



ESPAÑA

19 ES	11	N. MERO	450.364	12 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	31-7-76	

PATENTE DE INVENCION

10 PRIORIDADES:	22 FECHA	33 PAIS
21 NUMERO 601.244	1 de agosto de 1975	NORTEAMERICA
669.930	24 de marzo de 1976	NORTEAMERICA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE BIS-BIGUANIDA

71 SOLICITANTE (ES)

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

301 East Sixth Street, Cincinnati, Ohio 45202, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)

Prem Sagar Juneja

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

- 1 -

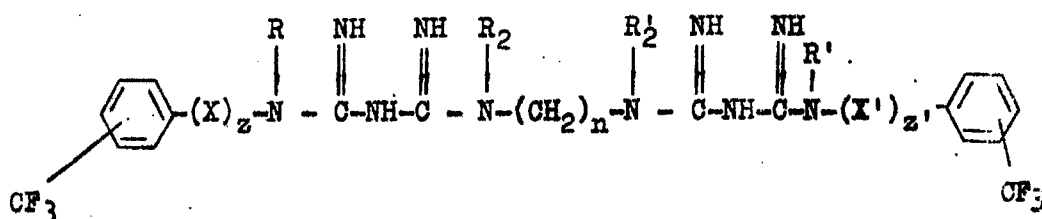
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de bis-biguanida útiles en composiciones orgánicas, por cuyo término se quiere dar a entender productos que en su empleo ordinario son retenidos en la cavidad bucal durante un tiempo y de un modo suficiente para entrar en contacto esencialmente con toda la superficie dental, sin ingerirse intencionalmente. Tales productos incluyen, por ejemplo, dentífricos, enjuagues, pastas de profilaxis y soluciones locales.

Los agentes antibacteriales de bis-biguanida, tales como clorhexidina, 1,6-bis(N⁵-p-clorofenil-N¹-biguanido)hexano, son conocidos como unos agentes antiplacas eficaces, pero se ha establecido que los mismos tienen una tendencia a producir un fuerte manchado de los dientes. La patente belga No. 801.703, describe el empleo de sales insolubles de las bis-biguanidas en composiciones bucales como medio de reducir el problema de las manchas. La patente belga No. 811.878, la solicitud USA No. 495.951 presentada el 9 de agosto de 1974 (y su continuación en parte No. 584.304 presentada el 6 de junio de 1975) y la solicitud USA No. 563.988 presentada el 1 de abril de 1975 (y su continuación en parte No. 652.092 presentada el 27 de enero de 1976), describen el empleo de compuestos queladores de iones metálicos, tales como aminoácidos, aminopolicarboxilatos e hidroxipironas, con las bis-biguanidas, para reducir el manchado.

En la solicitud USA copendiente, presentada el 1 de agosto de 1975 (continuación en parte de la solicitud USA No. de serie 589.232, presentada el 23 de junio de 1975), se describen ciertas bis-biguanidas, en donde el grupo alquilenado de puente tiene de 1 a 4 átomos de carbono en lugar de 6, y que tienen tendencias sustanciales inferiores a la clorhexidina en relación con el manchado de los dientes.

Se ha descubierto ahora que ciertos nuevos compuestos de bis-biguanida en donde el grupo alquileno de puente es un radical alquileno C₁ a C₄ y en donde los átomos de nitrógeno terminales contienen grupos trifluormetilfenilo, tienen una actividad anti-placas sobresaliente y una tendencia muy pequeña a manchar los dientes.

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



en la que n es de 1 a 4 inclusive (con preferencia 2 a 4 inclusive); X y X' son cada uno un radical alquileno con 1 a 3 átomos de carbono; z y z' pueden ser cada uno 0 ó 1; R y R' son cada uno hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 12 átomos de carbono aproximadamente o un radical aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono aproximadamente; R₂ y R'₂ son cada uno hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono. Los compuestos preferidos son aquellos en donde z y z' son cada uno 0 y R, R', R₂ y R'₂ son hidrógeno y n es 2. Con preferencia, el grupo trifluormetilo está en la posición meta; sin embargo son también adecuados los correspondientes isómeros orto y para. En especial se desean las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores. Las sales solubles en agua, en especial las sales dihidrocloruro, digluconato y diacetato, son las más deseables puesto que hacen posible la formación de composiciones en soluciones claras. En contraste con clorhexidina,

cuya sal dihidrocloruro es insoluble en agua, los hidrocloruros de los compuestos de esta invención son solubles en agua. Normalmente, la sal hidrocloruro se forma inherentemente en la preparación de clorhexidina y de los compuestos de esta invención. Para los fines de esta invención, las sales solubles en agua se consideran aquellas que tienen una solubilidad superior a 0,04 % en peso en agua a 25^o C, aproximadamente.

Ejemplos de bis-biguanidas que caen dentro del alcance de esta invención, son los siguientes:

- 10 Bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)metano,
- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)etano,
- 1,4-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)butano,
- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilbencil-N¹-biguanido)etano,
- 1,2-bis(N⁵-p-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)etano,
- 15 1,2-bis(N⁵-o-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)etano,
- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-hexil-N¹-biguanido)etano,
- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-2-fenetil-N¹-biguanido)-
etano,
- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N¹-etil-N¹-biguanido)etano,
- 20 1,4-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-etil-N¹-metil-N¹-biguanido)-
butano,
- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometil-N⁵-metil-N¹-etil-N¹-biguanido)-
etano,

y sus sales solubles en agua, por ejemplo, las sales digluconato, dihidrocloruro y diacetato. Los compuestos mas preferidos son 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)etano y su dihidrocloruro, diacetato y digluconato.

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción de dihidrocloruro de etilen- ó metilen-diamina (o un hidroccloruro de etilen- ó metilen-diamina adecuadamente N,N'-sustituido) con dicianamida sódica, para dar un bis(N³-ciano-N¹-guanidino)etano o metano, el cual se hace reacc
10 cionar entonces con el hidroccloruro de m-trifluorometilfenil-amina deseado, para dar el compuesto bis-biguanida deseado en forma de su sal hidroccloruro. El procedimiento de preparación es bien conocido en la técnica; vease, por ejemplo, Warner et al, J. Pharm. Sci. 62 No. 7, 1189-91 (1973) y Rose et al, J. Chem. Soc. 4422 (1956).
15

Las composiciones de esta invención comprenden de 0,01 a 2,5 % aproximadamente (con preferencia de 0,05 a 1,2 % aproximadamente y mas preferiblemente de 0,1 a 0,8 % aproxima
20 madamente) en peso del agente antiplacas de bis-biguanida y el resto un vehículo adecuado para usarse en la cavidad bucal. Todos los porcentajes aquí ofrecidos son en peso, a menos que se indique lo contrario. En función de la composición puede usarse cantidades menores o mayores. En general, todo lo que se requiere es que se disponga de una cantidad eficaz
25 de la sal de bis-biguanida en la boca suficiente para proporcionar una eficacia antiplacas y/o anticaries. En general, se puede considerar una cantidad de 0,001 g o más para el empleo de la bis-biguanida como una cantidad eficaz para el control de placas.

30 El pH de las composiciones de esta invención se man-

tiene con preferencia entre 4,5 y 9,5 aproximadamente. Por debajo de 4,5 aproximadamente, puede presentarse daños en el esmalte dental. Por encima de 9,5 aproximadamente, la alcalinidad llega a ser cosmeticamente indeseable y puede irritar los tejidos blandos de la boca.

Las composiciones de esta invención comprenden a los citados agentes antiplacas de bis-biguanidas y un vehículo adecuado para usarse en la cavidad bucal. El vehículo puede ser agua o un disolvente orgánico, tal como alcohol. Con preferencia, sin embargo, la porción de vehículo de la composición bucal es una pasta de dientes, elixir, goma de mascar o similar, convencionales.

Los dentífricos contienen un material de pulimentación abrasivo y normalmente contienen también agentes espumantes, sazonzantes y edulcorantes. Las pastas de dientes contienen adicionalmente humectantes y aglutinantes y agua. Los dentífricos presentes contienen de 0,5 a 95 % aproximadamente de abrasivo además del agente antiplacas de bis-biguanida.

En estas composiciones dentífricas se pueden usar cualquier material pulimentante abrasivo que no abrase excesivamente la dentina, por ejemplo, carbonato de calcio, ortofosfato de dicalcio dihidratado, pirofosfato de calcio, polimetafosfato de calcio y polimetafosfato de sodio insoluble. Sin embargo, con preferencia el abrasivo es uno que tiene un elevado grado de compatibilidad con la bis-biguanida. por ejemplo, productos de condensación de urea y formaldehído, tales como los descritos en la patente USA No. 3.070.510, xerogeles de sílice como los descritos en la patente USA No. 3.538.230, abrasivos de sílice amorfa tratados con ácido

fluorhídrico como los descritos en la patente USA No. 3.862.307 y abrasivos minerales revestidos con polímeros catiónicos tales como los descritos en la solicitud USA No. 471.941 presentada el 21 de mayo de 1974. Los abrasivos tienen generalmente un tamaño de partícula de 0,1 a 10 micras aproximadamente de diámetro.

La cantidad total de materiales abrasivos en los dentífricos de esta invención, puede oscilar entre 0,5 y 95 % en peso del dentífrico. Con preferencia, las pastas de dientes contienen de 6 a 60 % aproximadamente y los polvos de dientes contienen de 20 a 95 % aproximadamente de abrasivos.

Los dentífricos contienen normalmente agentes de superficie activa (denominados también agentes espumantes).

Los agentes de superficie activa apropiados son aquellos que son razonablemente estables y que forman espuma a través de una amplia escala de pH, y que no reaccionarán con el compuesto de bis-biguanida, es decir detergentes sintéticos orgánicos no jabonosos, no aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos y anfotéricos.

Los detergentes sintéticos no iónicos que pueden usarse con las composiciones bucales de la presente invención pueden definirse extensamente como los compuestos producidos mediante la condensación de grupos de óxido de alquilenos (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquil-aromática. La longitud del radical hidrofílico de polioxialquilenos que se condensa con cualquier grupo 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 el mercado bajo el nombre "Pluronic". Estos compuestos 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 % 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 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 alquilo en dichos compuestos puede derivarse de propileno polimerizado, diisobutileno, 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

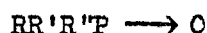
en composición dependiendo del equilibrio deseado entre los elementos hidrofóbico e hidrofílico. Por ejemplo, son satisfactorios los compuestos que contienen de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % en peso de polioxietileno y que tienen un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 11.000, que resultan de la reacción de los grupos óxido de etileno con una base hidrofóbica constituida 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 alquilo, alquenilo o monohidroxi-alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y de 0 a aproximadamente 10 mitades óxido de etileno, y de 0 a 1 mitad glicerilo, y R_2 y R_3 contienen de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono y de 0 a aproximadamente un grupo hidroxilo, v.gr. radicales metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, o hidroxipropilo. La flecha en la fórmula es una representación convencional de un enlace semipolar. Ejemplos de los óxidos de amina apropiados para usarse en esta invención incluyen óxido de dinitildodecilamina, óxido de oleildi(2-hidroxietil)amina, óxido de dimetiloctilamina, óxido de dimetildecilamina, óxido de dimiltetradecilamina, óxido de 3,6,9-trioxaheptadecildietilamina, óxi-

do de di(2-hidroxietyl)tetradecilamina, óxido de 2-dodecoxietyl-dimetilamina, óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-propil-di(3-hidroxi-propil)amina y óxido de dimetilhexadecilamina.

5 5.- Oxidos de fosfina terciaria de cadena larga que corresponden a la siguiente fórmula general:



10 en donde R contiene un radical alquilo, alqueniilo o monohidroxi-alquilo, que varía de 8 a 18 átomos de carbono en la longitud de la cadena, de 0 a aproximadamente 10 mitades óxido de etileno y de 0 a 1 mitad glicerilo, y R' y R'' son cada uno grupos alquilo o monohidroxi-alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono.

La flecha en la fórmula es una representación convencional de un enlace semipolar. Son ejemplos de óxidos de fosfina adecuados:

15 óxido de dodecildimetilfosfina,

óxido de tetradecildimetilfosfina,

óxido de tetradecilmetiletilfosfina,

óxido de 3,6,9-tioxaoctadecildimetilfosfina,

óxido de cetildimetilfosfina,

20 óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxi-propildi(2-hidroxietyl)fosfina,

óxido de estearildimetilfosfina,

óxido de cetiletilpropilfosfina,

óxido de oleildietilfosfina,

óxido de dodecildietilfosfina,

25 óxido de tetradecildietilfosfina,

óxido de dodecildipropilfosfina,

óxido de dodecildi(hidroxietyl)fosfina,

óxido de dodecildi(2-hidroxietyl)fosfina,

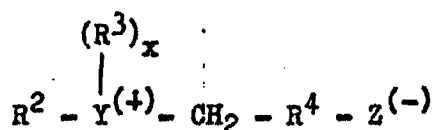
óxido de tetradecilmetil-2-hidroxi-propilfosfina,

30 óxido de oleildimetilfosfina,

óxido de 2-hidroxi-dodecildimetilfosfina,

6.- Los dialquilsulfóxidos de cadena larga que contienen un radical alquilo o hidroxialquilo de cadena corta de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono (normalmente metilo) y una cadena hidrofóbica larga que contiene radicales alquilo, alqueno, hidroxialquilo o cetoalquilo que contienen de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 0 a aproximadamente 10 mitades óxido de etileno, y de 0 a 1 mitad glicérido. 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 contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua (v.gr. carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato). Una fórmula general para estos compuestos es:



en donde R² contiene un radical alquilo, alqueno, o hidroxialquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, de 0 a aproximadamente 10 mitades óxido de etileno y de 0 a

1 mitad glicerilo; Y se selecciona del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, fósforo y azufre; R³ es un grupo 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 en grupos carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfonato y fosfato.

Los ejemplos incluyen:

- 10 4- $\left[\text{N,N-di(2-hidroxietil)-N-octadecilamonio} \right]$ -butan-1-carboxilato;
- 5- $\left[\text{S-3-hidroxipropil-S-hexadecilsulfonio} \right]$ -3-hidroxipentan-1-sulfato;
- 3- $\left[\text{P,P-dietil-p-3,6,9-trioxatetradecoxifosfonio} \right]$ -2-hidroxi-
15 propan-1-fosfato;
- 3- $\left[\text{N,N-dipropil-N-3-dodecoxi-2-hidroxipropilamonio} \right]$ -propan-1-fosfonato;
- 3- $\left[\text{N,N-dimetil-N-hexadecilamonio} \right]$ -propan-1-sulfonato;
- 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)-2-hidroxipropan-1-sulfonato;
- 20 4- $\left[\text{N,N-di(2-hidroxietil)-N-(2-hidroxidodecil)amonio} \right]$ -butan-1-carboxilato;
- 3- $\left[\text{S-etil-S-(3-dodecoxi-2-hidroxipropil)sulfonio} \right]$ -propan-1-fosfato;
- 3- $\left[\text{P,P-dimetil-P-dodecilsulfonio} \right]$ -propan-1-fosfonato; y
- 25 5- $\left[\text{N,N-di(3-hidroxipropil)-N-hexadecilamonio} \right]$ -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

30

8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio; bromuro de cetiltrimetilamonio; cloruro de di-isobutilfenoxietildimetilbencilamonio; nitrito de alquiltrimetilamonio de coco; fluoruro de cetilpiridinio; etc. Son especialmente preferidos los fluoruros de amonio cuaternario que se describen en la Patente Norteamericana Número 3.535.421 que se incorpora en la presente por referencia, en donde los fluoruros de amonio cuaternario 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 ó 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 solubilizante en agua, v.gr., carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. 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 dodecilamina con isetionato de sodio y de acuerdo con las enseñanzas de la Patente Norteamericana Número 2.658.072, los ácidos N-alquil (superior) aspárticos tales como aquellos que se producen de acuerdo con las enseñanzas de la Patente Norteamericana Número 2.438.091, y los productos que se venden bajo el nombre "Miranol" tal y como se describe en la Patente Norteamericana Número 2.528.378.

En la técnica se conocen muchos detergentes no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos y anfóteros adicionales, que se pueden emplear como agentes espumantes en las presentes composicio-

nes. Se pueden encontrar otros ejemplos en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, 1972 Annual, publicado por Allure Publishing Corporation, el cual se incorpora aquí con fines de referencia.

5 El agente espumante se puede emplear a niveles que oscilan entre 0,5 y 5 % aproximadamente de la composición dentífrica.

10 Los dentífricos contienen normalmente también agentes sazonantes. Agentes sazonantes adecuados para usarse en los presentes dentífricos, incluyen, por ejemplo, aceite de pirola (salicilato de metilo), aceite de pipermin, aceite de sazafrás (sintético) y aceite de anís. Los agentes sazonantes están presentes a un nivel de 0,01 a 2 %.

15 Los dentífricos contienen también normalmente agentes edulcorantes. Agentes edulcorantes adecuados para usarse en los dentífricos incluyen, por ejemplo, sacarina, dextrosa y levulosa. Los agentes edulcorantes se emplean en una cantidad de 0,05 a 2 % aproximadamente.

20 En las pastas de dientes, es deseable emplear agentes espesantes, tales como hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa, incluyendo carboximetilcelulosa sódica y carboximetilhidroxietilcelulosa sódica; o gomas naturales, incluyendo goma de karaya, goma arábiga y goma de tragacanto. También, puede usarse silicato de magnesio-aluminio coloidal o sílice finamente dividida, como parte del agente espesante para mejorar la textura del producto. Los agentes espesantes se usan en cantidades de 0,1 a 5 % de la composición para pasta de dientes.

25
30 Igualmente es deseable incluir un material humectante en la pasta de dientes. Los materiales adecuados para esta fina

lidad incluyen glicerina, sorbitol y otros alcoholes polihídricos comestibles o mezclas de los mismos. Estos materiales pueden comprender de 1 a 50 % aproximadamente de la composición para pasta de dientes. En adición a los componentes típicos antes mencionados para una pasta de dientes el resto de la pasta está constituido normalmente por agua, en una cantidad de hasta 50 % aproximadamente.

Los elixires comprenden en general una solución de agua/alcohol etílico y opcionalmente otros ingredientes, tales como agentes sazonantes, edulcorantes y humectantes, tales como los mencionados con anterioridad para los dentífricos. El alcohol proporciona un efecto antibacterial. Opcionalmente, los elixires contienen también agentes espumantes tales como los ya mencionados para los dentífricos. Los humectantes, tales como glicerina y sorbitol, proporcionan una sensación de humedad en la boca y es deseable que estén presentes. Con frecuencia se incorporan agentes antibacteriales en los elixires (o dentífricos) en cantidades de 0,01 a 2 % aproximadamente.

En general, los elixires adecuados para usarse como vehículos contienen de 5 a 40 % de alcohol etílico, 0 a 20 % (preferiblemente 5 a 20 %) de glicerina u otro humectante, 0 a 2 % (preferiblemente de 0,1 a 2 %) de agentes espumante, 0 a 0,5 % (preferiblemente de 0,05 a 0,5 %) de agente edulcorante, tal como sacarina, y 0 a 0,3 % (preferiblemente 0,05 a 0,3 %) de agente sazonante, y el resto, agua.

La goma de mascar adecuada para usarse como vehículo, comprende una base de goma y materiales sazonantes tales como los ya mencionados para los dentífricos. Los materiales sazonantes están presentes en una cantidad de 0,01 a 2 % aproximadamente de la composición final de la goma de mascar. La base de

goma es un material de goma plástico, mascable, tal como caucho natural, chicle, acetato de polivinilo, goma de éster, resina de cumarona y cera de parafina. La base de goma está constituida normalmente por una mezcla de dos o más materiales de goma plástica para conseguir un grado preferido de plasticidad para el masado. Opcionalmente, se añade jarabe de maiz como reblandecedor y aglutinante para la goma de mascar, añadiéndose opcionalmente azúcar como carga y como edulcorante. Una goma de mascar típica, adecuada como vehículo, comprende de 15 a 30% de base de goma, 15 a 20 % de jarabe de maiz, 50 a 65 % de azúcar y 0,05 a 1,5 % de materiales sazonantes.

Las pastillas adecuadas como vehículo, comprenden una base dulce de azúcar dura y uno o mas materiales sazonantes. Los materiales sazonantes estan presentes en cantidades de 0,01 a 2 %. Opcionalmente, las pastillas pueden contener otros diversos materiales. Una pastilla típica adecuada como vehículo en esta invención, es un dulce duro compuesto por una base dulce dura que contiene de 0,05 a 1,5 % de agente sazonante. La base dulce dura es una solución solidificada de azúcar amorfo que generalmente está formada a partir de una solución de azúcar que ha sido cocida a elevada temperatura para separar casi toda la humedad. Los materiales sazonantes y agentes antiplacas se añaden antes de eliminar la humedad. Los materiales sazonantes mencionados anteriormente para los dentífricos, son también ejemplos de aquellos materiales que resultan adecuados para usarse en pastillas.

Cuando los agentes antiplacas de esta invención se formulan a una composición bucal, la cantidad que se incorpora en la composición debe ser suficiente para proporcionar al menos 0,001 g de agente antiplacas por cada empleo de la compo-

ción. Así, en los dentífricos, cuando la cantidad de producto usado por cada empleo es de 1 a 4 gramos aproximadamente, la cantidad de agente antiplacas en el dentífrico debe ser de al menos 0,03 % aproximadamente, con preferencia de 0,1 a 2 % aproximadamente y más preferiblemente de 0,5 a 1,5 % aproximadamente. En los elixires, el empleo normal es de 10 a 20 gramos aproximadamente y la cantidad de agente antiplacas en el elixir debe ser de al menos 0,01, preferiblemente de 0,5 a 1,5% aproximadamente y mas preferiblemente de 0,1 a 1 % aproximadamente.

El empleo típico en gomas de mascar y pastillas es de 1 a 4 gramos aproximadamente y la cantidad de agente antiplacas debe ser de al menos 0,03 % aproximadamente, preferiblemente de 0,1 a 2 % aproximadamente y mas preferiblemente de 0,5 a 1,5 % aproximadamente.

En general, las composiciones bucales deben contener de 0,01 a 2,5 % aproximadamente del agente antiplacas.

Las composiciones bucales de esta invención pueden contener también opcionalmente otros materiales terapéuticos para emplearse en la cavidad oral, tales como agentes anticáries (por ejemplo, fluoruros solubles en agua, tales como fluoruro sódico y fluoruro estannoso) y agentes anticálculos, tales como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato de trisodio.

Aunque los nuevos compuestos de bis-biguanida de esta invención proporcionan un manchado de los dientes considerablemente inferior al proporcionado por la clorhexidina, los mismos no están completamente libres de un potencial de manchado y, por consiguiente, es con frecuencia deseable incluir en las composiciones de la invención ciertos agentes quelantes que son útiles en combatir la tendencia general de los agentes an-

ti-placas de bis-biguanidas a manchar los dientes, así como la
tendencia de los dientes a mancharse por causas naturales, tal
como contacto con ciertos alimentos y bebidas. Tales agentes
quelantes se describen en la patente USA No. 3.937.807, solici-
tud USA No. 584.304, presentada el 6 de junio de 1.976, y solici-
tud USA No. 652.692, presentada el 27 de enero de 1.976.

Ejemplos de agentes quelantes útiles para esta finali-
dad son ácido nitrilotriacético, ácido etilendiaminodiacético,
ácido kojico, maltol, etil maltol, dihidrógeno etilendiamina
tetraacetato de calcio, ácidos di-N-sustituido-etilendiamina-
diacético en donde los sustituyentes pueden ser etilo o 2-hidro-
xi-etilo. Las sales solubles en agua, farmacéuticamente acepta-
bles, de estos queladores, son particularmente útiles, por ejem-
plo las sales de sodio, potasio y amonio. Cuando se usa un que-
lador, debe estar presente suficiente cantidad de quelador en
las composiciones de modo que esté presente cierto exceso de
quelador además de aquella cantidad que reacciona o reaccionaría
con la bis-biguanida presente. La concentración de dicho exce-
so de agente quelante, oscila generalmente entre 0,01 y 1,25%
en peso aproximadamente de la composición. En general, dos mo-
les de quelador reaccionan con un mol de compuesto de bis-bigua-
nida.

La invención se ilustra adicionalmente por los si-
guientes ejemplos:

EJEMPLO I

Se prepara una pasta de dientes de acuerdo con la si-
guiente fórmula:

<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
Sorbitol (solución al 70 %)	20,00
Sacarina sódica	0,21

Continuación fórmula

	<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
	Veegum (silicato de magnesio aluminio coloidal)	0,40
5	Condensado precipitado de úrea/formaldehído (abrasivo)	30,00
	Sazonante	1,00
	Carboximetilcelulosa sódica	1,30
	Glicerina	10,00
10	1,2-bis(N ⁵ -m-bifluormetilfenil-N ¹ -biguanido)-etano-digluconato	0,70
	Monoisocostearato de polioxietilensorbitan (20)	1,50
	Agua destilada	hasta 100

Esta pasta de dientes, cuando se usa del modo normal, resulta eficaz para retardar la formación de placas dentales y produce un nivel apreciablemente mas bajo de manchas en los dientes que la clorhexidina.

EJEMPLO II

Se prepara un elixir según la siguiente fórmula:

	<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
20	Alcohol etílico (95 % en agua)	12,00
	Cloruro de cetilpiridinio	0,10
	Monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitan	0,12
	Hidróxido sódico (10 % en agua)	0,02
	Sacarina sódica	0,055
25	Sazonante	0,16
	1,2-bis(N ⁵ -m-trifluormetilfenil-N ¹ -biguanido)-etano-dihidrocloruro	0,20
	Color	0,50
	Sorbitol (70 % en agua)	12,00
30	Agua destilada	hasta 100

Cuando se usa del modo normal en el enjuagado de la boca, este producto resulta eficaz para retardar la formación de placas dentales y produce un nivel apreciablemente mas bajo de manchas en los dientes que la clorhexidina.

5 EJEMPLO III

Se prepara una goma de mascar de acuerdo con la siguiente fórmula:

	<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
	Base de goma	21,30
10	goma éster	6,40
	resina de cumarona	9,60
	latex de caucho seco	3,20
	cera de parafina (P.F. 82°C)	2,10
15	Azucar	58,45
	Jarabe de maiz (Baume 45)	18,20
	Sazonante	1,05
	1,2-bis(N ⁵ -m-trifluormetilfenil-N ¹ -biguanido)etano-diacetato	1,00

20 Esta goma de mascar en su empleo normal retarda la formación de placas dentales y produce apreciablemente menos manchas en los dientes que la clorhexidina.

EJEMPLO IV

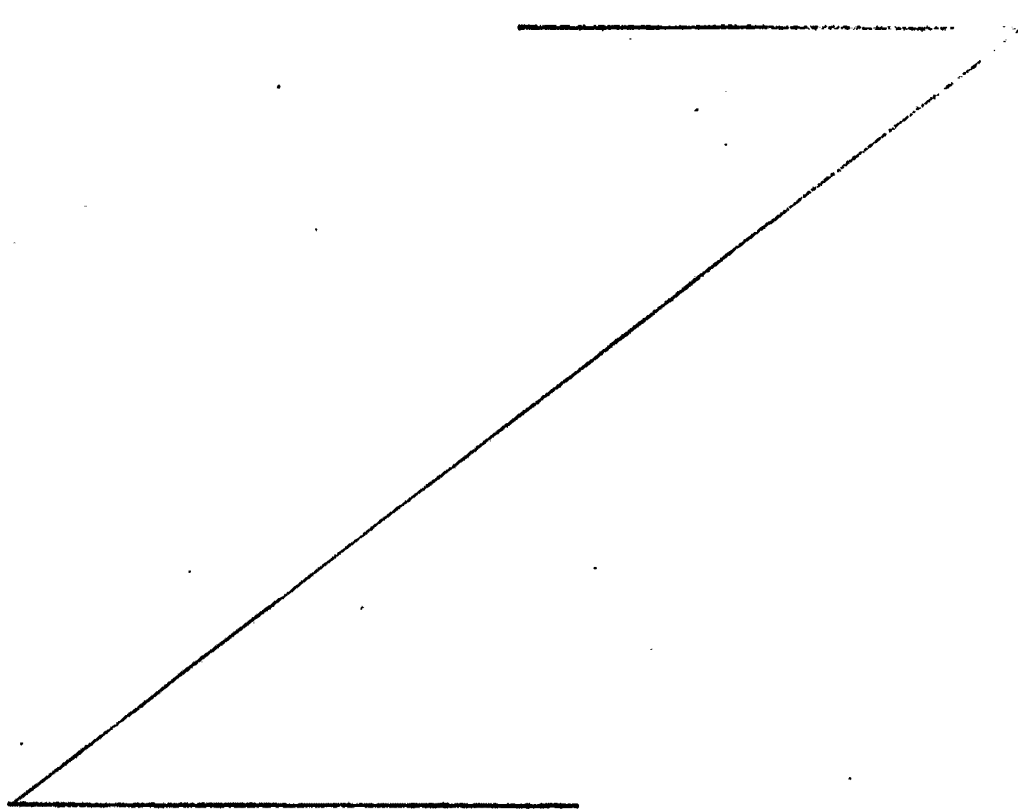
25 Cuando en los ejemplos anteriores las sales de 1,2-bis(N⁵-m-trifluormetilfenil-N¹-biguanido)etano se sustituyen por la sal digluconato o diacetato de los siguientes compuestos, se obtienen resultados similares en el comportamiento antiplacas con apreciablemente menos manchas en los dientes que cuando se utiliza clorhexidina:

- 30 1,4-bis(N⁵-m-trifluormetilfenil-N¹-biguanido)butano,
1,2-bis(N⁵-m-trifluormetilbencil-N¹-biguanido)etano,

- 1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-hexil-N¹-biguanido)etano,
1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-2-feniletal-N¹-biguanido)etano,
no,
1,4-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-etil-N¹-metil-N¹-biguanido)butano,
5
1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-metil-N¹-biguanido)etano,
1,2-bis(N⁵-m-trifluorometilfenil-N⁵-fenetil-N¹-biguanido)etano,
1,2-bis(N⁵-p-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)etano,
1,2-bis(N⁵-o-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)etano,
10
Bis-(N⁵-m-trifluorometilfenil-N¹-biguanido)metano.

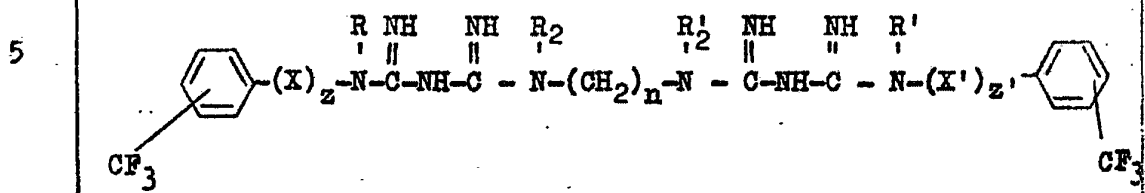
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15



REIVINDICACIONES

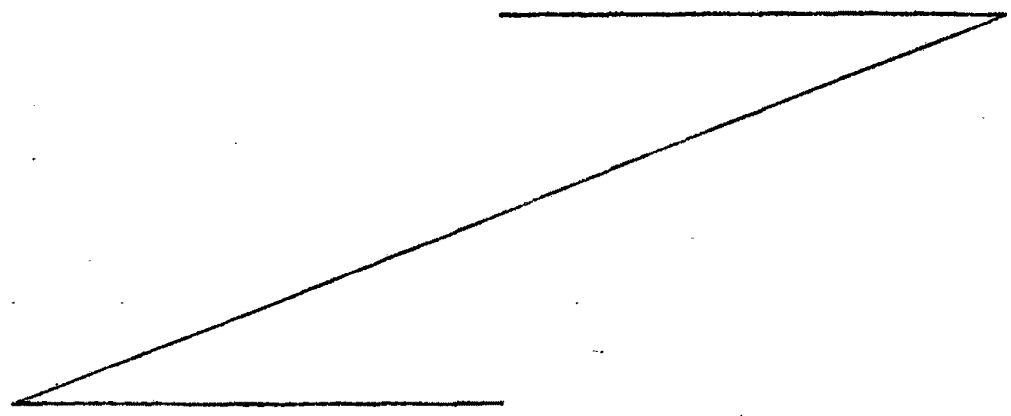
1ª.- Procedimiento para preparar compuestos de bis-biguanida, de fórmula:



10 en la que X y X' representan cada una un radical alquileo con 1 a 3 átomos de carbono; z y z' se eligen cada una entre 0 y 1; R y R' se eligen cada una entre hidrógeno, radicales alquilo con 1 a 12 átomos de carbono y radicales aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono, aproximadamente; R₂ y R'₂ se eligen cada una entre hidrógeno y alquilo de 1 a 2 átomos de carbono; y n es un entero de 1 a 4 inclusive; y sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar dihidrocloruro de etilen- ó metilendiamina, opcionalmente N,N'-sustituida, con dicianamida sódica, para producir un bis(N³-ciano-N¹-guanidino)etano ó metano; y hacer reaccionar este último compuesto con el hidrocloreuro de la m-trifluorometilfenilamina deseada, para producir el compuesto de bis-biguanida apetecido en forma de su sal hidrocloreuro.

15

20



2^a.- Procedimiento para preparar compuestos de bis-bi-
guanida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen-
te Memoria.

5 Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid 2^a NOV. 1976

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

J. GOMEZ AGUIRRE y asociados
S. p. Firmado: J. Gomez Aguirre
