COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre PCT/CN2016/086994, presentada el 24 de junio de 2016, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Las composiciones para el cuidado bucal a base de arginina generalmente incluyen alguna combinación de polímeros, abrasivo/s; y en algunos casos, ingredientes activos adicionales. En los casos en que se incluye ingredientes activos adicionales y comprenden iones metálicos catiónicos, por ejemplo, zinc, mantener la estabilidad física de la composición es un desafío dada la interacción entre estos iones metálicos catiónicos y determinados componentes poliméricos y sistemas abrasivos.

El uso de determinados abrasivos o concentraciones específicas de polímeros particulares son dos maneras en que se ha abordado los problemas de estabilidad. Sin embargo, estos métodos se han enfocado generalmente de manera individual en el diseño (es decir, apariencia del cepillo) y apretabilidad desde el empaque (tubos de pasta dental). Como tal, sigue existiendo una necesidad de reconciliar estos problemas de estabilidad física y procesabilidad. Determinadas modalidades de la presente invención están diseñadas para abordar esta necesidad.

BREVE COMPENDIO

Algunas modalidades de la presente invención proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden un aminoácido básico en forma de sal o libre en donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, lisina y una combinación de estos; una combinación de fuentes de

iones de zinc; y un sistema espesante que comprende de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 2 % en peso de un éter de celulosa no iónico; y de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 1 % en peso de una goma de polisacárido. En algunas modalidades, el éter de celulosa no iónico es hidroxietilcelulosa y la goma de polisacárido es goma xantana.

Otras modalidades proporcionan composiciones que comprenden además un abrasivo de sílice que exhibe un pH aproximadamente neutro cuando se mide en un medio acuoso. Otras modalidades adicionales proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden un aminoácido básico en forma de sal o libre en donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, lisina y una combinación de estos; una combinación de fuentes de iones de zinc; un sistema espesante que comprende de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 2 % en peso de un éter de celulosa no iónico; y de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 1 % en peso de una goma de polisacárido; y un abrasivo de sílice que exhibe un pH aproximado neutro cuando se mide en un medio acuoso.

En algunas modalidades, las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención demuestran la capacidad de evitar la pérdida de viscosidad y mantener la tensión de fluencia estática por un período de tiempo extendido, por ejemplo, después de un año.

En un aspecto, la invención es una composición para el cuidado bucal (composición 1.0) que comprende:

a. Un aminoácido básico en forma libre o de sal, en donde el aminoácido se selecciona de arginina, lisina y combinaciones de estas (por ejemplo, arginina en forma libre);
b. óxido de zinc y citrato de zinc;
c. una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de sodio); y
d. un abrasivo de sílice que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa (por ejemplo, sílice profiláctica).

Por ejemplo, la invención contempla cualquiera de las siguientes composiciones (a menos que se indique de otro modo, los valores se proporcionan como porcentaje del peso total de la composición):

1.01 La composición 1.0, en donde el abrasivo de sílice que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa es sílice profiláctica.

1.02 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el abrasivo de sílice que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa es Sylodent 783.

1.03 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el abrasivo de sílice presenta un pH de 3.5-4.5 en una suspensión acuosa del abrasivo.

1.04 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el abrasivo de sílice que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa está presente en una cantidad de 2 a 35 por ciento en peso.

1.05 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el abrasivo de sílice que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa está presente en una cantidad de 3 a 15 por ciento en peso.

1.06 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el abrasivo de sílice que exhibe un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa está presente en una cantidad seleccionada de 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso, 20 % en peso.

1.07 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido básico tiene la configuración L (por ejemplo, L-arginina).

1.08 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido básico es arginina o lisina en forma libre.

1.09 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido básico se proporciona en forma de un dipéptido o tripéptido que comprende arginina o lisina, o sales de estas.

1.10 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido básico es arginina, y en donde la arginina se encuentra presente en una cantidad que corresponde a 1 % a 15 %, por ejemplo, 3 % en peso a 10 % en peso del peso total de la composición, por ejemplo, alrededor de 1.5 %, 4 %, 5 % o 8 %, en donde el peso del aminoácido básico se calcula como forma libre.

1.11 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina de 0.1 % en peso - 6.0 % en peso (por ejemplo, alrededor de 1.5 % en peso).

1.12 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina de alrededor de 1.5 % en peso.

1.13 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina de 4.5 % en peso - 8.5 % en peso (por ejemplo, 5.0 % en peso).

1.14 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina de alrededor de 5.0 % en peso.

1.15 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina de 3.5 % en peso - 9 % en peso.

1.16 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina de alrededor de 8.0 % en peso.

1.17 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es L-arginina.

1.18 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es una arginina en forma libre.

1.19 Cualquiera de las composiciones anteriores en donde el aminoácido básico es lisina (por ejemplo, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso), (por ejemplo, 4 % en peso).

1.20 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es lisina de 1.0 % en peso - 6.0 % en peso.

1.21 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es lisina de alrededor de 1.5 % en peso.

1.22 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es lisina de alrededor de 4.0 % en peso.

1.23 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es L-lisina.

1.24 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es lisina en forma libre.

1.25 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina o lisina parcial o completamente en forma de sal.

1.26 La composición 1.25, en donde el aminoácido es fosfato de arginina.

1.27 La composición 1.25, en donde el aminoácido es clorhidrato de arginina.

1.28 La composición 1.25, en donde el aminoácido es bicarbonato de arginina.

1.29 La composición 1.25, en donde el aminoácido es fosfato de lisina.

1.30 La composición 1.25, en donde el aminoácido es clorhidrato de lisina.

1.31 La composición 1.25, en donde el aminoácido es bicarbonato de lisina.

1.32 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el aminoácido es arginina o lisina ionizada mediante neutralización con un ácido o una sal de un ácido.

1.33 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la composición no contiene etanol.

1.34 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden además una fuente de fluoruro que se selecciona de: fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio,

monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato y combinaciones de estos.

1.35 La composición de 1.34, en donde la fuente de fluoruro es fluoruro estañoso.

1.36 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro es un fluorofosfato.

1.37 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro es monofluorofosfato de sodio.

1.38 La composición de 1.34, en donde la fuente de fluoruro es fluoruro de sodio.

1.39 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro es una sal de fluoruro presente en una cantidad de 0.1 % en peso a 2 % en peso (0.1 % en peso - 0.6 % en peso) del peso total de la composición (por ejemplo, fluoruro de sodio (por ejemplo alrededor de 0.32 % en peso) o monofluorofosfato de sodio).

1.40 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro es fluoruro de sodio en una cantidad de alrededor de 0.32 % en peso en función del peso de la composición.

1.41 Cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la fuente de fluoruro es una sal de fluoruro soluble que proporciona iones de fluoruro en una cantidad de 50 a 25,000 ppm (por ejemplo, 750-2000 ppm, por ejemplo, 1000-1500 ppm, por ejemplo, alrededor de 1000 ppm, por ejemplo, alrededor de 1450 ppm)

1.42 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro es fluoruro de sodio que proporciona fluoruro en una cantidad de 750 - 2000 ppm (por ejemplo, alrededor de 1450 ppm).

1.43 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro se selecciona de fluoruro de sodio y monofluorofosfato de sodio y esta proporciona fluoruro en una cantidad de 1000 ppm - 1500 ppm.

1.44 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la fuente de fluoruro es fluoruro de sodio o monofluorofosfato de sodio y esta proporciona fluoruro en una cantidad de alrededor de 1450 ppm.

1.45 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el pH se encuentra entre 6.0 y 10.5, por ejemplo, de 7.0 a 9.0, por ejemplo, alrededor de 8.0.

1.46 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además carbonato de calcio.

1.47 La composición de 1.46, en donde el carbonato de calcio es una absorción alta de carbonato de calcio precipitado (por ejemplo, de 20 % a 30 % en peso de la composición) (por ejemplo, absorción alta de carbonato de calcio precipitado al 25 %).

1.48 La composición de 1.47, que comprende además un carbonato de calcio precipitado - liviano (por ejemplo, alrededor de 10 % de carbonato de calcio precipitado - liviano) (por ejemplo, alrededor de 10 de carbonato de calcio natural).

1.49 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además una cantidad efectiva de una o más sales de fosfato alcalino, por ejemplo, sales de sodio, potasio o calcio, por ejemplo, seleccionada de sales de fosfato dibásico alcalino y de pirofosfato alcalino, por ejemplo, sales de fosfato alcalino seleccionadas de dibásica de fosfato de sodio, dibásica de fosfato de potasio, fosfato dicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, tripolifosfato de sodio, hidrogenoortofosfato disódico, fosfato monosódico, trifosfato de pentapotasio y mezclas de cualesquiera de dos o más de estos, en una cantidad de 0.1-20 %, por ejemplo, 0.1-8 %, por ejemplo, 0.2 a 5 %, por ejemplo, 0.3 a 2 %, por ejemplo, 0.3 a 1 %, por ejemplo,

alrededor de 0.5 %, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 % en peso de la composición.

1.50 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende pirofosfato de tetrapotasio, hidrogenoortofosfato disódico, fosfato monosódico y trifosfato de pentapotasio.

1.51 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la composición comprende además pirofosfato estañoso, en donde el pirofosfato estañoso se encuentra de 0.1 % - 3 % en peso de la composición. (por ejemplo, alrededor de 1 % en peso de la composición).

1.52 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende un polifosfato.

1.53 La composición de 1.49, en donde el polifosfato es pirofosfato de tetrasodio.

1.54 La composición de 1.53, en donde el pirofosfato de tetrasodio es de 0.1 % - 1.0 % en peso (por ejemplo, alrededor de 0.5 % en peso).

1.55 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un segundo abrasivo o particulado (por ejemplo, sílice).

1.56 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el segundo abrasivo de sílice es sílice amorfa sintética. (por ejemplo, 1 % - 28 % en peso) (por ejemplo, 8 % - 25 % en peso).

1.57 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde los abrasivos de sílice son geles de sílice o sílices amorfas precipitadas, por ejemplo, sílices con un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 2.5 micrómetros a 12 micrómetros.

1.58 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende además una sílice de partícula pequeña con un tamaño de partícula medio (d50) de 1-5 micrómetros (por ejemplo, 3 - 4 micrómetros) (por ejemplo, alrededor de 5 % en peso de Sorbosil AC43 de PQ Chemicals Warrington, Reino Unido).

1.59 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde 20-30 % en peso del total de sílice en la composición es sílice de partícula pequeña (por ejemplo, con un tamaño de partícula

medio (d50) de 3 - 4 micrómetros) y en donde la sílice de partícula pequeña es alrededor de 5 % en peso de la composición para el cuidado bucal.

1.60 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende sílice, en donde la sílice se usa como agente espesante, por ejemplo, sílice de partícula.

1.61 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende además un tensioactivo no iónico, en donde el tensioactivo no iónico se encuentra en una cantidad de 0.5 -5 %, por ejemplo, 1-2 %, que se selecciona de poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 407), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20), aceite de ricino hidrogenado con polioxilo (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40), y mezclas de estos.

1.62 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el tensioactivo no iónico poloxámero tiene una masa molecular (Pm) promedio de polioxipropileno de 3000 a 5000 g/mol y un contenido de polioxietileno de 60 a 80 mol%, por ejemplo, el tensioactivo no iónico poloxámero comprende el poloxámero 407.

1.63 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además glicerina, en donde la glicerina se encuentra en una cantidad total de 25 - 40 % (por ejemplo, alrededor de 35 %).

1.64 La composición de 1.63, en donde la glicerina se encuentra en una cantidad de alrededor de 35 % en peso de la composición.

1.65 La composición de 1.63, en donde la glicerina se encuentra en una cantidad de alrededor de 26 % en peso de la composición.

1.66 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además sorbitol, en donde el sorbitol se encuentra en una cantidad total de 10 - 40 % (por ejemplo, alrededor de 23 %).

1.67 La composición de 1.66, en donde el sorbitol se encuentra en una cantidad de alrededor de 13 % en peso de la composición.

1.68 La composición de cualquiera de 1.63 - 1.67, en donde la glicerina se encuentra en una cantidad de alrededor de 26 % en peso y el sorbitol se encuentra en una cantidad de alrededor de 13 % en peso.

1.69 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la relación de la cantidad de óxido de zinc (por ejemplo, % en peso) con respecto al citrato de zinc (por ejemplo, % en peso) es de 1.5:1 a 4.5:1 (por ejemplo, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1 o 4:1).

1.70 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el citrato de zinc se encuentra en una cantidad de 0.25 a 1.0 % en peso (por ejemplo, 0.5 % en peso) y el óxido de zinc puede estar presente en una cantidad de 0.75 a 1.25 % en peso (por ejemplo, 1.0 % en peso) en función del peso de la composición para el cuidado bucal.

1.71 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el citrato de zinc se encuentra en alrededor de 0.5 % en peso.

1.72 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el óxido de zinc se encuentra en alrededor de 1.0 % en peso.

1.73 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el citrato de zinc se encuentra en alrededor de 0.5 % en peso y el óxido de zinc se encuentra en alrededor de 1.0 %en peso.

1.74 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un ingrediente adicional seleccionado de: alcohol bencílico, Metilisotiazolinona (“MIT”), bicarbonato de sodio, metil cocoíl taurato de sodio (tauranol), lauril alcohol y polifosfato.

1.75 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el alcohol bencílico se encuentra presente de 0.1 - 0.6 % en peso (por ejemplo, 0.1 - 0.4 % en peso), por ejemplo, alrededor de 0.1 % en peso, alrededor de 0.2 % en peso o de alrededor de 0.3 % en peso.

1.76 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el alcohol bencílico se encuentra en alrededor de 0.1 % en peso.

1.77 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde el alcohol bencílico que se considera un conservante.

1.78 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende películas poliméricas.

1.79 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende saborizante, fragancia y/o colorante.

1.80 La composición de 1.65, en donde el agente saborizante es sacarina de sodio, sucralosa, o una mezcla de estas.

1.81 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la composición comprende agentes espesantes seleccionados del grupo que consiste en polímeros de carboxivinilo, goma xantana, carragenano, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetil hidroxietilcelulosa de sodio).

1.82 Cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la composición comprende carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, de 0.5 % en peso - 1.5 % en peso).

1.83 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende de 5 % – 40 %, por ejemplo, 10 % – 35 %, por ejemplo, alrededor de 15 %, 25 %, 30 % y 35 % de agua.

1.84 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende un agente antibacteriano adicional que se selecciona de éter de difenilo halogenado (por ejemplo, triclosán), extractos de hierbas y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, honokiol, catecol, salicilato de metilo, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto de espino amarillo), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina u octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yodo povidona, delmopinol, salifluor, iones metálicos (por

ejemplo, sales de zinc y compuestos de zinc, por ejemplo, cloruro de zinc, lactato de zinc, sulfato de zinc, óxido de zinc, sales estañosas, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propóleos y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, estearato de ascorbilo, oleoil sarcosina, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualquiera de los anteriores.

1.85 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende un antioxidante, por ejemplo, que se selecciona del grupo que consiste en coenzima Q10, PQQ, vitamina C, vitamina E, vitamina A, BHT, anetol-ditiotiona, y mezclas de estos.

1.86 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende un agente blanqueador.

1.87 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende un agente blanqueador que se selecciona de un activo blanqueador que se selecciona del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de estos.

1.88 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de urea o una sal o complejo de peróxido (por ejemplo, tal como peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o sales de persulfato, por ejemplo, peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio y persulfato de potasio), o complejos poliméricos de peróxido de hidrógeno tales como complejos poliéricos de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona.

1.89 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un agente que interfiere o impide la adhesión bacteriana, por ejemplo, etil lauril arginato (ELA) o quitosano.

1.90 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende:

a. óxido de zinc a alrededor de 1.0 %

b. citrato de zinc a alrededor de 0.5 %

c. L-arginina a alrededor de 1.5 %

d. fluoruro de sodio a alrededor de 0.32 %;

e. abrasivo de sílice de alrededor de 3 % en peso a 15 % en peso, que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa (por ejemplo, sílice profiláctica) (por ejemplo, Sylodent 783).

1.91 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende:

a. óxido de zinc a alrededor de 1.0 %

b. citrato de zinc a alrededor de 0.5 %

c. L-arginina a alrededor de 5 %

d. fluoruro de sodio a alrededor de 0.32 %

e. abrasivo de sílice de alrededor de 10 % en peso a 15 % en peso, que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa (por ejemplo, sílice profiláctica) (por ejemplo, Sylodent 783), y

1.92 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende:

a. óxido de zinc a alrededor de 1.0 %

b. citrato de zinc a alrededor de 0.5 %

c. L-arginina a alrededor de 5 %

d. fluoruro de sodio a alrededor de 0.32 %;

e. abrasivo de sílice de alrededor de 3 % en peso a 15 % en peso, que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa (por ejemplo, sílice profiláctica) (por ejemplo, Sylodent 783).

1.93 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende una sílice, en donde la sílice es Zeodent 114.

1.94 Cualquiera de las composiciones anteriores, eficaz tras su aplicación a la cavidad bucal, por ejemplo, mediante enjuague, opcionalmente junto con el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir las lesiones del esmalte dental previas a las caries, por ejemplo, tal como se detectan mediante fluorescencia cuantitativa inducida con luz (QLF) o medición de caries eléctrica (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias que producen ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 luego de la estimulación con azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) tratar, aliviar o reducir la sequedad de la boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad bucal (xiv) reducir la erosión, (xv) prevenir las manchas y/o blanquear los dientes, (xvi) inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas; y/o (xvii) promover la salud sistémica, que incluye la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción potencial de infección sistémica por medio de los tejidos bucales.

1.95 Cualquiera de las composiciones orales anteriores, en donde la composición oral puede ser cualquiera de las siguientes composiciones orales que se seleccionan del grupo que consiste en: una pasta de dientes o un dentífrico, un lavado bucal o un enjuague bucal, un gel oral tópico y un limpiador de dentadura.

1.96 Una composición obtenida o que puede obtenerse mediante la combinación de los ingredientes tal como se establece en cualquiera de las composiciones anteriores.

1.97 Una composición obtenida o que puede obtenerse mediante la combinación de los ingredientes tal como se establece en cualquiera de las composiciones anteriores.

1.98 Una composición para su uso tal como se establece en cualquiera de las composiciones anteriores.

En otra modalidad, la invención comprende un método para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad eficaz de la composición oral de cualquiera de las modalidades establecidas anteriormente (por ejemplo, cualquier composición 1.0 *et seq*) a la cavidad bucal de un sujeto que lo necesita, por ejemplo,

i. un método para reducir o inhibir la formación de caries dentales, reducir, reparar o inhibir las lesiones tempranas del esmalte dental, por ejemplo, tal como se detecta mediante fluorescencia inducida con luz cuantitativa (QLF) o medición de caries eléctrica (ECM),

ii. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,

iii. reducir la hipersensibilidad de los dientes,

iv. reducir o inhibir la gingivitis,

v. promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca,

vi. reducir los niveles de bacterias que producen ácido,

vii. aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,

viii. inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal,

ix. aumentar y/o mantener el pH de la placa en niveles de al menos pH 5.5 después de la estimulación con azúcar,

x. reducir la acumulación de placa,

xi. tratar la sequedad de la boca,

xii. mejorar la salud sistémica, que incluye la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción de la posibilidad de infección sistémica en los tejidos bucales,

xiii. blanquear los dientes,

xiv. reducir la erosión de los dientes,

xv. inmunizar (o proteger) los dientes contra las bacterias cariogénicas y sus efectos, y/o

xvi. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

En algunas modalidades, la presente invención comprende además el uso de bicarbonato de sodio, taurato sódico de metil cocoil (tauranol), metilisotiazolinona, y alcohol bencílico y combinaciones de estos en la elaboración de una Composición de la Invención, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones establecidas en el método anterior de la Composición 1.0, y posteriores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal como se usa en la presente, los términos “composición oral” y “composición para el cuidado bucal” se refieren a la composición total que se administra a las superficies bucales. La composición se define además como un producto que, durante el transcurso normal de uso, no se traga de manera intencional ni es su fin la administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que se retiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para que entre en contacto sustancialmente con todas las superficies dentales y/o los tejidos bucales a los efectos de la actividad bucal. Los ejemplos de dichas composiciones incluyen, de modo no taxativo, pasta de dientes o dentífrico, un lavado bucal o enjuague bucal, un gel oral tópico, un limpiador de dentadura, y similares.

Tal como se usa en la presente, el término “dentífrico” significa formulaciones en pasta, gel o líquidas a menos que se especifique de otro modo. La composición dentífrica puede tener

cualquier forma deseada tal como con franjas profundas, franjas superficiales, múltiples capas, con el gel alrededor de la pasta o en cualquier combinación de estas. De manera alternativa, la composición oral se proporciona como una composición de fase doble, en donde las composiciones individuales se combinan cuando se dispensan a partir de un compartimiento dispensador separado.

Aminoácidos básicos

Los aminoácidos básicos que pueden utilizarse en las composiciones y métodos de la invención incluyen no solo aminoácidos básicos de origen natural, tales como arginina, lisina e histidina, sino también cualquier aminoácido básico que tenga un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, que sea soluble en agua y proporcione una solución acuosa con un pH de 7 o mayor. Por consiguiente, los aminoácidos básicos incluyen, de modo no taxativo, arginina, lisina, serina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de estos o combinaciones de estos. En una modalidad particular, los aminoácidos básicos se seleccionan de arginina, citrulina y ornitina.

En determinadas modalidades, el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, L-arginina o una sal de esta.

Las composiciones de la invención están diseñadas para su uso tópico en la boca, y de igual manera, las sales para su uso en la presente invención deben ser seguras para dicho uso, en las cantidades y concentraciones proporcionadas. Las sales adecuadas incluyen sales conocidas en la técnica por ser sales farmacéuticamente aceptables que generalmente se consideran como fisiológicamente aceptables en las cantidades y concentraciones provistas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen las que se obtienen a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas por ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, sal de clorhidrato o bromuro, y sales de adición de base formadas por bases que forman un catión fisiológicamente aceptable,

por ejemplo, las que se obtienen a partir de metales alcalinos tales como potasio y sodio o metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables pueden obtenerse mediante el uso de procedimientos estándares conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporcione un anión fisiológicamente aceptable.

Fuente de iones de fluoruro

Las composiciones para el cuidado bucal pueden incluir además una o más fuentes de iones de fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. Puede utilizarse una amplia variedad de materiales que producen iones de flúor como fuentes de flúor solubles en las composiciones de la presente. Los ejemplos de materiales que proporcionan iones de flúor adecuados se encuentran en la patente estadounidense n.° 3,535,421, a Briner et ál.; la patente estadounidense n.° 4,885,155, a Parran, Jr. et ál. y la patente estadounidense n.° 3,678,154, de Widder et ál., que se incorporan en la presente mediante referencia. Las fuentes de iones de fluoruro representativas que se usan con la presente invención (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*.) incluyen, de modo no taxativo, fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y combinaciones de estos. En determinadas modalidades, la fuente de iones de fluoruro incluye fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como mezclas de estos. Cuando la formulación comprende sales de calcio, las sales de fluoruro, preferentemente, son sales en las que el fluoruro se une covalentemente a otro átomo, por ejemplo, como en el monofluorofosfato de sodio, en vez de unirse meramente de forma iónica, por ejemplo, como en el fluoruro de sodio.

Tensioactivos

En algunas modalidades, la invención puede contener tensioactivos aniónicos, por ejemplo, las composiciones de la composición 1.0, *et seq*., por ejemplo, sales solubles en agua de

monosulfatos de monoglicérido y ácidos grasos superiores, tales como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de los ácidos grasos del aceite de coco hidrogenado tal como el N-metil N-cocoíl taurato de sodio, sulfato de coco-glicérido de sodio; sulfatos de alquilo superior, tales como lauril sulfato de sodio; sulfatos de alquil-éter superior, por ejemplo, de la fórmula $CH_3(CH_2)_mCH_2(OCH_2CH_2)_nOS0_3X$, en donde m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 o 4, y X es Na o, por ejemplo, lauret-2 sulfato de sodio ($CH_3(CH2)_{10}CH_2(OCH_2CH_2)_2OS0_3Na$); sulfonatos de alquilarilo superior tales como dodecil benceno sulfonato de sodio (lauril benceno sulfonato de sodio); sulfoacetatos de alquilo superior, tales como lauril sulfoacetato de sodio (dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano sulfonato, sulfocolaurato (N-2- etil laurato potasio sulfoacetamida) y lauril sarcosinato de sodio. Por “alquilo superior” se entiende, por ejemplo, alquilo C_{6-30}. En modalidades particulares, el tensioactivo aniónico (cuando se encuentra presente) se selecciona de lauril sulfato de sodio y lauril éter sulfato de sodio. Cuando se encuentra presente, el tensioactivo aniónico se encuentra presente en una cantidad que resulte eficaz, por ejemplo, > 0.001 % en peso de la formulación, pero no a una concentración que sea irritante para el tejido bucal, por ejemplo, 1 %, y las concentraciones óptimas dependen de la formulación particular y el tensioactivo particular. En una modalidad, el tensioactivo aniónico se encuentra presente de alrededor de 0.03 % a 5 % en peso, por ejemplo, 1.5 %.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención pueden definirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifático que tienen una cadena de alquilo larga que contiene de 8 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-isobutilfenoxietildimetibencilamonio, nitrato de coco alquiltrimetilamonio, fluoruro de cetil piridinio y mezclas de estos. Los tensioactivos catiónicos ilustrativos son los fluoruros de amonio cuaternario que se describen en la patente estadounidense n.º 3,535,421 a Briner et ál., que se incorpora en la presente mediante referencia.

Determinados tensioactivos catiónicos también pueden actuar como germicidas en las composiciones.

Los tensoactivos ilustrativos no iónicos de la composición 1.0, *et seq*., que pueden utilizarse en las composiciones de la invención, pueden definirse ampliamente como compuestos que se producen mediante la condensación de grupos de óxidos alquilenos (con naturaleza hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede tener naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, los plurónicos, condensados de óxidos de polietileno de fenoles de alquilo, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción del óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y mezclas de dichos materiales. En una modalidad particular, la composición de la invención comprende un tensioactivo no iónico que se selecciona de polaxámeros (por ejemplo, polaxámero 407), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20), aceites de ricino hidrogenados con polioxilo (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40), y mezclas de estos.

Los tensioactivos anfóteros ilustrativos de la composición 1.0, *et seq*., que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen betaínas (como cocamidopropilbetaína), derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas, en las que los radicales alifáticos pueden ser de cadena recta o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene alrededor de 8-18 átomos de carbono y uno contiene un grupo solubilizable en agua aniónico (como carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato), y mezclas de dichos materiales.

Los tensioactivos switteriónicos ilustrativos de la composición 1.0, *et seq*., que pueden utilizarse en las composiciones de la invención incluyen derivados de compuestos de sulfonio, fosfonio y amonio cuaternarios alifáticos en donde el radical alifático puede tener cadena lineal o ramificada, y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene alrededor de 8-18 átomos de carbono y

uno contiene un grupo aniónico soluble en agua (tal como carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato). El tensioactivo o las mezclas de tensioactivos compatibles pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención en 0.1 % a 5 %, en otra modalidad, 0.3 % a 3%, y en otra modalidad, 0.5 % a 2 % en peso de la composición total.

Agentes saborizantes

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceites esenciales y varios aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes y materiales similares, así como endulzantes como sacarina de sodio. Ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, toronja y naranja. También son útiles los productos químicos como el mentol, carvona y anetol. Determinadas modalidades emplean los aceites de menta y menta verde.

El agente saborizante se incorpora a la composición oral en una concentración de 0.01 a 1 % en peso.

Agentes quelantes y antisarro

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*) también pueden incluir uno o más agentes quelantes capaces de formar complejos con el calcio que se encuentra en las paredes celulares de las bacterias. La unión de este calcio debilita la pared celular de las bacterias y aumenta la lisis bacteriana.

Otro grupo de agentes adecuados para su uso como agentes quelantes o antisarro en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfato utilizadas en las composiciones de la presente pueden ser cualquiera de las sales de pirofosfato de metales alcalinos. En determinadas modalidades, las sales incluyen pirofosfato de metales tetraalcalinos, pirofosfato diácido de metales dialcalinos, pirofosfato monoácido de metales trialcalinos, y mezclas de estos,

en donde los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son útiles en ambas de sus formas hidratadas o no hidratadas. Una cantidad eficaz de sal de pirofosfato útil en la presente composición es generalmente suficiente para proporcionar al menos 0.1 % en peso de iones de pirofosfato, por ejemplo, 0.1 a 3 % en peso, por ejemplo, 0.1 a 2 % en peso, por ejemplo, 0.1 a 1 % en peso, por ejemplo, 0.2 a 0.5 % en peso. Los pirofosfatos también contribuyen a la conservación de las composiciones mediante la disminución de los efectos de la actividad del agua.

Polímeros

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*) también incluyen opcionalmente uno o más polímeros, tales como polietilenglicoles, copolímeros de ácido maleico y éter de polivinilmetilo, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas de polisacárido, por ejemplo, goma xantana o goma carragenano). Los polímeros ácidos, por ejemplo, geles de poliacrilato, pueden proporcionarse en la forma de sus ácidos libres o metales alcalinos parcialmente o completamente neutralizados y solubles en agua (por ejemplo, potasio y sodio) o sales de amonio. Determinadas modalidades incluyen de 1:4 a 4: 1 de copolímeros de anhídrido o ácido maleico con otro monómero no saturado polimerizable con etileno, por ejemplo, éter de metil vinilo (metoxietileno) el cual tiene un peso molecular (P.M.) de alrededor de 30 000 a alrededor de 1 000 000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (P.M. 500 000), AN 1 19 (P.M. 250 000) y S-97 de grado farmacéutico (P.M. 70 000), de GAF Chemical Corporation.

Otros polímeros operativos incluyen aquellos tales como los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, el último está disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA n.° 1 103, P.M. 10 000 y EMA grado 61 y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de metilo o hidroxietilo, acrilato de metilo o etilo, éter vinílico de isobutilo o N-vinil-2-pirrolidona.

Son generalmente adecuados los ácidos carboxílicos olefínicamente o etilénicamente insaturados polimerizados que contienen un enlace doble olefínico carbono a carbono activado y al menos un grupo carboxilo, esto es, un ácido que contiene un enlace doble olefínico que funciona fácilmente en la polimerización debido a su presencia en la molécula de monómero en la posición ya sea alfa-beta con respecto al grupo carboxilo, o como parte de una agrupación metileno terminal. Son ilustrativos de tales ácidos los ácidos y anhídridos acrílicos, metacrílicos, etacrílicos, alfa-cloroacrílicos, crotónicos, beta-acriloxi propiónicos, sórbicos, alfa-clorosórbicos, cinámicos, beta-estirilacrílicos, mucónicos, itacónicos, citracónicos, mesacónicos, glutacónicos, aconíticos, alfa-fenilacrílicos, 2-bencil acrílicos, 2-ciclohexilacrílicos, angélicos, umbélicos, fumáricos, maleicos. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con tales monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, dimetil maleato y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para la solubilidad en agua.

Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/u homopolímeros de ácidos sulfónicos insaturados y sales de estos, en particular, donde los polímeros son a base de ácidos sulfónicos insaturados seleccionados de ácidos acrilamidoalicano sulfónicos tales como ácido 2-acrilamida 2 metilpropan sulfónico que tiene un peso molecular de alrededor de 1000 a alrededor de 2 000 000, descrito en la patente estadounidense n.° 4,842,847, 27 de junio de 1989 a Zahid, incorporada en la presente mediante referencia.

Otra clase útil de agentes poliméricos incluye ácidos de poliamino, particularmente aquellos que contienen proporciones de aminoácidos aniónicos tensioactivos tales como ácido aspártico, ácido glutámico, y fosfoserina, tal como se describe en la patente estadounidense 4,866,161 a Sikes et ál, que se incorpora en la presente mediante referencia.

Al preparar composiciones para el cuidado bucal, algunas veces es necesario añadir un material espesante para proporcionar una consistencia deseable o para estabilizar o mejorar el

rendimiento de la formulación. En determinadas modalidades, los agentes espesantes son polímeros de carboxivinilo, carragenano, goma xantana, hidroxietil celulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa como carboximetilcelulosa sódica y carboximetil hidroxietil celulosa de sodio. También pueden incorporarse las gomas naturales como karaya, goma arábica y goma tragacanto. Silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida puede utilizarse como componente de la composición espesante para mejorar aún más la textura de la composición. En determinadas modalidades, los agentes espesantes se usan en una cantidad de alrededor de 0.5 % a alrededor de 5.0 % en peso de la composición total.

Abrasivos

Generalmente, la inclusión de abrasivos en las formulaciones de dentífricos es necesaria para la limpieza eficaz de los dientes mediante el cepillado. Se ha determinado que al incluir una sílise abrasiva con un pH ácido ácido en la composición, se obtienen composiciones con una estabilidad de la viscosidad mejorada. La sílice profiláctica comercializada por Grace, ofrecida como Sylodent™ , puede utilizarse en diversas modalidades de la presente invención (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*).

El abrasivo de sílice ácido se incluye en los componentes del dentífrico en una concentración de alrededor de 2 a alrededor de 35 % en peso; alrededor de 3 a alrededor de 20 % en peso, alrededor de 3 a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 10 a alrededor de 15 % en peso. Por ejemplo, el abrasivo de sílice ácido puede estar presente en una cantidad que se selecciona de entre 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso, 20 % en peso.

Un abrasivo de sílice ácido comercialmente disponible es Sylodent 783 comercializado por W. R. Grace & Company, Baltimore, Md. Sylodent 783 tiene un pH de 3.4-4.2 cuando se mide como suspensión al 5 % en peso en agua. Para su uso en la presente invención, el material de sílice

tiene un tamaño de partícula promedio menor que 10 micrómetros, por ejemplo, 3-7 micrómetros, por ejemplo, alrededor de 5.5 micrómetros. Por ejemplo, una sílice de partícula pequeña puede tener un tamaño de partícula promedio (D50) de 2.5 - 4.5 micrómetros.

La composición también puede incluir cualquier sílice adecuada para composiciones para el cuidado bucal, tales como sílices precipitadas o geles de sílice. Por ejemplo, sílice amorfa sintética. La sílice también puede estar disponible como agente espesante, por ejemplo, sílice de partículas. Por ejemplo, la sílice también puede ser sílice de partícula pequeña (por ejemplo, Sorbosil AC43 de PQ Corporation, Warrington, Reino Unido). Sin embargo, los abrasivos adicionales, preferentemente, no se encuentran presentes en un tipo o cantidad que aumente la RDA del dentífrico a niveles que puedan dañar los dientes sensibles, por ejemplo, mayor que 130. La invención también puede comprender una sílice de limpieza comercialmente disponible en determinadas modalidades de la invención (por ejemplo, cualquiera de la composición 1.0, *et seq*). Zeodent 114 ofrecida por J.M. Huber Finland Oy Telakkatie 5 FIN-49460 Hamina, es una de dichas sílices comercialmente disponibles.

Agua

El agua se encuentra presente en las composiciones orales de la invención. El agua empleada en la preparación de composiciones bucales comerciales debe estar desionizada y libre de impurezas orgánicas. Comúnmente, el agua realiza el equilibrio de las composiciones e incluye de 5 % a 45 %, por ejemplo, de 10 % a 20 %, por ejemplo, 25 - 35 %, en peso de las composiciones orales. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega más la cantidad que se introduce con otros materiales tales como el sorbitol o sílice o cualquier componente de la invención. El método de Karl Fischer es una medida para calcular el agua libre.

Humectantes

Dentro de determinadas modalidades de las composiciones orales (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*), también es conveniente incorporar un humectante para reducir la evaporación y

también contribuir con la conservación mediante la disminución de la actividad del agua. Determinados humectantes también pueden proporcionar un dulzor o sabor conveniente a las composiciones. Generalmente, el humectante, en una base de humectante puro, incluye de 15% a 70% en una modalidad, o de 30% a 65% en otra modalidad en peso de la composición.

Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol, así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. En determinadas modalidades, pueden utilizarse mezclas de glicerina y sorbitol como el componente humectante de las composiciones de la presente.

La presente invención en su aspecto de método implica aplicar en la cavidad bucal una cantidad eficaz y segura de las composiciones descritas en la presente.

Las composiciones y los métodos de acuerdo con la invención (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*) pueden incorporarse a las composiciones orales para el cuidado de la boca y los dientes tales como pastas de dientes, pastas transparentes, geles, enjuagues bucales, aerosoles y gomas de mascar.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende: un aminoácido básico en forma de sal o libre en donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, lisina y una combinación de estos; una combinación de fuentes de iones de zinc; y un sistema espesante que comprende: de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 2 % en peso de un éter de celulosa no iónico; y de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 1 % en peso de una goma de polisacárido. En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende: un aminoácido básico en forma de sal o libre en donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, lisina y una combinación de estos; una combinación de fuentes de iones de zinc; y un sistema espesante que comprende: de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 1 % en peso de un éter de celulosa

no iónico; y de alrededor de 0.25 % en peso a alrededor de 0.75 % en peso de una goma de polisacárido.

Algunas modalidades proporcionan composiciones que comprenden un éter de celulosa no iónico que tiene un peso molecular de alrededor de 300,000 a alrededor de 350,000. Otras modalidades proporcionan composiciones que comprenden un éter de celulosa no iónico que tiene un peso molecular de alrededor de 300,000. Mientras otras modalidades proporcionan composiciones que comprenden un éter de celulosa no iónico que tiene un peso molecular de alrededor de 350,000 (por ejemplo, tal como variantes de Tylose disponibles SE Tylose GmbH & Co. KG).

En algunas modalidades, el éter de celulosa no iónico comprende hidroxietilcelulosa. En modalidades adicionales, la composición para el cuidado bucal comprende de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 1 % en peso de hidroxietilcelulosa. Otras modalidades adicionales proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden de alrededor de 0.6 % en peso a alrededor de 0.8 % en peso de hidroxietilcelulosa. Aún otras modalidades proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden alrededor de 0.5 % en peso, alrededor de 0.6 % en peso, alrededor de 0.7 % en peso, alrededor de 0.8 % en peso, alrededor de 0.9 % en peso, o alrededor de 1 % en peso de hidroxietilcelulosa. Algunas modalidades proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden 0.5 % en peso, 0.6 % en peso, 0.7 % en peso, 0.8 % en peso, 0.9 % en peso, o 1 % en peso de hidroxietilcelulosa.

En algunas modalidades, la hidroxietilcelulosa tiene una viscosidad, que se mide al 2 % en agua a 25 °C, de alrededor de 150 a alrededor de 400 cps. En algunas modalidades, la hidroxietilcelulosa que tiene una viscosidad, que se mide al 2 % en agua a 25 °C, de alrededor de 150 a 400 cps a 25 °C se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 1 % en peso. Algunas modalidades proporcionan composiciones de cuidado oral que comprenden 0.5 % en peso, 0.6 % en peso, 0.7 % en peso, 0.8 % en peso, 0.9 % en peso o

1 % en peso de una hidroxietilcelulosa que tiene una viscosidad que se mide en 2 % en agua a 25 °C, de alrededor de 150 a alrededor de 400 cps.

Algunas modalidades proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden hidroxietilcelulosa que tiene un peso molecular de alrededor de 300,000, o alrededor de 350,000, en la cantidad de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 1 % en peso. Otras modalidades proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden 0.5 % en peso, 0.6 % en peso, 0.7 % en peso, 0.8 % en peso, 0.9 % en peso o 1 % en peso de una hidroxietilcelulosa que tiene un peso molecular de alrededor de 300,000. Ciertas modalidades proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden 0.5 % en peso, 0.6 % en peso, 0.7 % en peso, 0.8 % en peso, 0.9 % en peso o 1 % en peso de una hidroxietilcelulosa que tiene un peso molecular de alrededor de 350,000.

En algunas modalidades, la goma de polisacárido es goma xantana. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 1 % en peso de goma xantana. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende de alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 0.9 % en peso de goma xantana. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende de alrededor de 0.25 % en peso a alrededor de 0.75 % en peso de goma xantana. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende de alrededor de 0.3 % en peso a alrededor de 0.7 % en peso de goma xantana. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende de alrededor de 0.3 % en peso alrededor de 0.4 % en peso alrededor de 0.5 % en peso, alrededor de 0.6 % en peso o alrededor 0.7 % en peso de goma xantana.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende: un aminoácido básico en forma de sal o libre en donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, lisina y una combinación de estos; una combinación de fuentes de iones de zinc; y un sistema espesante que comprende: de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor

de 1 % en peso de un éter de celulosa no iónico; y de alrededor de 0.25 % en peso a alrededor de 0.75 % en peso de una goma de polisacárido. En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende: un aminoácido básico en forma de sal o libre en donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, lisina y una combinación de estos; una combinación de fuentes de iones de zinc; y un sistema espesante que comprende: de alrededor de 0.6 % en peso a alrededor de 0.8 % en peso de un éter de celulosa no iónico; y de alrededor de 0.7 % en peso a alrededor de 0.8 % en peso de una goma de polisacárido.

En algunas modalidades, el sistema espesante comprende además de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de sílice. En algunas modalidades, el sistema espesante comprende de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 15 % de la composición para el cuidado bucal.

En determinadas modalidades, la hidroxietilcelulosa y la goma de polisacárido se encuentran presentes en una relación de peso de alrededor de 8:1 a alrededor de 1:10. En otras modalidades, la hidroxietilcelulosa y la goma de polisacárido se encuentran presentes en una relación de peso de alrededor de 4:1 a alrededor de 1:2. Aún otras modalidades proporcionan composiciones en las que la hidroxietilcelulosa y la goma de polisacárido se encuentran presentes en una relación de peso de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1.

En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende además una fuente de iones de fluoruro que se selecciona de fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio y fluoruro estañoso.

En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende alrededor de 1.0 % en peso de óxido de zinc; alrededor de 0.5 % en peso de citrato de zinc; alrededor de 1.5 % en peso de L-arginina; de alrededor de 0.3 % en peso a alrededor de 0.8 % en peso de goma xantana; y de alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 1 % en peso de hidroxietilcelulosa.

Algunas modalidades comprenden de alrededor de 0.3 % en peso a alrededor de 0.6 % en peso de goma xantana.

En modalidades adicionales, la composición para el cuidado bucal pierde no más de alrededor de 45 % de su viscosidad inicial después de un año. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal pierde no más de alrededor de 40 % de su viscosidad inicial después de un año. En otras modalidades, la composición para el cuidado bucal pierde no más de alrededor de 35 % de su viscosidad inicial después de un año. En aún otras modalidades, la composición para el cuidado bucal pierde no más de alrededor de 30 % de su viscosidad inicial después de un año. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal pierde no más de alrededor de 25 %, 24 %, 23 %, 22 %, 21 % o 20 % de su viscosidad inicial después de un año.

En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" mayor que 0.5. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" mayor que 0.75. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" mayor que 1. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" mayor que 1.5. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" menor que 2. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" menor que 1.5. En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal tiene una relación G'/G" menor que 1. Métodos para cuantificar el módulo elástico (G'), el módulo de pérdida (G") y las relaciones G'/G" se describen, por ejemplo en WO 2013/089734 A1, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención proporcionan una consistencia, K, menor que 30 $Pa*s^n$. En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención proporcionan un índice de flujo, n, mayor que 0.3. En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención proporcionan una consistencia, K, menor que 30 $Pa*s^n$

y un índice de flujo, n, mayor que 0.3. En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención proporcionan una consistencia, K, menor que 30 Pa*s^n; un índice de flujo, n, mayor que 0.3; y una relación G'/G" menor que 2. En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención proporcionan un índice de flujo, n, mayor que 0.3; y una relación G'/G" menor que 2. En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención proporcionan una consistencia, K, menor que 30 Pa*s^n; y una relación G'/G" menor que 2.

En algunas modalidades, las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención proporcionan una tensión de fluencia mayor que 25 Pa. En otras modalidades, las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención proporcionan una tensión de fluencia mayor que 30 Pa. Aún otras modalidades, proporcionan composiciones para el cuidado bucal que demuestran una tensión de fluencia mayor que 35 Pa.

Como se utiliza en toda la descripción, los intervalos se utilizan como abreviatura para describir todos y cada uno de los valores que estén dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como el término del intervalo. Adicionalmente, todas las referencias citadas en este documento se incorporan a la presente por referencia en sus totalidades. En caso de conflicto entre una definición de la presente divulgación y la de una referencia citada, regirá la presente divulgación. Se entiende que cuando se describen las formulaciones, estas pueden describirse en términos de sus ingredientes, tal como es común en la técnica, independientemente de que estos ingredientes puedan reaccionar entre sí en la formulación real tal como se elabora, se almacena y se utiliza, y se pretende que dichos productos se encuentren abarcados por las formulaciones descritas.

Los siguientes ejemplos describen y demuestran además modalidades ilustrativas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo,

y no se interpretarán como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de esta.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Los ejemplos de la presente detallan cómo se compara la viscosidad en función del tiempo para una composición que presenta un problema de reducción rápida en la viscosidad (Ejecución A) con cinco composiciones que muestran la viscosidad estabilizada proporcionada por la invención (Composiciones 1-5 en la Tabla 1).

La viscosidad se mide en un viscosímetro Brookfield HADV2 mediante el uso de un huso de paleta V74. Este viscosímetro aplica una velocidad angular controlada por un usuario al huso, usualmente medida en rotaciones por segundo (RPM), e informa el torque en el eje del huso. Luego, se calcula la viscosidad a partir de las RPM y torque, tal como se explica en el Manual de Brookfield (Operating Instructions) mediante el uso de dos parámetros de conversión SRC (constante de velocidad de corte) y SMC (constante de multiplicación para husos). Los parámetros de conversión se definen de la siguiente manera: SMC=290, SRC=0.2723. La prueba se realiza a temperatura ambiente y varía entre 22 y 25 °C. Durante la prueba, las RPM del huso se barren desde 200 a 0.5 en 12 etapas, 10 segundos por etapa. La lectura de viscosidad informada se toma a RPM=1.

Las composiciones que contienen óxido de zinc, citrato de zinc, arginina y una fuente de fluoruro se preparan tal como se describe en la Tabla 1, a continuación. Todas las composiciones se formulan para proporcionar un pH al 10 % de 8 - 8.5 mediante el uso de ácido fosfórico al 0 - 0.35 %. La composición identificada como Ejecución A no contiene un abrasivo de sílice que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa. Las composiciones identificadas como Composiciones 1-5 en la Tabla 1 (a continuación) contienen un abrasivo de

sílice que presenta un pH ácido (sílice profiláctica - Sylodent 783) cuando se mide como una suspensión acuosa en cantidades variables, tal como se detalla a continuación.

Tabla 1 Formulaciones de dentífrico

ID del experimento	Ejecución A	Composición 1	Composición 2	Composición 3	Composición 4	Composición 5
INGREDIENTES						
99.0 % - 101.0 % GLICERINA - USP, EP VEG	35	35	35	35	35	35
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
SÍLICE PROFILÁCTICA (SYLODENT 783)	0	15	10	5	5	3
ABRASIVOS (por ejemplo, incluso sílices abrasivos y de limpieza profunda)	20	5	10	15	15	17
SÍLICE-ESPESANTE	6.5	7	7	7	7	7
TENSIOACTIVO ANIÓNICO	2	2	2	2	2	2
L-ARGININA	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
TENSIOACTIVO ANFÓTERO	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
TENSIOACTIVO NO IÓNICO	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ÓXIDO DE ZINC	1	1	1	1	1	1
POLÍMERO	1	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
COLORANTE	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
SAL DE FOSFATO ALCALINO	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
TRIHIDRATO DE	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

CITRATO DE ZINC						
CONSERVANTE	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
FLUORURO DE SODIO - USP, EP	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32
ÁCIDO FOSFÓRICO TIPO JARABE 85 % - GRADO ALIMENTICIO	0.35	0	0	0	0	0
AGENTE SABORIZANTE	2	2	2	2	1.82	1.52
COMPONENTES TOTALES	100	100	100	100	100	100

La composición identificada como Ejecución A presenta una viscosidad inicial de hasta 500 000 cps a 600 000 cps, pero disminuye por debajo de 400 000 cps en 2 semanas, y por debajo de 200 000 cps a las 6 semanas. De manera sorprendente, las composiciones que contienen un abrasivo de sílice que presenta un pH ácido (sílice profiláctica - Sylodent 783) cuando se mide como una suspensión acuosa, Composiciones 1 a 5 en la Tabla 1 (más atrás), eliminan esta característica no deseada y, en su lugar, producen viscosidades estables o que aumentan con el tiempo (véase la Tabla 2 a continuación).

Tabla 2. Datos de viscosidad

ID del experimento	**Ejecución A**	**Composición 1**	**Composición 2**	**Composición 3**	**Composición 4**	**Composición 5**
Tiempo	**Viscosidad (cps)**					
0					491040	363489
1 d	539119	211912	300155	272475		
5 d	601597			309816		
1 sem	627362		288561		383245	371651
2 sem	433485	340733		328495	403212	364565
3 sem		343310	314325	334292		
4 sem	224794	395483	304019		430909	423823

5 sem		375515	338801	322698		
6 sem	193233	376804	344598	334292	406432	442503
7 sem			334292			
9 sem			387753			
10 sem		351039		364565		
11 sem	158451		373583	381956		
12 sem		405788	357480			
13 sem		405788	398059	393550		

Luego de investigación adicional, se descubrió que el abrasivo de sílice, que presenta un pH ácido cuando se mide como una suspensión acuosa, es ácido (pH 3.4 - 4.2) y no requiere ácido fosfórico para ajustar el pH del producto. Otros sílices abrasivos y sílices de limpieza profunda tienen un pH aproximadamente neutro (pH 7 – 8) y, por lo tanto, requiere ácido fosfórico para el ajuste del pH.

Tabla 3

	Composición 6	**Composición 7**	**Composición 8**
Agua desmineralizada	C.S.	C.S.	C.S.
Glicerina - 99.5 %	35	35	35
Polímero	1.2	1.2	1.2
Óxido de zinc	1	1	1
Citrato de Zinc	0.5	0.5	0.5
Sal de fosfato alcalino	0.5	0.5	0.5
Agente saborizante	1.82	1.82	1.82
Fluoruro de sodio	0.32	0.32	0.32
Colorante	0.75	0.75	0.75
L-Arginina	1.5	1.5	1.5
Tensioactivo no iónico	0.5	0.5	0.5
Abrasivos (por ejemplo, incluso sílices abrasivos y de limpieza profunda)	8	10	12
Sílice profiláctica (Sylodent 783)	7	5	3
Sílice - Espesante	7	7	8.5
Conservante	0.4	0.4	0.4
Tensioactivo aniónico	5.7	5.7	5.7
Tensioactivo anfótero	1.25	1.25	1.25
Componentes totales	100	100	100

Tras una investigación adicional, cuando se retira el ácido fosfórico de las formulaciones adicionales (Composiciones 6-8 en la Tabla 3, más atrás), estas demuestran una mejora en la estabilidad de la viscosidad, y esta tendencia de la viscosidad permaneció relativamente estable desde el día 1 a las 4 semanas cuando se probó a: temperatura ambiente, 40 °C, y 49 °C. Los datos se detallan de manera adicional en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

	Composición 6			**Composición 7**			**Composición 8**		
	Viscosidad, 10^3 cps			Viscosidad, 10^3 cps			Viscosidad, 10^3 cps		
	TA	40 °C	49 °C	TA	40 °C	49 °C	TA	40 °C	49 °C
0	471			324			336		
0.14	370			197			268		
1	363	418	390	200	227	258	230	256	263
2	360	430	440	201	243	269	220	250	258
3	325			205	246	245	228	277	274
4	314	412	385	224	253	253	227	268	272
6	327			218			233		

Ejemplo 2

La Tabla 5 (a continuación) describe las fórmulas de tres composiciones de ejemplo de la presente invención (Composiciones 9, 10 y 11) y un ejemplo comparativo (Ejemplo Comparativo I).

Tabla 5

	Composición 9	**Composición 10**	**Composición 11**		**Ejemplo Comparativo I**
Ingrediente	**% en peso**				
GLICERINA	35.00000	26.00000	26.00000		35.00000
SORBITOL – SIN CRISTALIZAR - 70% SOL.	--	13.00000	13.00000		--
Agua purificada EP	30.90474	27.82474	27.62474		30.84874
SÍLICE ABRASIVA ESTÁNDAR	10.00000	10.00000	10.00000		10.00000
SÍLICE-ESPESANTE	7.00000	6.00000	6.00000		7.00000

SÍLICE DE PARTÍCULA PEQUEÑA	5.00000	5.00000	5.00000		5.00000
GRÁNULOS DE LAURILSULFATO	2.10526	2.10526	2.10526		2.10526
Sabor	1.50000	1.50000	1.50000		1.50000
L-ARGININA	1.50000	1.50000	1.50000		1.50000
Cocamidopropil betaína	1.25000	1.25000	1.25000		1.25000
ÓXIDO DE ZINC	1.00000	1.00000	1.00000		1.00000
DIÓXIDO DE TITANIO	0.75000	0.75000	0.75000		--
GOMA XANTANA	0.60000	0.30000	0.30000		0.40000
CMC de sodio - Tipo 12	--	--	--		1.10000
HIDROXIETILCELULOSA (HEC)*	0.50000	0.80000	1.00000		--
PIROFOSFATO TETRASÓDICO	0.50000	0.50000	0.50000		0.50000
TRIHIDRATO DE CITRATO DE ZINC	0.50000	0.50000	0.50000		0.50000
POLOXÁMERO 407	0.50000	0.50000	0.50000		0.50000
ALCOHOL BENCÍLICO	0.40000	0.40000	0.40000		0.40000
ÁCIDO FOSFÓRICO AL 85 %	0.35000	0.35000	0.35000		0.35000
FLUORURO DE SODIO - USP, EP	0.32000	0.32000	0.32000		0.32000
Endulzantes	0.32000	0.40000	0.40000		0.42000
Colorantes Adicionales	--	--	--		0.30600

*HEC con un peso molecular de alrededor de 350,000

Ejemplo 3

La Tabla 6 (más adelante) describe los resultados de las evaluaciones de viscosidad y tensión de fluencia estática realizadas en una composición de ejemplo de la presente invención y una fórmula de referencia.

La Viscosidad y la Tensión de Fluencia se miden en un viscosímetro Brookfield HADV2 usando un huso con paletas V74 de 1.176 cm de longitud y 0.589 cm de diámetro. Este viscosímetro aplica una velocidad angular controlada por el usuario al huso, usualmente medida en rotaciones por segundo (RPM), e informa el torque, T %, medido en el porcentaje del máximo torque total

en el eje del huso. El torque, T, medido en unidades SI, N*m, se relaciona con T % según lo informa el viscosímetro antes mencionado como T = $1.437*10^{-5}$ *T %.

Las pruebas se realizan a temperatura ambiente (22 a 25 °C). Durante la prueba 0.5 RPM del huso primero se rota durante 400 seg. y luego las RPM se barren de 0.5 a 200 y de nuevo a 0.5 en 12 etapas logarítmicas en cada sentido, 10 segundos por etapa. La lectura de viscosidad se toma a RPM = 1 en la barrida de RPM decreciente. Luego se calcula la viscosidad a partir de las RPM y T tal como se explica en el Manual de Brookfield (Instrucciones de Funcionamiento) usando dos parámetros de conversión SRC (constante de velocidad de corte) y SMC (constante de multiplicación para husos). En este caso, los parámetros de conversión se definen de la siguiente manera: SMC = 290, SRC = 0.27.

La Tensión de Fluencia (YS) Estática se calcula como parámetro de ajuste ajustando la dependencia del T experimental (RPM) de la barrida creciente de RPM al T teórico que se calculó suponiendo la llamada ecuación constitutiva de Casson y se da de forma implícita mediante la siguiente ecuación:

$$\mathrm{RPM} = \frac{15}{\pi}\int_{\mathrm{YS}}^{\mathrm{SW}} \frac{(\mathrm{S}^{\mathrm{n}} - \mathrm{YS}^{\mathrm{n}})^{1/\mathrm{n}}}{\mathrm{HSV} * \mathrm{S}}\,\mathrm{dS}$$

donde HSV (límite de viscosidad de corte alto) es otro parámetro de ajuste, n = 0.3, y SW es la tensión sobre la pared imaginaria que abarca la paleta que se estima de la siguiente manera:

$$\mathrm{SW} = \frac{2\mathrm{T}}{\pi \mathrm{T}=^{2}(1+\frac{\mathrm{D}}{3\mathrm{L}})}$$

T (RPM) se calcula a partir de estas dos ecuaciones numéricamente. Solo los puntos de datos con RPM desde 5 a 200 y T % entre 3 y 100 se ajustan.

Tabla 6

Ejemplo Comparativo I			
Días tras elaboración		Viscosidad a 1 RPM (cP)	Tensión de Fluencia (Pa) Estática

1		442984	152
21		277573	161
30		202798	133
37		203931	99
90		167110	94
365		226817	40
Composición 11			
Días tras elaboración		Viscosidad a 1 RPM (cP)	Tensión de Fluencia (Pa) Estática
1		609528	161
14		527956	184
44		425990	187
75		431088	199
290		493401	250

Los datos descritos en la Tabla 6 (más atrás) demuestran los efectos de estabilización inesperados proporcionados por los sistemas espesantes inventivos de la presente invención. Es importante que estos efectos se observan durante un período de tiempo extendido, en lugar de ser de naturaleza temporal.

Ejemplo 4

La Tabla 7 (a continuación) describe las fórmulas de dos composiciones adicionales de la presente invención (Composiciones 12 y 13) y otra fórmula comparativa (Ejemplo Comparativo II).

Tabla 7

	Composición 12	**Composición 13**		**Ejemplo Comparativo II**
Ingrediente	**% en peso**			
GLICERINA	--	26.000000		35.000000
SORBITOL	39.000000	13.000000		--
SUCRALOSA	--	--		0.020000
Agua purificada EP	27.824737	28.244737		30.848737
SACARINA DE SODIO	0.400000	0.400000		0.400000
SÍLICE ABRASIVA ESTÁNDAR	10.000000	10.000000		10.000000
SÍLICE-ESPESANTE	6.000000	6.000000		7.000000
SÍLICE AMORFA	5.000000	5.000000		5.000000

GRÁNULOS DE LAURILSULFATO DE SODIO	2.105263	2.105263		2.105263
Sabor	1.500000	1.500000		1.500000
L-ARGININA	1.500000	1.500000		1.500000
Cocamidopropil betaína	1.250000	1.250000		1.250000
ÓXIDO DE ZINC	1.000000	1.000000		1.000000
DIÓXIDO DE TITANIO	0.750000	--		0.300000
GOMA XANTANA	0.300000	0.300000		0.400000
CMC de sodio - Tipo 12	--	--		1.100000
HIDROXIETILCELULOSA (HEC)*	0.800000	1.000000		--
PIROFOSFATO TETRASÓDICO	0.500000	0.500000		0.500000
TRIHIDRATO DE CITRATO DE ZINC	0.500000	0.500000		0.500000
POLOXÁMERO 407	0.500000	0.500000		0.500000
ALCOHOL BENCÍLICO	0.400000	0.400000		0.400000
ÁCIDO FOSFÓRICO AL 85 %	0.350000	0.350000		0.350000
FLUORURO DE SODIO - USP, EP	0.320000	0.320000		0.320000
Colorantes Adicionales	--	0.130000		0.006000

*HEC con un peso molecular de alrededor de 350,000

Ejemplo 5

La Tabla 8 (a continuación) describe el cambio de porcentaje de la pérdida de viscosidad y la pérdida de tensión de fluencia estática de dos composiciones de ejemplo de la presente invención (Composiciones 12 y 13) y una composición comparativa (Ejemplo Comparativo II). La Viscosidad y la Tensión de Fluencia Estática se calcularon de conformidad con los métodos descritos en el Ejemplo 3 de la presente.

Tabla 8

Composición	**Pérdida de Viscosidad (1 Año)**	**Pérdida de Tensión de Fluencia Estática (Después de 1 Año)**
Composición 12	19 %	Estable
Composición 13	21 %	Estable
Ejemplo Comparativo II	49 %	73 %

Los datos descritos en la Tabla 8 (más atrás) no solo muestran que las composiciones de la presente invención demuestran menos pérdida de viscosidad y pérdida de tensión de fluencia

estática que una composición comparativa, sino que también demuestran que los beneficios son reproducibles.

Ejemplo 6

La Tabla 9 (a continuación) describe una estructura principal de ejemplo de las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención que comprende - entre otros - un aminoácido básico en forma de sal o libre (por ejemplo, L-arginina); y una combinación de fuentes de iones de zinc.

Tabla 9

L-Arginina	1.5
Glicerina	33.8
Trihidrato de citrato de zinc	0.5
Fluoruro de sodio	0.32
Tensioactivo no iónico	0.5
Sal de fosfato alcalino	0.5
Óxido de zinc	1
Sacarina	0.4
Colorante	0.75
Abrasivo(s) de sílice	15
Espesante de sílice	7.5
Tensioactivo aniónico	2
Agente saborizante	1.5
Conservante	0.4
Tensioactivo anfótero	1.25

Se añadieron a esta estructura principal diversas combinaciones de agua, un éter de celulosa no iónico (hidroxietilcelulosa [HEC]); y una goma de polisacárido (goma xantana), descrita en la Tabla 10 (más adelante).

Tabla 10

Composición	**Agua**	**Goma xantana**	**HEC****
	% en peso		
14	32.18	0.20	0.70
15	32.18	0.70	0.20

16	32.18	0.70	0.20
17	32.18	0.52	0.38
18	32.05	0.70	0.33
19	31.84	0.52	0.72
20	31.78	0.70	0.60
21	31.78	0.40	0.90
22	31.98	0.20	0.90
23	31.94	0.65	0.49
24	32.18	0.35	0.55
25	32.02	0.48	0.57

*HEC con un peso molecular de alrededor de 300,000

Se prepararon pastas dentales a partir de cada una de estas combinaciones primero creando un gel que comprende agua, goma xantana e hidroxietilcelulosa (HEC); y luego combinando cada gel con el resto de los componentes (véase la Tabla 9) en una mezcladora planetaria doble Ross. Se evalúan tanto los perfiles reológicos de las premezclas de gel como los de los productos finales de pasta dental.

Ejemplo 7

Los geles se analizan en un reómetro ARES G2 de TA Instruments utilizando geometría de Couette (celda de la norma DNI). Se realizaron dos análisis: barrido de velocidad de corte entre 1 y 100 seg^{-1}y barridos de frecuencia bajo oscilaciones de amplitud menor. Los datos de los barridos de velocidad de corte se ajustaron con la ley de potencia, es decir:

$$\text{Tensión cortante} = K * \text{velocidad de corte}^{n}$$

donde la consistencia, K, y el índice de flujo, *n*, se enumeran en la Tabla 11 (a continuación). La consistencia puede pensarse como la viscosidad en la velocidad de corte 1 seg^{-1}. El índice de flujo *n* = 1 corresponde al fluido newtoniano, valores más bajos indican debilitamiento de corte con un caso extremo de n = 0 correspondiente al fluído de tensión de fluencia. De los barridos de frecuencia solo los módulos viscoelásticos a 1 Hz se informan a continuación en la Tabla 11, el módulo elástico G' y el módulo viscoso G", así como su relación.

Tabla 11

Composición	Parámetros de gel				
	K ($Pa*s^n$)	n	G' (Pa)	G" (Pa)	G'/G"
14	3.53	0.5866	7.1	8.77	0.81
15	20.88	0.245	48.3	18.7	2.58
16	23.16	0.243	45.7	17.5	2.61
17	13.72	0.3298	28.3	14.6	1.94
18	23.59	0.269	49	20.5	2.39
19	17.48	0.4125	32.5	23.2	1.40
20	22.88	0.3409	48.6	26.9	1.81
21	12.29	0.4938	22.9	22.4	1.02
22	4.79	0.6171	8.3	12.15	0.68
23	20.97	0.3278	43.3	22.4	1.93
24	7.11	0.4536	14.2	11.3	1.26
25	13.63	0.3918	26.7	17.4	1.53

La fácil procesabilidad del gel requiere baja viscosidad, menor debilitamiento de corte y menor elasticidad lo que generalmente se corelaciona con valores bajos de K, G' y G'/G", pero valores más altos de *n.* Los límites exactos de estos parámetros dependen del diseño real del mezclador.

Ejemplo 8

Se evalúa la tensión de fluencia estática (YS) y la viscosidad a $0.25s^{-1}$para los productos finales de la pasta dental finalizada que se prepararon con base en las combinaciones que se describen en las Tablas 9 y 10. Se realizan mediciones en el reómetro ARG2 de TA Instrument usando una geometría superior de paleta y copa cilíndrica. Las mediciones se realizaron en los mismos contenedores, en los que se añejaron las muestras. Esos eran tubos centrífugos estándar de 50 cc, comercializados por VWR, en los que se colocaron las muestras en el momento de preparación. Luego las muestras se consolidaron centrifugándose a rotaciones bajas en la centrifugadora para eliminar los bolsillos de aire y se añejaron directamente en estos tubos a temperatura ambiente (RT) o a 49 °C durante hasta 2 meses. Antes de las mediciones se dejó enfriar los tubos calentados durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se insertaron

directamente en la copa del reómetro. Para evitar la movilidad de los tubos en la copa, se envolvieron con una capa delgada de cinta. La paleta se insertó en los tubos y se midieron las muestras directamente dentro de ellos. El procedimiento de medición imitó en gran medida al descrito anteriormente para el viscosímetro Brookfield, es decir, se aplicó una velocidad de corte constante de 0.05 seg^{-1} durante 400 seg y fue seguida por barridas de la velocidad de corte hacia arriba y hacia abajo desde 0.1 a 30 seg^{-1}. Aquí la velocidad de corte se calcula a partir de la velocidad angular de la paleta, Ω, siguiendo las convenciones de TA Instruments de la siguiente manera:

$$S = \frac{1+k^2}{1-k^2}\Omega$$

donde k es la relación del diámetro de la paleta al diámetro del tubo. Se midió el torque, T, sobre el eje de la paleta. La tensión de fluencia se calculó ajustando T(Ω) a la función teórica calculada suponiendo la ecuación constitutiva de Casson y dada de forma implícita por la siguiente la ecuación:

$$\Omega y \frac{1}{2}\int_{SW0}^{SW} \frac{(S^n - YS^n)^{1/n}}{HSV*S} dS$$

donde HSV (límite de viscosidad de corte alto) es otro parámetro de ajuste, n = 0.2, y SW es la tensión sobre la pared imaginaria que abarca la paleta que se estima de la siguiente manera:

$$SW = \frac{2T}{\pi T=^2(1+\frac{D}{3L})}$$

y SW0 es el mayor de los dos valores: YS y k^2SW. La viscosidad, V, a S=0.25 seg^{-1} se calculó según la ecuación de Casson tal como se describe a continuación

$$V = \left(\left(\frac{YS}{S}\right)^n + HSV^n\right)^{\frac{1}{n}}$$

Obsérvese que el exponente n usado para procesar estos datos es diferente del que se usa para procesar los datos de Brookfield anteriores (0.2 en lugar de 0.3) para permitir un amplio rango de velocidades de corte según lo mide un reómetro.

Los resultados de estas evaluaciones se describen en la Tabla 12 (a continuación).

Tabla 12

Composición	Pasta envejecida a Temperatura Ambiente por 1 semana		Pasta envejecida a 49C por 1 mes		Pasta envejecida a Temperatura Ambiente por 2 meses	
	YS (Pa)	Viscosidad a 0.25 s^{-1} (cP)	YS (Pa)	Viscosidad a 0.25 s^{-1} (cP)	YS (Pa)	Viscosidad a 0.25 s^{-1} (cP)
14	1.7	50,232	17.4	85,022	2.2	55,034
15	25.2	173,848	48.3	222,280	29.0	183,000
16	24.8	167,895	42.6	204,157	26.8	176,172
17	11.9	102,691	42.6	204,157	13.4	106,199
18	26.0	180,787	52.1	214,586	27.6	188,500
19	12.1	161,077	26.0	168,495	13.4	161,060
20	23.4	210,000	50.5	241,336	30.7	236,770
21	7.7	138,867	26.0	164,016	10.8	146,088
22	4.6	87,257	14.9	106,338	8.4	110,207
23	31.2	231,467	53.7	250,236	44.7	249,000
24	5.8	81,449	24.2	111,160	No corresponde	No corresponde
25	9.0	120,471	34.1	155,823	13.0	133,262

La informacion que se describe en la Tabla 12 (anterior) demuestra que las composiciones de ejemplo de la presente invención mantendrán su forma en el cepillo al tiempo que se pueden empujar con facilidad desde el tubo de pasta dental.

Como se utiliza en toda la descripción, los intervalos se utilizan como abreviatura para describir todos y cada uno de los valores que estén dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como el término del intervalo. Adicionalmente, todas las referencias citadas en este documento se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad. En caso de conflicto entre una definición de la presente divulgación y la de una referencia citada, regirá la presente divulgación.

A menos que se especifique lo contrario, debe entenderse que todos los porcentajes y cantidades expresadas en este documento y en otros lugares en la memoria descriptiva se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades dadas se basan en el peso activo del material.

Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a las modalidades, los expertos en la técnica comprenderán que pueden llevarse a cabo diversas modificaciones y variaciones de estas sin apartarse del alcance de la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.