

COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO

Esta invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden una primera fuente de iones de estaño, una segunda fuente de iones de estaño, donde la segunda fuente de iones de estaño comprende pirofosfato de estaño, y una fuente de zinc que se selecciona de óxido de zinc, citrato de zinc, lactato de zinc, y combinaciones de estos, así como a métodos para utilizar y elaborar estas composiciones.

ANTECEDENTES

Las composiciones para el cuidado bucal presentan desafíos particulares para la prevención de la contaminación microbiana.

Los iones de estaño, en particular, las sales de estaño tales como fluoruro de estaño, son agentes antimicrobianos conocidos y se utilizan en diversos dentífricos como agentes para prevenir la placa. Sin embargo, existen determinadas desventajas al utilizar las sales de estaño, tales como la inestabilidad, la tendencia a manchar los dientes, astringencia y sabor desagradable para los usuarios.

El zinc también es un agente antimicrobiano conocido utilizado en las composiciones de pasta de dientes. El zinc es un mineral esencial para la salud humana conocido, y se ha indicado que ayuda a fortalecer el esmalte dental y promueve la reparación celular. Desafortunadamente, las formulaciones de pasta de dientes convencionales requieren a menudo altas concentraciones de zinc, por ejemplo, 2 % en peso o más, para tener eficacia. En esta concentración, el zinc proporciona un sabor particularmente astringente a la composición. Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones de pastas de dientes antibacterianas mejoradas que no conlleven las desventajas de las composiciones convencionales.

Por consiguiente, en virtud de los inconvenientes y las desventajas de utilizar varios antimicrobianos, tales como zinc y estaño, existe una necesidad de composiciones para el cuidado bucal con eficacia antibacteriana, pero que también sean agradables y atractivas para un usuario.

BREVE COMPENDIO

De forma sorprendente, se ha descubierto que la inclusión de pirofosfato de estaño en una composición para el cuidado bucal que contiene una fuente de estaño (por ejemplo, fluoruro de estaño) y una fuente de zinc (por ejemplo, óxido de zinc, citrato de zinc, lactato de zinc, o combinaciones de estos), que se selecciona en determinadas concentraciones y cantidades, aumenta el suministro y la disponibilidad de estaño y zinc en la cavidad bucal de un usuario. El suministro o la disponibilidad de Zn y Sn mejora en la presente invención, donde la mejora está relacionada a productos comparables que se encuentran actualmente en el mercado.

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

- una fuente de zinc que se selecciona del grupo que consiste en óxido de zinc, citrato de zinc, lactato de zinc, y combinaciones de estos (por ejemplo, ZnO y ZnCit o, por ejemplo, ZnO y ZnLac);
- una primera fuente de estaño (por ejemplo, fluoruro de estaño); y
- una segunda fuente de estaño, donde la segunda fuente de estaño comprende pirofosfato de estaño.

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)

- 1.1 La composición 1.0, donde la fuente de zinc comprende óxido de zinc.
- 1.2 La composición 1.0, donde la fuente de zinc comprende óxido de zinc y citrato de zinc (por ejemplo, trihidrato de zinc).
- 5 1.3 La composición 1.0, donde la fuente de zinc comprende óxido de zinc y lactato de zinc.
- 1.4 Cualquiera de las composiciones anteriores, 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).
- 1.5 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende citrato de zinc y óxido de zinc,
10 donde el citrato de zinc está presente 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.
- 1.6 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el citrato de zinc (por ejemplo, trihidrato de zinc) se encuentra en alrededor de 0.5 % en peso.
- 15 1.7 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el óxido de zinc se encuentra en alrededor de 1.0 % en peso.
- 1.8 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el citrato de zinc (por ejemplo, trihidrato 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.
- 20 1.9 Cualquiera de la composición 1.0 o 1.3, donde la relación de la cantidad de óxido de zinc (por ejemplo, % en peso) con respecto a lactato de zinc (por ejemplo, % en peso) es de 1.2:1 a 4.5:1 (por ejemplo, 1.25:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1, o 4:1).
- 1.10 La composición de 1.0, 1.3 o 1.9, donde el lactato de zinc se encuentra en alrededor de 0.8 % en peso (por ejemplo, alrededor de 0.85 % en peso).
- 25 1.11 La composición de 1.0, 1.3, 1.9 o 1.10, donde el óxido de zinc se encuentra en alrededor de 1.0 % en peso.

1.12 La composición de 1.0, 1.3, 1.9 - 1.11, donde el citrato de zinc se encuentra en alrededor de 0.8 % en peso (por ejemplo, alrededor de 0.85 % en peso) y el óxido de zinc se encuentra en alrededor de 1.0 % en peso.

1.13 La composición de 1.0, 1.3, o 1.9 – 1.12, que comprende lactato de zinc y óxido de zinc, donde el lactato de zinc se encuentra en una cantidad de 0.5 a 0.9 % en peso (por ejemplo, alrededor de 0.8 % en peso, por ejemplo, alrededor de 0.85 % en peso) y el óxido de zinc puede estar presente en una cantidad de 0.75 a 1.25 % en peso (por ejemplo, alrededor de 1.0 % en peso) en función del peso de la composición para el cuidado bucal.

1.14 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la cantidad de pirofosfato de estaño es de 0.1 % - 3 % en peso de la composición (por ejemplo, alrededor de 1 % en peso de la composición).

1.15 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la primera fuente de iones de estaño es fluoruro de estaño, otros haluros de estaño tales como hidrato de cloruro de estaño, pirofosfato de estaño, sales de carboxilato de estaño orgánico tales como formiato, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato, malonato y citrato de estaño, glióxido de etileno y estaño, o una mezcla de estos.

1.16 La composición de 1.14, donde la primera fuente de iones de estaño es fluoruro de estaño (por ejemplo, alrededor de 0.45 % en peso; por ejemplo, alrededor de 0.454 % en peso).

1.17 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden además una fuente de fluoruro que se selecciona de: fluoruro de estaño, 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.

1.18 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el pH se encuentra entre 7.5 y 10.5.

1.19 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además una cantidad eficaz de una o más sales de fosfato alcalino, por ejemplo, sales de sodio, potasio o calcio, por ejemplo,

seleccionadas 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, dihidrato de fosfato dicálcico, pirofosfato de calcio, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, tripolifosfato de sodio, hidrogenoortofosfato disódico, fosfato monosódico, trifosfato pentapotásico y mezclas de cualquiera de dos o más de estos, por ejemplo, en una cantidad de 1-20 %, por ejemplo, 2-8 %, por ejemplo, ca. 5 %>, en peso de la composición.

1.20 La sal de fosfato alcalino de 1.18, donde la sal comprende pirofosfato tetrapotásico.

1.21 La composición de 1.19, donde el pirofosfato tetrasódico se encuentra en .1 – 3.0 % en peso (por ejemplo, alrededor de 2.0 % en peso).

10 1.22 La composición de 1.18, donde la sal comprende tripolifosfato de sodio.

1.23 La composición de 1.21, donde el tripolifosfato de sodio se encuentra en 0.1 - 3.0 % en peso (por ejemplo, alrededor de 2.0 % en peso).

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

15 1.25 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la sílice es sílice amorfa sintética (por ejemplo, 1 % - 28 % en peso) (por ejemplo, 8 % - 25 % en peso).

1.26 Cualquiera de las composiciones anteriores, 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.

20 1.27 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 Corporation Warrington, Reino Unido).

25 1.28 Cualquiera de las composiciones anteriores, 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 donde la sílice de partícula pequeña es alrededor de 5 % en peso

de la composición para el cuidado bucal.

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

1.30 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además glicerina, donde la glicerina se encuentra en una cantidad total de 30 - 45 % (por ejemplo, alrededor de 42 %).

1.31 La composición de 1.30, donde la glicerina se encuentra en una cantidad de alrededor de 42 % en peso de la composición.

1.32 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la composición comprende un sistema amortiguador acuoso, por ejemplo, donde el sistema amortiguador comprende un ácido orgánico y una sal metálica alcalina de este, por ejemplo, donde el ácido orgánico es ácido cítrico y la sal es una sal de citrato metálica mono-, di- y/o trialcalina, por ejemplo, sal de citrato mono-, di- y/o trialcalina de litio, sodio, potasio o cesio, y ácido cítrico).

1.33 La composición de 1.31, donde el sistema amortiguador comprende citrato trisódico y ácido cítrico (por ejemplo, 1 a 10 % en peso de la composición) (por ejemplo, 2.1 % en peso de la composición). Por ejemplo, la relación molar de citrato mono-, di- y/o trisódico y el ácido cítrico es de 1.5 a 5 (por ejemplo, 2 a 4).

1.34 La composición de 1.32 o 1.33, donde el amortiguador es un amortiguador de citrato que comprende citrato de sodio (por ejemplo, alrededor de 1.5 % en peso) y ácido cítrico (por ejemplo, alrededor de 0.6 % en peso).

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

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

1.37 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la composición comprende agentes espesantes que se seleccionan del grupo que consiste en polímeros de carboxivinilo, carragenina, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetil hidroxietilcelulosa de sodio).

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

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

5 1.40 Cualquiera de las composiciones que anteceden, 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, hinokitiol, catecol, salicilato de metilo, galato de epigallocatequina, galato, ácido gálico, extracto de miswak, extracto
10 de espinillo amarillo), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina o 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, por ejemplo, cloruro de zinc, lactato de zinc, sulfato
15 de zinc, sales de estaño, 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 monoperftálico 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
20 de clorito; y mezclas de cualquiera de los anteriores.

1.41 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-ditiona, y mezclas de estos.

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

25 1.43 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.

1.44 La composición de 1.43, donde el agente blanqueador es dióxido de titanio.

1.45 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.

1.46 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un polímero, por ejemplo, un polímero aniónico, por ejemplo, un polímero de policarboxilato (por ejemplo, copolímero PVM/MA en una cantidad de 0.1-5 %, por ejemplo, 0.2-2 %, por ejemplo, 0.3-1 %.

1.47 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además celulosa microcristalina y/o carboximetilcelulosa de sodio, por ejemplo, en una cantidad de 0.1-5 %, por ejemplo, 0.5-2 %, por ejemplo, 1 %.

1.48 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende además uno o ambos de:

a. polietilenglicol en una cantidad de 1-6 % (por ejemplo, 3 % en peso); y

b. propilenglicol en una cantidad de 1-6 % (por ejemplo, 4 % en peso).

1.49 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende además polivinilpirrolidona (PVP) en una cantidad de 0.5-3 % en peso, por ejemplo, alrededor de 1.25 % en peso.

1.50 Cualquiera de las composiciones que anteceden, que comprende además un agente que interfiere o impide la adhesión bacteriana, por ejemplo, ELA o quitosano.

1.51 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende:

a. óxido de zinc en alrededor de 1.0 % en peso

b. citrato de zinc en alrededor de 0.5 % en peso

- c. pirofosfato de estaño en alrededor de 1.0 % en peso y
- d. pirofosfato de tetrasodio en alrededor de 2.0 % en peso.

1.52 Cualquiera de 1.0 a 1.48, donde la composición comprende

- a. óxido de zinc en alrededor de 1.0 % en peso
- 5 b. lactato de zinc en alrededor de 0.5 % en peso
- c. pirofosfato de estaño en alrededor de 1.0 % en peso y
- d. tripolifosfato de sodio en alrededor de 2.0 % en peso.

1.53 Cualquiera de las composiciones 1.51 o 1.52, que comprende además un sistema amortiguador de citrato, donde el sistema amortiguador comprende citrato trisódico y ácido cítrico
10 (por ejemplo, el sistema amortiguador es alrededor de 2.1 % en peso de la composición).

1.54 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
15 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 arginólicas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (x) aumentar
20 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
25 reducción potencial de infección sistémica por medio de los tejidos bucales.

1.55 Cualquiera de las composiciones orales anteriores, 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.

5 1.56 Una composición obtenida o que puede obtenerse mediante la combinación de los ingredientes tal como se establece en cualquiera de las composiciones anteriores.

1.57 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el óxido de zinc, citrato de zinc y/o lactato de zinc son las únicas fuentes de zinc.

1.58 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el fluoruro de estaño y el pirofosfato de estaño son las únicas fuentes de estaño.

10 1.59 Cualquiera de las composiciones bucales anteriores, donde la composición puede ser cualquiera de las que se seleccionan de: una pasta de dientes, pasta transparente, gel, enjuague bucal, aerosol y goma de mascar.

1.60 Cualquiera de las composiciones bucales anteriores, donde la composición se incorpora en una goma de mascar.

15 1.61 Una composición obtenida o que puede obtenerse mediante la combinación de los ingredientes tal como se establece en cualquiera de las composiciones anteriores.

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

20 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 a la cavidad bucal de un sujeto que lo necesita, por ejemplo, un método para

- i. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- 25 ii. 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),

- iii. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- iv. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- 5 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 ácido,
- viii. aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,
- ix. inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal,
- 10 x. aumentar y/o mantener el pH de la placa en niveles de al menos pH 5.5 después de la estimulación con azúcar,
- xi. reducir la acumulación de placa,
- xii. tratar la sequedad de la boca,
- xiii. mejorar la salud sistémica, que incluye la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la
- 15 reducción de la posibilidad de infección sistémica en los tejidos bucales,
- xiv. blanquear los dientes,
- xv. reducir la erosión de los dientes,
- xvi. inmunizar (o proteger) los dientes contra las bacterias cariogénicas y sus efectos, y/o
- xvii. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

20

La invención comprende además el uso de bicarbonato de sodio, metil cocoíl taurato de sodio (tauranol), MIT, 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, *et seq.*

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- Tal como se usa en la presente, la expresión “composición oral” significa 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, tal como es el fin de la administración sistémica de los agentes terapéuticos particulares, sino que se retiene en la
- 5 cavidad bucal durante un tiempo suficiente para que entre en contacto con sustancialmente todas las superficies dentales y/o los tejidos bucales para los fines en la cavidad 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.
- 10 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 puede dispensarse en una fase dual a partir de un dispensador de
- 15 compartimientos independientes.

Fuente de iones de estaño

- En algunas modalidades la fuente de estaño comprende una fuente de estaño que se selecciona de fluoruro de estaño, otros haluros de estaño tales como dihidrato de cloruro de estaño,
- 20 pirofosfato de estaño, sales de carboxilato de estaño orgánico tales como formiato, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato, malonato y citrato de estaño, glióxido de etileno y estaño o mezclas de estos. En algunas modalidades, la primera fuente de estaño comprende fluoruro de estaño.

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.º 3,535,421, a Briner et ál.; la patente estadounidense n.º 4,885,155, a Parran, Jr. et ál. y la patente estadounidense n.º 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 de estaño, 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 de estaño, 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 cocomo-glicérido de sodio; sulfatos de alquilo superior, tales como lauril sulfato de sodio; sulfatos de alquil-éter superior, por ejemplo, de la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, 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 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$); 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 C₆₋₃₀. En modalidades particulares, el

5 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

10 una modalidad, el tensioactivo aniónico se encuentra presente de alrededor de 0.03 % a 5 % en peso, por ejemplo, 1.5 %.

En otra modalidad, los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención pueden definirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifático que tienen una

15 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 diisobutilfenoxietildimetilbencilamonio, 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

20 incorpora en la presente mediante referencia. Determinados tensioactivos catiónicos también pueden actuar como germicidas en las composiciones.

Los tensioactivos 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

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

El tensioactivo o mezclas de tensioactivos compatibles pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención en 0.1 % a 5 %, en otra modalidad, de 0.3 % a 3 % y, en otra modalidad, de 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 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, 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 composición de la presente 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 la actividad del agua.

En diversas modalidades de la presente descripción (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*), las composiciones comprenden además uno o más agentes anticálculos (control de sarro). Los

agentes anticálculos adecuados incluyen, de modo no taxativo, monofosfatos (por ejemplo, fosfato monobásico, dibásico o tribásico) y polifosfatos P1-6 (por ejemplo, pirofosfatos, tripolifosfato, tetrafosfatos y sales de hexametafosfato, sales de zinc (por ejemplo, citrato de zinc, cloruro de zinc, trihidrato de citrato de zinc), Gantrez® (un copolímero de metilviniléter (PVM) y ácido maleico (MA)), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), polipéptidos, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, y difosfonatos. En determinadas modalidades, los otros agentes anticálculos son sales de fosfatos metálicas alcalinas y/o alcalinotérreas, por ejemplo, sales de sodio, potasio o calcio. En determinadas modalidades, la composición incluye monofosfatos (por ejemplo, fosfato monobásico, dibásico o tribásico) polifosfatos P1-6, Gantrez, o una combinación de estos. Incluso en determinadas modalidades, la composición incluye tripolifosfato de sodio, pirofosfato tetrasódico, Gantrez o una combinación de estos.

Polímeros

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención 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 carragenina). 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.º 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-penilacrílicos, 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 acrilamidoalcano 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.º 4,842,847, 27 de junio de 1989 a Zahid, incorporada 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, carragenina, xantana, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio y carboximetil hidroxietilcelulosa 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

El carbonato de calcio natural se encuentra en rocas tales como creta, piedra caliza, mármol y travertino. También es el componente principal de las cáscaras de huevo y de los caparazones de moluscos. El abrasivo de carbonato de calcio natural de la invención es usualmente una piedra caliza finamente dividida que opcionalmente puede refinarse o refinarse parcialmente para retirar las impurezas. Para su uso en la presente invención, el material 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. Debido a que el carbonato de calcio natural puede contener una gran proporción de partículas relativamente grandes sin control cuidadoso, lo que puede aumentar de manera inaceptable la abrasividad, preferentemente no más de 0.01 %, preferentemente no más de 0.004 % en peso de las partículas no pasará a través de una malla 325. El material tiene una estructura de cristal fuerte y, por lo tanto, es mucho más duro y más abrasivo que el carbonato de calcio precipitado. La densidad aparente para el carbonato de calcio

natural es, por ejemplo, de entre 1 y 1.5 g/cc, por ejemplo, alrededor de 1.2, por ejemplo, alrededor de 1.19 g/cc. Existen diferentes polimorfos de carbonato de calcio natural, por ejemplo, calcita, aragonita y vaterita, de las cuales se prefiere la calcita a los efectos de la presente invención. Un ejemplo de un producto comercialmente disponible adecuado para su uso en la

5 presente invención incluye Vicron ® 25-11 FG de GMZ.

El carbonato de calcio precipitado se elabora generalmente mediante la calcinación de piedra caliza para elaborar óxido de calcio (cal) que luego se puede volver a convertir en carbonato de calcio mediante reacción con dióxido de carbono en agua. El carbonato de calcio precipitado tiene

10 una estructura de cristal diferente a la del carbonato de calcio natural. Generalmente es más friable y más poroso y, por lo tanto, tiene menor abrasividad y mayor absorción de agua. Para su uso en la presente invención, las partículas son pequeñas, por ejemplo, con un tamaño de partícula promedio de 1 - 5 micrómetros y, por ejemplo, no más de 0.1 %, preferentemente, no más de 0.05 % en peso de las partículas que no pasarían a través de una malla 325. Por ejemplo,

15 las partículas pueden tener una D50 de 3-6 micrómetros, por ejemplo, 3.8-4.9, por ejemplo, alrededor de 4.3; una D50 de 1-4 micrómetros, por ejemplo, 2.2-2.6 micrómetros, por ejemplo, alrededor de 2.4 micrómetros, y una D10 de 1-2 micrómetros, por ejemplo, 1.2-1.4, por ejemplo, alrededor de 1.3 micrómetros. Las partículas tienen una absorción de agua relativamente alta, por ejemplo, al menos 25 g/100g, por ejemplo, 30-70 g/100g. Los ejemplos de productos

20 comercialmente disponibles adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, Carbolag® 15 Plus de Lagos Industria Quimica.

En determinadas modalidades, la invención puede comprender abrasivos que contienen calcio adicionales, por ejemplo, abrasivo de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio

25 $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$, hidroxiapatita $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$, o dihidrato de fosfato de dicalcio $(\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$, al que a veces también se hace referencia en la presente como DiCal) o pirofosfato de calcio y/o

abrasivos de sílice, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales de sílice, o combinaciones de estos. Se puede usar 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.

10

Agua

El agua se encuentra presente en las composiciones orales de la invención (por ejemplo, en la composición 1.0 *et seq*). 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.

20

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%

25

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.

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. Diversas modificaciones de la invención, además de las que se muestran y se describen en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que se encuentren dentro de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

Formulación de dentífrico A

Ingrediente	% en peso
AGUA DESMINERALIZADA	C. S.
ÁCIDO CÍTRICO - ANHIDRO USP, EP	0.60
DIHIDRATO DE CITRATO TRISÓDICO - USP	1.5
FLUORURO DE ESTAÑO	0.454
ÓXIDO DE ZINC	1.0
DIHIDRATO DE L-LACTATO DE ZINC	0.85
99.0 % - 101.0 % GLICERINA - USP, EP VEG	42.3
POLIETILENGLICOL 600	3.0
PROPILENGLICOL USP, EP	4.0
ESPESANTES	6.4
POLIVINILPIRROLIDONA	1.25
PIROFOSFATO DE ESTAÑO	1.0
ABRASIVOS	19.0
PIROFOSFATO TETRASÓDICO - FINO FCC	2.0
TENSIOACTIVO ANIÓNICO	1.75
TENSIOACTIVO ZWITTERIÓNICO	1.0

SABORES, COLORES Y ENDULZANTES	2.15
COPOLÍMERO PVM/MA	0.606
FOSFATO DE SODIO, TRIBÁSICO, 12-HIDRATO	1.0
ÁCIDO FOSFÓRICO AL 85 % GRADO DE REACTIVO	0.50
COMPONENTES TOTALES	100.0

Ejemplo 2

Formulación de dentífrico B

Ingrediente	% en peso
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.
ÁCIDO CÍTRICO - ANHIDRO USP, EP	0.6
DIHIDRATO DE CITRATO TRISÓDICO - USP	1.5
FLUORURO DE ESTAÑO	0.454
ÓXIDO DE ZINC	1.0
TRIHIDRATO DE CITRATO DE ZINC	0.5
99.0 % - 101.0 % GLICERINA - USP, EP VEG	42.84
POLIETILENGLICOL 600	3.0
PROPILENGLICOL USP, EP	4.0
ESPESANTES	6.5
POLIVINILPIRROLIDONA	1.25
PIROFOSFATO DE ESTAÑO	1.0
ABRASIVOS	19.0
PIROFOSFATO TETRASÓDICO - FINO FCC	2.0
TENSIOACTIVO ANIÓNICO	1.75
TENSIOACTIVO ZWITTERIÓNICO	1.0

SABORES, COLORES Y ENDULZANTES	2.15
GANTREZ S-97 (B.F.) - SOLUCIÓN DE SÓLIDOS SUPERIORES	0.606
FOSFATO DE SODIO, TRIBÁSICO, 12-HIDRATO	1.0
ÁCIDO FOSFÓRICO AL 85 % GRADO DE REACTIVO	0.25
COMPONENTES TOTALES	100.0

Ejemplo 3

Ensayo in vitro para controlar la deposición de iones metálicos

Las formulaciones de prueba con

- 5 a. Formulación de dentífrico A SnF_2 al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y lactato de Zn al 0.5 %, y pirofosfato tetrasódico al 2 % (TSPP), amortiguador de citrato al 2.1 % (que comprende citrato de sodio al 1.5 % y ácido cítrico al 0.6 %) y pirofosfato de estaño al 1 % (se enumeran en el Ejemplo 1)
 - b. Formulación de dentífrico C SnF_2 al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y citrato de Zn al 0.5 %, y tripolifosfato de sodio al 2 % (STPP), amortiguador de citrato al 2.1 % (que comprende citrato de sodio al 1.5 % y ácido cítrico al 0.6 %) y pirofosfato de estaño al 1 %;
- 10 demuestran una mejor deposición metálica, en ensayos *in vitro* de absorción bovina cuando se comparan con formulaciones de control que contienen SnF_2 al 0.454 % y lactato de zinc al 2.5 %, pero que no contienen pirofosfato de estaño:

15

Tabla 1

	Deposición metálica de estaño total (ppm)	Deposición metálica de zinc total (ppm)
Formulación de control (0.454 % en peso de SnF_2 , y 2.5 % en peso de lactato de zinc)	0.74	1.69

Formulación de dentífrico A	1.30	4.22
Formulación de dentífrico C	0.80	6.17

La formulación de dentífrico C también se compara con las formulaciones con la siguiente estructura: SnF_2 al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y citrato de Zn al 0.5 %, STPP al 3 %, y amortiguador de citrato al 3.6 % (dihidrato de citrato trisódico al 3.0 %, ácido cítrico al 0.6 %). Hay un aumento de aproximadamente 32 % en la cantidad de zinc soluble en las muestras de la formulación C, con niveles de estaño comparables en ambas muestras.

Ejemplo 4

Ensayo ATP in vitro

- 10 Con el fin de analizar la eficacia preliminar, el dentífrico de estaño dual se somete a una prueba de viabilidad bacteriana-ATP. Este método determina la cantidad de células bacterianas viables en el cultivo en función de la cuantificación de ATP presente. ATP es un indicador de células metabólicamente activas. Este método utiliza un indicador de luciferasa para medir la cantidad de ATP celular presente, por lo tanto, cuanto más eficaz es el dentífrico, es menor el ATP encontrado.
- 15

En el ensayo de ATP, la Formulación de dentífrico A (detallada en el Ejemplo 1) muestra una reducción de aproximadamente más de 80 % en la viabilidad de células bacterianas, en comparación con formulaciones de control que contienen SnF_2 al 0.454 % y lactato de zinc al 2.5 %, pero que no contienen pirofosfato de estaño.

20

Ejemplo 5

Ensayo de absorción de ESCA

El objetivo del ensayo de absorción es determinar el porcentaje de absorción de iones metálicos

en la superficie del esmalte bovino después del crecimiento de la película, un estímulo con ácido cítrico al 1 % y tratamiento con un dentífrico de prueba (Dentífrico Z) tal como se detalla en la Tabla 2 a continuación.

5

Tabla 2

	Sn (%) atómico)	Relación de Sn en la superficie del esmalte	Zn (%) atómico)	Relación de Zn en la superficie del esmalte
Formulación de control positivo (SnF al 0.454 %, ZnO al 1 %, citrato de Zn al 0.5 % sin pirofosfato de estaño)	0.12%	1	1.4%	1
Formulación de dentífrico Z (SnF al 0.454 %, ZnO al 1 %, citrato de Zn al 0.5 % y pirofosfato de estaño al 1 %)	0.3	1.61	2.5%	1.15

(Los valores se normalizan a "1")

El esmalte bovino se trata con saliva durante 2 h, se somete a un grabado con ácido y se trata con suspensión de dentífrico. Específicamente, se retira la saliva y el esmalte bovino se somete a tratamiento con ácido cítrico al 1 % y posteriormente, se enjuaga con agua desionizada. Un grupo se trata con agua desionizada para establecer una referencia. Los grupos de prueba posteriores se tratan con una relación de 1:2 de dentífrico y suspensión de agua desionizada y luego se enjuagan con agua desionizada. Luego, el esmalte bovino se somete a análisis ESCA.

10

Ejemplo 6

Fórmula representativa 1

Ingrediente	Peso %
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.
ÁCIDO CÍTRICO - ANHIDRO USP, EP	0.6
DIHIDRATO DE CITRATO TRISÓDICO - USP	1.5
FLUORURO DE ESTAÑO	0.454
ÓXIDO DE ZINC	1
TRIHIDRATO DE CITRATO DE ZINC	0.5
99.5 % GLICERINA VEG REFINADA	42.74
POLIETILENGLICOL 600	3
PROPILENGLICOL USP, EP	4
Celulosa microcristalina/Sodio CMC	1
Polivinilpirrolidona	1.25
PIROFOSFATO DE ESTAÑO	1
Abrasivos	19
PIROFOSFATO TETRASÓDICO - FINO FCC	2
Tensioactivo aniónico	1.75
Tensioactivo zwitteriónico	1
Sabores, colores y endulzantes	3,2
GANTREZ S-97 (B.F.) - SOLUCIÓN DE SÓLIDOS SUPERIORES	0.606
Fosfato de sodio, tribásico, 12-hidrato	1
Ácido fosfórico al 85 % grado de reactivo	0.25

SÍLICE AMORFA SINTÉTICA	5
Componentes totales	100

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

5 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

10 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

15 reivindicaciones adjuntas.