

COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LAS COMPOSICIONES

ANTECEDENTES

- 5 La erosión dental incluye desmineralización y daño a la estructura dental debido al ataque de ácidos de fuentes no bacterianas. La erosión se encuentra inicialmente en el esmalte y, si no se controla, puede avanzar a la dentina subyacente. La erosión dental puede ser causada o exacerbada por alimentos y bebidas ácidos, exposición al agua clorada de las piscinas y regurgitación de ácidos gástricos. El esmalte dental es una superficie cargada negativamente,
- 10 que naturalmente tiende a atraer iones cargados positivamente como los iones de hidrógeno y calcio, mientras que resiste iones cargados negativamente como los iones de fluoruro. Dependiendo del pH relativo de la saliva circundante, el esmalte dental perderá o ganará iones cargados positivamente como los iones de calcio. En general, la saliva tiene un pH de entre 7.2 y 7.4. Cuando se baja el pH, el medio fluido que rodea al diente se subsatura con respecto a la
- 15 fase mineral dental y el diente se disuelve, liberando iones de calcio y fosfato. Esto daña el esmalte y crea una superficie porosa, esponjosa y áspera. Si la saliva permanece ácida durante un período prolongado, entonces la remineralización puede no producirse y el diente continuará perdiendo minerales, lo que provoca que el diente se debilite y en última instancia pierda la estructura.
- 20 Los iones de los metales pesados, como el zinc, son resistentes al ataque de los ácidos. El zinc se sitúa por encima del hidrógeno en la serie electroquímica, de modo que el zinc metálico en una solución ácida reaccionará para liberar gas hidrógeno a medida que el zinc pasa a la solución para formar dicaciones, Zn^{2+} . Se ha demostrado que el zinc tiene propiedades antimicrobianas en estudios de placa y caries.

Las sales de zinc solubles, como el citrato de zinc, se han utilizado en composiciones de dentífrico, pero tienen diversas desventajas. Los iones de zinc en solución producen una sensación desagradable y astringente en la boca, por lo que ha resultado difícil obtener formulaciones que proporcionen niveles eficaces de zinc y que también tengan propiedades organolépticas aceptables. Además, los iones de zinc libres pueden reaccionar con los iones de fluoruro para producir fluoruro de zinc, que es insoluble y por lo tanto reduce la disponibilidad del zinc y del fluoruro. Por último, los iones de zinc reaccionarán con los tensioactivos aniónicos como el laurilsulfato de sodio, lo que interfiere con la formación de espuma y la limpieza.

El fosfato de zinc ($\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$) es insoluble en agua, aunque es soluble en soluciones ácidas o básicas, p. ej., soluciones de ácidos minerales, ácido acético, amoníaco o hidróxidos alcalinos. Véase, p. ej., Merck Index, 13.^a ed. (2001) pág. 1812, monografía número 10205. Debido en parte a que se considera en la técnica como un material generalmente inerte, se utiliza comúnmente en cementos dentales, por ejemplo, en la cementación de empastes, coronas, puentes y aparatos de ortodoncia, que están destinados a perdurar en la boca durante muchos años. Los cementos dentales de fosfato de zinc se preparan generalmente mezclando polvo de óxido de zinc y óxido de magnesio con un líquido que consiste principalmente en ácido fosfórico, agua y amortiguadores, por lo que el cemento que comprende fosfato de zinc se forma *in situ* mediante la reacción con ácido fosfórico.

Las bacterias son conocidas por causar la acumulación de placa en los dientes, gingivitis y otras enfermedades de las encías. Los antimicrobianos, como el triclosán, se han usado en las composiciones para el cuidado bucal para combatir los problemas causados por las bacterias. Sin embargo, se desean compuestos antimicrobianos alternativos y/o una mejor reducción de las bacterias.

Por lo tanto, se desean productos mejorados para tratar y reducir la erosión, al tiempo que proporcionan propiedades antimicrobianas deseadas.

BREVE COMPENDIO

Una modalidad de la presente divulgación se refiere a una composición para el cuidado bucal. La composición para el cuidado bucal comprende fosfato de zinc y al menos un agente antimicrobiano que se selecciona de eugenol, isoeugenol, acetato de eugenol y acetato de isoeugenol. El fosfato de zinc se agrega a la composición para el cuidado bucal como una sal preformada.

Otras áreas de aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona en la presente. Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, mientras indican la modalidad preferida de la invención, tienen un fin solamente ilustrativo y no buscan limitar el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción de la/s modalidad/es preferida/s tiene naturaleza meramente ilustrativa y de ninguna forma se pretende que limite la divulgación, su aplicación ni sus usos.

Como se utiliza en toda la divulgación, 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.

Una modalidad de la presente divulgación se refiere a una composición para el cuidado bucal para uso intermitente, p. ej., uso diario, en forma de un dentífrico, gel, pastilla, menta, goma de mascar u otra formulación para el cuidado bucal adecuada. La composición para el cuidado bucal comprende: fosfato de zinc, donde el fosfato de zinc se agrega a la composición para el cuidado bucal como una sal preformada; y al menos un agente antimicrobiano que se selecciona de eugenol, isoeugenol, acetato de eugenol y acetato de isoeugenol. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “sal preformada” –cuando se utiliza con referencia al fosfato de zinc– significa que el fosfato de zinc no se forma in situ en la composición para el cuidado bucal, p. ej., mediante la reacción de ácido fosfórico y una sal de zinc.

Se puede utilizar cualquier cantidad de fosfato de zinc que sea eficaz para proteger contra la erosión del esmalte y/o que proporcione cualquiera de los otros beneficios descritos en la presente. Ejemplos de cantidades adecuadas de fosfato de zinc se pueden encontrar en el intervalo de entre el 0.05 y el 5 % en peso, como entre el 0.1 y el 4 % en peso o entre el 0.5 y el 3 % en peso, o entre el 0.8 y el 2 % en peso, con respecto al peso de la composición para el cuidado bucal.

El fosfato de zinc, cuando se coloca en la formulación, por ejemplo, a pH ácido o básico, se puede disolver de forma suficiente en el uso para proporcionar una concentración eficaz de iones de zinc al esmalte, lo que protege contra la erosión, reduce la colonización bacteriana y el desarrollo de biopelículas y proporciona un brillo mejorado a los dientes. En algunas modalidades, la formulación comprende un aminoácido, como un aminoácido básico, p. ej., arginina o lisina, que le puede conferir un pH básico a la formulación. También se ha descubierto que el fosfato de zinc en una formulación con una segunda fuente de fosfato mejora la sedimentación de fosfato. Tal como se explica en la publicación de solicitud conjunta WO2014/088573, cuya divulgación se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia, todo esto resulta inesperado debido a la escasa solubilidad del fosfato de zinc, y la visión reconocida en la técnica de que es sustancialmente inerte en las condiciones de la cavidad oral, como lo demuestra su uso

generalizado en el cemento dental. Al mismo tiempo, las formulaciones que contienen fosfato de zinc no presentan el mal sabor y sensación bucal, la baja administración de fluoruro y la baja formación de espuma y limpieza asociados con los productos convencionales para el cuidado bucal a base de zinc, que utilizan sales de zinc más solubles.

- 5 En una modalidad, las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación pueden incluir una o más fuentes de iones de zinc además del fosfato de zinc. Los ejemplos incluyen citrato de zinc u otras sales de zinc solubles. En una modalidad alternativa, las fuentes de zinc que no sean fosfato de zinc no se incluyen en la composición para el cuidado bucal en cantidades eficaces. Por ejemplo, las fuentes de zinc que no sean fosfato de zinc pueden incluirse en
- 10 concentraciones inferiores a 0.01 % en peso, en función del peso total de la composición para el cuidado bucal.

Las composiciones de la presente divulgación también incluyen al menos un agente antimicrobiano que se selecciona de eugenol, isoeugenol, acetato de eugenol y acetato de isoeugenol. Los inventores de la presente divulgación descubrieron que los agentes

15 antimicrobianos en combinación con fosfato de zinc proporcionan propiedades antimicrobianas potenciadas. La adición del al menos un agente antimicrobiano que se selecciona de eugenol, isoeugenol, acetato de eugenol o acetato de isoeugenol puede proporcionar potencialmente una o más otras ventajas, tales como reducir la placa y las bacterias perjudiciales y/o controlar la erosión del esmalte.

- 20 Puede usarse cualquier cantidad de agente antimicrobiano de eugenol, isoeugenol, acetato de eugenol o acetato de isoeugenol que sea eficaz para potenciar las propiedades antimicrobianas y/o proporcionar cualquiera de los demás beneficios que se describen en la presente. Los ejemplos de las cantidades incluyen de 0.01 % en peso o más, como de 0.1 a 5 % en peso, como de 0.2 a 2 % en peso, o de 0.3 % a 1 % en peso, con respecto al peso de la composición para el
- 25 cuidado bucal. En una modalidad, la cantidad es inferior al 1 % en peso, como de 0.1 a 0.8 % o 0.3 a 0.7 % en peso con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones pueden comprender opcionalmente ingredientes adicionales adecuados para utilizar en las composiciones para el cuidado bucal. Ejemplos de dichos ingredientes incluyen agentes activos, como una fuente de fluoruro y/o una fuente de fosfato además del fosfato de zinc. Las composiciones se pueden formular en una base dentífrica, p. ej., que comprende abrasivos, por ejemplo, abrasivos de sílice, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos adicionales, conservantes, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de estos. Ejemplos de bases dentífricas adecuadas se conocen en la técnica. Alternativamente, la composición se puede formular como un gel (p. ej., para uso en una bandeja), goma de mascar, pastilla o menta. A continuación se presentan más detalladamente ejemplos de ingredientes adicionales adecuados que se pueden emplear en las composiciones de la presente divulgación.

Agentes Activos: Las composiciones de la divulgación pueden comprender diversos otros agentes que sean activos para proteger y mejorar la resistencia e integridad del esmalte y la estructura dental y/o para reducir las bacterias y las caries asociadas y/o la enfermedad de las encías o para proporcionar otros beneficios deseados. La concentración eficaz de los ingredientes activos utilizados en la presente dependerá del agente particular y del sistema de suministro utilizado. La concentración dependerá también de la sal exacta o polímero seleccionado. Por ejemplo, cuando se proporciona el agente activo en forma de sal, el contraíón afectará el peso de la sal, de modo que si el contraíón es más pesado, se requerirá más sal en peso para proporcionar la misma concentración de ion activo en el producto final.

Un ejemplo de un agente activo antimicrobiano es triclosán, que se puede utilizar en cualquier concentración deseada. Por ejemplo, una pasta dental con triclosán puede contener entre 0.1 y 1 % en peso, como aproximadamente 0.3% en peso de triclosán, aunque la concentración puede estar limitada por las normas gubernamentales. Se puede utilizar cualquier otro agente activo antimicrobiano adecuado.

Fuente de iones de fluoruro: Cuando se utiliza fluoruro como ingrediente activo, las composiciones para el cuidado bucal incluyen 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 fluoruro como fuentes de fluoruro solubles en las composiciones de la presente. Los ejemplos de materiales que proporcionan iones de fluoruro 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., cuyas descripciones se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Las fuentes de iones de fluoruro representativas incluyen, pero no se limitan a, fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y combinaciones de estos. En determinadas modalidades, la fuente de iones de fluoruro incluye fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como mezclas de estos. En determinadas modalidades, la composición para el cuidado bucal de la divulgación puede contener además una fuente de iones de fluoruro o un ingrediente que proporciona flúor en cantidades suficientes para suministrar de 25 ppm a 25,000 ppm de (fracción de masa) iones de fluoruro, generalmente al menos 500 ppm, por ejemplo, de 500 a 2000 ppm, por ejemplo, de 1000 a 1600 ppm, por ejemplo, alrededor de 1450 ppm. El nivel adecuado de fluoruro dependerá de la aplicación particular. Una pasta de dientes para uso del consumidor general típicamente tendría de 1000 a 1500 ppm y una pasta de dientes pediátrica tiene un poco menos. Un dentífrico o recubrimiento para aplicaciones profesionales podrían tener tanto fluoruro como alrededor de 5,000 o incluso alrededor de 25,000 ppm. Las fuentes de iones de fluoruro pueden agregarse a las composiciones de la divulgación en un nivel de 0.01 % en peso a 10 % en peso en una modalidad, o de 0.03 % en peso en peso hasta 5 % en otra modalidad, o de 0.1% en peso a 1 % en peso en función del peso de la composición. Los pesos de las sales de fluoruro para proporcionar el nivel apropiado de iones de fluoruro variarán obviamente en función del peso del contraión en la sal.

Aminoácidos: En algunas modalidades, las composiciones de la divulgación comprenden un aminoácido. En modalidades particulares, el aminoácido puede ser un aminoácido básico. “Aminoácido básico” se refiere a los aminoácidos básicos de origen natural, tales como arginina, lisina e histidina, así como cualquier aminoácido básico que tenga un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, que sea soluble en agua y proporcione una solución acuosa con un pH de 7 o mayor. Por consiguiente, los aminoácidos básicos incluyen, de modo no taxativo, arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de estos o combinaciones de estos. En una modalidad particular, los aminoácidos básicos se seleccionan de arginina, citrulina y ornitina. En determinadas modalidades, el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, l-arginina o una sal de esta. En otras modalidades, el aminoácido está cuaternizado, p. ej., el grupo amino se sustituye adicionalmente para formar un resto de amonio cuaternario, que puede formar una sal interna con el grupo carboxilo, por ejemplo, betaína (N,N,N-trimetilglicina).

En diversas modalidades, el aminoácido está presente en una cantidad de 0.5% en peso hasta 20 % en peso, del peso total de la composición, de 0.5% en peso a 10 % en peso del peso total de la composición, por ejemplo, de 1.5% en peso, 3.75% en peso, 5% en peso, o 7.5% en peso del peso total de la composición en el caso de un dentífrico. En un ejemplo, la arginina está presente en niveles, por ejemplo, de entre 0.1 y 20 % en peso (expresados como peso de base libre), por ejemplo, de entre 1 y 10 % en peso para una pasta de dientes de consumidor o de entre 7 y 20 % en peso para un producto de tratamiento profesional o recetado.

Abrasivos: las composiciones de la divulgación pueden incluir abrasivos. Ejemplos de abrasivos adecuados incluyen abrasivos de sílice, como sílices de limpieza estándar, sílices de limpieza elevada o cualquier otra sílice abrasiva adecuada. Otros ejemplos de abrasivos que se pueden utilizar además o en lugar de los abrasivos de sílice incluyen, por ejemplo, un abrasivo de fosfato de calcio, p. ej., fosfato de tricalcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o fosfato de dicalcio dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que también se denomina en la presente DiCal) o pirofosfato

de calcio; abrasivo de carbonato de calcio; o abrasivos como metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales síliceos o combinaciones de estos.

Los materiales de pulido abrasivos de sílice útiles en esta invención, así como los otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño medio de partícula que varía entre 0.1 y 30 micrones, como entre 5 y 15 micrones. Los abrasivos de sílice pueden ser de sílices precipitadas o geles de sílice, tales como los xerogeles de sílice descritos en la patente estadounidense n.º 3,538,230, a Pader et ál. y la patente estadounidense n.º 3,862,307, de Digiulio, cuyas descripciones se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad. Los xerogeles de sílice particulares son comercializados con el nombre comercial de Syloid® por W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Los materiales de sílice precipitada incluyen los comercializados por J. M. Huber Corp. con el nombre comercial Zeodent®, que incluyen las sílices con la denominación Zeodent 115 y 119. Los abrasivos de sílice se describen en la patente estadounidense n.º 4,340,583, de Wason, cuya divulgación se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia. En determinadas modalidades, los materiales abrasivos útiles en la práctica de las composiciones para el cuidado bucal de acuerdo con la divulgación incluyen geles de sílice y sílice amorfa precipitada con un valor de absorción de aceite de menos de 100 cc/100 g de sílice, tal como de 45 cc/100 g a 70 cc/100 g de sílice. Los valores de la absorción de aceite se miden mediante el uso del método ASTA Rub-Out D281. En determinadas modalidades, las sílices son partículas coloidales con un tamaño promedio de partícula de 3 micrómetros a 12 micrómetros y de 5 a 10 micrómetros. Los ejemplos de abrasivos de sílice de baja absorción de aceite útiles en la práctica de la divulgación son comercializados con la designación comercial Sylodent XWA® por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA®, un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tienen un contenido de agua de 29 % en peso promediando 7 a 10 micrones en diámetro, y una absorción de aceite menor que 70 cc/100 g de

sílice, es un ejemplo de un abrasivo de sílice de baja absorción de aceite abrasivo útil en la práctica de la presente divulgación.

Puede emplearse cualquier cantidad adecuada de abrasivo de sílice. Los ejemplos de cantidades adecuadas incluyen 10 % en peso o más de peso seco de partículas de sílice, tal como de 15 % a 30 % en peso o de 15 % a 25 % en peso en función del peso total de la composición.

Agentes espumantes: Las composiciones para el cuidado bucal de la composición también pueden incluir un agente para aumentar la cantidad de espuma que se produce cuando se cepilla la cavidad bucal. Los ejemplos ilustrativos de agentes que aumentan la cantidad de espuma incluyen, de modo no taxativo, polioxietileno y determinados polímeros que incluyen, de modo no taxativo, polímeros de alginato. El polioxietileno puede aumentar la cantidad de espuma y el espesor de la espuma generada por las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación. El polioxietileno también se conoce comúnmente como polietilenglicol ("PEG") u óxido de polietileno. Los polioxietilenos adecuados para las composiciones de la presente divulgación tendrán un peso molecular de 200,000 a 7,000,000. En una modalidad, el peso molecular será de 600,000 a 2,000,000 y en otra modalidad de 800,000 a 1,000,000. El Polyox® es el nombre comercial para el polioxietileno de alto peso molecular producido por Union Carbide. El agente espumante, (p. ej., polioxietileno) puede estar presente en una cantidad de 0.1% a 50%, en una modalidad de 0.5% a 20% y en otra modalidad de 1% a 10%, o de 2% a 5% en peso de las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación.

Tensioactivos: Las composiciones de la presente divulgación pueden contener tensioactivos aniónicos, por ejemplo:

- i. sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicérido de ácidos grasos superiores, tales como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, tales como sodio N-metil N-cocoil taurato, sulfato de cocomonoglicérido de sodio,

- ii. sulfatos de alquilo superiores, tales como lauril sulfato de sodio,
- iii. sulfatos de alquil-éter superiores, por ejemplo, de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, en la que m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 o 4, y X es Na o K, por ejemplo laureth-2 sulfato de sodio
 5 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$,
- iv. alquil aril sulfonatos superiores tales como dodecil benceno sulfonato de sodio (lauril benceno sulfonato de sodio),
- v. sulfoacetatos de alquilo superiores, como lauril-sulfoacetato de sodio (dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano
 10 sulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil laurato de potasio sulfoacetamida) y lauril sarcosinato de sodio.

Por “alquilo superior” se entiende, por ejemplo, alquilo C_{6-30} . En modalidades, los tensioactivos aniónicos útiles en la presente incluyen las sales solubles en agua de alquil sulfatos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos
 15 sulfonatados de ácidos grasos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono. El lauril sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio y sulfonatos de monoglicérido de coco de sodio son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. En modalidades particulares, el tensioactivo aniónico se selecciona de lauril sulfato de sodio y lauril éter sulfato de sodio. En una modalidad particular, las composiciones de la divulgación comprenden lauril sulfato de sodio. El tensioactivo aniónico
 20 puede estar presente en una cantidad que resulte eficaz, por ejemplo, > 0.01 % en peso de la formulación, pero no a una concentración que sea irritante para el tejido bucal, por ejemplo, < 10 %, y las concentraciones óptimas dependen de la formulación particular y el tensioactivo particular. En una modalidad, el tensioactivo aniónico está presente en una pasta de dientes de 0.3 % a 4.5 % en peso, por ejemplo, 1.5 %. Las composiciones de la divulgación pueden
 25 contener, opcionalmente, mezclas de tensioactivos, por ejemplo, que comprenden tensioactivos aniónicos y otros tensioactivos que pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos.

Generalmente, los tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables a lo largo de un amplio intervalo de pH. Los tensioactivos se describen más detalladamente, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 3,959,458, a Agricola et ál.; la patente estadounidense n.º 3,937,807, a Haefele; y la patente estadounidense n.º 4,051,234, de Gieske et ál., cuyas descripciones se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

El tensioactivo o las mezclas de tensioactivos compatibles que se incluyen además de los tensioactivos aniónicos pueden estar presentes en las composiciones de la presente divulgación en una cantidad de 0.1 % a 5.0%, en otra modalidad, de 0.3 % a 3.0 % y, en otra modalidad, de 0.5 % a 2.0 % en peso de la composición total. Estos intervalos no incluyen las cantidades de tensioactivos aniónicos.

En una modalidad, las composiciones de la presente divulgación incluyen un tensioactivo zwitteriónico, por ejemplo, un tensioactivo de betaína, por ejemplo, cocamidopropilbetaína, p. ej., en una cantidad de aproximadamente 0.1% a 4.5 % en peso, p. ej., 0.5-2 % de cocamidopropilbetaína.

Agentes de control antisarro: En diversas modalidades de la presente divulgación, las composiciones comprenden un agente (de control antisarro) antisarro. Los agentes antisarro adecuados incluyen, de modo no taxativo, fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), sales de hexametafosfato, fuentes de iones de zinc además de cualquier ion de zinc que pueda suministra el fosfato de zinc, como trihidrato de citrato de zinc u otras sales de zinc, polipéptidos, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, y difosfonatos. Por lo tanto, la divulgación puede comprender sales de fosfato además del fosfato de zinc. En modalidades particulares, estas sales son sales de fosfato alcalino, p. ej., 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 como fosfato monobásico, dibásico o tribásico; y fosfatos diméricos como pirofosfatos; y fosfatos multiméricos, p. ej., hexametafosfato

de sodio. En ejemplos particulares, el fosfato seleccionado se selecciona de fosfato dibásico alcalino y sales de pirofosfato alcalino, p. ej., 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

5 modalidad particular, por ejemplo, las composiciones comprenden una mezcla de pirofosfato de tetrasodio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de calcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) y fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4), p. ej., en cantidades de 3 a 4 % en peso del fosfato de sodio dibásico y de 0.2 a 1% en peso de cada uno de los pirofosfatos. En otra modalidad, las composiciones comprenden una mezcla de pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP) ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$), p. ej., en partes de

10 TSPP de 0.5 a 5 % en peso, como de 1 a 2% en peso y STPP de 7 % a 10 % en peso en peso, en función del peso de la composición. 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 0.2 a 20 % en peso, p. ej., de 1 a 15% en peso en función del peso de la composición.

15 Agentes saborizantes: Las composiciones para el cuidado bucal de la divulgación también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, aceites esenciales así como varios aldehídos aromatizantes, ésteres, alcoholes y materiales similares. Ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto,

20 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 puede incorporarse a la composición oral a una concentración de 0.1 a 5 % en peso, p. ej., de 0.5 a 1.5 % en peso.

Polímeros: Las composiciones para el cuidado bucal de la divulgación también pueden incluir

25 polímeros adicionales para ajustar la viscosidad de la formulación o mejorar la solubilidad de otros ingredientes. Dichos polímeros adicionales incluyen polietilenglicoles, polisacáridos (por ejemplo,

derivados de celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma xantana o goma de carragenano). Los polímeros ácidos, por ejemplo, geles de poliacrilato, pueden proporcionarse en la forma de sus ácidos libres o metales alcalinos parcialmente o completamente neutralizados y solubles en agua (por ejemplo, potasio y sodio) o sales de amonio.

Pueden estar presentes los espesantes de sílice, que forman estructuras poliméricas o geles en medios acuosos. Cabe destacar que estos espesantes de sílice son distintos a los abrasivos de sílice particulados que también están presentes en las composiciones, desde el punto de vista físico y funcional, ya que los espesantes de sílice están muy finamente divididos y proporcionan poco o nada de acción abrasiva. Otros agentes espesantes son polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa como carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilhidroxietilcelulosa de sodio. También pueden incorporarse las gomas naturales como karaya, goma arábiga y goma tragacanto. También puede utilizarse silicato de magnesio y aluminio coloidal 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 0.5 % a 5.0 % en peso de la composición total.

Las composiciones de la divulgación pueden incluir un polímero aniónico, por ejemplo, en una cantidad de 0.05 a 5%. Algunos ejemplos de los agentes que se conocen en general para utilizar en los dentífricos se describen en la patente estadounidense n.º 5,188,821 y 5,192,531, cuyas descripciones se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad; e incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, como copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico, con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter/anhídrido maleico que tiene un peso molecular (P.M.) de 30,000 a 1,000,000, como de 300,000 a 800,000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez, por ejemplo, AN 139 (P.M. 500,000), AN 119 (P.M. 250,000) y preferentemente S-97 de grado

farmacéutico (P.M. 700,000) disponibles de ISP Technologies, Inc., Bound Brook, NJ 08805. Cuando están presentes los agentes potenciadores, están presentes en cantidades que varían de 0.05 a 3 % en peso. Otros polímeros operativos incluyen aquellos como los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirolidona, o etileno, el último está disponible por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, 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 de isobutil vinilo 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 metilpropansulfónico que tiene un peso molecular de 1,000 a 2,000,000, descrito en la patente estadounidense n.º n.º 4,842,847, 27 de junio de 1989, de Zahid, cuya divulgación se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia. Otra clase útil de agentes poliméricos incluye poliaminoácidos que contienen proporciones de aminoácidos

aniónicos activos en la superficie tales como ácido aspártico, ácido glutámico, y fosfoserina, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4,866,161, emitida para Sikes et ál., cuya divulgación se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

Agua: Las composiciones orales pueden comprender niveles significativos de agua. El agua, utilizada en la preparación de composiciones orales comerciales, puede estar desionizada (a veces denominada agua desmineralizada) y libre de impurezas orgánicas. Esta cantidad de agua en las composiciones incluye el agua sola que se agrega más una cantidad que se introduce con otros materiales.

Humectantes: En determinadas modalidades de las composiciones orales, también es deseable incorporar un humectante para evitar que la composición se endurezca con la exposición al aire. Determinados humectantes también pueden proporcionar un dulzor o sabor deseables a las composiciones dentífricas. Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol, así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. En una modalidad de la divulgación, el principal humectante es uno de glicerina, sorbitol o una combinación de estos. El humectante puede estar presente en niveles de más de 25 % en peso, como de 25 a 55 % en peso, o de 30 % a 50 % en peso en función del peso total de la composición.

Otros ingredientes opcionales: Además de los componentes descritos anteriormente, las modalidades de la presente divulgación pueden contener una variedad de ingredientes para el cuidado bucal opcionales, algunos de los cuales se describirán a continuación. Los ingredientes opcionales incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, adhesivos, agentes de baja espuma, agentes saborizantes, agentes edulcorantes como sacarina de sodio, agentes contra placa adicionales, abrasivos, estéticos como mica recubierto con TiO_2 u otros agentes colorantes, como tintes y/o pigmentos. Estos y otros componentes opcionales se describen adicionalmente en la patente estadounidense n.º 5,004,597, a Majeti; la patente estadounidense n.º 3,959,458 a

Agricola et ál. y la patente estadounidense n.º 3,937,807, a Haefele, todas incorporadas a la presente mediante referencia en su totalidad.

En una modalidad, las composiciones de la presente divulgación se encuentran esencialmente libres de, o tienen únicamente cantidades traza, o no contienen nada de uno o más de los siguientes: timol, terpineol, aldehído cinámico, eucaliptol, un antimetabolito de azúcar desoxi; un agonista de TRPA1 (que no sea eugenol, isoeugenol, acetato de eugenol y acetato de isoeugenol, algunos de los cuales pueden o no actuar como agonistas de TRPA1 en las composiciones de la presente divulgación) como los agonistas de TRPA1 que se seleccionan de ésteres de vainilla, ésteres de benzoato, derivados de hidroxibenzoato, derivados de benzoato metoxi, derivados de hidroxibutanodioato, derivados de benzamidobenzoato, derivados de metipropanoato, derivados de acetato de fenilo, derivados, derivados de hex-3-enoato, 2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-3-metilpirazina, fenilmetoximetilbenceno, (2R)-2-azaniumil-3-[(2R)-2-azaniumil-3-oxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoato, (3E)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienal, (2R)-2-azaniumil-3-[(2S)-2-azaniumil-3-oxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoato, (3Z)-3-butilideno-2-benzofuran-1-ona, 3-metil-N-(3-metilbutil)butan-1-imina y 2-(furan-2-ilmetildisulfanilmetil)furano (los agonistas de TRPA1 que se describen en la solicitud de patente estadounidense N° 2012/0082628, cuya divulgación se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia); y compuestos de inositol fosforilado como los que se seleccionan de ácido fítico, mio-inositol pentakis(fosfato de dihidrógeno); mio-inositol tetrakis(fosfato de dihidrógeno), mio-inositol trikis(fosfato de dihidrógeno), o un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sal de amonio de estos (donde los compuestos de inositol fosforilados se describen en la solicitud de patente canadiense N° 2634758, cuya divulgación se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia). “Esencialmente libre” se refiere a que las composiciones tienen menos de 0.01 % en peso de estos compuestos. “Cantidades traza” se refiere a que las composiciones tienen menos de 0.001 % en peso de estos compuestos.

La presente solicitud además describe métodos para utilizar las composiciones descritas en la presente para aumentar los niveles de zinc en el esmalte y para tratar, reducir o controlar la incidencia de la erosión del esmalte, lo que comprende aplicar cualquiera de las composiciones descritas en la presente a los dientes, p. ej., mediante cepillado. En diversas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para: (i) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (ii) para reducir la acumulación de placa, (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad oral, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de aftas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácido, (viii) para aumentar los niveles relativos de bacterias que no forman cariogénico y/o no forman placa, (ix) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (x) reducir, reparar o inhibir lesiones pre-cariosas del esmalte, por ejemplo, como se detecta por medición de caries eléctrica (ECM) o fluorescente inducida por luz cuantitativa (QLF), (xi) tratar, aliviar o reducir la sequedad de la boca, (xii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiii) reducir la erosión, (xiv) blanquear los dientes; (xv) reducir la acumulación de sarro y/o (xvi) promover la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción del potencial de infección sistémica a través de los tejidos orales, que comprende aplicar cualquiera de las composiciones que se describieron arriba a la cavidad oral de una persona que lo necesita, p. ej., mediante cepillado de los dientes una o más veces por día con cualquiera de las composiciones de la presente divulgación. La divulgación además proporciona composiciones para utilizar en cualquiera de estos métodos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Formulación de dentífrico

El dentífrico de prueba que comprende 1 % de fosfato de zinc en combinación con 0.6 % de acetil isoeugenol se preparó de acuerdo con la siguiente formulación (las cantidades de los ingredientes figuran en peso de la composición):

Tabla 1

Ingrediente	% en peso
PEG600	2.0
Espesantes	1.1
Humectantes (sorbitol y glicerina)	43.7
Pirofosfato de tetrasodio (fino)	2.0
Sílice de limpieza profunda	10.0
Celulosa microcristalina/Sodio CMC NF	1.0
Fluoruro de sodio	0.243
Agua desmineralizada, saborizante, edulcorante, colorante	24.107
Sílice abrasiva	10.0
Sílice espesante	1.5
Cocamidopropil betaína	1.25
Lauril sulfato de sodio	1.5
Fosfato de zinc, hidrato	1.0
Acetil isoeugenol	0.6

Ejemplo 2

Se evaluó la eficacia de usar una pasta de dientes con fosfato de zinc y acetil isoeugenol ("pasta

5 de dientes del ejemplo 2") respecto de los ejemplos comparativos A y B, con los resultados que

se muestran en la tabla 2 a continuación. La pasta de dientes del ejemplo 2 se realizó al combinar acetil isoeugenol con una pasta de dientes con fosfato de zinc disponible comercialmente. El ejemplo comparativo A se realizó con la misma pasta de dientes disponible comercialmente, pero sin acetil isoeugenol. El ejemplo comparativo B se realizó con una pasta de dientes disponible comercialmente que incluye activos de fluoruro y triclosán. El procedimiento para evaluar la eficacia fue el siguiente:

1. Se recogió placa dental de 4 voluntarios saludables y se agrupó como inóculo. La densidad óptica ("O.D.") del inóculo se hizo coincidir con 0.3 de absorbancia a 610 nm.
2. Se incubaron discos verticales estériles de hidroxiapatita (HAP) en tapa ACTA en condiciones anaeróbicas a 37 °C durante 24 horas con 1 mL de saliva artificial estéril (con 0.01 % de sucrosa) y 1 ml de saliva agrupada en una microplaca de 24 pocillos. La tapa ACTA se usó para realizar un tratamiento simultáneo de todos los pocillos.
3. Las soluciones del tratamiento preparadas recientemente de 1 parte de dentífrico (ya sea la pasta de dientes del ejemplo 2, el ejemplo comparativo A o el ejemplo comparativo B) y 2 partes de agua destilada estéril se agregaron a los pocillos y se dejaron entrar en contacto con el disco HAP durante 10 minutos.
4. La suspensión se reemplazó con 2 ml de solución salina tamponada con fosfato estéril ("PBS") y se dejó entrar en contacto durante 1 min.
5. La fase líquida se retiró y se reemplazó por 2 ml de saliva artificial estéril.
6. Los discos se trataron por triplicado para cada dentífrico de prueba y control durante 8 días.
7. En intervalos de 2, 4 y 8 días, los discos se recogieron asépticamente y se transfirieron a un medio de tioglicolato reducido previamente y diluido.

8. Se colocaron 100µl de cada dilución 10-4, dilución 10-5 y dilución 10-6 en placas por duplicado para cada disco en agar neomicina/vancomicina (NV) y agar de sangre de oveja para anaerobios gram negativos totales y bacterias anaeróbicas totales.

9. Las placas se dispersaron en la superficie usando un esparcidor estéril y se incubaron de forma anaeróbica a 37°C durante 72 horas antes del conteo de colonias.

10. Se monitoreó el pH durante todo el período del estudio usando la fase líquida.

Los conteos de placas de la pasta de dientes del ejemplo 2 y los ejemplos comparativos se registraron en reducción log 10 en la tabla 2 a continuación. Las unidades en Log 10 CFU/ml promedio, donde el promedio se calcula en función de la cantidad de muestras analizadas para cada ejemplo de formulación.

Tabla 2

	Agar de sangre de oveja	Día 8
Ejemplo 2	Pasta de dientes blanqueadora, con mica blanqueador con fosfato de zinc y acetato de eugenilo.	4.34
Ejemplo Comparativo A	Pasta de dientes blanqueadora sin acetato de eugenilo agregado.	4.45
Ejemplo Comparativo B	Pasta de dientes disponible comercialmente con activos de fluoruro y triclosán.	4.60