



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑬ A1
	471.084	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

Se concede la patente de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

⑭ PRIORIDADES:			⑯ FECHA			⑰ PAIS		
⑮ NUMERO			23 de junio de 1.977			INGLATERRA		
26308/77								
⑱ FECHA DE PUBLICIDAD		⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL			⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
		A61K						
㉔ TITULO DE LA INVENCION								
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA COMPOSICION PARA LA LIMPIEZA DENTAL								
㉕ SOLICITANTE (ES)								
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.								
㉖ INVENTOR (ES)								
GUNNAR ROLLA., MICHAEL ROY CARLTON WINTER								
㉗ TITULAR (ES)								
㉘ REPRESENTANTE								
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.								

Esta invención se relaciona con un procedimiento de obtención de una composición para limpieza dental.

Es sabido que una amplia variedad de cationes elementales, incluyendo los derivados de galio, itrio, plomo, indio, berilio, cerio, disprosio, hierro, arsénico, torio, iridio, rubidio, vanadio, zirconio, titanio, estaño, talio, aluminio, cobre, rutenio, oro, samario, rodio, mercurio, litio, cobalto, lantano, uranio, zinc, bario, cesio, estroncio, calcio, cadmio y cromo, reducen la solubilidad ácida del esmalte dental en un sistema de ensayo in vitro (R.S. Manly y B.G. Bibby, J.Dent.Res., 1949, 28, 160-171). Igualmente, es sabido que el esmalte dental puede ser remineralizado por aplicación secuencial a los dientes de un componente catiónico y un componente aniónico que reaccionan por debajo de la superficie dental para formar una sal insoluble. Ejemplos del componente catiónico son los iones derivados de bario, lantano, manganeso, plomo, estaño, zinc, indio, zirconio, hierro, titanio, vanadio y cadmio (Patente británica No. 1.452.125).

Se ha encontrado que la administración de nitrato de itrio a ratas, bien por inyección intraperitoneal o bien mediante el agua de bebida, reduce la incidencia de caries, habiendo sido atribuido este efecto a la incorporación de itrio en el esmalte dental, reduciendo así su solubilidad ácida. (R. Castillo Mercado y T.G. Ludwig, Archs. oral Biol., 1973, 18, 637-640). Igualmente, se ha encontrado que el enjuagado de boca con una solución de fluoruro estannoso reduce la formación de placas sobre el esmalte dental (N. Tinanoff, J. M. Brady, y A. Gross, Caries Res., 1976, 10, 415-426; N. Tinanoff, J.Dent.Res., 1977, 56, Spec. Issue A, A138).

Se ha descubierto ahora, y en esto reside la inven-

ción, que los depósitos tales como placas dentales pueden ser eliminados de la superficie de los dientes, o puede evitarse que se adhiera a los mismos, por aplicación de un catión de un grupo seleccionado de elementos.

5 De acuerdo con la invención, se proporciona un método de limpieza dental, por aplicación a los dientes de un catión de uno o más elementos elegidos entre itrio, escandio y lantano y los lantánidos. Los lantánidos incluyen cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, eurepio, gadolinio, 10 terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio y lutecio. Estos elementos están muy estrechamente relacionados desde un punto de vista químico puesto que los mismos pertenecen todos al grupo IIIb de la Tabla Periódica. El lantano y los lantánidos forman el primer grupo de elementos de transición interna dentro del grupo IIIb. 15

El método de la invención es particularmente útil para la limpieza de dientes en personas. La limpieza eficaz de los dientes es naturalmente de un inmenso valor cosmético. Una de las sustancias normalmente encontradas sobre la superficie de los dientes es la placa bacterial y el método de esta 20 invención es particularmente útil para eliminar dicha placa de los dientes o para evitar que se adhiera a los mismos. El método de la invención es también de utilidad para eliminar diversos tipos de manchas de los dientes, por ejemplo las 25 manchas producidas por el humo del tabaco. En adición, la placa bacterial se considera generalmente como un factor etiológico dominante en las caries y enfermedad periodontal y la separación de las placas de los dientes o la evitación de su acumulación se sabe que tiene un efecto beneficioso en aquellas condiciones. 30

Solamente un porcentaje muy pequeño de la población de un país industrializado está libre de caries o enfermedad periodontal y, por consiguiente, cabe de esperar que para la mayoría de dicha población la aplicación del método de la invención se traducirá en un beneficio adicional derivado de la reducción de la incidencia de caries y/o enfermedad periodontal.

Los cationes preferidos para usarse en el método de la invención son los derivados de lantano y de los lantánidos, siendo un catión particularmente preferido el catión lantano.

Cuando se utiliza en el método de la invención, el catión puede tener la forma de una sal y con preferencia tiene la forma de una sal soluble en agua. Ejemplos de tales sales solubles en agua son el cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato o sulfato. El catión se puede usar igualmente en forma de una sal con un anión antibacterial.

El compuesto preferido para usarse en el método de la invención es el cloruro de lantano,  $\text{LaCl}_3$ .

La cantidad de catión usado en el método de la invención puede variar desde 0,01 a 1 mmol de catión y con preferencia desde 0,1 a 0,5 mmoles de catión y se puede aplicar desde una vez a la semana hasta 1-10 veces por día. Un régimen preferido es el de tres veces por día, después de las comidas, o bien dos veces por día, por la noche y por la mañana.

El método de la invención consigue un resultado satisfactorio por aplicación simplemente del catión a los dientes, por ejemplo en forma de una solución acuosa simple. Sin embargo, se puede conseguir un grado mejorado de limpieza si el método de la invención se combina con uno o más de los métodos mecánicos normales existentes para la limpieza de dientes, por

ejemplo si se combina con el empleo de un cepillo de dientes, mondadientes, hila dental, sonda dental o un cepillo dental rotativo. Un auxiliar particularmente preferido para el método de la invención es el empleo de un cepillo de dientes.

5 El catión de utilidad en el método de la invención puede presentarse en forma de una composición, tal como una solución o suspensión acuosa simple, o en forma de una composición más sofisticada tal como un elixir dental, pasta de dientes, pasta de profilaxis, polvo dental, pastillas, goma  
10 de mascar o pulverización oral, o bien se puede incorporar en una bebida, sustancia nutricional o confitura. Igualmente, se puede incorporar en el suministro de agua pública.

Las composiciones descritas anteriormente son aquellas ya bien conocidas para los expertos en esta materia. Las  
15 mismas pueden incorporar cualquiera de los ingredientes normalmente usados en tales composiciones, con la adición del catión en forma de una sal. En el caso de un elixir dental o pulverización oral, el catión se puede incorporar en la concentración deseada por el usuario. En el caso de una pasta dental, pasta  
20 profiláctica, polvo dental, pastillas o goma de mascar, puede ser necesario, en función de la naturaleza de los ingredientes de la composición, aumentar la concentración del catión por encima del nivel de la concentración deseada por el usuario, por ejemplo en una cantidad de hasta cinco veces la concentración  
25 deseada, al objeto de permitir la disponibilidad incompleta del catión en su empleo como resultado de la unión específica del catión a uno o más de los ingredientes. En estas formulaciones, es preferible utilizar ingredientes que eviten la precipitación del catión en forma de una sal insoluble.

30 Un elixir dental típico tiene una base acuosa e in-

incorpora generalmente un espesante y un sazonante.

El gel tiene una base acuosa y generalmente incorpora un agente gelificante, un surfactante, un sazonante y un agente preservativo.

5                   La pasta de dientes tiene una base acuosa y generalmente contiene un abrasivo, un aglutinante, un espesante, un surfactante, un humectante, un agente sazonante y un agente edulcorante.

10                   En los ejemplos 6 a 9 se describen, a modo de ejemplo solamente, composiciones específicas.

15                   De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona la composición para utilizarse en el método de limpieza dental anteriormente descrito, cuya composición se encuentra en una forma de utilización no secuencial. Por las palabras "forma de utilización no secuencial" se quiere dar a entender, por ejemplo, que la composición se presenta como un solo envase proyectado para utilizarse como tal y que no ha de utilizarse inmediatamente antes o inmediatamente después de una segunda composición diferente de un modo secuencial. Por ejemplo, no es parte de un envase de dos componentes y tampoco es una composición simple proyectada para liberar por separado dos componentes de un modo secuencial. Por el contrario, la composición de la invención es, por ejemplo, una solución o suspensión acuosa simple, o una composición más sofisticada tal como un elixir dental, pasta dental, pasta profiláctica, polvo dental, pastillas, goma de mascar o pulverización oral que se presenta en un solo envase para utilizarse como tal. El envase puede llevar opcionalmente instrucciones relativas a la forma en la cual debe usarse la composición para la limpieza dental según el método de la invención y tales instruccio-

20

25

30

nes pueden indicar que la composición debe utilizarse de un modo no secuencial. Las instrucciones serán las adecuadas a la naturaleza de la composición. Así, por ejemplo, si la composición es una pasta de dientes, las instrucciones pueden indicar que el usuario debe utilizar la pasta como único agente para limpiar sus dientes.

La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Para llevar a cabo el experimento se ofrecen voluntarios 60 estudiantes de odontología, de una edad media de 19 años. Después de realizar una profilaxis completa, se ordena a todos los estudiantes que suspendan la higiene oral durante 3 días. Para provocar la formación de placas, los estudiantes se enjuagan con 10 ml de una solución acuosa al 15 % p/v de sucrosa durante 1 minuto cada segunda hora entre las 8 de la mañana y las 10 de la noche. Al término de este periodo, se estima la cantidad de placa que se había acumulado en los dientes mediante el empleo de un índice de placas, del siguiente modo:

- 0 - Ausencia de placas firmemente unidas
- 1 - Ausencia de placas visibles firmemente unidas, pero algunas placas recogidas con una sonda dental,
- 2 - Ligera cantidad de placas visibles firmemente unidas
- 3 - Gran cantidad de placas visibles firmemente unidas

Se eligen los 16 individuos que muestran los valores más elevados de índice de placas, para llevar a cabo un estudio adicional en un periodo de 4 días. Al comienzo de este periodo, los participantes fueron asignados con un índice de placas de 0. Durante el ensayo, no se permitió higiene oral alguna y, en adición a los enjuagados con sucrosa, se llevaron a cabo

dos enjuagados diarios, en un grupo de 8 individuos, con 10 ml de una solución acuosa de cloruro de lantano 20 mmolar, actuando las ocho personas restantes como controles. Al final del periodo de 4 días, se efectuaron las estimaciones de placas mediante una persona, promediándose estadísticamente los resultados. Todo el experimento fue realizado bajo condiciones duplicadas a ciegas.

El grupo de control tenía un índice de placas medio de 1, mientras que el grupo tratado tenía un índice de placas medio de 0. La cantidad de depósito muy pequeña que estaba presente en el grupo tratado estaba unida de un modo muy suelto a la superficie dental y pudo eliminarse por soplado con un chorro de aire.

En un experimento paralelo, personas que se enjuagaron con una solución 20 mmolar de fluoruro estannoso acuoso tenían un índice medio de placas de 0,3.

#### EJEMPLO 2

Un grupo de ensayo de 10 voluntarios había realizado una profilaxis completa para eliminar placas de sus dientes, de modo que el índice de placas medido de acuerdo con Löe, J. Periodontol., 1967, 38, 610-616, fuera de cero al comienzo del experimento. El grupo de personas fue proporcionado con cepillos dentales nuevos y se les ordenó que cepillaran sus dientes cada mañana y cada noche durante 30 segundos durante un periodo de 4 días, de acuerdo con la costumbre de cada individuo, con 10 ml de la solución de ensayo, para enjuagarse entonces los dientes con el resto de la solución de ensayo. Las soluciones de ensayo consistían en  $\text{ClNa}$  acuoso 20 mM,  $\text{LaCl}_3$  acuoso 20 mM y  $\text{YCl}_3$  acuoso 20 mM. Todo el experimento fue realizado bajo condiciones duplicadas a ciegas, usando cada per-

sona una de las soluciones de ensayo a su vez. Cada índice de placas de las personas fue estimado en cero antes de utilizar una nueva solución de ensayo. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

5	Voluntario No.	Indice de placas			
		20 mM NaCl	10 mM LaCl <sub>3</sub>	20 mM LaCl <sub>3</sub>	20 mM YCl <sub>3</sub>
	1	0,88	0,43	0,30	0,41
	2	1,12	0,63	0,44	0,54
	3	0,68	0,48	0,31	0,30
	4	1,09	0,63	0,45	0,59
10	5	1,02	0,83	0,52	0,50
	6	0,62	0,60	0,48	0,60
	7	0,88	0,62	0,32	0,48
	8	0,55	0,42	0,34	0,42
	9	0,90	0,66	0,46	0,60
15	10	0,84	0,88	0,62	0,60

EJEMPLO 3

En un experimento paralelo, se ensayaron soluciones de GdCl<sub>3</sub> acuoso y YbCl<sub>3</sub> acuoso 20 mM en grupos de cuatro personas de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 2. Los resultados obtenidos fueron comparables a los conseguidos con YCl<sub>3</sub> en el ejemplo 2.

Se obtuvo un resultado similar empleando La<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> 20 mM aunque a esta concentración no se consiguió una solución completa.

EJEMPLO 4

Un grupo de ensayo de 10 voluntarios, todos ellos

con superficies bucales intactas tanto en sus dientes superiores como inferiores, de primer molar a primer molar inclusive, fueron separados en dos grupos (A y B) de 5 personas cada uno.

5 En el día 0 la boca y dientes de cada persona fueron manchadas con un agente de descripción de placas, eritrosina, y a continuación cada persona se sometió a una profilaxis completa al objeto de reducir a cero el índice de placas de margen gingival medido de acuerdo con Harrap, J. Clin. Periodontol., 1974, 1, 166-174.

10 En los días 1 y 2 , se ordenó a cada persona que cepillara sus dientes en la forma acostumbrada con su propio cepillo y pasta dental. A continuación, fueron re-examinados para asegurar la presencia de una gíngiva saludable, y se redujo a cero de nuevo su índice de placa de margen gingival.

15 En el día 3, a las 7 de la mañana, cada grupo cepilló sus dientes con 20 ml de una solución acuosa de acetato de lantano mM o bien de agua, respectivamente, con un cepillo dental suave y nuevo sumergido en la respectiva solución de ensayo. Se realizó entonces el enjuagado durante 1 minuto con  
20 el resto de la solución de ensayo. No se permitieron post-enjuagados con agua.

En el día 4, a la una de la tarde, los dientes de cada persona fueron manchados con el citado agente y se evaluó el índice de placas de margen gingival, efectuándose a ciegas  
25 dicha evaluación.

Se repitieron los días 1 a 4 del periodo de ensayo, intercambiándose los grupos A y B las soluciones de ensayo.

30 Los resultados obtenidos fueron los siguientes, siendo las cifras de la segunda y tercera columna una suma del

porcentaje evaluado para cada uno de los 24 dientes.

Voluntario No.	Indice de placas de margen gingival		Diferencia	
	Acetato de lantano 20 mM	Agua		
	1	140	140	0
	2	390	470	- 80
5	3	110	770	- 660
	4	530	1610	-1080
	5	1930	2130	- 200
	6	1170	1760	- 590
	7	240	370	- 130
10	8	1300	1300	0
	9	520	490	+ 30
	10	750	280	+ 470

EJEMPLO 5

Una persona se enjuaga su boca y dientes con 10 ml de una solución acuosa de  $\text{LaCl}_3$  20 mM durante 1 minuto. La solución tiene un sabor salado pero no es desagradable, no teniendo ningún sabor metálico. Después del enjuagado el sujeto escupe trozos de residuos orgánicos. Su boca y dientes adquieren entonces una sensación de una mayor limpieza y en particular los dientes de dicha persona tenían un aspecto seco y limpio.

Por otra parte, el mismo sujeto se enjuago con 10 ml de fluoruro estannoso acuoso 20 mM. La solución tenía un sabor ácido y metálico. El efecto de limpieza experimentado con fluoruro estannoso no fue tan grande como el obtenido con cloruro de lantano. Otra persona distinta que se enjuagó con

solución acuosa de cloruro de lantano 20 mM redujo significativamente la cantidad de manchas dentales causados por el humo del tabaco.

Ejemplo 6

	<u>Elixir bucal</u>	% p/v, salvo cuando se indique lo contrario
5	LaCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O	0,74
	Solución de sorbitol	30,0
	Alcohol etílico 95% v/v	7,0 v/v
	Sazonante de menta	0,1
10	Ponceau 4R	0,001
	Agua purificada hasta	100

Ejemplo 7

	<u>Gel dental</u>	% p/v
	LaCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O	1,0
15	Hidroxietilmetilcelulosa	3,0
	Isopropanol	4,0
	Aceite de menta	0,05
	Polisorbato 80	0,5
	Agua purificada hasta	100

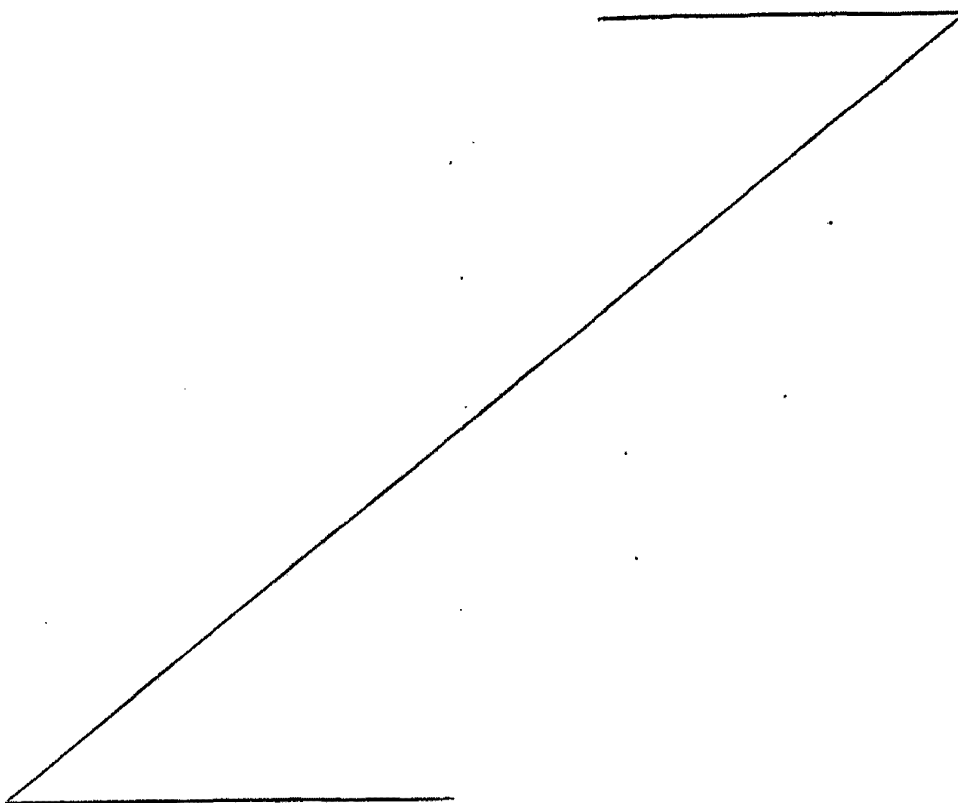
20 Ejemplo 8

	<u>Pasta de dientes</u>	% p/v
	LaCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O	1,5
	Alúmina	33,0
	Solución de sorbitol	30,0
25	Dióxido de silicio coloidal	1,5
	Hidroxietilcelulosa	0,5
	Isopropanol	4,0
	Estearato de polioxietilen 50	2,0
	Aceite de menta	0,1
30	Sacarina sódica	0,05
	Agua hasta	100

Ejemplo 9

	<u>Base de pastillas</u>	P/P
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0,1
	Gelatina	35,0
5	Glicerol	25,0
	Acido cítrico	2,0
	Benzoato sódico	0,2
	Aceite de limón	0,1
	Mentol	0,05
10	Agua hasta	100

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



REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento de obtención de una composición para la limpieza dental, en forma de una pasta de dientes o gel dental, por incorporación de un catión en forma de una sal soluble en agua de uno o más elementos elegidos entre itrio, escandio, lantano, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio, y lutecio, en una composición que se encuentra en una forma de utilización no secuencial; caracterizado porque comprende de las etapas de:

- 10 (a) disolver el catión, un surfactante y un agente preservante en una solución acuosa de un agente saborizante no cariogénico, a una temperatura de 20 a 90°C;
- 15 (b) dispersar un agente espesante en esta solución, a una temperatura de 20 a 90°C; y
- (c) dispersar un abrasivo en la solución espesada a temperatura ambiente.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catión es lantano.

3.- Procedimiento de obtención de una composición para la limpieza dental, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

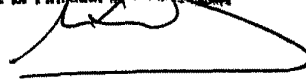
Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 20 ENE. 1980

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

~~J. M. GOMEZ ARCE Y PUNZO~~

~~A. n. Firmado: J. Suarez Diaz~~

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Suarez Diaz', written over the typed name and partially over the company name.