

COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden óxido de zinc y citrato de zinc o lactato de zinc y una fuente de estaño, así como a métodos para utilizar
5 y elaborar estas composiciones.

ANTECEDENTES

El zinc 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
10 fortalecer el esmalte dental y promueve la reparación celular.

Los iones de estaño, en particular, las sales de estaño tales como fluoruro de estaño, también 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,
15 tales como la inestabilidad, la tendencia a manchar los dientes, astringencia y sabor desagradable para los usuarios.

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
20 cuidado bucal con eficacia antibacteriana, pero que también sean agradables y atractivas para un usuario.

BREVE COMPENDIO

Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones de la presente ofrecen la ventaja
25 de una protección microbiana fuerte sin interferir significativamente con la estabilidad de la composición para el cuidado bucal y permiten formulaciones que utilizan cantidades comparables

de zinc y estaño - que pueden tener cualidades estéticas no deseadas (por ejemplo, mal sabor) - con respecto a determinadas formulaciones previas en el mercado. Un beneficio no esperado es que la formulación de la presente utilice cantidades comparables de estaño y zinc con respecto a formulaciones previas, pero incluso mantenga o mejore la disponibilidad de estaño y zinc en la cavidad bucal de un usuario. La cantidad aumentada de zinc y estaño disponible ayuda a proteger contra la erosión, reducir la colonización bacteriana y el desarrollo de biopelículas.

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

- a. una primera fuente de zinc que comprende óxido de zinc;
- b. una segunda fuente de zinc que comprende citrato de zinc o lactato de zinc; y
- c. una fuente de iones 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 primera fuente de zinc es óxido de zinc y la segunda fuente de zinc es citrato de zinc.

1.2 La composición 1.0, donde la primera fuente de zinc es óxido de zinc y la segunda fuente es lactato de zinc.

1.3 La composición 1.0, que comprende además un polifosfato.

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, donde el citrato de zinc se encuentra en una cantidad de 0.25 a 1 % 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 se encuentra en alrededor de 0.5 % en peso (por ejemplo, trihidrato de citrato de zinc).

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 se encuentra en alrededor de 0.5 % en peso y el óxido de zinc se encuentra en alrededor de 1.0 % en peso.

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).

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
5 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
10 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 fuente de iones de estaño es fluoruro de estaño, otros haluros de estaño tales como hidrato de cloruro de estaño, pirofosfato
15 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.

1.15 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la fuente de estaño es fluoruro de
20 estaño.

1.16 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el fluoruro de estaño está presente en una cantidad de 0.1 % en peso a 2 % en peso (0.1 % en peso - 0.6 % en peso) (por ejemplo, alrededor de 0.454 % en peso) del peso total de la composición.

1.17 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el fluoruro de estaño se encuentra en una cantidad de 50 a 25 000 ppm (por ejemplo, 750 -7000 ppm, por ejemplo, 1000-5000 ppm, por ejemplo, alrededor de 4500 ppm, por ejemplo, alrededor de 4540 ppm).

5 1.18 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la composición comprende un copolímero.

1.19 La composición de 1.18, donde el copolímero es un copolímero PVM/MA.

10 1.20 La composición de 1.19, donde el copolímero PVM/MA comprende un copolímero 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con un monómero no saturado polimerizable con etileno adicional; por ejemplo, 1:4 a 4:1, por ejemplo, alrededor de 1:1.

15 1.21 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el monómero no saturado polimerizable con etileno adicional comprende metilviniléter (metoxietileno).

1.22 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el copolímero PVM/MA comprende un copolímero de metilviniléter/anhídrido maleico donde el anhídrido se hidroliza después de la copolimerización para proporcionar el ácido correspondiente.

20 1.23 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el copolímero PVM/MA comprende un polímero GANTREZ® (por ejemplo, polímero GANTREZ® S-97).

25 1.24 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el pH se encuentra entre 7.5 y 10.5, por ejemplo, alrededor de 7.5 o alrededor de 8.0.

1.25 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende además una fuente de iones de fluoruro.

5 1.26 La composición de 1.25, donde la fuente de iones de fluoruro se selecciona del grupo que consiste en 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.

10 1.27 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el polifosfato es tripolifosfato de sodio (STPP).

1.28 La composición de 1.27, donde el tripolifosfato de sodio se encuentra en 0.5 - 5.0 % en peso (por ejemplo, alrededor de 3.0 % en peso).

15

1.29 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, fosfato dicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, hidrogenoortofosfato disódico, fosfato monosódico, trifosfato de pentapotasio 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.

20

25 1.30 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un abrasivo o

particulado (por ejemplo, sílice).

1.31 La composición de 1.30, donde el abrasivo o particulado se selecciona de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, pirofosfato de calcio, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas de plástico, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de estos.

1.32 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la sílice es sílice amorfa sintética (por ejemplo, 1 % - 25 % en peso) (por ejemplo, 8 % - 25 % en peso) (por ejemplo, alrededor de 12 % en peso).

1.33 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.

1.34 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 Ineos Silicas, Warrington, Reino Unido).

1.35 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.

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

5 1.37 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un tensioactivo aniónico, donde el tensioactivo no iónico se encuentra en una cantidad de 0.5 -5 % en peso, por ejemplo, 1-2 % en peso, y se selecciona de sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores (por ejemplo, N-metil N-cocoíl taurato de sodio), sulfato de cocomo-glicérido de sodio; sulfatos de alquilo superior (por ejemplo, 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 arilalquilo superior (por ejemplo, dodecil benceno sulfonato de sodio, lauril benceno sulfonato de sodio); sulfoacetatos de alquilo superior (por ejemplo, lauril sulfoacetato de sodio, dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano sulfonato, sulfocolaurato (por ejemplo, N-2- etil laurato potasio sulfoacetamida) y lauril sarcosinato de sodio, y mezclas de estos.

20 1.38 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el tensioactivo aniónico es lauril sulfato de sodio (por ejemplo, alrededor de 1.75 % en peso).

1.39 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además glicerina, donde la glicerina se encuentra en una cantidad total de 20 - 50 % (por ejemplo, alrededor de 41 % en peso).

1.40 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).

5 1.41 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el citrato de zinc se encuentra en una cantidad de 0.25 a 1 % 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.

10 1.42 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el citrato de zinc se encuentra en alrededor de 0.5 % en peso.

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

15 1.44 Cualquiera de las composiciones anteriores, 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.

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

20 1.46 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende saborizante, fragancia y/o colorante.

1.47 La composición de 1.46, donde el agente saborizante es sacarina de sodio, sucralosa, o
25 una mezcla de estas.

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

1.49 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la composición comprende carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, de 0.1 % en peso - 2.5 % en peso) (por ejemplo, alrededor de 0.2 % en peso).

1.50 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende de 5 % – 40 %, por ejemplo, 10 % – 35 %, por ejemplo, alrededor de 10 %, alrededor de 12 %, alrededor de 15 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, y alrededor de 35 % de agua.

1.51 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 de espinillo), 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 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 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.

1.52 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.

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

1.54 La composición de 1.40, donde el agente blanqueador es dióxido de titanio.

1.55 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.

1.56 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.

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

5

1.58 Cualquiera de las composiciones anteriores, que comprende además un sistema amortiguador (por ejemplo, donde el amortiguador comprende citrato tetrasódico y ácido cítrico).

1.59 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). Por ejemplo, donde la composición comprende 1-10 % en peso de la sal de ácido orgánico y 0.1 %-5 % en peso de ácido orgánico.

15

1.60 La composición de 1.59, donde el sistema amortiguador comprende un amortiguador de citrato, donde el amortiguador de citrato comprende citrato trisódico y ácido cítrico (por ejemplo 1 a 10 % en peso de la composición), por ejemplo, donde la relación molar de citrato mono-, di- y/o trisódico y ácido cítrico es de 1.5 a 5, por ejemplo 2 a 4). El sistema tampón puede estar presente, en peso, en una cantidad que es mayor que la cantidad, en peso, de la fuente de iones de estaño.

20

1.61 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 % (por ejemplo, trihidrato de citrato de zinc)

25 c. fluoruro de estaño a alrededor de 0.45 %; y

d. tripolifosfato de sodio a alrededor de 3.0 %.

1.62 Cualquiera de las composiciones 1.0 - 1.60, donde la composición comprende:

a. óxido de zinc a alrededor de 1.0 %

5 b. citrato de zinc a alrededor de 0.8 % (por ejemplo, trihidrato de citrato de zinc)

c. fluoruro de estaño a alrededor de 0.45 %; y

d. tripolifosfato de sodio a alrededor de 3.0 %.

1.63 Cualquiera de las composiciones 1.0 - 1.60, donde la composición comprende:

10 a. óxido de zinc a alrededor de 1.0 %

b. citrato de zinc a alrededor de 0.5 % (por ejemplo, trihidrato de citrato de zinc)

c. fluoruro de estaño a alrededor de 4500 ppm; y

d. tripolifosfato de sodio a alrededor de 3.0 %.

15 1.64 Cualquiera de las composiciones 1.0 - 1.60, donde la composición comprende:

e. óxido de zinc a alrededor de 1.0 %

f. citrato de zinc a alrededor de 0.5 % (por ejemplo, trihidrato de citrato de zinc)

g. fluoruro de estaño a alrededor de 4500 ppm;

h. tripolifosfato de sodio a alrededor de 3.0 %; y

20 i. glicerina a alrededor de 41 %.

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

1.66 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.

1.67 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 el mal olor, (vi) promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias que producen ácidos, (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.

1.68 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, un limpiador de dentadura, un intermedio recubierto o impregnado o un parche o tira adhesiva bucal de liberación retardada, y una toallita o hisopo bucal recubierto o impregnado.

1.69 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la única fuente de zinc es óxido

de zinc y citrato de zinc.

1.70 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la única fuente de zinc es óxido de zinc y lactato de zinc.

5

1.71 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde la única fuente de estaño es fluoruro de estaño.

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

1.73 Cualquiera de las composiciones orales 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.

15

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

Una composición para su uso tal como se establece en cualquiera de las composiciones
20 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
25 un sujeto que lo necesita, por ejemplo, un método para

- i. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- ii. reducir los niveles de bacterias que producen ácido,
- iii. inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal,
- iv. reducir la acumulación de placa,
- 5 v. inmunizar (o proteger) los dientes contra las bacterias cariogénicas y sus efectos, y/o
- vi. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

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
10 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.*

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal como se usa en la presente, la expresión “composición oral” significa la composición total que
15 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 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
20 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
25 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 compartimientos independientes.

5 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 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, 1.75 % en peso.

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 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 diisobutilfenoxietildimetibencilamonio, 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 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 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 anfotéricos 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

- 5 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,
- 10 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
- 15 peso.

Agentes de ajuste de pH

- En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción contienen un agente amortiguador. Los ejemplos de agentes amortiguadores incluyen carbonatos anhidros como
- 20 carbonato de sodio, sesquicarbonatos, bicarbonatos como bicarbonato de sodio, silicatos, bisulfatos, fosfatos (por ejemplo, fosfato de monopotasio, fosfato de monosodio, fosfato de disodio, fosfato de dipotasio, fosfato de sodio tribásico, tripolifosfato de sodio, tripolifosfato de pentapotasio, ácido fosfórico), citratos (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de trisodio dehidratado), pirofosfatos (sales de sodio y potasio, por ejemplo, pirofosfato de tetrapotasio) y combinaciones
- 25 de estos. La cantidad de agente amortiguador es suficiente para proporcionar un pH de alrededor

de 5 a alrededor de 9, preferentemente alrededor de 6 a alrededor de 8, y más preferentemente alrededor de 7, cuando la composición está disuelta en agua, una base de enjuague bucal o una base de pasta de dientes. Las cantidades típicas de agente amortiguador son alrededor de 5 % a alrededor de 35 %, en una modalidad alrededor de 10 % a alrededor de 30 %, en otra modalidad
5 alrededor de 15 % a alrededor de 25 %, en peso del total de la composición.

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
10 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
15 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
20 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.

25 Los agentes antisarro adecuados para la invención (por ejemplo, la composición 1.0 *et seq*)

incluyen, de modo no taxativo, fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), sales de hexametafosfato, trihidrato de citrato de zinc, polipéptidos, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos. En modalidades particulares, La invención incluye sales de fosfato alcalino, es decir, sales de hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o calcio. “Fosfato”, tal como se utiliza en la presente, abarca mono y polifosfatos oralmente aceptables, por ejemplo, P_{1-6} fosfatos, por ejemplo, fosfatos monoméricos tales como fosfato monobásico, dibásico o tribásico; fosfatos diméricos como pirofosfatos; y fosfatos multiméricos, por ejemplo, hexametafosfato de sodio. En ejemplos particulares, el fosfato seleccionado se selecciona de fosfato dibásico alcalino y sales de pirofosfato alcalino, por ejemplo, seleccionadas de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, dihidrato de fosfato dicálcico, pirofosfato de calcio, pirofosfato de tetrasodio, pirofosfato de tetrapotasio, tripolifosfato de sodio y mezclas de dos o más de estos. En una modalidad particular, por ejemplo, las composiciones comprenden una mezcla de pirofosfato de tetrasodio ($Na_4P_2O_7$), pirofosfato de calcio ($Ca_2P_2O_7$) y fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4), por ejemplo, en cantidades de ca. 3 a 4 % del fosfato de sodio dibásico y ca. 3-4 % del fosfato de sodio dibásico y ca. 0.2-1 % de cada uno de los pirofosfatos. En otra modalidad, las composiciones comprenden una mezcla de pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP) ($Na_5P_3O_{10}$), p. ej., en partes de TSPP a alrededor de 1-2 % y STPP a alrededor de 7 % a alrededor de 10 %. Dichos fosfatos se proporcionan en una cantidad eficaz para reducir la erosión del esmalte, para ayudar en la limpieza de los dientes y/o para reducir la acumulación de sarro en los dientes, por ejemplo, en una cantidad de 2-20 %, por ejemplo, ca. 5-15 en peso de la composición.

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

5 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 1:4 a 4:1 de copolímeros de anhídrido o ácido maleico con otro monómero no saturado polimerizable con etileno, por ejemplo, metilviniléter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (P.M.) de alrededor de 30 000 a alrededor de 1 000 000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como

10 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

15 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.

La N-vinil-2-pirrolidona también se conoce comúnmente como polivinilpirrolidona o "PVP". PVP

20 se refiere a un polímero que contiene vinilpirrolidona (también denominado N-vinilpirrolidona y N-vinil-2-pirrolidinona) como una unidad monomérica. La unidad monomérica consiste en un grupo imida polar, cuatro grupos metileno no polar y un grupo metano no polar. Los polímeros incluyen PVP homopoliméricas solubles e insolubles. Los copolímeros que contienen PVP incluyen vinilpirrolidona/acetato de vinilo (también conocido como Copolividona, Copolividonio o VP-VAc)

25 y vinilpirrolidona/dimetilamino-etilmetacrilato. Se conocen en la técnica polímeros de PVP

solubles entre los que son útiles en la presente e incluyen Povidona, Polividona, Polividonio, poli(N-vinil-2-pirrolidinona), poli(N-vinilbutirolactama), poli(1-vinil-2-pirrolidona) y poli[1-(2-oxo-pirrolidinil)etileno]. Estos polímeros de PVP no están sustancialmente reticulados. En algunas modalidades, el polímero comprende un homopolímero reticulado. Dichos polímeros incluyen

5 PVP reticulado (al que se hace referencia a menudo como PVPc, polivinilpolipirrolidona, o povidona reticulada).

Son generalmente adecuados los ácidos carboxílicos olefínicamente o etilénicamente insaturados polimerizados que contienen un enlace doble olefínico carbono a carbono activado y

10 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,

15 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.

20 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

25 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
5 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, hidroxietil celulosa 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
10 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.

15 En algunas modalidades, es posible utilizar celulosa microcristalina (MCC) (por ejemplo,
carboximetilcelulosa con carboximetilcelulosa de sodio). Un ejemplo de una fuente de MCC es
Avicel ® (FMC Corporation), que contiene MCC en combinación con carboximetilcelulosa de
sodio (NaCMC). Ambas Avicel ®. RC-591 (MCC que contiene 8.3 a 13.8 % en peso de NaCMC)
y Avicel ®. CL-611 (MCC que contiene 11.3 a 18.8 % en peso de NaCMC) pueden usarse en
20 determinados aspectos. En determinadas modalidades, la relación de celulosa microcristalina con
respecto a agente espesante de éter de celulosa es de 1:1 a 1:3 en peso; o de 1:1.5 a 1:2.75 en
peso. En cualquiera de las modalidades anteriores que comprenden carboximetilcelulosa de
sodio, es posible utilizar celulosa microcristalina en combinación con NaCMC. En determinadas
modalidades, la MCC/carboximetilcelulosa de sodio puede estar presente en una cantidad de 0.5
25 a 1.5 % en peso en función del peso total de la composición.

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 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 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, 5 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 10 comercialmente disponibles adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, Carbolag® 15 Plus de Lagos Industria Química.

En determinadas modalidades, la invención puede comprender abrasivos que contienen calcio adicionales, por ejemplo, abrasivo de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio 15 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), 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 20 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 25 puedan dañar los dientes sensibles, por ejemplo, mayor que 130.

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, 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 dentífricos, 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

La Tabla 1 demuestra que las Formulaciones de Prueba de la presente invención con SnF_2 al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y citrato de Zn al 0.5 %, y tripolifosfato de sodio al 3 % (STPP) demuestran una mejor absorción de estaño y zinc en ensayos de disco HAP 1.0" (por ejemplo, que imita el esmalte) en comparación con formulaciones que contienen SnF_2 y lactato de zinc (pero no ZnO y citrato de Zn)). Los siguientes valores se normalizan con respecto a las formulaciones de control negativo (por ejemplo, Referencia = "1").

Tabla 1

	Absorción total de estaño (ppm)*	Absorción total de zinc (ppm)*
Formulación de control (SnF ₂ y lactato de zinc)	1.0	1.0
Formulación de prueba (SnF ₂ , ZnCit, ZnO, STPP)	2.29	1.94

Valores normalizados con respecto al control negativo sin tratamiento (Referencia = "1")

5 Ejemplo 2

La Tabla 2 demuestra que las formulaciones de prueba con SnF₂ al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y citrato de Zn al 0.8 %, demuestran una mejor absorción de zinc y mantienen la absorción de estaño en ensayos de disco HAP 1.0" (por ejemplo, que imita el esmalte) en comparación con formulaciones de control que contienen SnF₂ y lactato de zinc (pero no ZnO y citrato de Zn)). Los siguientes valores se normalizan con respecto a las formulaciones de control negativo (por ejemplo, Referencia = "1"):

Tabla 2

	Absorción total de estaño (ppm)*	Absorción total de zinc (ppm)*
Formulación de control (SnF ₂ y lactato de zinc)	100	300
Formulación de prueba (SnF ₂ , ZnCit, ZnO)	alrededor de 175	alrededor de 900

15 Valores normalizados con respecto al control negativo sin tratamiento (Referencia = "1")

Ejemplo 3

La Tabla 3 demuestra que las formulaciones de prueba de la presente invención con SnF₂ al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y citrato de Zn al 0.5 %, y tripolifosfato de sodio al 3 % (STPP) demostraron una mejor absorción de zinc en ensayos Vitroskin y mantuvieron la absorción de estaño en comparación con formulaciones que contienen SnF₂ y lactato de zinc (pero no ZnO y citrato de Zn). El método del ensayo de Vitroskin implica incubar VitriSkins de 20 mm de diámetro en saliva seguido del tratamiento con una suspensión 1:2 de pasta de dientes y agua durante 2 min, luego lavar con agua desionizada. Luego, los Vitroskins se disuelven completamente con 1 mL de ácido nítrico concentrado, luego, se diluyen con 9 mL de agua desionizada, se filtran, y la solución disuelta obtenida se somete a análisis analítico de Sn y Zn. Los siguientes valores se normalizan con respecto a las formulaciones de control negativo (por ejemplo, Referencia = “1”).

Tabla 3

	Absorción total de Sn (µg/cm ²)*	Absorción total de zinc (µg/cm ²)*
Formulación de control (SnF ₂ y lactato de zinc)	1.0	1.0
Formulación de prueba (SnF ₂ , ZnCit, ZnO, STPP)	.90	4.00

Valores normalizados con respecto al control negativo sin tratamiento (Referencia = “1”)

Ejemplo 4

La Tabla 4 demuestra que las formulaciones de prueba con SnF₂ al 0.454 %, ZnO al 1.0 % y citrato de Zn al 0.5 %, y tripolifosfato de sodio al 3 % (STPP) demostraron una mejor absorción de zinc y mantuvieron la absorción de estaño en ensayos de esmalte bovino, en comparación con formulaciones que contienen SnF₂ y lactato de zinc (pero no ZnO y citrato de Zn). Los siguientes valores se normalizan con respecto a las formulaciones de control negativo (por

ejemplo, Referencia = “1”):

Tabla 4

	Absorción total de Sn (ppm) *	Absorción total de zinc (ppm)*
Formulación de control (SnF ₂ y lactato de zinc	1.0	1.0
Formulación de prueba (SnF ₂ , ZnCit, ZnO, y STPP)	1.01	2.19

- 5 Valores normalizados con respecto al control negativo sin tratamiento (Referencia = “1”)

Ejemplo 5

Organismos planctónicos: ensayo de ATP

- La Tabla 5 muestra un ensayo de ATP que muestra la viabilidad celular después del tratamiento con dentífricos. En general, la tecnología dual de zinc y Sn proporciona una mejor absorción de iones metálicos, y que aparentemente se correlaciona con la eficacia del dentífrico en los ensayos biológicos de ATP que muestran una mayor reducción en las células bacterianas (es decir, un porcentaje menor de células bacterianas viables), en comparación con formulaciones que contienen SnF y lactato de zinc (pero no ZnO, citrato de Zn o tripolifosfato de sodio (STPP)):

15

Tabla 5

Muestra	% viabilidad
Placebo	47.54%
Formulación de control (SnF ₂ y lactato de zinc	24.98%
Formulación de prueba	6.54%

(SnF ₂ , ZnCit, ZnO)	
---------------------------------	--

5

Ejemplo 6

Se investigó además que en un ensayo de biopelícula hubo un menor cambio de pH (es decir, un menor cambio de pH se considera mejor y puede indicar cuánto ácido produce la biopelícula) para las formulaciones que contienen SnF₂, ZnCit, ZnO, en comparación con: a) control negativo
 10 que es un placebo de NaF, y b) formulaciones que comprenden SnF₂ y lactato de zinc (pero no óxido de Zn o citrato de Zn adicional).

También existe una mayor reducción en la producción de ATP en las muestras tratadas con formulaciones que comprenden SnF₂, citrato de Zn, ZnO, en comparación con: a) control negativo
 15 que es un placebo de NaF, y b) formulaciones que comprenden SnF₂ y lactato de zinc (pero no óxido de Zn o citrato de Zn adicional). La capacidad para reducir la producción de ATP puede indicar una actividad de la biopelícula menor.

Ejemplo 7

20 Fórmulas representativas (los valores se encuentran en % en peso de la composición)

Tabla 6

Descripción	% en peso
Humectante	35% – 50%

Abrasivo	16.0% – 20.0%
Agente de ajuste de pH	5% - 9%
Polímero	4% - 7%
Agente saborizante, colorante	2.0% – 2.5%
Tensioactivo anfotérico	0.5% - 2.0%
Agente espesante	1.0% - 2.0%
Fluoruro de estaño, USP	0.4% - 0.5%
Agua desmineralizada	C.S.
Tensioactivo no iónico	1.0% - 2.5%
Óxido de cinc	1
Sal de fosfato alcalino	0.5% - 2.0%
Ácido fosfórico tipo jarabe 85 % - grado alimenticio	0.25% - 0.75%
Trihidrato de citrato de zinc	0.5
Componentes totales	100

Ejemplo 8

Formulaciones Representativas

5 **Tabla 7**

Descripción	% en peso
Agua desmineralizada	C.S.
Agentes saborizantes, colorantes	0.5 – 2.0%

Agentes de ajuste de pH	5% - 8%
Fluoruro de estaño, USP	0.45
Dihidrato de L-lactato de zinc	2.5
Óxido de cinc	0.5
Sal de fosfato alcalino	1% – 3%
Humectantes	30% - 50%
Polímero	3% -6%
Espesantes	1% -3%
Abrasivos	20% - 30%
Tensioactivo no iónico	1% -2%
Tensioactivo anfotérico	.5% - 2%
Componentes totales	100%

Tabla 8

Descripción	Peso (%)
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.
Agentes saborizantes, colorantes	2% -4%
Agentes de ajuste de pH	3% - 5%
Fluoruro de estaño, USP	0.45
Trihidrato de citrato de zinc	0.8
Óxido de cinc	1

Sal de fosfato alcalino	1% - 3%
Polifosfato	2% - 4%
Humectante	40% - 50%
Polímero	3% -6%
Espesante	1% -3%
Abrasivos	20% -30%
Tensioactivo no iónico	1% -3%
Tensioactivo anfotérico	0.5% -2.0%
Componentes totales	100%

Ejemplo 9

Fórmula representativa (los valores se encuentran en % en peso de la composición)

5 Tabla 9

Descripción	% en peso
Humectante	35% – 50%
Abrasivo	20.0% – 30.0%
Agente de ajuste de pH	5% - 9%
Polímero	5% - 8%
Agente saborizante, colorante	2.0% – 3.5%
Tensioactivo anfotérico	0.5% - 2.0%
Agente espesante	0.1% - 2.0%
Fluoruro de estaño, USP	0.454%
Agua desmineralizada	C.S.

Tensioactivo no iónico	1.0% - 2.5%
Óxido de cinc	1.0
Sal de fosfato alcalino	0.5% - 2.0%
Ácido fosfórico tipo jarabe 85 % - grado alimenticio	0.25% - 0.75%
Trihidrato de citrato de zinc	0.5
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 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.