

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente documentación y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES (11) (21) (22)	NUMERO 459.179	(10) A1
	FECHA DE PRESENTACION 26-5-77	

- 5 Oct. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION /"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ORAL QUE CONTIENE UN AGENTE ANTIBACTERIANO NITROGENADO Y UN COMPUESTO POLIAMINO-POLIFOSFONICO SOLUBLE EN AGUA"		
(71) SOLICITANTE (S) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		
(U.S. Serial No. 588.094)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 300 Park Avenue, Nueva York, Nueva York 10022, Estados Unidos de América.		
(72) INVENTOR (ES) Abdul Gaffar y Anthony R. Volpe		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		
(P.- 65.963)		

1 Esta invención se refiere a una composición oral anti-
bacteriana que favorece la higiene bucal.

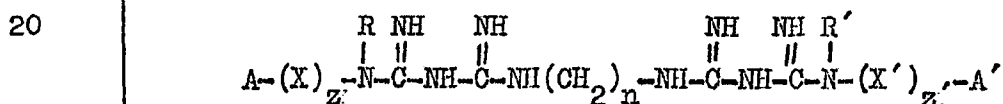
5 Los materiales antibacterianos catiónicos son muy co-
nocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la sección sobre
10 "Compuestos de amonio cuaternario y afines" en el artículo
sobre "Antisépticos y desinfectantes" de la Enciclopedia -
Kirk-Othmer de Tecnología Química, 2ª edición inglesa (Vol
2, pags. 632-635), que se incorpora aquí como anterioridad.
Los materiales catiónicos que tienen actividad antibacteriana
15 (es decir son germicidas) se usan contra las bacterias.
Como las bacterias están presentes en la cavidad bucal y -
causan la formación de la placa, se han usado agentes anti-
bacterianos catiónicos en composiciones bucales para con-
20 trarrestar la formación de la placa.

15 Entre los más corrientes de estos compuestos de amonio
cuaternarios antibacterianos y antiplaca está el cloruro de
bencetonio, conocido también como Hyamine 1622 (o cloruro
de di-isobutil-(fenoxietoxietildimetilbencilamonio). En una
preparación bucal este material es altamente eficaz para -
20 favorecer la higiene bucal reduciendo la formación de la -
placa y cálculos dentales. La reducción de la placa y los
cálculos va generalmente acompañada de una reducción en la
formación de caries. Otros agentes antibacterianos catióni-
cos de este tipo son los citados, por ejemplo, en las Paten-
25 tes de los EE.UU. Nos. 2.984.639; 3.325.402; 3.703.583, y
3.431.208, y la Patente Británica Nº 1.319.396.

30 Otros compuestos de amonio cuaternario antibacterianos
y antiplaca incluyen aquellos en los que uno o dos de los -
sustituyentes del nitrógeno cuaternario tiene una longitud
de cadena de carbono (típicamente un grupo alcohol) de -

1 unos 8 a 20, típicamente 10 a 18, átomos de carbono, mien-
 5 tras que los restantes sustituyentes tienen un número infe-
 rior de átomos de carbono (típicamente un grupo alcohol o
 bencilo), tal como 1 a 7 átomos de carbono, y son típica-
 mente grupos metilo o etilo. El bromuro de dodecil-trime-
 til-amonio, cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio, clo-
 ruro de cetil-piridinio y la 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-
 -5-metil-hexahidro-pirimidina cuaternizada son agentes an-
 tibacterianos típicos de amonio cuaternario.

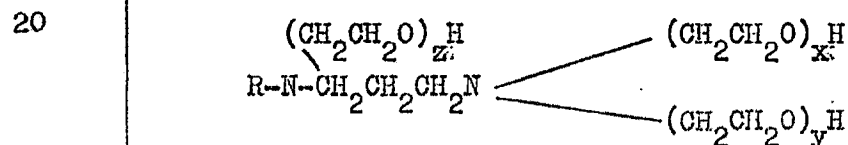
10 Otros tipos de agentes antibacterianos catiónicos que
 son incorporados deseablemente en las composiciones orales
 para favorecer la higiene bucal reduciendo la formación de
 la placa son las amidinas, tales como las guanidinas susti-
 15 tuídas, por ej. . clorhexidina y el correspondiente compues-
 to, alexidina, que tiene grupos 2-etilhexilo en lugar de -
 grupos clorofenilo, y otras bis-biguanidas, tales como las
 descritas en la solicitud de patente alemana P 2.332.383,
 publicada el 10 de enero de 1974, que establece la fórmula
 siguiente:



en la que A y A' significan, según el caso, o bien (1) un
 radical fenilo, que como sustituyentes puede contener hasta
 25 2 grupos alcohol o alcoxi con 1 hasta aproximadamente 4 -
 átomos de C, un grupo nitro o un átomo de halógeno, (2) un
 grupo alcohol que contiene de 1 a alrededor de 12 átomos -
 de C, ó (3) grupos alicíclicos con 4 a alrededor de 12 áto-
 mos de C; X y X', según el caso, pueden representar un radi-
 30 cal alcoholeno con 1 a 3 átomos de C, z y z' son, según el

1 caso, o bien cero o 1, R y R' pueden representar, según el
 caso, hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a alrededor de
 12 átomos de C, o un radical aralcoholo con 7 a alrededor
 de 12 átomos de C, n es un número entero desde 2 a 12 in-
 5 clusive, y la cadena de polimetileno $(CH_2)_n$ puede estar in-
 terrumpida por hasta 5 grupos éter, tioéter, fenilo o nafi-
 tilo; están disponibles en forma de sales farmacéuticamente
 aceptables. Otras guanidinas sustituidas son: N'-(4-cloro-
 bencil)-N⁵-(2,4-diclorobencil)biguanida; p-clorobencil-bi-
 10 guanida, 4-clorobenzhidril-guanilurea; N-3-lauroxipropil-
 -N⁵-p-clorofenil-biguanida; 5,6-dicloro-2-guanidobenzimidaz-
 ol; y N-p-clorofenil-N⁵-laurilbiguanida.

Las aminas terciarias de cadena larga tienen activi-
 dad antibacteriana y antiplaca. Estos agentes antibacteria-
 nos incluyen las aminas terciarias que tienen un grupo al-
 15 cohilo graso (típicamente 12 a 18 átomos de carbono) y 2 -
 grupos poli(oxietileno) unidos al nitrógeno (conteniendo tí-
 picamente un total desde 2 a 50 grupos etenoxi por molécula),
 y sus sales con ácidos y compuestos de la estructura



25 donde R es un grupo alcoholo graso que contiene 12 a 18 --
 átomos de carbono, y \underline{x} , \underline{y} y \underline{z} suman en total 3 o más, así
 como sus sales. En general, los agentes catiónicos se pre-
 fieren por su eficacia antiplaca.

30 El compuesto antiplaca antibacteriano es preferible--
 mente uno que tiene una actividad antibacteriana tal que -
 su coeficiente de fenol es muy superior a 50, más preferi-
 blemente muy superior a 100, tal como superior a 200 o más

1 para el *S. aureus*; por ejemplo, el fabricante da como coe-
ficiente de fenol (A.O.A.C.) del cloruro de benzetonio, pa-
ra el *S. aureus*, el valor 410. El agente antibacteriano ca-
tiónico es generalmente un material monómero (o puede ser
5 dímero) de peso molecular muy por debajo de 2.000, tal co-
mo menos de alrededor de 1.000. Sin embargo, está incluido
dentro del alcance más amplio de la invención emplear un --
agente antibacteriano catiónico polímero. El antibacteria-
no catiónico se suministra preferiblemente en forma de una
10 sal del mismo oralmente aceptable, tal como el cloruro, --
bromuro, sulfato, alcohol-sulfonato, tal como metil-sulfo-
nato y etil-sulfonato, fenilsulfonato, tal como p-metilfe-
nilsulfonato, nitrato, acetato, gluconato, etc.

15 Los agentes antibacterianos catiónicos y los agentes
antibacterianos de amina terciaria de cadena larga favore-
cen de modo eficaz la higiene bucal, particularmente elimi-
nando la placa. Sin embargo, se ha observado que su uso --
causa manchas en las superficies dentales, o descoloración
distinta de la que tiene lugar por contacto normal de la -
20 superficie dental con alimentos, bebidas, tabaco, etc.

La razón de la formación de esta mancha dental en pre-
sencia de agentes antibacterianos antiplaca no se ha esta-
blecido claramente. El esmalte dental humano está cubierto
normalmente por una película proteínica derivada de la pro-
25 teína salival, sobre la cual puede haber una capa de placa
bacteriana. El esmalte contiene una alta proporción (alre-
dedor del 95%) de hidroxiapatito, que comprende iones Ca^{2+}
y PO_4^{3-} . En ausencia de placa dental, puede depositarse más
 Ca^{2+} y PO_4^{3-} , particularmente de la saliva, sobre la pelí-
30 cula dentaria que hay sobre el esmalte, y estos depósitos

1 pueden incluir cuerpos coloreados que finalmente manchan -
los dientes en forma de depósitos calcificados sobre los -
mismos. Puede ser que, como los agentes antibacterianos ca-
tiónicos o los de aminas terciarias de cadena larga elimi-
5 nan la placa, también desnaturalizan la proteína de la sa-
liva en el medio ambiente bucal, y la proteína desnaturali-
zada puede actuar entonces como agente de nucleación en el
que se depositan iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} , y después cristalizan
en forma de hidroxapatito. Los cristales pequeños de hi-
10 droxiapatito proporcionan una elevada área superficial so-
bre la que quedan retenidas las manchas o coloraciones de
los dientes.

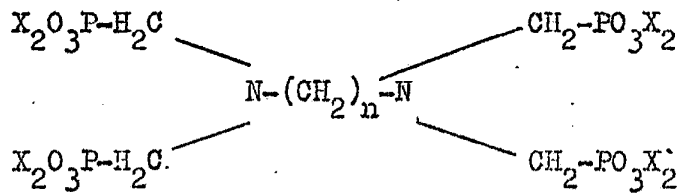
Los aditivos hasta ahora empleados, que reducían las
manchas dentales causadas por agentes antiplaca antibacte-
15 rianos catiónicos, también reducían generalmante la activi-
dad de los agentes antibacterianos o su capacidad para ac-
tuar sobre la placa dental en grado medible. Además la Vic-
temide (por ej. Victamine C) que es el producto de conden-
sación de amoníaco con pentóxido de fósforo, aumenta real-
20 mente el manchado incluso en ausencia de un agente antibac-
teriano catiónico antiplaca, y ésta y otros agentes conoci-
dos que contienen fósforo, tales como la sal disódica del
ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP), precipitan -
en presencia de agente antibacteriano, tal como el compues-
25 to de bis-biguanido, reduciendo así la eficacia antiplaca
del agente antibacteriano.

Además, se han propuesto varios aditivos para retar-
dar las descoloraciones "naturales", es decir las descolo-
raciones que tienen lugar como resultado del contacto en-
30 tre los dientes y las comidas y bebidas usuales. Este man-

1 chado normal se ha atribuído a iones férricos y manganosos.
Por consiguiente, en la Patente alemana publicada 26 13 500
se describe el uso de agentes formadores de quelatos que -
5 tienen una afinidad relativamente alta para el hierro y el
manganeso, pero relativamente baja para el calcio (un com-
ponente principal del esmalte dentario). Los agentes prefe-
ridos formadores de quelatos de la patente son el maltol,
ácido kójico, ácido etilendiamin-diacético (EDDA), y el --
dihidrógeno-etilendiamin-tetraacetato de calcio (Ca-EDTA),
10 y sus sales solubles en agua farmacéuticamente aceptables.
Sin embargo, la actividad formadora de quelatos de estos -
agentes u otros agentes citados en tal Patente parece que
no está relacionada con la capacidad de un agente para re-
tardar la formación de manchas dentales que tiene lugar --
15 por causa del agente antibacteriano antiplaca. Desde luego,
los agentes formadores de quelatos tales como el maltol y
la sal disódico-cálcica de EDTA no tienen esencialmente --
ningún efecto de reducción de la mancha formada en presen-
cia de un agente antibacteriano antiplaca, tal como el clo-
20 ruro de cetil-piridinio. Esto puede atribuirse a la falta -
de propiedades de antinucleación de los agentes formadores
de quelatos tales como el maltol y la sal disódico-cálcica
de EDTA.

Una ventaja de esta invención es que se proporciona
25 un aditivo antinucleante que impide las manchas de esmalte
dental causadas por el uso del agente antibacteriano catióni-
co o de amina terciaria de cadena larga, sin afectar de
modo sustancialmente perjudicial a la actividad antibacte-
riana y antiplaca de tal agente. Otras ventajas se pondrán
30 de manifiesto considerando la siguiente descripción.

1 Según algunos de sus aspectos, esta invención se refiere a una composición oral que comprende un vehículo oral, un agente antibacteriano antiplaca catiónico o de amina terciaria de cadena larga, y un agente poliamino-polifosfónico soluble en agua de fórmula



10 donde n es un número de 1 a 10 y X es hidrógeno o un catión oralmente aceptable, tal como un metal alcalino (por ej. sodio y potasio), amonio, amonio mono-, di- y trisustituído por $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ (por ej. sales de mono-, di- y tri-etanolamónio).

15 Los agentes antibacterianos que son germicidas catiónicos o de amina de cadena larga que pueden emplearse en la práctica de esta invención se han descrito anteriormente. Se emplean típicamente en proporciones tales que el producto oral contiene entre alrededor de 0,001% y 15% en peso del agente. De modo preferible para los niveles deseados de efecto antiplaca, el producto oral acabado contiene alrededor de 0,01 a alrededor de 5%, y lo más preferiblemente alrededor de 0,025% a 1,0% en peso del agente. Estas proporciones se refieren a la cantidad de la forma de base libre del agente.

25 Las manchas que generalmente se dan sobre el esmalte dental se evitan, inesperadamente, cuando se emplean el ácido poliamino-polifosfónico o una sal del mismo soluble en agua. Estos materiales son agentes antinucleantes. Por sí mismos (incluso en ausencia de agentes antibacterianos

1 cationicos antiplaca) son eficaces para reducir la forma-
ción de cálculos dentales, sin descalcificar indebidamente
el esmalte. No obstante, no todos los agentes antinuclean-
tes son eficaces para impedir la formación de manchas por
5 los agentes antibacterianos cationicos y permitir que es-
tos agentes conserven su actividad antiplaca. Por ejemplo,
la actividad antiplaca de un agente antibacteriano cationi-
co se reduce sustancialmente en presencia de EHDP.

Los compuestos poliamino-polifosfónicos más preferidos
10 son el ácido etilendiamin-tetra(metilenfosfónico) (en ade-
lante EDITEMPA) y sus sales solubles en agua (por ej. las
sales de sodio, potasio y amonio, y otras sales farmacéuti-
camente aceptables; las más preferibles, las sales tri-, -
tetra- y pentasódicas). Otros compuestos poliamino-polifog-
15 fónicos incluyen: ácido tetrametilen-diamin-tetra(metilen-
-fosfónico), ácido pentametilen-diamin-tetra(metilenfosfó-
nico), ácido octametilendiamin-tetra-(metilen-fosfónico),
y las sales solubles en agua de estos ácidos, por ej. las
sales de sodio, potasio, amonio y otras farmacéuticamente
20 aceptables. Es de advertir que el EDITEMPA y sus sales so-
lubles en agua están entre los agentes formadores de quela-
tos descritos para retardar la formación de manchas norma-
les que pueden implicar al hierro y al manganeso. No obs-
tante, como se ha dicho anteriormente, la mancha formada
25 por los agentes antibacterianos antiplaca es de carácter y
origen muy diferente de la llamada "descoloración natural"
que tiene lugar como resultado del contacto de los dientes
con las comidas y bebidas usuales.

En la práctica de esta invención pueden usarse mezclas
30 de cualquiera de los poliamino-polifosfonatos anteriores.

1 Los poliamino-polifosfonatos y sus sales adecuadas --
pueden prepararse de cualquier modo convencional, por ejem
plo según las enseñanzas de la Patente de los EE.UU. Nº --
3.928.956, o de Moedritzer e Irani, Journal of Organic --
5 Chemistry, mayo 1966, págs, 1603-1607.

 La concentración de poliamino-polifosfonatos en las --
composiciones orales puede variar ampliamente, típicamente
desde 0,01% en peso en adelante. No hay límite superior en
la proporción que puede emplearse, excepto el determinado
10 por el coste o la incompatibilidad con el vehículo. En ge-
neral se emplean concentraciones de desde alrededor de --
0,01% a alrededor de 10% en peso. Las composiciones orales
que, en su uso ordinario, pudieran ingerirse accidentalmen
te, contienen preferiblemente concentraciones menores de --
15 poliamino-polifosfonatos. Así pues, un líquido para enjua-
gues bucales según esta invención contiene preferiblemente
menos de 3% en peso de poliamino-polifosfonato. Las compo-
siciones dentífricas, las disoluciones tópicas y las pas-
tas profilácticas, estas últimas a administrar por un pro-
20 fessional, pueden contener desde 0,01% a 10% en peso, y pre-
feriblemente desde 0,1% a 5% en peso de poliamino-fosfons-
to. Lo más deseable es que el poliamino-polifosfonato esté
presente en un exceso molar con respecto a la proporción --
de agente antibacteriano antiplaca (basada en su base libre)
25 para impedir del modo más eficaz la formación de manchas --
por el agente antibacteriano antiplaca.

 En ciertas formas especialmente preferidas de la inven-
ción, la composición oral puede ser de carácter sustancial-
mente líquido, tal como un líquido de lavado o enjuagado de
30 la boca. En tal preparación, el vehículo es típicamente una

1 -mezcla agua-alcohol. En general, la relación de agua a alcohol está en el intervalo de alrededor de 1:1 a alrededor de 20:1, preferiblemente de 3:1 a 20:1, y lo más preferiblemente de alrededor de 17:3, en peso. La proporción total de mezcla de agua-alcohol en este tipo de preparación está típicamente en el intervalo de alrededor de 70% a alrededor de 99,9% en peso de la preparación. El pH de estas preparaciones líquidas está generalmente en el intervalo de alrededor de 4,5 a alrededor de 9, y típicamente desde alrededor de 5,5 a 8. El pH está preferiblemente en el intervalo de alrededor de 6 a alrededor de 8,0. Es de advertir que la composición de la invención permite el uso del poliamino-polifosfonato a un pH inferior a 5 sin descalcificar sustancialmente el esmalte dental.

15 Estas preparaciones orales líquidas pueden contener también un agente tensioactivo y/o un compuesto que proporciona flúor.

20 En algunas otras formas deseables de esta invención, la composición oral puede ser de carácter sustancialmente sólido o pastoso, tal como un polvo dental, una tableta dental o una pasta o crema de dientes. El vehículo de estas preparaciones orales sólidas o pastosas contiene un material de pulimento. Los ejemplos de materiales de pulimento son el metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato de calcio dihidratado, fosfato dicálcico anhidro, pirofosfato de calcio, ortofosfato de magnesio, fosfato trimagnésico, carbonato de calcio, alúmina, alúmina hidratada, silicato de aluminio, silicatos de zirconio, sílice, bentonita, insoluble en agua, y sus mezclas.

30 Los materiales de pulimento preferidos incluyen la sílice

1 cristalina con tamaños de partícula de hasta 5 micras, un
tamaño medio de partícula de hasta 1,1 micras, y una super-
ficie específica de hasta 50.000 cm²/g, la gel de sílice,
5 aluminosilicato de metal alcalino amorfo complejo, y alúmi-
na hidratada (por ej. trihidrato de alfa-alúmina).

Es particularmente deseable la alúmina, particularmen-
te el trihidrato de alfa-alúmina vendido por Alcoa como ---
C333, que tiene un contenido de alúmina de 64,9% en peso,
un contenido de sílice de 0,008%, un contenido de óxido fé-
10 rrico de 0,003%, y un contenido de humedad de 0,37% a - -
110°C, y que tiene un peso específico de 2,42 y un tamaño
de partícula tal que el 100% de las partículas son de menos
de 50 micras, y el 84% de las partículas son de menos de -
20 micras.

15 Cuando se emplean geles visualmente transparentes, es
particularmente útil un agente de pulimento de sílice coloi-
dal, tal como los vendidos con la marca de fábrica SYLOID
como Syloid 72 y Syloid 74, o con la marca de fábrica - -
SANTOCEL como Santocel 100, y los complejos de aluminosili-
20 cato de metal alcalino, ya que tienen índices de refracción
próximos a los de los sistemas agente gelificante-líquido
(incluyendo agua y/o humectante) usados comúnmente en los
dentífricos.

25 Muchos de los llamados materiales de pulimento "inso-
lubles en agua" son de carácter aniónico e incluyen también
pequeñas proporciones de material soluble. Así, puede for-
marse metafosfato de sodio insoluble de cualquier manera -
adecuada, como se ilustra en el Dictionary of Applied Che-
mistry de Thorpe, 4ª edición, págs 510-511. Las formas de
30 metafosfato de sodio insoluble conocidas como sal de Madrell

1 y sal de Kurrol son más ejemplos de materiales adecuados.
Estas sales de metafosfato tienen una mínima solubilidad --
en agua, y por lo tanto se denominan corrientemente metafos-
fatos insolubles. Hay presente en ellos una proporción mi-
5 norataria de material de fosfato soluble en forma de impu-
rezas, usualmente un bajo tanto por ciento, tal como hasta
4% en peso. La proporción de material de fosfato soluble,
que se cree que incluye un trimetafosfato de sodio soluble
en el caso del metafosfato de sodio insoluble, puede redu-
10 cirse por lavado con agua, si se desea. El metafosfato de
metal alcalino insoluble se emplea típicamente en forma --
de polvo, de tal tamaño de partícula que no más del 1% del
material es mayor de 37 micras.

15 Se advierte también que el poliamino-polifosfonato --
ejerce un efecto estabilizante sobre el material de puli-
mento de fosfato de calcio, como se describe en la Patente
de los EE.UU. Nº 3.792.152.

20 El material de pulimento está presente en general en
proporciones comprendidas entre alrededor de 20% y alrede-
dor de 99% en peso de la preparación oral. Preferiblemen-
te, está presente en proporciones comprendidas entre alre-
dedor de 20% y alrededor de 75% en la pasta dentífrica, y
de alrededor de 70% a alrededor de 99% en los polvos para
dientes.

25 En la preparación de polvos para dientes, usualmente
es suficiente mezclar mecánicamente, por ej. por moltura-
ción, los diversos ingredientes sólidos en las cantidades
y los tamaños de partícula apropiados.

30 En las preparaciones orales pastosas, la combinación
del agente antibacteriano antiplaca y el compuesto poliami

1 no-polifosfónico ha de ser compatible con los demás compo-
nentes de la preparación. Así, en una pasta de dientes, el
vehículo líquido puede comprender agua y humectante, típi-
camente en una proporción comprendida entre alrededor de -
5 10% y alrededor de 90% en peso con respecto a la prepara-
ción. También puede haber presentes glicerina, sorbita o
polietilenglicol como humectantes o aglutinantes. Los ingre-
dientes líquidos particularmente ventajosos comprenden mez-
clas de agua, glicerina y sorbita.

10 En los geles transparentes en los que el índice de re-
fracción es una consideración importante, se emplea prefe-
riblemente alrededor de 3-30% en peso de agua, de 0 a alre-
dedor de 80% en peso de glicerina, y alrededor de 20-80% -
en peso de sorbita. Puede emplearse un agente gelificante,
15 tal como gomas naturales o sintéticas o materiales simila-
res a gomas, típicamente musgo irlandés, carboximetilcelu-
losa de sodio, metil-celulosa o hidroxietil-celulosa. Otros
agentes gelificantes que pueden emplearse incluyen la goma
tragacanto, la polivinilpirrolidona y el almidón. Usualmen-
20 te están presentes en la pasta de dientes en una proporción
de hasta 10% en peso, y preferiblemente en el intervalo de
alrededor de 0,5% a alrededor de 5%. Los agentes gelifican-
tes preferidos son la metil-celulosa y la hidroxietilcelu-
losa. En una pasta o gel de dientes, los líquidos y sólidos
25 están proporcionados para formar una masa cremosa o gelifi-
cada que puede extruirse desde un recipiente a presión o -
de un tubo aplastable, por ej. de aluminio o plomo..

30 La preparación oral sólida o pastosa que tiene típica-
mente un pH, medido en una suspensión al 20%, de alrededor
de 4,5 a alrededor de 9, generalmente de alrededor de 5,5

1 a alrededor de 8, y preferiblemente de alrededor de 6 a al
rededor de 8,0, puede contener también un agente tensioac-
tivo y/o un compuesto que proporciona flúor.

5 Ha de entenderse que, como es convencional, las prepa-
raciones orales se venderán o distribuirán en envases ade-
cuadamente etiquetados. Así, un tarro de líquido para en-
juagues bucales tendrá una etiqueta que lo describe, en ---
sustancia, como un líquido de lavado o enjuagado bucal, y
que tiene instrucciones de uso; y una pasta de dientes ce-
10 tará usualmente en un tubo aplastable, típicamente de alu-
minio o plomo revestido, u otro recipiente suministrador -
que puede apretarse para extraer el contenido, que tiene -
una etiqueta que lo describe, sustancialmente, como una --
pasta de dientes o crema de dientes.

15 En las composiciones orales tales como los materiales
para enjuagues y pastas de dientes, frecuentemente hay pre-
sente un tensioactivo, por ej. para favorecer la formación
de espuma. Ha de entenderse que es preferible emplear ten-
sioactivos no iónicos en lugar de sus correspondientes anió-
20 nicos. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos solubles en
agua son los productos de condensación de óxido de etileno
con varios compuestos reactivos con él, que tienen cadenas
hidrófobas largas (por ej. cadenas alifáticas de 12 a 20 -
átomos de carbono), productos de condensación ("etoxámeros")
25 que tienen restos de polioxietileno hidrófobos, tales como
productos de condensación de óxido de etileno y ácidos gra-
sos, alcoholes grasos, amidas grasas, incluyendo alcoholes,
tales como el monoestearato de sorbitan o polióxido de pro-
pilenio (es decir los materiales Pluronic).

30 En ciertas formas de esta invención hay presente un -

1 compuesto que proporciona flúor en la preparación oral. Es
2 los compuestos pueden ser ligeramente solubles o completa-
3 mente solubles en agua. Se caracterizan por su capacidad -
4 para desprender iones fluoruro en agua, y por estar sustan-
5 cialmente incapacitados para reaccionar con otros compues-
6 tos de la preparación oral. Entre estos materiales se en-
7 cuentran las sales fluoruro inorgánicas, tales como las sa-
8 les de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de metales
9 pesados solubles, por ejemplo fluoruro de sodio, fluoruro
10 de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de plomo, un fluo-
11 ruro de cobre tal como fluoruro cuproso, fluoruro de zinc,
12 un fluoruro de estaño tal como fluoruro estánnico o cloro-
13 fluoruro estannoso, fluoruro de bario, fluorosilicato de -
14 sodio, fluonosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio,
15 monofluorofosfato de sodio, mono- y di-fluorofosfato de --
16 aluminio. Se prefieren los fluoruros de metal alcalino y --
17 de estaño, tal como los fluoruros de sodio y estannoso, mo-
18 nofluorofosfato de sodio y sus mezclas. Es particularmente
19 deseable una mezcla de fluoruro de sodio y monofluorofosfa-
20 to de sodio.

21 La proporción del compuesto que proporciona flúor de-
22 pende en cierto grado del tipo de compuesto, su solubilidad,
23 y el tipo de preparación oral, pero ha de ser una propor-
24 ción no tóxica. En una preparación oral sólida, tal como --
25 una pasta o unos polvos para dientes, se considera satis-
26 factoria una proporción de tal compuesto que desprenda un
27 máximo de alrededor de 1% en peso con respecto a la prepa-
28 ración. Puede usarse cualquier proporción mínima adecuada
29 de tal compuesto, pero es preferible emplear suficiente --
30 compuesto para desprender alrededor de 0,005% a 1%, y pre-

1 preferiblemente alrededor de 0,1% de ión fluoruro. Típicamen-
te, en los casos de fluoruros de metales alcalinos y fluoruro
estannoso, este componente está presente en una proporción
de hasta 2% en peso, basado en el peso de la preparación,
5 y preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 1%. En el caso
del monofluorofosfato de sodio, el compuesto puede estar --
presente en una proporción de hasta 7,6% en peso, y más tí-
picamente 0,76%. Cuando están presente en mezcla, la rela-
ción de monofluorofosfato de sodio a fluoruro de sodio es
10 descablemente de alrededor de 1:1 a 3:1, basada en el flúor
proporcionado por cada uno de ellos.

En una preparación oral líquida tal como una para la-
vados bucales, el compuesto que proporciona flúor está pre-
sente típicamente en una proporción suficiente para despren-
15 der hasta 0,13%, y preferiblemente de 0,0013% a 0,1%, y lo
más preferiblemente de 0,0013% a 0,05% en peso, de ión fluo-
ruro.

Pueden incorporarse otros diversos materiales en las
preparaciones orales de esta invención. Son ejemplos los --
20 agentes blanqueantes, protectores, siliconas, compuestos --
clorofílicos, y materiales amoniacados, tales como urea, --
fosfato diamónico, glicirricinato monoamónico, y sus mez-
clas. Estos coadyuvantes, cuando están presentes, se incor-
poran en las preparaciones en proporciones que no perjudi-
25 quen de modo sustancial a las propiedades y característi-
cas deseadas.

Puede emplearse también cualquier material aromatizan-
te o edulcorante. Son ejemplos de constituyentes aromati-
zantes adecuados los aceites aromatizantes, por ej. aceites
30 de menta, menta verde, pirola, safrán, clavo, salvia, --

1 eucalipto, mejorana, canela, limón y naranja, y salicilato
de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen sa-
carosa, lactosa, maltosa, sorbita, ciclamato de sodio, pe-
rillartina y sacarina sódica. Es adecuado que el agente
5 aromatizante y edulcorante comprendan conjuntamente de 0,01%
a 5% o más de las preparaciones.

Las preparaciones orales de la invención pueden
prepararse dispersando el agente antibacteriano catiónico y
el compuesto poliamino polifosfónico en un vehículo oral
10 que típicamente incluye agua.

Por ejemplo, pueden prepararse un líquido de lavado
bucal o de enjuagues bucales mezclando etanol y agua con
aceite aromatizante, tensioactivo no iónico, humectante,
agente antibacteriano catiónico antiplaca, tal como cloruro
15 de bencetonio, cloruro de cetil-piridinio y clorhexidina,
edulcorante y colorante, y añadiendo después el compuesto
poliamino-polifosfónico, tal como EDITEMPA o una sal solu-
ble en agua (por ej. sal tri-, tetra- o pentasódica) del
mismo, y agua adicional según se desee. El poliamino-poli-
20 fosfonato deberá añadirse después de que los demás ingre-
dientes se han puesto en contacto entre sí.

Una pasta de dientes puede prepararse formando un
gel con humectante, goma o espesante tal como hidroxietil-ce-
lulosa, edulcorante, y adiante agente de pulimento, aroma,
25 agente antibacteriano, tal como cloruro de bencetonio, clo-
ruro de cetil-piridinio o clorhexidina, y agua adicional,
y añadiendo después aceite aromatizante y el compuesto po-
liamino-polifosfónico tal como EDITEMPA o una sal del mis-
mo soluble en agua. El compuesto poliamino-polifosfónico
30 deberá añadirse después de que los demás componentes

1 se han puesto en contacto entre sí. Si se emplea carboxime
tilcelulosa de sodio como agente gelificante, se sigue el
procedimiento de la patente de los EE.UU. nº 3.842.168 o --
bien la patente de EE.UU. nº 3.843.779, modificado por in-
5 clusión del compuesto poliamino-polifosfónico.

En la práctica de esta invención se aplica regularmen-
te al esmalte dental, preferiblemente de alrededor de 5 ve-
ces por semana a alrededor de 3 veces al día, una composi-
ción oral, tal como un líquido de lavado bucal o una pasta
10 de dientes, que contiene agente antibacteriano antiplaca --
caciónico o de amina de cadena larga, en una proporción ---
eficaz para favorecer la higiene bucal, y compuesto polia-
mino-polifosfónico en una proporción eficaz para reducir el
manchado de las superficies dentales, que de otro modo cau-
15 saría la presencia del agente antibacteriano antiplaca.

Los siguientes ejemplos específicos son también ilus-
trativos de la naturaleza de la presente invención; pero --
ha de entenderse que la invención no se limita a ellos. Las
composiciones se preparan del modo usual, y todas las pro-
20 porciones de los diversos ingredientes son en peso, si no
se indica otra cosa.

25

30

1

EJEMPLO 1

Se prepara el siguiente líquido de lavado bucal mezclando los ingredientes siguientes.

		<u>Partes</u>
5	Alcohol aromatizado	15
	Fluronic F-108	3
	Glicerina	10
	Cloruro de bencetonio	0,1
	Sacarina sódica	0,03
10	Sal trisódica de EDITEMPA	1
	Agua cantidad sufc. para	100
	pH 8,0 (ajustado con hidróxido de sodio 5 N)	

15 Los diversos ingredientes se mezclan con la sal trisódica de EDITEMPA, dejando para el final 10 partes de agua.

20 El pH del líquido de lavado bucal se ajusta también con hidróxido de sodio 5N para preparar composiciones adicionales que tienen valores de pH de 5,0, 6,6, 6,9 y 7,0. Con hidróxido de sodio el pH es 4,6. A medida que el pH se ajusta, varía inherentemente la proporción de ión sodio asociada al EDITEMPA (de 3 a 6).

25 Todas las composiciones son transparentes, sin evidencia visible de precipitación.

Se determinan la actividad antiplaca y los grados de manchado de los líquidos de lavado bucal de igual pH y composición, salvo ausencia de la sal de poliamino-polifosfato.

30 Se hacen ensayos de la capacidad de las composiciones para inhibir in vitro la formación de placa dejando que se

1 -forme ésta (durante 48 horas a 37°C) sobre las superficies
de dientes limpios y tratados con pomez en un caldo de sa-
carosa previamente inoculado que contenía Strep mutans. --
5 La placa previamente desarrollada se sumerge después en la
composición de ensayo y se enjuaga con un tampón 1-5 veces,
cada una durante un minuto. Los dientes que tienen la pla-
ca se llevan después a un caldo de sacarosa que contiene 1
mg/100 ml. de indicador verde de bromocresol, y se incuban
10 anaeróticamente a 37°C durante 18 horas. Un compuesto anti-
bacteriano se considera eficaz si el indicador no vira al
amarillo (que empieza cuando el pH llega a 5,5) y no hay -
crecimiento adicional de placa, estimado por el aumento de
turbidez. Se encuentra que sobre los dientes limpios se --
inhiben eficazmente la formación de placa y el crecimiento
15 de ésta.

Las características de manchado de los dientes de la
composición se determinan como sigue: Ensayo de manchado:
250 mg de albúmina bovina (cristalizada tres veces) se añe-
den a 2 gramos de hidroxapatito (HAP) en polvo (Biogel),
20 que sirve como sustrato de una mancha, mientras que las --
proteínas simulan la película dental y proporcionan una
"fuente de amina". Se añade el líquido de enjuagues buca--
les a la mezcla, y después un acetaldehído tamponado al --
7,5%, que sirve como fuente de carbonilo. La mezcla se agi-
ta a 37°C durante 18 horas. El HAP manchado se separa de -
25 la disolución por filtración, y se seca a 37°C. El color -
del polvo se mide en un aparato Gardner de medida de dife-
rencias de color.

Los niveles de coloración se determinan en un aparato
30 de medida de diferencias de color Gardner, antes y después

1 de aplicar la composición de ensayo al material coloreado.

Los resultados antiplaca revelan que con y sin la sal de EDITEMPA, a cada uno de los pH de 8,0, 7,0, 6,9, 6,6, 5,0 y 4,6 el líquido de enjuagues es activo después de 5 -
5 enjuagados con tampón, y se inhiben el crecimiento de placa al 3er. día y la producción de ácido.

Así pues, se observa que el EDITEMPA no reduce la actividad antiplaca in vitro del cloruro de bencetonio.

10 Los resultados contra el manchado son los siguientes, con los líquidos de lavado bucal a pH 4,9, 7,0 y 8,0 (estos líquidos de lavado estaban a pH 5,0, 7,0 y 8,0 antes de aplicarlos a las manchas in vitro):

Composición

15	pH	Presencia de sal de sodio de EDITEMPA	Reflectancia	Diferencia de reflectancia
	Control 5,0 a 8,0	Ni sal de sodio de EDITEMPA ni cloruro de bencetonio	38,5	
	5,0	Sí	33,9	1,1
	5,0	No	32,8	
20	7,0	Sí	39,8	5,9
	7,0	No	33,9	
	8,0	Sí	40,4	7,0
	8,0	No	33,4	

25 Así pues, se observa que la sal de sodio de EDITEMPA reduce sustancialmente el manchado causado por el cloruro de bencetonio, particularmente a pH 7,0 y 8,0, y también en grado apreciable a pH 5,0.

30 Se observan resultados antiplaca y antimancha similares con líquidos de lavado bucal correspondientes que contienen de 0,05 a 0,1% de sal de sodio a pH de 4,8 a 8,0.

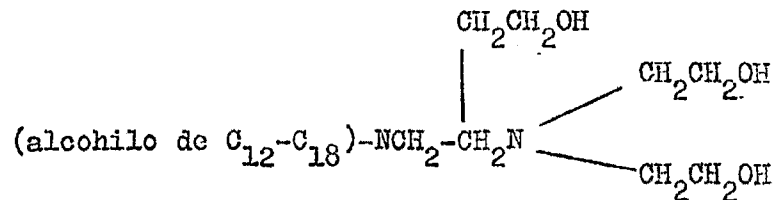
1 -En los líquidos de lavado de la misma formulación a pH 7,
que contenían 1% de cloruro de cetil-piridinio y 0,6, 0,9
y 1% de sal de sodio de EDITEMPA, el cloruro de cetil-piri-
5 dinio permanece activo, y la mancha resultante del mismo -
se reduce en 12-13 unidades de reflectancia.

EJEMPLO 2

10 Se preparan líquidos de lavado bucal similares a los
del Ejemplo 1, excepto en que hay presente diacetato de ---
clorhexidina y digluconato de clorhexidina en proporción -
correspondiente a 0,1 parte de base libre de clorhexidina
y 0,1 parte de sal de sodio de EDITEMPA. El pH de los lí-
quidos de lavado bucal, sin ajuste con hidróxido de sodio,
es de 5,0 (estando presente el EDITEMPA en forma de la sal
15 tetrasódica). Estos líquidos de lavado son activos contra
la placa in vitro después de cuatro lavados con el tampón,
e inhiben el desarrollo de placa y de ácido como los corres-
pondientes líquidos de lavado sin EDITEMPA. En el ensayo -
antimancha, el nivel de manchado causado cuando hay presen-
te 0,1 parte de EDITEMPA es menor que el nivel de manchado
20 cuando está ausente. Se observan reducciones similares ---
cuando se usan 0,05 a 1 parte de EDITEMPA siendo el pH de
5,0 a 7,0.

25 También la alexidina mantiene su efecto antiplaca, -
con manchado reducido, en presencia de EDITEMPA, igual -
que otros agentes antibacterianos antiplaca que incluyen
el cloruro de cetil-piridinio y una (alcoholo de C₁₂-C₁₈)-
-amina terciaria de fórmula

1



5

Cuando se sustituye EDITEMPA por otros poliamino-poli-
fosfonatos, que incluyen ácido tetrametilen-diamin-tetra(metilen-
fosfónico), ácido pentametilen-diamino-tetra(metilen-
fosfónico), ácido hexametilendiamin-tetra(metilen-fosfóni-
co) y ácido octametilendiamino-tetra(metilen-fosfónico), -
se obtienen resultados deseables similares.

10

Por otro lado, otros agentes antinucleantes incluyen-
do la Victamide, la sal disódica de ácido etano-1-hidroxi-
-1,1-difosfónico y la 8-hidroxiquinoleína precipitan en --
presencia del agente antibacteriano antiplaca y reducen su
eficacia antiplaca. Además, la Victamide aumenta en reali-
dad el manchado.

15

EJEMPLO 3

Se prepara el siguiente líquido de enjuagues bucales
con EDITEMPA, y una porción del agua que se añade al final:

20

	<u>Partes</u>
Etanol	5
Aroma	0,073
Pluronic F-108	3
Glicerina	10
25 Sacarina sódica	0,03
Cloruro de bencetonio	0,075
Sal trisódica de EDITEMPA	0,75
Agua	cantidad suficiente para 100
pH 8,0 (ajustado con hidróxido de sodio	
30 5 N)	

1 Este líquido de lavado, un placebo sin cloruro de ben-
 cetonio y EDITEMPA, y un control sin EDITEMPA, se aplica--
 ron a los dientes de sabuesos que se someten primero a pro-
 5 filaxis dental para eliminar los depósitos dentales blan-
 cos y duros existentes. Se usa una disolución limpiadora -
 para asegurar la eliminación completa. Tres grupos, de tres
 subuesos cada uno, se someten a unas pulverizaciones buca-
 les suaves dos veces al día, 5 días cada semana, durante -
 dos semanas, con los líquidos de enjuague bucal. La placa
 10 se evalúa después de pulverizar los dientes con disolución
 limpiadora. Los resultados son:

<u>Grupo</u>	<u>Placa media</u>	<u>% de reducción</u>
Placebo	1,7	
0,075% de cloruro de bencetonio	1,2	29
0,075% de cloruro de bencetonio más		
0,75% de EDITEMPA	1,3	28

15 Así pues, la placa se reduce a esencialmente el mismo
 grado cuando está presente EDITEMPA y cuando no lo está. -
 20 El mismo líquido de enjuagues se aplica a seres humanos, y
 también el líquido de enjuague sin EDITEMPA, a grupos de -
 20 cada uno tras una profilaxis dental. Los enjuagues son
 dos veces al día bajo supervisión, 7 días por semana duran-
 te 6 semanas. Los resultados en reducción de placa y de --
 25 manchado son los siguientes:

<u>Grupo</u>	<u>Placa media</u>	<u>Cociente de manchado</u>
0,075% de cloruro de bencetonio	1,685	0,1287
0,075% de cloruro de bencetonio más		
0,75% de EDITEMPA	1,824	0,0851

30

1 Así pues, la cantidad de formación de placa es comparable en ambos grupos, mientras que el grado de manchado - desarrollado con cuando está presente EDITEMPA es sustancialmente menor (33,9%).

5 Aunque el grado de manchado en ambos casos es superior al manchado formado de modo natural in vivo en ausencia de cloruro de bencetonio, la presencia de EDITEMPA reduce sustancialmente el nivel de manchado resultante de la presencia de cloruro de bencetonio. Se obtienen resultados similares al cabo de 12 semanas.

10 Se logran reducciones deseables similares cuando se sustituye cloruro de bencetonio por clorhexidina y cloruro de cetil-piridinio.

EJEMPLO 4:

15 Pastas de dientes con manchado reducido por el agente antiplaca:

	P	A	R	T	E	S
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>E</u>
Alúmina hidratada	30	30	42	42	42	
20 Alúmina anhidra	-	-	10	10	10	
Glicerina	16	16	26	22	22	
Sorbita (70%)	6	6	-	-	-	
Pluronic F-108	3	3	-	-	-	
25 Monoisocostearato de polioxietilen (20)-sorbitán	-	-	1	1	1	
Hidroxietyl-celulosa	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	
Cloruro de bencetonio	0,5	-	-	0,5	-	
Digluconato de clorhexidina (20%)	-	4,725	-	-	-	
30 Cloruro de cetil-piridinio	-	-	0,75	-	0,75	

1

REIVINDICACIONES

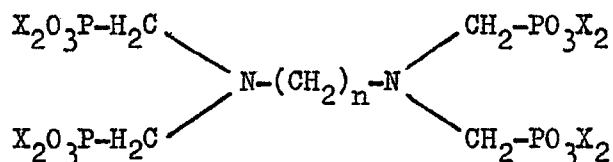
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para preparar una composición oral que contiene un agente antibacteriano nitrogenado y un compuesto poliamino-polifosfónico soluble en agua, que comprende las operaciones de dispersar en un vehículo oral un agente antibacteriano antiplaca que contiene nitrógeno, seleccionado del grupo que consta de agentes antibacterianos antiplaca catiónico y agentes antibacterianos antiplaca de amina de cadena larga que contienen un grupo alcoholo graso de 12 a 18 átomos de carbono, y, después de que se pongan en contacto entre sí los ingredientes mencionados de la composición oral, añadir un compuesto poliamino-polifosfónico soluble en agua de fórmula

20



25

donde n es un número de 1 a 10, y X se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y un catión oralmente aceptable, reduciendo dicho compuesto poliamino-polifosfónico la mancha formada por dicho agente antibacteriano antiplaca que contiene nitrógeno y evitando el orden de operaciones mencionado que precipiten el agente antiplaca y el compues-

30

290678

1 to poliamino-polifosfónico, con lo que se reduciría la efi-
-cacia de estos materiales.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en
el que dicho agente antibacteriano antiplaca se dispersa
5 en una cantidad que proporciona alrededor de 0,001% a al-
rededor de 15% en peso, basado en la forma de base libre
de dicho agente, y dicho compuesto poliamino-polifosfónico
se añade en una proporción de alrededor de 0,01% a alrede-
dor de 10% en peso.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, en
el que dicho agente antibacteriano antiplaca se dispersa
en una proporción de alrededor de 0,01% a alrededor de 5%
en peso, basado en la forma de base libre de dicho agente,
y dicho ácido poliamino-polifosfónico se añade en un exce-
15 so molar con respecto a dicho agente.

4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 3ª, en el que dicho agente antibacteriano
antiplaca es una guanidina sustituida.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, en
20 el que dicho agente antibacteriano antiplaca es una sal so-
luble en agua farmacéuticamente aceptable de un agente se-
leccionado del grupo que consta de clorhexidina y alexidi-
na.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, en
25 el que dicho agente antibacteriano antiplaca es una sal so-
luble en agua farmacéuticamente aceptable de clorhexidina.

7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 3ª, en el que dicho agente antibacteriano
antiplaca es cloruro de bencetonio.

30 8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-

1 en el que hay presente al menos un compuesto que proporciona flúor, en una proporción suficiente para desprender alrededor de 0,005% a 1% en peso de flúor.

5 16ª.- Procedimiento según la reivindicación 15ª, en el que hay presente fluoruro de sodio y monofluorofosfato de sodio.

10 17ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, en el que dicho líquido de lavado bucal comprende alrededor de 0,01% a alrededor de 5,0% en peso, basado en su base libre, de un agente antibacteriano antiplaca seleccionado del grupo que consta de clorhexidina, cloruro de cetil-piridinio y cloruro de bencetonio, y de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso de dicho compuesto poliamino-polifosfónico.

15 18ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ORAL QUE CONTIENE UN AGENTE ANTIBACTERIANO NITROGENADO Y UN COMPUESTO POLIAMINO-POLIFOSFONICO SOLUBLE EN AGUA".

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

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

Madrid, 01. JUL. 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

25

30

290678

VAL