadecilamonio)propan-1-sulfonato; 3-dodecilami-
 15 nopropionato; y dodecil-alanina.

Cuando en los ejemplos anteriormente citados, se
 sustituyen los siguientes compuestos de bis-biguanida ya sea
 completamente o en parte (50 por ciento) por el digluconato
 de clorhexidina preferido, se obtienen resultados prácticamen-
 20 te equivalentes ya que se inhiben la formación de placas,
 cálculos, cáries y gingivitis, con manchado reducido en compa-
 ración con el uso de los compuestos de bis-biguanida solos:
 1,6-bis-(2-etilhexilbisguanidohexan)dihidrocloruro; tetrahi-
 drocloruro de 1,6-di-(N_1, N_1' -fenildiguanido- N_5-N_5')hexano;
 25 dihidrocloruro de 1,6-di(N_1, N_1' -fenil- N_4, N_4' -metildiguanido-
 N_5, N_5')-hexano; dihidrocloruro de 1,6-di(N_1, N_1' -o-clorofenil-
 diguanido- N_5, N_5')hexano; dihidrocloruro de 1,6-di-(N_1, N_1' -2,6-
 -diclorofenildiguanido- N_5, N_5')hexano; dihidrocloruro de 1,6-
 -di[N_1, N_1' - β -(p-metoxifenil)diguanido)- N_5, N_5']-hexano; di-
 30 hidrocloruro de 1,6-di(N_1, N_1' - α -metil- β -fenildiguanido- $N_5,$



423959

5 N₅')hexano; tetrahidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-p-nitrofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; dihidrocloruro de W,W'-di(N₁,N₁'-fenildiguanido-N₅,N₅')-di-n-propiléter; tetrahidrocloruro de W,W'-di(N₁,N₁'-p-clorofenildiguanido-N₅,N₅')-di-n-propiléter; tetrahidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-4-diclorofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; dihidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-p-metilfenildiguanido-N₅,N₅')hexano; tetrahidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-2,4,5-triclorofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; dihidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-α-(p-clorofenil)-etildiguanido-N₅,N₅')hexano;

10 dihidrocloruro de W,W'-di(N₁,N₁'-p-clorofenildiguanido-N₅,N₅')-m-xileno; dihidrocloruro de 1,2-di(N₁,N₁'-p-clorofenildiguanido-N₅,N₅')dodecano; tetrahidrocloruro de 1,10-di(N₁,N₁'-fenildiguanido-N₅,N₅')decano; tetrahidrocloruro de 1,12-di(N₁,N₁'-fenildiguanido-N₅,N₅')decano; tetrahidrocloruro de 1,12-di(N₁,N₁'-fenildiguanido-N₅,N₅')dodecano; dihidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-o-clorofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; tetrahidrocloruro de 1,6-di(N₁,N₁'-p-clorofenildiguanido-N₅,N₅')hexano; etilen-bis-(1-tolilbiguanida); etilenbis(p-tolilbiguanida); etilen-bis-(3,5-dimetilfenil-biguanida); etilén-bis-(p-tolil-biguanida); etilen-bis(3,5-dimetilfenil-biguanida); etilen-bis(p-teramilfenil-biguanida); etilen-bis(nonilfenilbiguanida); etilen-bis(fenil-biguanida); etilen-bis(N-butilfenil-biguanida); etilen-bis(2,5-dietoxifenil-biguanida); etilen-bis(2,4-dimetilfenil-biguanida); etilen-bis(o-difenilbiguanida); etilen-bis(amilnaftil-biguanida mezclada); N-butil-

15 etilen-bis(fenil-biguanida); trimetilen-bis(o-tolilbiguanida); N-butiltrimetilen-bis(fenil-biguanida); tetrametilen-bis(1-tolilbiguanida); los compuestos específicos dados a conocer en la patente Norteamericana Número 2,863,919 de Birtwell y otros

20 (diciembre 9 de 1958); incorporándose dicha patente en la pre

25

30



sente por referencia; los compuestos específicos dados a conocer en la patente Norteamericana Número 3,468,898 de Cutler y otros (23 de septiembre de 1969), incorporándose dicha patente en la presente por referencia; y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de todos los anteriores tales como acetatos; gluconatos, hidroccloruros; hidrobromuros; citratos; bisulfitos; fluoruros; polimaleatos; sarcosinatos de alquilo de N-coco; fosfitos; hipofosfitos; perfluooctanoatos; silicatos; sorbatos; salicilatos; maleatos; tartratos; fumaratos; etilendiamintetraacetatos; iminodiacetatos; cinamatos; tiocianatos; arginatos; piromelitados; tetracarboxibutiratos; benzoatos; glutaratos; monofluofosfatos; perfluopropionatos; y las sales preparadas haciendo reaccionar las siguientes sales con los compuestos de bis-biguanida; etan-1-hidroxi-1,1-difosfonato de disodio; sal de disodio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; sal de dipotasio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; la sal de monocalcio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; la sal de monomagnesio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1-hidroxi-1,2-difosfónico; la sal de di(trietanolamonio) del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal de disodio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal de diamonio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal de monocalcio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; la sal diestamosa del ácido etan-1,2-dicarboxi-1-hidroxi-1,2-difosfónico; la sal de indio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; la sal de triamonio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-dihidroxi-1,2-difosfónico; la sal de trisodio del ácido etan-1,2-dicarboxi-1-fosfónico; la sal diestamosa del ácido etan-1,2-dicarboxi-1,2-difosfónico; la sal de hexasodio del ácido tetrafosfónico cíclico;

423959

- 27 -



la sal de trisodio del ácido metan-ciclohexilhidroxidifosfónico; la sal de diamonio del ácido metan-ciclobutilhidroxidifosfónico; la sal de monocalcio del ácido metan-ciclopentilhidroxidifosfónico; la sal diestanososa del ácido metancicloheptilhidroxidifosfónico; la sal de indio del ácido metanciclooctilhidroxidifosfónico; la sal de triamonio del ácido metanciclononilhidroxidifosfónico; la sal de trisodio del ácido metanciclododecilhidroxidifosfónico; la sal diestanososa del ácido metanciclohexilhidroxidifosfónico; el ácido metancicloalquilhidroxidifosfónico; tris(1-fosfonoetil)-amina; la sal de tetrasodio de tris(2-fosfono-2-propil)amina; la sal de dipotasio de bis(fosfonometil)-1-fosfonoetilamina; la sal de monocalcio de bis(fosfonometil)-2-fosfono-2-propilamina; la sal de monomagnesio de bis(1-fosfonoetil)fosfonometilamina; la sal diestanososa de bis(2-fosfono-2-propil)fosfonometilamina; Victamida y mezclas de la misma, v.gr., en relaciones de 1:1 y de 1:1:1.

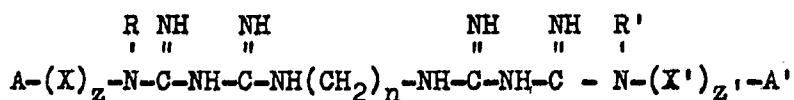
- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 6 de marzo de 1973, bajo el número 338.463, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PRO
CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES BUCALES MEJORA-



DAS EFECTIVAS PARA INHIBIR LA FORMACION DE PLACAS, CARIES Y CALCULOS; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de composiciones bucales mejoradas efectivas para inhibir la formación de placas, caries y cálculos, caracterizado porque comprende las etapas de: I, hacer reaccionar (A) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 % en peso de un compuesto de bisbiguanida que tiene la fórmula genérica:



en la que A y A' cada uno representa bien (1) un radical de fenilo que puede contener como sustituyentes hasta dos grupos alquilo o alcoxi que contienen de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, un grupo nitro o un átomo de halógeno; (2) un grupo alquilo que contiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono; ó (3) grupos alicíclicos que contienen de 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono; en donde X y X' cada uno representa un radical alquilenos que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; en donde z y z' cada uno puede ser 0 ó 1; en donde R y R' cada uno representa bien hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o un radical aralquilo que contiene de 7 a aproximadamente 12 átomos de carbono; en donde n es un entero de 2 a 12 inclusive; y en donde la cadena polimetileno (CH₂)_n puede interrumpirse hasta 5 mitades de éter, tioéter, fenilo o naftilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (B) una cantidad suficiente de compuesto de carboxilato de amina seleccionado del grupo que consiste de: ácido nitrilotriacéti-

423959



co, ácido héndico, sus sales hidrosolubles farmacéuticamente
aceptables y mezclas de los mismos, para proporcionar aproxi-
madamente entre 0,1 y 1,25 % en peso de compuesto carboxilato
de amina en exceso de la cantidad que ha de reaccionar con el
5 compuesto bisbiguanida; y (II) ajustar el pH de la composi-
ción a la gama comprendida entre 4 y 9.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se ajusta el pH de la composición entre 4,5
y 8,0 cuando el compuesto carboxilato de amina es ácido ni-
trilotriacético o sus sales, y entre 4,5 y 7,5 cuando el com-
10 puesto carboxilato de amina es ácido héndico o sus sales.

3º.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado porque el compuesto de bisbiguanida es una sal
hidrosoluble.

4º.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones anteriores, caracterizado porque el pH es aproxima-
damente de 6,5 a 7,5 cuando el compuesto de carboxilato de
amina es ácido nitrilotriacético o sus sales, y el pH es apro-
ximadamente de 5,0 a 7,5 cuando el compuesto carboxilato de
20 amino es ácido héndico o sus sales.

5º.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones anteriores, caracterizado porque se añade una fuen-
te de fluoruro hidrosoluble a la composición en una cantidad
suficiente para proporcionar fluoruro en una cantidad de apro-
ximadamente 0,0025 a aproximadamente 5,0 % como F⁻.

6º.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de
bisbiguanida es $\left[1,6\text{-di-(N}^5\text{-p-clorofenil-N}^1\text{-diguano)}\right]$
-digluconato, y el compuesto de carboxilato de amina es nitrilo-
30 lotriacetato de disodio.

423959

- 30 -



5 7^a. - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se añade el compuesto bisbiguanida como una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en sales de hidrocloreuro, acetato y gluconato.

8^a. - Procedimiento para la obtención de composiciones bucales mejoradas efectivas para inhibir la formación de placas, cáries y cálculos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 30 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 6 NOV. 1975

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY.

L. GOMEZ ACEBO Y RIVERA
Firma Firmador L. Gomez Ferrández

4