

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	28 FECHA DE PRESENTACION	
		13-2-77

PATENTE DE INVENCION

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

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
714.714	16-8-76	EE.UU.
714.715	16-8-76	" "
714.716	16-8-76	" "
714.717	16-8-76	" "
714.719	16-8-76	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7F	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION ORAL ANTIBACTERIA
NA QUE CONTIENE UN COMPUESTO FOSFONADO"

71 SOLICITANTE (ES)
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
(U.S. Ser. Nos. 714.714.
714.715.714.716.
714.717 and 714.719)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
300 Park Avenue, Nueva York, Nueva York 10022, Estados Unidos
de América.

72 INVENTOR (ES)
Abdul Gaffar y Hollandra P. Niles.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (+.- 66.668)

1 La presente invención se refiere a una composición oral antibacteriana que favorece la higiene oral.

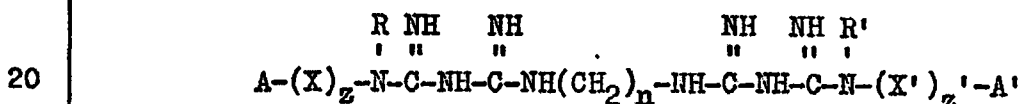
5 Los materiales antibacterianos catiónicos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la sección sobre "Compuestos de amonio cuaternario y relacionados" en el artículo sobre "Antisépticos y desinfectantes" de la Enciclopedia Kirk-Othmer de Tecnología química, 2ª edición (vol. 2, págs. 632-635), aquí incorporada por referencia. Los materiales catiónicos que poseen actividad antibacteriana (es decir, son germicidas) se usan contra bacterias, y se han usado en composiciones orales para contrarrestar la formación de placas causada por las bacterias en la cavidad oral.

15 Entre los más comunes de estos compuestos de amonio cuaternario antibacterianos antiplacas está el cloruro de bencetonio, también conocido como Hyamine 1622 o cloruro de diisobutilfenoxietoxietil-dimetil-bencil-amonio. En una preparación oral, este material es muy eficaz para favorecer la higiene oral reduciendo la formación de placa dental y cálculos, que generalmente está acompañada por una reducción de la formación de caries y enfermedades periodontales. Otros agentes antibacterianos catiónicos de este tipo son aquellos mencionados, por ejemplo, en las patentes de los EE.UU. 2.984.639, 3.325.402, 3.431.208 y 3.703.583, 25 y la patente británica 1.319.396.

Otros compuestos de amonio cuaternario antibacterianos antiplacas incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustituyentes del nitrógeno cuaternario tiene una longitud de cadena de carbono (típicamente grupo alcohol) de unos 8 a 20, típicamente 10 a 18, átomos de carbono,

1 mientras que los restantes sustituyentes tienen un número
 menor de átomos de carbono (típicamente grupo alcohol o
 bencilo), tal como 1 a 7 átomos de carbono, típicamente gru
 5 pos metilo o etilo. El bromuro de dodecil-trimetil-amonio,
 cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio, cloruro de ce-
 til-piridinio y la 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil-he
 xahidro-pirimidina cuaternizada son típicos agentes anti-
 bacterianos de amonio cuaternario.

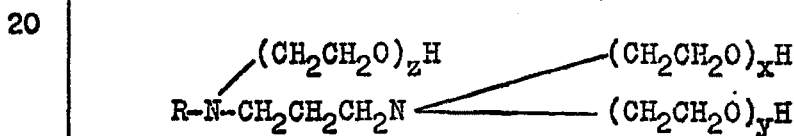
10 Otros tipos de agentes antibacterianos catióni-
 cos que se incorporan deseablemente en composiciones ora-
 les para promover la higiene oral, reduciendo la formación
 de placas, son las amidinas tales como las guanidinas sus-
 tituídas, p.ej. clorhexidina y el compuesto correspondiente,
 alexidina, que tiene grupos 2-etilhexilo en vez de grupos
 15 clorofenilo, y otras bis-guanidas tales como las descritas
 en la solicitud de patente alemana P 2.332.383, publicada
 el 10 de enero de 1974, que expone la siguiente fórmula:



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

1 representar hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a aproxima-
 madamente 12 átomos de C, o un radical aralcoholo con 7 a
 aproximadamente 12 átomos de C, n es un número entero de 2
 a 12 inclusive, y la cadena de polimetileno $(CH_2)_n$ puede
 5 estar interrumpida por hasta 5 grupos éter, tioéter, feni-
 lo o naftilo; de estos se dispone como sales farmacéutica-
 mente adecuadas. Son guanidinas sustituidas adicionales:
 N'-(4-clorobencil)-N⁵-(2,4-diclorobencil)biguanida, p-clo-
 robencilbiguanida, 4-clorobenzhidrilguanilurea, N-3-lauro-
 10 xipropil-N⁵-p-clorobencilbiguanida, 5,6-dicloro-2-guanido-
 benzimidazol, y N-p-clorofenil-N⁵-laurilbiguanida.

Las aminas terciarias de cadena larga también po-
 seen actividad antibacteriana y antiplacas. Entre tales
 agentes antibacterianos se incluyen aminas terciarias que
 15 tienen un grupo alcoholo graso (típicamente 12 a 18 átomos
 de carbono) y 2 grupos polioxietileno unidos al nitrógeno
 (conteniendo típicamente un total de 2 a 50 grupos etenoxi-
 lo por molécula), y sus sales con ácidos y compuestos de
 la estructura:



donde R es un grupo alcoholo graso que contiene 12 a 18 áto-
 mos de carbono, y x, y y z totalizan 3 o más, así como sus
 25 sales. En general, los agentes catiónicos se prefieren por
 su eficacia antiplacas.

El compuesto antibacteriano antiplacas es preferi-
 blemente uno que tenga una actividad antibacteriana tal que
 su coeficiente de fenol esté bien por encima de 50, más pre-
 30 feriblemente bien por encima de 100, tal como por encima de

1 aproximadamente 200 o más, para *S. aureus*; por ejemplo, el
coeficiente de fenol (A.O.A.C.) del cloruro de bencetonio
está dado por el fabricante como 410, para *S. aureus*. El
agente antibacteriano catiónico será generalmente un mate-
5 rial monómero (o posiblemente dímero) con peso molecular
bien por debajo de 2.000, tal como menos de aproximadamen-
te 1.000. Sin embargo, está dentro del ámbito más amplio de
la invención el empleo de un agente antibacteriano catióni-
co polímero. El antibacteriano catiónico se suministra pre-
10 feriblemente en forma de una sal oralmente aceptable del
mismo, tal como el cloruro, bromuro, sulfato, alcohol-sulfo-
nato tal como metilsulfonato y etilsulfonato, fenilsulfona-
to, tal como p-metilfenilsulfonato, nitrato, acetato, glu-
conato, etc.

15 Los agentes antibacterianos catiónicos y agentes
antibacterianos de amina terciaria de cadena larga favore-
cen eficazmente la higiene oral, particularmente eliminando
las placas. Sin embargo, se ha observado que su uso conduce
a manchas de superficies dentales, o descoloración distinta
20 de la que ocurre por contacto normal de superficies denta-
les con alimentos, bebidas, tabaco, etc.

La razón de la formación de tales manchas denta-
les en presencia de agente antibacteriano antiplacas no se
ha establecido claramente. El esmalte dental humano está cu-
25 bierto normalmente por una película proteica (derivada de
la proteína de la saliva) sobre la que puede haber una capa
de placa bacteriana. El esmalte contiene una proporción al-
ta (aproximadamente 95%) de hidroxiapatito, que comprende
iones Ca^{+2} y PO_4^{-3} . En ausencia de placa dental se pueden
30 depositar Ca^{+2} y PO_4^{-3} adicionales, particularmente de la

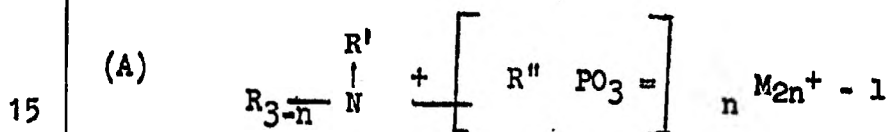
1 -saliva, sobre la película del diente sobre el esmalte, y
tales depósitos pueden comprender cuerpos coloreados que
finalmente manchan el diente, como depósito calcificado
sobre él. Puede ser que a medida que los agentes antibacte-
5 rianos catiónicos o de amina terciaria de cadena larga eli-
minan la placa, también desnaturalicen la proteína de la
saliva en el ambiente oral, y la proteína desnaturalizada
pueda actuar entonces como agente de nucleación en el que
los iones Ca^{+2} y PO_4^{-3} se depositan y luego cristalizan co-
10 mo hidroxiapatito. Los pequeños cristales de hidroxiapati-
to proporcionan un área superficial grande, sobre la que
se retiene la mancha o descoloración del diente.

Los aditivos empleados con anterioridad que redu-
cían el manchado dental por agentes antibacterianos anti-
15 placas catiónicos, también reducían generalmente la activi-
dad de los agentes antibacterianos o su capacidad para ac-
tuar sobre la placa dental en grado medible. Además, la
Victamide (Victamina C), que es el producto de condensación
de amoníaco con pentóxido de fósforo, realmente aumenta el
20 manchado, incluso en ausencia de agente antibacteriano an-
tiplacas catiónico, y él y otros agentes conocidos que con-
tienen fósforo, tal como la sal de ácido disodio-etano-1-
-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDF), precipitan en presencia de
agente antibacteriano tal como el compuesto de bisbiguani-
25 do, reduciendo así la eficacia antiplacas del agente anti-
bacteriano.

Una ventaja de la presente invención es que se
proporciona aditivo contra la nucleación, que evita el man-
chado del esmalte dental resultante del uso de los agentes
30 antibacterianos catiónicos o de amina terciaria de cadena

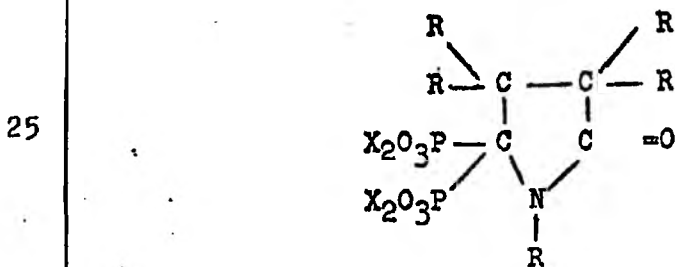
1 -larga, sin afectar de manera sustancialmente adversa a la actividad antibacteriana y antiplacas de tal agente. Otras ventajas serán evidentes por consideración de la exposición siguiente.

5 Según ciertos de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición oral que comprende un vehículo oral, un agente antibacteriano catiónico o de amina terciaria de cadena larga, y un agente que elimina las manchas formadas por dicho agente antibacteriano antiplacas que contiene nitrógeno, elegido del grupo que consta de un compuesto aminoalcohileno-fosfónico cuaternario, soluble en agua, de fórmula:



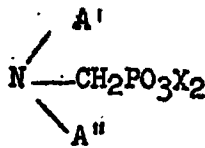
donde R es alcoholilo C₁ a C₂₀, alquenoilo, cicloalcoholo o aralcoholo; R' es alcoholilo C₁ a C₂₀ ó alquenoilo; R'' es alcoholileno o alquenoileno C₁ a C₆; n es un entero de 1 a 3; y M es un catión oralmente aceptable;

(B) un compuesto de difosfonopirrolidona, soluble en agua, de fórmula:



donde las R son, independientemente, alcoholilo C₁₋₆ ó hidroxialcoholilo C₂₋₆, y X es un catión oralmente aceptable;

- 1 (C) un compuesto de N-metilenfosfonato, soluble en agua,
de fórmula:



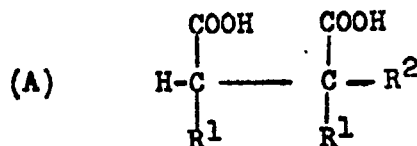
5

donde A' es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{COOX}$ o $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{X}_2$; A'' es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$
ó $-\text{CH}_2\text{COOX}$; A' es igual a A'' cuando A' no es $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{X}_2$; y
X es un catión oralmente aceptable;

- 10 (D) ácido fosfonoacético (AFA), de fórmula $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2-\text{COOH}$,
o una sal oralmente aceptable;

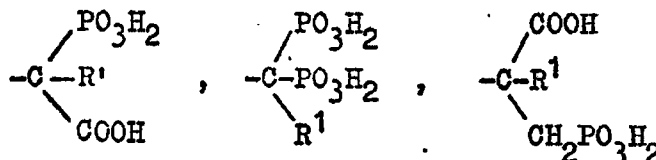
y (E) un compuesto que contiene fosfono, soluble en agua,
de fórmula:

15



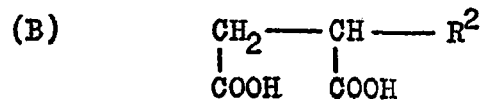
donde R¹ es hidrógeno, alcoholo C₁ a C₄ ó $(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{COOH}$; y
R² es $-\text{PO}_3\text{H}_2$,

20



y mezclas de ellos, y preferiblemente de fórmula:

25



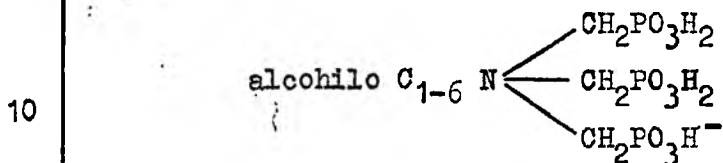
donde R² es $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \diagdown \text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$, y mezclas de ellos, o
una sal oralmente aceptable del mismo.

30

Entre los cationes oralmente aceptables típicos

1 se incluyen H, metal (p.ej. sodio y potasio), amonio, o amonio C₁-C₁₈ mono-, di- y tri-sustituído (p.ej. alcohol sustituido tal como mono-, di- y tri-etanolamonio).

5 Los compuestos preferidos del grupo (A) son aquellos en los que n = 3; R' es alcoholo inferior de C₁ a C₆, más preferiblemente de C₁ a C₄, y más preferiblemente metilo; y R'' es metileno. Tales compuestos tienen la fórmula:



15 En las fórmulas anteriores, el catión M puede ser, por ejemplo, hidrógeno, metal alcalino (p.ej. sodio, potasio, litio), amonio o amonio sustituido tal como amonio C₁₋₁₈ mono-, di- o tri-sustituído (p.ej. alcohol sustituido, tal como mono-, di- y tri-etanolamonio).

Entre los ácidos fosfonocarboxílicos operativos ilustrativos de la anterior fórmula (A) se incluyen:

- (a) ácido 1-fosfonoetano-1,2-dicarboxílico;
- 20 (b) ácido 2-fosfonopropano-2,3-dicarboxílico;
- (c) ácido 2-fosfonobutano-2,3-dicarboxílico;
- (d) ácido 1-fosfonopropano-1,2-dicarboxílico;
- (e) ácido 1-fosfonopropano-1,2,3-tricarboxílico;
- (f) ácido 1-fosfonobutano-2,3,4-tricarboxílico;
- 25 (g) ácido 2-fosfonobutano-2,3,4-tricarboxílico;
- (h) ácido 1-fosfonobutano-1,2,3-tricarboxílico;
- (i) ácido 2-fosfonopentano-2,3,4-tricarboxílico;
- (j) ácido 1,1-difosfonopropano-2,3-dicarboxílico;
- (k) ácido 1,1-difosfonobutano-2,3-dicarboxílico;
- 30 (l) ácido 2,2-difosfonobutano-3,4-dicarboxílico; y

1 (m) ácido 1,1-difosfono-2-metilpropano-2,3-dicarboxílico.

Se prefieren los anteriores compuestos (a) y (j).

Los agentes antibacterianos que son germicidas catiónicos o de amina de cadena larga, que se pueden emplear
5 en la práctica de la presente invención, se han descrito antes. Se emplean típicamente en cantidades tales que el producto oral contiene entre aproximadamente 0,001% y 15% en peso del agente. Preferiblemente, para los niveles deseados de efecto antiplacas, el producto oral acabado contiene
10 ne aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, y más de preferencia aproximadamente 0,25% a 1,0%, en peso, del agente. Estas cantidades se refieren a la cantidad de la forma de base libre del agente.

La mancha que generalmente aparece sobre el esmalte dental se evita inesperadamente cuando se emplea el ácido aminoalcohileno-fosfónico cuaternario, o sal soluble en
15 agua del mismo. Estos materiales son agentes contra la nucleación. Por sí mismos (incluso en ausencia de agentes antibacterianos catiónicos antiplacas), son eficaces para reducir la formación de cálculos dentales, sin descalcificar indebidamente el esmalte. Sin embargo, no todos los agentes contra la nucleación son eficaces para evitar el manchado por agentes antibacterianos catiónicos al mismo tiempo que permiten que tales agentes conserven su actividad anti-
20 placas.

La patente de los EE.UU. 3.934.002 expone la combinación de los agentes antiplacas de bis-biguanida, antes descritos, con diversos agentes anticálculos, alguno de los cuales contienen grupos fosfono, pero no correspondiendo
30 ninguno a los aditivos que contienen fosfono aquí empleados.

1 Los aditivos del grupo (a) más preferidos son el
N-metil-aminotri(ácido metilén-fosfónico) (en lo sucesivo
QUMATMF) y sus sales solubles en agua (p.ej. las sales só-
dica, potásica y amónica). Otros compuestos preferidos in-
5 cluyen: N-etil-aminotri(ácido metilénfosfónico), N-n-propil-
-aminotri(ácido metilénfosfónico), N-metil-aminotri(ácido
etilénfosfónico), y las sales solubles en agua de esos áci-
dos, p.ej. sales sódicas, potásicas y amónicas.

10 En la práctica de la presente invención se pueden
usar mezclas de cualquiera de los anteriores.

Estos aminoalcoholen-fosfonatos cuaternarios se
pueden preparar de cualquier manera conveniente, por ejem-
plo según las enseñanzas de la patente de los EE.UU.

3.925.453, cuya exposición se incorpora aquí por referencia.

15 El fosfeno compuesto del grupo (B) que se prefie-
re más es el ácido pirrolidon-5,5-difosfónico y sus sales
solubles en agua (p.ej. sales sódica, potásica y amónica).
Otros compuestos incluyen: ácido N-metil-pirrolidon-5,5-di-
fosfónico, ácido N-etil-pirrolidon-5,5-difosfónico, ácido
20 N-isopropil-pirrolidon-5,5-difosfónico, ácido N-2-hidroxie-
til-pirrolidon-5,5-difosfónico, y las sales solubles en
agua de estos ácidos, p.ej. sales sódicas, potásicas y amó-
nicas.

25 En la práctica de la presente invención se pueden
usar mezclas de cualquiera de las anteriores difosfonopirro-
lidonas. Estos compuestos de difosfonopirrolidona se pueden
preparar de cualquier manera conveniente, por ejemplo según
las enseñanzas de la memoria descriptiva alemana publicada
2.343.147.

30 Los compuestos N-metilenfosfónicos del grupo (C)

1 más preferidos aquí son el ácido iminodiacético-N-metilenfos-
fónico (en lo sucesivo AIDANMF) y sus sales solubles en
agua (p.ej. sales sódicas, potásicas y amónicas). Entre
5 otros compuestos de N-metilenfosfonato se incluyen: ácido
N-carboximetil-amino-di-metilenfosfónico, ácido monoetanol-
-amino-di-metilenfosfónico, ácido dietanol-amino-metilenfos-
fónico, y las sales solubles en agua de estos ácidos, p.ej.
sales sódicas, potásicas y amónicas.

10 En la práctica de la presente invención se pueden
usar mezclas de cualquiera de los anteriores.

Estos compuestos de ácido N-metilen-fosfónico se
pueden preparar de cualquier manera conveniente, por ejem-
plo según las enseñanzas de la patente británica 1.394.035.

15 Los ácidos fosfonocarboxílicos del grupo (E) y
sus sales adecuadas aquí empleados se pueden preparar de
cualquier manera conveniente, por ejemplo según las ense-
ñanzas de la patente británica 1.394.172.

20 La concentración del agente que elimina el manchado
causado por el agente antibacteriano antiplacas que con-
tiene nitrógeno, en las composiciones orales, puede variar
mucho, típicamente desde 0,01% en peso en adelante. No hay
límite superior para la cantidad que se puede utilizar,
excepto en lo dictado por el coste o por incompatibilidad
con el vehículo. Generalmente se utilizan concentraciones
25 de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso.
Las composiciones orales que en el curso del uso ordinario
pudieran ser ingeridas accidentalmente, contienen de prefe-
rencia unas concentraciones menores del agente de reducción
del manchado. Así, un lavado bucal según la presente inven-
30 ción contiene preferiblemente menos de 3% en peso de los

1 agentes de reducción del manchado. Las composiciones dentí-
fricas, soluciones tópicas y pastas profilácticas, estas
últimas para administración por profesionales, pueden con-
5 tener de 0,01% a 10% en peso, preferiblemente de 0,1% a 5%
en peso, del agente reductor del manchado. Lo más deseable
es que el agente de reducción del manchado esté presente en
exceso molar, en relación a la cantidad de agente antibac-
teriano antiplacas (en base a la base libre del mismo), pa-
ra evitar mejor el manchado por el agente antibacteriano
10 antiplacas.

En ciertas formas muy preferidas de la invención,
la composición oral puede ser de carácter sustancialmente
líquido, tal como un lavado o aclarado bucal. En tal prepa-
ración, el vehículo es típicamente una mezcla agua-alcohol.
15 Generalmente, la proporción entre agua y alcohol está com-
prendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1,
preferiblemente de 3:1 a 20:1, y más de preferencia aproxi-
madamente 17:3, en peso. La cantidad total de mezcla agua-
alcohol en este tipo de preparación está típicamente com-
20 prendida entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99,9%
en peso de la preparación. El pH de tales preparaciones lí-
quidas está generalmente comprendido entre aproximadamente
4,5 y aproximadamente 9, y típicamente de aproximadamente
5,5 a 8. El pH está preferiblemente en el intervalo de apro-
25 ximadamente 6 a aproximadamente 8,0. Es notable que la
composición de la invención permite el uso de estos fosfo-
nocompuestos a un pH menor que 5, sin descalcificar sustan-
cialmente el esmalte dental.

Tales preparaciones orales líquidas pueden conte-
30 ner también un agente tensioactivo, y/o un compuesto que

1 proporcione fluor.

En ciertas otras formas deseables de la presente invención, la composición oral puede ser de carácter sustancialmente sólido o pastoso, tal como un polvo dental, 5 tableta dental o pasta dental o crema dental. El vehículo de tales preparaciones orales sólidas o pastosas contiene material para pulir. Son ejemplos de materiales para pulir los insolubles en agua metafosfato sódico, metafosfato po- 10 tásico, fosfato tricálcico, fosfato cálcico dihidratado, fosfato dicálcico anhidro, pirofosfato cálcico, ortofosfato de magnesio, fosfato de trimagnesio, carbonato cálcico, alúmina, alúmina hidratada, silicato de aluminio, silicatos de circonio, sílice, bentonita, y mezclas de ellos. Materiales para pulir preferidos incluyen la sílice cristalina que tiene tamaños de partícula de hasta 5 micras, un 15 tamaño medio de partícula de hasta 1,1 micras y un área superficial de hasta 50.000 cm²/g, gel de sílice, aluminosilicato de metal alcalino amorfo complejo, y alúmina hidratada (p.ej. alfa-alúmina trihidratada).

20 La alúmina, particularmente la alfa-alúmina trihidratada vendida 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 férrico de 0,003%, y un contenido de humedad de 0,37% a 110°C, y que tiene una densidad relativa de 2,42 y un tamaño de partícula tal que el 25 100% de las partículas tienen menos de 50 micras, y 84% de las partículas tienen menos de 20 micras, es particularmente deseable.

Cuando se emplean geles transparentes a la vista, 30 son particularmente útiles un agente para pulir de sílice

1 -coloidal, tal como los vendidos bajo la marca registrada
SYLOID, como Syloid 72 y Syloid 74, o bajo la marca regis-
trada SANTOCEL, como Santocel 100, y complejos de aluminio-
silicato de metal alcalino, ya que tienen índices de re-
5 fracción próximos a los índices de refracción de los siste-
mas de agente de gelificación-líquido (incluyendo agua y/o
humectante) comúnmente usados en los dentífricos.

Muchos de los llamados materiales para pulir "in-
solubles en agua" son de carácter aniónico, y comprenden
10 también pequeñas cantidades de material soluble. Así, el
metafosfato sódico insoluble se puede formar de cualquier
manera adecuada, como se ilustra en el Diccionario de quí-
mica aplicada de Thorpe, volumen 9, 4ª edición, págs. 510-
-511. Las formas de metafosfato sódico insoluble conocidas
15 como sal de Madrell y sal de Kurrol son otros ejemplos de
materiales adecuados. Esas sales metafosfato presentan una
diminuta solubilidad en agua, y por tanto se denominan co-
múnmente metafosfatos insolubles. Está presente en ellos
una cantidad secundaria de material fosfato soluble, como
20 impureza, usualmente unos pocos puntos por ciento, tal como
hasta 4% en peso. La cantidad de material fosfato soluble,
de la que se cree que comprende un trimetafosfato sódico
soluble en el caso del metafosfato sódico insoluble, se pue-
de reducir lavando con agua si se desea. El metafosfato de
25 metal alcalino insoluble se emplea típicamente en forma de
polvo, de tamaño de partícula tal que no más del 1% del ma-
terial sea mayor de 37 micras.

El material para pulir está generalmente presente
en cantidades comprendidas entre aproximadamente 20% y apr-
30 ximadamente 99% en peso de la preparación oral. Preferible-

1 mente está presente en cantidades comprendidas entre aproximadamente 20% y aproximadamente 75% en la pasta dental, y de aproximadamente 70% a aproximadamente 99% en el polvo dental.

5 En la preparación de polvos dentales, usualmente es suficiente con mezclar mecánicamente, p.ej. por molienda, los diversos ingredientes sólidos en cantidades y tamaños de partícula apropiados.

10 En las preparaciones orales pastosas, la combinación antes descrita del agente antibacteriano antiplacas y compuesto fosfónico debe ser compatible con los otros componentes de la preparación. Así, en una pasta dental, el vehículo líquido puede comprender agua y humectante, típicamente en cantidad comprendida entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% en peso de la preparación. También puede haber glicerina, sorbita o polietilén glicol presentes como humectantes o adhesivos. Los ingredientes líquidos particularmente ventajosos comprenden mezclas de agua, glicerina y sorbita.

20 En los geles transparentes en los que el índice de refracción es una consideración importante, se emplea de preferencia aproximadamente 3-30% en peso de agua, 0 a aproximadamente 80% en peso de glicerina, y aproximadamente 20-80% en peso de sorbita. Se puede emplear un agente de gelificación tal como gomas naturales o sintéticas, o materiales tipo goma, típicamente musgo irlandés, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Otros agentes de gelificación que se pueden emplear incluyen la goma tragacanto, polivinilpirrolidona y almidón. Están usualmente presentes en la pasta dental en cantidad de hasta 10%

1 -en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,5% y apro-
ximadamente 5%. Los agentes de gelificación preferidos son
la metilcelulosa e hidroxietilcelulosa. En una pasta o gel
dental, los líquidos y sólidos se dosifican para formar una
5 masa cremosa o gelificada que se pueda extruir desde un re-
cipiente a presión, o desde un tubo que se pueda aplastar,
p.ej. de aluminio o plomo.

La preparación oral sólida o pastosa, que típica-
mente tiene un pH, medido en una suspensión al 20%, de
10 aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9, en general approxi-
madamente 5,5 a aproximadamente 8, y de preferencia approxi-
madamente 6 a aproximadamente 8,0, puede contener también
un agente tensioactivo y/o un compuesto que proporcione
fluor.

15 Se entenderá que, como es usual, las preparacio-
nes orales se han de vender o distribuir de otra forma en
envases adecuadamente etiquetados. Así, un frasco de acla-
rado bucal tendrá una etiqueta que lo describa, en sustan-
cia, como aclarado bucal o lavado bucal, y que tenga ins-
20 trucciones para su uso; y una pasta dental estará usualmen-
te en un tubo que se puede aplastar, típicamente de alumi-
nio o plomo revestido, o en otro suministrador por presión
para medir el contenido que sale, y que tenga una etiqueta
que lo describa, en sustancia, como pasta dental o crema
25 dental.

En composiciones orales tales como aclarados bu-
cales y pastas dentales, hay a menudo un tensioactivo pre-
sente, p.ej. para favorecer la formación de espuma. Se en-
tenderá que es preferible emplear tensioactivos no iónicos
30 más que sus equivalentes aniónicos. Son ejemplos de tensio

1 -activos no iónicos solubles en agua los productos de conden-
sación de óxido de etileno con diversos compuestos reactivos con él, que tengan largas cadenas hidrófobas (p.ej. ca-
5 denas alifáticas de 12 a 20 átomos de carbono), los cuales
productos de condensación ("etoxámeros") tienen restos hidrófilos de polioxietileno, tales como productos de conden-
sación de óxido de etileno y ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas, incluyendo alcoholes tales como monoes-
10 tearato de sorbitán o poli(óxido de propileno) (es decir, materiales Pluronic).

En ciertas formas de la presente invención hay un compuesto que proporcione fluor presente en la preparación oral. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua, o pueden ser completamente solubles en agua. Se
15 caracterizan por su capacidad para desprender iones fluoruro en agua, y por estar sustancialmente libres de reaccionar con otros compuestos de la preparación oral. Entre estos materiales están las sales fluoruro inorgánico, tales como las sales solubles de metal alcalino, metal alcalino-
20 térreo y metal pesado, por ejemplo fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro amónico, fluoruro de plomo, un fluoruro de cobre tal como fluoruro cuproso, fluoruro de cinc, un fluoruro de estaño tal como fluoruro estánnico o cloro-
25 fluoruro estannoso, fluoruro de bario, fluorosilicato sódico, fluorosilicato amónico, fluorocirconato sódico, monofluorofosfato sódico, mono- y difluorofosfato de aluminio, y pirofosfatos sódico-cálcicos fluorados. Se prefieren los fluoruros de metal alcalino y estaño, tal como los fluoruros sódico y estannoso, monofluorofosfato sódico y mezclas
30 de ellos, particularmente de fluoruro sódico y monofluoro-

1 fosfato sódico.

La cantidad del compuesto que proporciona fluor depende en alguna medida del tipo de compuesto, su solubilidad, y tipo de preparación oral, pero ha de ser una cantidad no tóxica. En una preparación oral sólida, tal como una pasta dental o polvo dental, se considera satisfactoria una cantidad de tal compuesto que desprenda un máximo de aproximadamente 1% en peso de la preparación. Se puede usar cualquier cantidad mínima adecuada de tal compuesto, pero es preferible emplear el compuesto suficiente para desprender de aproximadamente 0,005% a 1%, y de preferencia aproximadamente 0,1%, de ión fluoruro. Típicamente, en los casos de fluoruros de metal alcalino y fluoruroestannoso, este componente está presente en cantidad de hasta 2% en peso, basado en el peso de la preparación, y preferiblemente en el intervalo de 0,05% a 1%. En el caso del monofluorofosfato sódico, el compuesto puede estar presente en cantidad de hasta 7,6% en peso, más típicamente 0,76%. Cuando está presente en mezcla, la proporción entre monofluorofosfato sódico y fluoruro sódico es deseablemente aproximadamente 1:1 a 3:1, en base al fluor proporcionado por cada uno.

En una preparación oral líquida tal como un lavado bucal, el compuesto que proporciona fluor está típicamente presente en cantidad suficiente para desprender hasta 0,13%, preferiblemente de 0,0013% a 0,1%, y más preferiblemente de 0,0013% a 0,05%, en peso, de ión fluoruro.

En las preparaciones orales de la presente invención se pueden incorporar otros diversos materiales. Son ejemplos agentes blanqueadores, conservadores, siliconas, compuestos de clorofila, y material amoniacado tal como

1 urea, fosfato diamónico, y mezclas de ellos. Estos coadyu-
vantes, si están presentes, se incorporan en las prepara-
ciones en cantidades que no afecten adversamente de forma
sustancial a las propiedades y características deseadas.

5 También se puede emplear cualquier material ade-
cuado para dar sabor o edulcorante. Son ejemplos de consti-
tuyentes adecuados para dar sabor los aceites para sabor,
p.ej. aceites de menta vulgar, aceite de menta piperita,
gaulteria, sasafraés, clavo, salvia, eucalipto, mejorana,
10 canela, limón y naranja, y salicilato de metilo. Agentes
edulcorantes adecuados incluyen la sacarosa, lactosa, mal-
tosa, sorbita, ciclamato sódico, perillartina y sacarina so-
dica. Adecuadamente, los agentes de sabor y edulcorantes
pueden constituir juntos de 0,01% a 5% o más de la prepara-
15 ción.

En la preparación de las composiciones orales de
la presente invención en un vehículo oral, en el que típi-
camente se incluye el agua, es muy deseable, si no esencial,
añadir el aditivo fosfono después de que los otros ingredien-
20 tes (excepto quizá algo del agua) se hayan mezclado o pue-
sto en contacto entre ellos, para evitar la tendencia a la
formación de precipitado, etc.

Por ejemplo, un aclarado bucal o lavado bucal se
puede preparar mezclando etanol y agua con aceite para dar
25 sabor, tensioactivo no iónico, humectante, agente antibac-
teriano antiplacas catiónico, tal como cloruro de benceto-
nio, cloruro de cetilpiridinio o clorhexidina, edulcorante
y color, y añadiendo luego el compuesto de agente reductor
del manchado, y agua adicional, como se desee.

30 Una pasta dental se puede preparar formando un

1 gel con humectante, goma o espesante tal como hidroxietil-
celulosa, edulcorante, y añadiendo agente para pulir, sa-
bor, agente antibacteriano tal como cloruro de bencetonio,
cloruro de cetilpiridinio o clorhexidina, y agua adicional.
5 seguido por adición del agente reductor de manchado. Si se
emplea carboximetil-celulosa sódica como agente de gelifi-
cación, se sigue el método de la patente de los EE.UU.
3.842.168 o de la patente de los EE.UU. 3.843.779, modifi-
cado por inclusión del compuesto aminoalcohileno-fosfónico
10 cuaternario.

En la práctica de la presente invención, una com-
posición oral según la invención, tal como un lavado bucal
o pasta dental que contienen agente antibacteriano antiplaca-
cas catiónico o de amina de cadena larga, en cantidad efi-
15 caz para favorecer la higiene oral, y el agente reductor
de manchado, en cantidad eficaz para reducir el manchado de
las superficies dentales que de lo contrario resulta de la
presencia del agente antibacteriano antiplacas, se aplica
regularmente al esmalte dental, de preferencia de aproxima-
20 damente 5 veces por semana a aproximadamente 3 veces al
día, a un pH de aproximadamente 4,5 a 9, en general de apro-
ximadamente 5,5 a aproximadamente 8, de preferencia aproxi-
madamente 6 a 8.

Los siguientes ejemplos específicos ilustran adi-
25 cionalmente la naturaleza de la presente invención, pero
se entiende que la invención no está limitada a ellos. Las
composiciones se preparan de la manera usual, y todas las
cantidades y proporciones mencionadas aquí y en las reivin-
dicaciones adjuntas, son en peso, a no ser que se indique
30 otra cosa.

1 EJEMPLOS 1-3

Se prepara y ensaya el siguiente lavado bucal:

		<u>Partes</u>
5	Alcohol con sabor	15
	Pluronic F-108 [polímero de bloque de poli(óxido de alqueno)]	3
	Glicerina	10
	Cloruro de bencetonio (CB)	0,075
10	Sacarina sódica	0,03
	QMATMF	x
	Agua	c.s. para 100
	pH 7,0 (ajustado con hidróxido sódico 5 N)	

Todas las composiciones son transparentes, sin
15 evidencia visible de precipitación. El QMATMF [N-metil-ami
notri(ácido metilfosfónico)] y aproximadamente 10 partes
del agua se añaden a los otros ingredientes previamente mez
clados.

Las características de manchado in vitro de la
20 composición se ensayan como sigue, en este y los otros
ejemplos: Ensayo de manchado - se añaden 250 mg de albúmina
bovina (cristalizada tres veces) a 2 gramos de polvo de hi-
droxiapatito (HAP) (Biogel), que sirve como sustrato para
una mancha, mientras que las proteínas simulan la película
25 dental y proporcionan una "fuente de amina". El aclarado
bucal se añade a la mezcla seguido por un 7,5% de acetalde-
hído tamponizado, que sirve como fuente de carbonilo. La
mezcla se agita a 37°C durante 18 horas. El HAP manchado se
separa de la solución por filtración, y se seca a 37°C. El
30 color sobre el polvo se lee en un medidor diferencial de co

1 -lor Gardner. Los niveles de color se determinan en un medi-
dor diferencial de color Gardner antes y después de aplicar
la composición de ensayo al material coloreado.

5 La siguiente TABLA I muestra los resultados con-
tra el manchado obtenidos cuando se emplean las cantidades
indicadas (x) de QMATMF en la anterior formulación de lava-
do bucal.

TABLA I - CONTRA EL MANCHADO

10	<u>Ejemplo</u>	<u>Partes (x) de QMATMF</u>	<u>Reflectancia</u>	<u>Diferencia de reflectancia</u>
	1	0	41,0	0
	2	0,1	56,0	15,0
	3	0,2	58,0	17,0

15 Los anteriores resultados establecen claramente
que estos compuestos de ácido aminosalcohileno-fosfónico cua-
ternario, ejemplificados por el QMATMF, reducen sustancial
y significativamente el manchado dental ordinariamente cau-
sado por el BC. Estos ensayos se efectúan con el pH ajusta-
do a aproximadamente 7,0, estando comprendido el pH antes
20 del ajuste entre aproximadamente 4 y 4,8. Las formulaciones
ajustadas a pH comprendido entre aproximadamente 5 y 8 pro-
ducen resultados similares.

25 EJEMPLOS 4-7

La sustitución del QMATMF empleado en los Ejemplos
2 y 3 por cantidades equivalentes de los siguientes compues-
tos que contienen fosfono, también produce inesperadas re-
ducciones del manchado dental:

1	<u>Ejemplo</u>	<u>Aminoalcoholen-fosfonato cuaternario</u>
	4	N-etil-aminotri(ácido metilénfosfónico)
	5	N-isobutil-aminotri(ácido metilénfosfónico)
	6	N-etil-aminotri(ácido etilénfosfónico)
5	7	N-metil-aminotri(ácido butilénfosfónico)

EJEMPLOS 8-14

La sustitución del CB empleado en los Ejemplos 2-7 por cantidades equivalentes de los siguientes agentes antibacterianos antiplacas, produce formulaciones que también producen reducciones inesperadas del manchado dental:

<u>Ejemplo</u>	<u>Agente antibacteriano antiplacas</u>
	8 Diacetato de clorhexidina
	9 Digluconato de clorhexidina
15	10 Diclorhidrato de alexidina
	11 Bromuro de dodecil-trimetil-amonio
	12 Cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio
	13 Cloruro de cetilpiridinio
20	14 alcoholo C ₁₂₋₁₈ $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$

Es además notable que la actividad antiplacas de las formulaciones antes ejemplificadas que contienen los compuestos indicados aminoalcoholen-fosfónicos cuaternarios, son sustancialmente iguales a las correspondientes formulaciones en que se omiten tales compuestos.

EJEMPLOS 15. 16

Las siguientes formulaciones ejemplifican pastas dentales con actividad antiplacas y manchado reducido.

1	<u>Ejemplo</u>	
	<u>15</u>	<u>16</u>
	Alúmina hidratada	30 (partes 30
	Glicerina	16 16
5	Sorbita (70%)	6 6
	Pluronic F-108	3 3
	Hidroxietilcelulosa	1,2 1,2
	Cloruro de bencetonio	0,5 ---
10	Digluconato de clorhexi- dina (20%)	--- 4,725
	QMATMF	2 2
	Sacarina sódica	0,17 0,17
	Sabor	0,8 0,8
15	Agua	c.s. para 100 c.s. para 100

EJEMPLOS 17-23

Una formulación de lavado bucal se prepara y ensaya como sigue:

20	<u>Formulación para lavado bucal</u>	<u>Partes</u>
	Alcohol con sabor	15
	Pluronic F-109 [polímero de bloque de poli(óxido de alqueno)]	3
	Glicerina	10
25	Cloruro de bencetonio (CB)	0,075
	Sacarina sódica	0,03
	Acido pirrolidon-5,5-difosfónico (PIDF)	x
	Agua	c.s. para 100
	pH 7,0 (ajustado con NaOH 5N)	
30	Aspecto, estabilidad	Transparente

1 El PIDF y aproximadamente 10 partes del agua se añaden a los otros ingredientes, previamente mezclados.

La siguiente Tabla I muestra los resultados in vitro contra el manchado, cuando se emplean en la anterior formulación para lavado bucal las cantidades indicadas (x) de PIDF.

TABLA I - CONTRA EL MANCHADO

10	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto fosfono</u>	<u>Partes (x)</u>	<u>Reflectancia</u>	<u>Diferencia de reflectancia</u>
	17	-	0	40,0	0
	18	PIDF	0,1	52,0	12,0
	19	PIDF	0,2	55,0	15,0
	20	PIDF	0,3	50,0	10,0
15	21	PIDF	0,4	54,0	14,0
	22	PIDF	0,5	52,0	12,0
	23	PIDF	1,0	51,0	11,0

20 Los anteriores resultados establecen claramente que los aditivos de ácido pirrolidon-difosfónico de la presente invención, ejemplificados por el PIDF, reducen sustancialmente el manchado dental ordinariamente producido por el CB. Estos ensayos se efectúan con el pH de la formulación ajustado a aproximadamente 7,0, estando comprendido el pH antes del ajuste entre aproximadamente 3,5 y 4,6. Las formulaciones ajustadas a un pH comprendido entre aproximadamente 5 y 8 producen resultados similares.

EJEMPLOS 24-30

30 La sustitución del PIDF empleado en los Ejemplos

1 -2-7 por cantidades equivalentes de los siguientes compues-
tos que contienen fosfona, proporciona formulaciones que
también producen inesperadas reducciones del manchado den-
tal:

5

Ejemplo Compuesto fosfona

- | | |
|-------|--|
| 24 | Acido N-metil-pirrolidon-5,5-difosfónico |
| 25 | Acido N-etil-pirrolidon-5,5-difosfónico |
| 26 | Acido N-butil-pirrolidon-5,5-difosfónico |
| 10 27 | Acido N-(2-hidroxietil)-pirrolidon-5,5-difosfónico |
| 28 | Acido 3-butil-pirrolidon-5,5-difosfónico |
| 29 | Acido 3,4-tetrametil-pirrolidon-5,5-difosfónico |
| 30 | Acido 4,4-dietil-pirrolidon-5,5-difosfónico |

EJEMPLOS 31-36

15

La sustitución del CB empleado en los Ejemplos
18-30 por cantidades equivalentes de los siguientes agentes
antibacterianos antiplacas, proporciona formulaciones que
también producen inesperadas reducciones del manchado den-
tal:

20

Ejemplo Agente antibacteriano antiplacas

- | | |
|-------|--|
| 31 | Diacetato de clorhexidina |
| 32 | Digluconato de clorhexidina |
| 25 33 | Bromuro de dodecil-trimetil-amonio |
| 34 | Cloruro de cetilpiridinio |
| 35 | alcoholo C_{12-18} -N- $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \end{array}$ - $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ / \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \end{array}$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 36 | Diclorhidrato de alexidina |

30

1 EJEMPLOS 37-38

Las siguientes formulaciones ejemplifican pastas dentales con actividad antiplacas y manchado reducido:

5	<u>Ejemplo</u>	
	<u>37</u>	<u>38</u>
	Alúmina hidratada	30 partes 30
	Glicerina	16 16
	Sorbita (70%)	6 6
10	Pluronic F-108	3 3
	Hidroxietilcelulosa	1,2 1,2
	Cloruro de bencetonio	0,5 --
	Digluconato de clorhexi-	
	dina (20%)	-- 4,725
15	PIDF	2 2
	Sacarina sódica	0,17 0,17
	Sabor	0,8 0,8
	Agua	c.s. para 100 100

20 EJEMPLOS 39-45

Una formulación para lavado bucal se prepara y ensaya como sigue:

	<u>Partes</u>
	Alcohol con sabor 15
25	Pluronic F-108 [polímero de bloque de poli(óxido de alqueno)] 3
	Glicerina 10
	Cloruro de bencetonio (CB) 0,075
	Sacarina sódica 0,03
30	AIDANEIF x

1

Partes

Agua c.s. para 100
 pH 7,0 (ajustado con hidróxido sódico 5 N)

5

Todas las composiciones son transparentes, sin evidencia visible de precipitación. El AIDANMF y aproximadamente 10 partes del agua se añaden a los otros ingredientes, previamente mezclados. Los niveles de color se determinan in vitro, en un medidor diferencial de color Gardner, antes y después de aplicar la composición de ensayo al material coloreado. La siguiente Tabla I muestra los resultados contra el manchado cuando se emplean las cantidades indicadas (x) de AIDANMF en la anterior formulación para lavado bucal.

10

TABLA I - CONTRA EL MANCHADO

15

<u>Ejemplo</u>	<u>Partes (x) de AIDANMF</u>	<u>Reflectancia</u>	<u>Diferencia de reflectancia</u>
39	0	40,0	0
40	0,1	52,0	12,0
20 41	0,2	56,0	16,0
42	0,3	57,0	17,0
43	0,4	51,0	11,0
44	0,5	58,0	18,0
45	1,0	57,0	17,0

25

Los anteriores resultados establecen claramente que los aditivos de N-metilen-fosfonato de la presente invención, ejemplificados por el AIDANMF, reducen sustancialmente el manchado dental ordinariamente producido por el CB. Estos ensayos se efectúan con el pH ajustado a aproxi-

30

1 madamente 7,0, estando comprendido el pH, antes del ajuste, entre aproximadamente 3,5 a 4,8. Las formulaciones ajustadas a pH comprendido entre aproximadamente 5 y 8 produjeron resultados similares.

5

EJEMPLOS 46-48

La sustitución del AIDANMF empleado en los Ejemplos 2-7 por cantidades equivalentes de los siguientes compuestos que contienen fosfono, proporcionó formulaciones que también produjeron inesperadas reducciones del manchado dental.

10

Ejemplo N-metilenfosfonato

- | | | |
|----|----|--|
| | 46 | Acido N-carboximetil-amino-di-metilenfosfónico |
| 15 | 47 | Acido N-hidroxietil-amino-di-metilenfosfónico |
| | 48 | Acido N,N-dihidroxietil-amino-metilenfosfónico |

EJEMPLOS 49-55

20 La sustitución del BC empleado en los Ejemplos 40-48 por cantidades equivalentes de los siguientes agentes antibacterianos antiplacas, proporcionó formulaciones que también produjeron inesperadas reducciones del manchado dental:

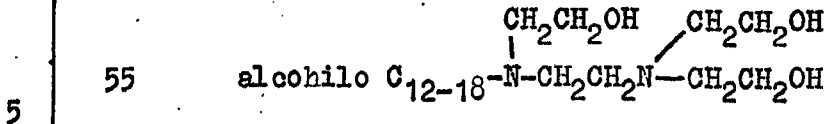
Ejemplo Agente antibacteriano antiplacas

25

- | | | |
|----|----|---|
| | 49 | Diacetato de clorhexidina |
| | 50 | Digluconato de clorhexidina |
| | 51 | Diclorhidrato de alexidina |
| | 52 | Bromuro de dodecil-trimetil-amonio |
| 30 | 53 | Cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio |

1 Ejemplo Agente antibacteriano antiplacas

54 Cloruro de cetilpiridinio



Además, es notable que la actividad antiplacas de las formulaciones antes ejemplificadas, que contienen los compuestos aditivos indicados que contienen fosfono, son sustancialmente iguales a las formulaciones correspondientes en que se omiten tales compuestos.

EJEMPLOS 56-57

		<u>Ejemplo</u>	
		<u>56</u>	<u>57</u>
15	Alúmina hidratada	30	(partes 30
	Glicerina	16	16
	Sorbita (70)	6	6
	Pluronic F-108	3	3
	Hidroxietilcelulosa	1,2	1,2
20	Cloruro de bencetonio	0,5	--
	Digluconato de clorhexi-		
	dina (20%)	--	4,725
	AIDANMF	2	2
	Sacarina sódica	0,17	0,17
25	Sabor	0,8	0,8
	Agua	c.s. para 100	c.s. para 100

EJEMPLOS 58-64

La siguiente formulación para lavado bucal se prepara y ensaya:

1	<u>Formulación para lavado bucal</u>	<u>Partes</u>
	Alcohol con sabor	15
	Pluronic F-108 [polímero de bloque de poli(óxido de alqueno)]	3
5	Glicerina	10
	Cloruro de bencetonio (CB)	0,075
	Sacarina sódica	0,03
	Acido fosfonoacético (AFA)	x
10	Agua	c.s. para 100
	pH 7,0 (ajustado con NaOH 5N)	
	Aspecto, estabilidad	Transparente
	El AFA y aproximadamente 10 partes del agua se añaden a los demás ingredientes, previamente mezclados.	

15 La siguiente TABLA I muestra los resultados in vitro contra el manchado, cuando se emplean las cantidades indicadas (x) de AFA en la anterior formulación para lavado bucal.

20 TABLA I - CONTRA EL MANCHADO

	<u>Ejemplo</u>	<u>Partes (x) de AFA</u>	<u>Reflectancia</u>	<u>Diferencia de reflectancia</u>
	58	0	39,0	0
	59	0,1	56,0	17,0
	60	0,2	54,0	15,0
25	61	0,3	56,0	17,0
	62	0,4	53,0	14,0
	63	0,5	55,0	16,0
	64	1,0	53,0	14,0

30 Los anteriores resultados establecen claramente que el AFA, a todos los niveles de x, reduce sustancial y

1 significativamente el manchado dental ordinariamente produ-
 cido por el CB. Estos ensayos se efectúan con el pH ajusta-
 do a aproximadamente 7,0, estando comprendido el pH antes
 del ajuste entre aproximadamente 3,5 y 4,6. Las formulacio-
 5 nes ajustadas a pH comprendido entre aproximadamente 5 y 8
 producen resultados similares.

EJEMPLOS 65-71

La sustitución del CB empleado en los Ejemplos
 10 2-7 por cantidades equivalentes de los siguientes agentes
 antibacterianos antiplacas, proporcionó formulaciones que
 también produjeron inesperadas reducciones del manchado
 dental.

<u>Ejemplo</u>	<u>Agente antibacteriano antiplacas</u>
15 65	Diacetato de clorhexidina
66	Digluconato de clorhexidina
67	Diclorhidrato de alexidina
68	Bromuro de dodecil-trimetil-amonio
20 69	Cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio
70	Cloruro de cetilpiridinio



25 Además, es notable que la actividad antiplacas
 de las formulaciones antes ejemplificadas, que contienen
 AFA, es sustancialmente igual a las correspondientes formu-
 laciones sin el AFA.

Las siguientes formulaciones ejemplifican pastas
 30 dentales con actividad antiplacas y manchado reducido:

	<u>Ejemplo</u>	
	<u>72</u>	<u>73</u>
Alúmina hidratada	30 (partes)	30
Glicerina	16	16
Sorbita (70%)	6	6
Pluronic F-108	3	3
Hidroxietilcelulosa	1,2	1,2
Cloruro de bencetonio	0,5	---
Digluconato de clorhexi- dina (20%)	---	4,725
Acido fosfonoacético	2	2
Sacarina sódica	0,17	0,17
Sabor	0,8	0,8
Agua	c.s. para 100	c.s. para 100

15

EJEMPLOS 74-99

En los siguientes ejemplos, una formulación básica para lavado bucal se prepara y ensaya como sigue:

	<u>Formulación para lavado bucal</u>	<u>Partes</u>
20	Alcohol con sabor	15
	Pluronic F-108 [polímero de bloque de poli(óxido de alqueno)]	3
	Glicerina	10
	Cloruro de bencetonio (CB)	0,075
25	Sacarina sódica	0,03
	Compuesto que contiene fosfono	x
	Agua	c.s. para 100
	pH 7,0 (ajustado con NaOH 5N)	
	Aspecto, estabilidad	Transparente
30	El compuesto que contiene fosfono, y aproximada-	

1 mente 10 partes del agua, se añaden a los otros ingredien-
tes, previamente mezclados.

5 La siguiente Tabla I muestra los resultados con-
tra el manchado in vitro, cuando se emplean las cantidades
indicadas (x) del compuesto indicado que contiene fosfono,
en la anterior formulación para lavado bucal.

TABLA I - CONTRA EL MANCHADO

10	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto fosfono</u>	<u>Partes (x)</u>	<u>Reflectancia</u>	<u>Diferencia de reflectancia</u>
	75	-	0	40,0	0
	76	DFPD *	0,1	45,0	5,0
	77	"	0,2	49,0	7,0
	78	"	0,3	53,0	13,0
15	79	"	0,4	60,0	20,0
	80	"	0,5	53,0	13,0
	81	"	1,0	56,0	16,0
	82	AFED **	0,1	43,0	3,0
	83	"	0,2	54,0	14,0
20	84	"	0,3	58,0	18,0
	85	"	0,4	52,0	12,0
	86	"	0,5	54,0	14,0
	87	"	0,6	60,0	20,0
	88	"	1,0	51,0	11,0

25

* Acido 1,1-difosfonopropano-2,3-dicarboxílico

** Acido 1-fosfonoetano-1,2-dicarboxílico

30

Los anteriores resultados establecen claramente
que los aditivos de ácido fosfonoalcano policarboxílico de
la presente invención, ejemplificados por DFPD y AFED, re-

1 -ducen sustancialmente el manchado dental ordinariamente
 producido por el CB. Estos ensayos se efectúan con el pH
 de la formulación ajustado a aproximadamente 7,0, estando
 comprendido el pH antes del ajuste entre aproximadamente
 5 3,5 y 5,0. Las formulaciones ajustadas a pH comprendido en-
 tre aproximadamente 5 y 8 producen resultados similares.

La sustitución de los compuestos empleados en
 los Ejemplos 75-88 por cantidades equivalentes de los si-
 guientes compuestos que contienen fosfono, proporcionó for-
 10 mulaciones que también produjeron inesperadas reducciones
 del manchado dental:

Ejemplo Compuesto que contiene fosfono

- 89 Acido 2-fosfonopropano-2,3-dicarboxílico
- 15 90 Acido 2-fosfonobutano-2,3-dicarboxílico
- 91 Acido 1,1-difosfonobutano-2,3- dicarboxílico
- 92 Acido 1-fosfonopropano-1,2,3-tricarboxílico
- 93 Acido 2-fosfonobutano-2,3,4-tricarboxílico

La sustitución del CB empleado en los Ejemplos
 20 75-93 por cantidades equivalentes de los siguientes agen-
 tes antibacterianos antiplacas, proporcionó formulaciones
 que también produjeron inesperadas reducciones del mancha-
 do dental:

Ejemplo Agente antibacteriano antiplacas

- 25 94 Diacetato de clorhexidina
- 95 Digluconato de clorhexidina
- 96 Bromuro de dodecil-trimetil-amonio
- 97 Cloruro de cetilpiridinio
- 98 alcoholo $C_{12-18}-N-\begin{matrix} CH_2CH_2OH \\ | \\ CH_2CH_2N-CH_2CH_2OH \end{matrix}$
- 30 99 Diclorhidrato de alexidina

1 — Además, es notable que la actividad antiplacas
 in vitro de las formulaciones antes ejemplificadas, que
 contienen los compuestos indicados como aditivo que contie
 ne fosfono, son sustancialmente iguales a las correspondien
 5 tes formulaciones en que se omiten tales compuestos.

EJEMPLO 100

Se efectúan ensayos en vivo para determinar la
 actividad antiplacas y antimanchado, en sabuesos, con la
 10 formulación para lavado bucal del Ejemplo 6 que contiene
 0,075 partes de CB y 0,5 partes de DFDP, la formulación de
 control del Ejemplo 1, que contiene 0,075 partes de CB y
 nada de DFDP, y un placebo exento de tanto CB como DFDP.
 Los sabuesos se someten primero a profilaxis dental para
 15 eliminar los depósitos dentales existentes, blandos y du-
 ros. Se usa una solución de exposición para asegurar una
 eliminación completa. Se hacen aplicaciones pulverizando
 suavemente dos veces diarias, 5 días por semana, durante 6
 semanas. El manchado se evalúa de forma relativa, por ob-
 20 servación visual de la cavidad oral. La placa se evalúa
 tras pulverizar sobre los dientes la solución de exposición.
 Los resultados son como sigue:

	<u>nº de</u>	<u>Clasificación</u>	<u>me</u>	<u>Manchado</u>	<u>Diferencia</u>
	<u>perros</u>	<u>de</u>	<u>de</u>	<u>medio</u>	<u>de manchado</u>
		<u>perros</u>	<u>de</u>	<u>medio</u>	<u>en comparación</u>
			<u>de</u>		<u>con el placebo</u>
			<u>placas</u>		
25	Placebo	8	2,4	0,38	0
	Control (+CB)	7	1,8	0,53	+39,4%
	+CB+DFDP	8	1,8	0,32	-42,3%

Está claro por los resultados anteriores que los
 compuestos aditivos que contienen fosfono, de la presente
 30 invención, ejemplificados por el DFDP, reducen significati-

1 -va y sustancialmente el manchado dental (en 42,3%) causado
 por los agentes antibacterianos antiplacas ejemplificados
 por el catiónico CB, reduciendo, de hecho, el manchado has-
 ta menos que en el placebo. Estos resultados muestran
 5 también que tales compuestos aditivos no afectan a la acti-
 vidad antiplacas de los agentes antibacterianos antiplacas
 que producen manchado.

EJEMPLOS 101-102

10 Las siguientes formulaciones son ejemplos de pas-
 tes dentales con actividad antiplacas y manchado reducido:

		<u>Ejemplo</u>	
		<u>101</u>	(partes) <u>102</u>
15	Alúmina hidratada	30	30
	Glicerina	16	16
	Sorbita (70%)	6	6
	Pluronic F-108	3	3
	Hidroxietilcelulosa	1,2	1,2
20	Cloruro de bencetonio	0,5	-
	Digluconato de clorhexidina (20%)	-	4,725
	DFDP	2	2
	Sacarina sódica	0,17	0,17
	Sabor	0,8	0,8
25	Agua	c.s. 100	100

La presente invención se ha descrito respecto a
 realizaciones preferidas, y se entenderá que las modifica-
 ciones y variaciones de la misma evidentes para los exper-
 tos en la técnica han de ser incluidas dentro del espíritu
 y ámbito de la presente solicitud de patente, y del ámbito
 30 de las reivindicaciones adjuntas.

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

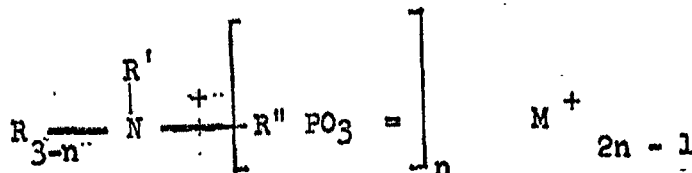
1ª.- Un método de preparar una composición oral antibacteriana que contiene un compuesto fosfonado, método que comprende las operaciones de: a) incorporar en un vehículo oral al menos un agente antibacteriano antiplacas que contiene nitrógeno, en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,001% a aproximadamente 15% en peso, basado en la forma de base libre de dicho agente, eligiéndose este agente del grupo que consta de agentes antibacterianos antiplacas catiónicos y agentes antibacterianos antiplacas de amina de cadena larga, que contienen un grupo alcoholo graso de 12 a 18 átomos de carbono; b) incorporar luego en el vehículo oral un agente que elimina o reduce el manchado formado por dichos agentes antibacterianos antiplacas que contienen nitrógeno, en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso, eligiéndose este agente reductor del manchado del grupo consistente en (A) un compuesto aminoalcohileno-fosfónico cuaternario soluble en agua de fórmula:

15

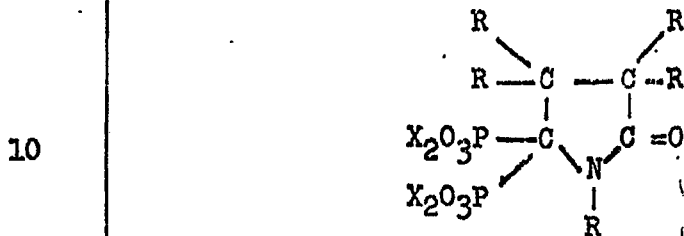
20

25

30



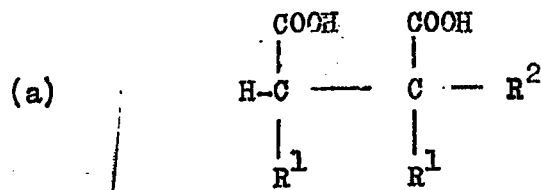
1 donde R es alcohilo C_1 a C_{20} , alquenilo, cicloalcohilo o
 2 aralcohilo; R' es alcohilo C_1 a C_{20} ó alquenilo; R'' es
 3 alcohileno C_1 a C_6 o alquenileno; n es un entero de 1 a
 4 3; y M es un catión aceptable por vía oral; (B) un com-
 5 puesto de difosfonopirrolidona soluble en agua, de fórmu-
 6 la:



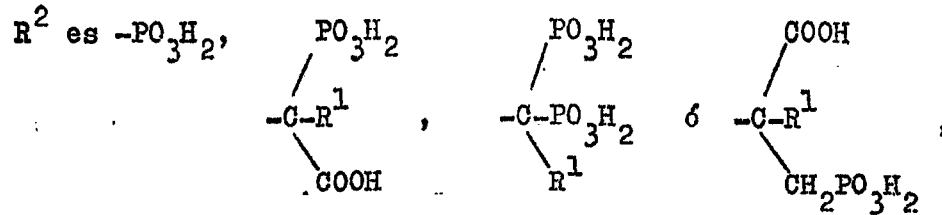
15 donde las R son, independientemente, H, alcohilo C_{1-6} ó
 16 hidroxialcohilo C_{2-6} , y X es un catión aceptable por vía
 17 oral; (C) un compuesto de N-metilenfosfonato soluble en
 18 agua, de fórmula:



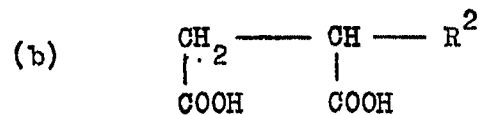
25 en donde A' es $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2COOX$ ó $-CH_2PO_3X_2$; A'' es
 26 $-CH_2CH_2OH$ ó $-CH_2COOX$; A' es igual a A'' cuando A' no es
 27 $-CH_2PO_3X_2$; y X es un catión aceptable por vía oral; (D)
 28 ácido fosfonoacético (AFA) de fórmula $H_2O_3P-CH_2-COOH$, o
 29 una sal del mismo aceptable por vía oral; y (E) un com-
 30 puesto que contiene fosfeno, soluble en agua, de fórmula:



5 donde R^1 es hidrógeno, alcoholo C_1 a C_4 , ó $(\text{CH}_2)_{1-2}\text{COOH}$; y



y mezclas de ellos, y preferiblemente de fórmula:



15 donde R^2 es $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ó $\text{CH} \begin{array}{l} / \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \backslash \text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$, y mezclas de ellos, o

una sal del mismo aceptable por vía oral, formándose así dicha composición oral sin formación de un precipitado; y c) ajustar el pH de la composición oral obtenida en forma líquida o pastosa a un valor comprendido entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 9.

20

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que dicho agente antibacteriano antiplacas se incorpora en cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso, basado en la forma de base libre de dicho agente, y dicho agente reductor del manchado se incorpora en exceso molar en relación a dicho agente.

25

3ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, en el que dicho agente antibacteriano antiplacas es una guanidina sustituida.

30

1 4^a.— Un método según la reivindicación 3^a, en
 el que dicho agente antibacteriano antiplacas es una sal
 farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, de un agen-
 te elegido del grupo que consta de clorhexidina y alexidi-
 5 na.

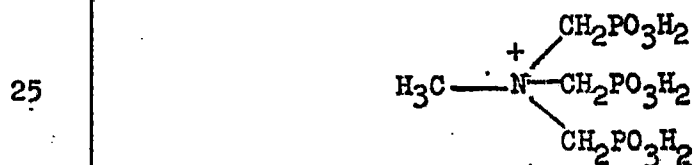
5 5^a.— Un método según la reivindicación 4^a, en
 el que dicho agente antibacteriano antiplacas es una sal
 farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, de clorhexi-
 dina.

10 6^a.— Un método según cualquiera de las reivin-
 dicaciones 1^a y 2^a, en el que dicho agente antibacteriano
 antiplacas es cloruro de bencetonio.

15 7^a.— Un método según cualquiera de las reivin-
 dicaciones 1^a y 2^a, en el que dicho agente antibacteriano
 antiplacas es un compuesto de amonio cuaternario que con-
 tiene 1 a 2 grupos alcoholilo de 8 a 20 átomos de carbono.

15 8^a.— Un método según la reivindicación 7^a, en
 el que dicho agente antibacteriano antiplacas es cloruro
 de cetilpiridinio.

20 9^a.— Un método según cualquiera de las reivin-
 dicaciones 1^a-8^a, en el que dicho agente reductor del man-
 chado tiene la fórmula

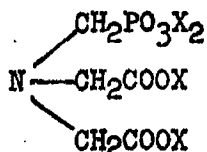


30 10^a.— Un método según cualquiera de las rei-
 vindicaciones 1^a-8^a, en el que dicho agente reductor del
 manchado es ácido pirrolidon-5,5-difosfónico, o una sal

1 del mismo aceptable por vía oral.

11ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª-8ª, en el que dicho agente reductor del manchado tiene la fórmula:

5



10 donde X es un catión aceptable por vía oral.

12ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª-8ª, en el que dicho agente reductor del manchado es ácido fosfonoacético, o una sal del mismo aceptable por vía oral.

15

13ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª-8ª, en el que el agente reductor del manchado es ácido 1,1-difosfonopropano-2,3-dicarboxílico o ácido 1-fosfonoetano-1,2-dicarboxílico, o cualquier sal de ellos aceptable por vía oral.

20

14ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª-13ª, en el que dicho vehículo es un alcohol acuoso, y dicha composición es un lavado bucal de pH aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9.

25

15ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª-14ª, en el que dicho vehículo comprende un vehículo líquido y un agente de gelificación, y está presente un material para pulir dentalmente aceptable, y dicha composición es una pasta dental de pH aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9.

30

16ª.- Un método según la reivindicación 15ª,

1 en el que la composición contiene aproximadamente 0,01% a
aproximadamente 5,0%, basado en el peso de base libre, de
cloruro de bencetonio, y en relación a él un exceso molar,
dentro del intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximada-
5 mente 5% en peso, de dicho agente reductor del manchado.

17^a.- Un método según la reivindicación 15^a, en
el que la composición contiene aproximadamente 0,01% a apr
ximadamente 5%, basado en el peso de base libre, de una
sal de clorhexidina farmacéuticamente aceptable, soluble en
10 agua, y en relación a ella un exceso molar, dentro del in-
tervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en
peso, de dicho agente reductor del manchado.

18^a.- Un método de preparar una composición oral
antibacteriana que contiene un compuesto fosfonado.

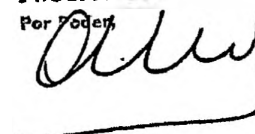
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 05.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

25

30

02018

JL/