

COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO BUCAL

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud es una Solicitud Internacional del PCT que reivindica el beneficio de la
5 solicitud provisional estadounidense 62/373,567, presentada el 11 de agosto de 2016, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en la presente descripción mediante referencia.

ANTECEDENTES

La solicitud se refiere a, entre otros, composiciones para el cuidado bucal acuosas novedosas útiles
10 para combinar y suministrar ingredientes poco compatibles, por ejemplo, para suministrar niveles efectivos de agentes antibacterianos catiónicos en combinación con sales de polifosfato que protegen contra la erosión y el manchado.

Se forman biopelículas cuando las bacterias se adhieren a superficies en algún tipo de entorno acuoso y comienzan a excretar una sustancia pegajosa, similar a pegamento, que puede adherirse a todo tipo
15 de materiales - metales, plásticos, partículas del suelo, materiales de implantes médicos, tejidos biológicos. La placa dental es una biopelícula que se adhiere a los dientes y otras superficies orales, particularmente en el margen gingival, y está implicada en la aparición de gingivitis, periodontitis, caries y otras formas de enfermedad periodontal. La placa dental es cohesiva y altamente resistente a la remoción de los dientes y/o superficies orales. Las bacterias asociadas con la placa dental
20 convierten el azúcar en glucanos, que son polisacáridos insolubles que le proporcionan a la placa sus propiedades cohesivas. Las bacterias anaeróbicas en la placa metabolizan el azúcar para producir ácidos que disuelven minerales dentales, lo que daña el esmalte y posteriormente forma caries dentales. La saliva puede amortiguar los ácidos producidos por las bacterias y fomentar la remineralización del esmalte, pero una placa considerable puede bloquear el contacto de la saliva
25 con el esmalte. El redepósito de minerales en la biopelícula forma un depósito duro sobre el diente denominado sarro (o tártaro), que se convierte en un irritante local de las encías, lo que provoca gingivitis.

Diversos agentes antibacterianos pueden retrasar el crecimiento de bacterias y de este modo reducir la formación de biopelícula en las superficies bucales. En muchos casos, estos agentes
30 antibacterianos son catiónicos, por ejemplo, tensioactivos de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio (CPC), biguanidas como clorhexidina, cationes de metales como iones de zinc o estañosos y guanidinas como arginina.

Las actividades cotidianas, tales como fumar u otro uso bucal de productos de tabaco, y comer, masticar o beber determinados alimentos y bebidas (en particular café, té, bebidas de cola y vino tinto), provocan un manchado no deseado de las superficies de los dientes. El manchado también puede ser el resultado de actividad microbiana, incluso la asociada con la placa dental. Los cromógenos o las sustancias que provocan color en estos materiales pasan a ser parte de la capa de película y pueden permear la capa del esmalte. Incluso con un cepillado y uso de hilo dental habitual, años de acumulación de cromógenos pueden impartir una observable decoloración del diente.

Un diente se compone de una capa interna de dentina y una capa externa de esmalte duro que es la capa protectora del diente. La capa de esmalte de un diente es naturalmente opaca y de un color blanco o ligeramente blancuzco. La capa de esmalte se compone de cristales minerales de hidroxiapatita que crean una superficie algo porosa. Estos cristales de hidroxiapatita forman prismas o barras hexagonales microscópicos que componen la superficie de esmalte. Como resultado, la superficie del esmalte presenta poros o espacios microscópicos entre los prismas. Sin limitar el mecanismo, función o utilidad de la presente descripción, se considera que esta naturaleza porosa del esmalte es en donde las sustancias decolorantes permean el esmalte y descolorean los dientes.

Dado que los compuestos que manchan los dientes son típicamente materiales aniónicos, los agentes antibacterianos catiónicos pueden provocar o reforzar el manchado, al facilitar el depósito de cromógenos o al formar sales con minerales.

Un enfoque para la reducción del manchado y la erosión, así como también reducir la formación de biopelícula es el uso de un dentífrico, como un enjuague bucal, que contiene agentes minerales útiles en la eliminación de manchas. Las sales de polifosfato, por ejemplo, presentan significativa capacidad de combatir las manchas, y cuando se usan en productos para el cuidado bucal, que se depositan y protegen la superficie del diente, así como también forman complejos con el calcio libre, lo que hace que las bacterias mueran de inanición y reduce el depósito de sarro. Sin embargo, cuando los fosfatos se combinan con agentes antibacterianos catiónicos, particularmente formulaciones con alto contenido en agua donde los dos pueden interactuar con facilidad en la solución, los fosfatos y los agentes antibacterianos catiónicos puede formar complejos para formar precipitados insolubles, por lo que se inactivan ambos componentes.

Por lo tanto, existe una necesidad para composiciones orales novedosas y métodos que inhiban el manchado y la formación de biopelícula, y en particular que puedan proporcionar tanto los beneficios el antimancha como antisarro de los fosfatos y también los beneficios antibacteriano y antibiopelícula de un agente antibacteriano catiónico.

BREVE COMPENDIO

Se descubrió sorprendentemente que la adición de una cantidad estabilizadora de un tensioactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, a las formulaciones que comprenden una sal de polifosfato de cadena corta y un agente antibacteriano catiónico inhibe la asociación de estos componentes y mejora el suministro a los dientes.

Por ejemplo, los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario como, cloruro de cetilpiridinio (CPC), son generalmente incompatibles con las sales de polifosfato aniónicas debido a la precipitación resultante de ambos componentes. Sin embargo, hemos observado que la adición de un tensioactivo aniónico, como lauril sulfato de sodio, proporciona la estabilidad necesaria y la competencia entre los fosfatos, el grupo sulfato del tensioactivo, y el CPC, el resultado es liberar CPC y hacer que sea más disponible para la interacción con las bacterias. En algunas modalidades, la adición de un tensioactivo no iónico, como un poloxámero, por ejemplo, poloxámero 407, mejora además la disponibilidad de CPC a través de las vías de competencia adicionales entre el agua, el grupo sulfato del tensioactivo aniónico, y el CPC. Sin el tensioactivo aniónico (y opcionalmente el tensioactivo no iónico), una formulación con CPC y sales de fosfato puede tener una eficacia un poco mejor que un material que no contiene CPC, o el control de medios.

De manera similar, los agentes antimicrobianos de biguanida, como la clorhexidina generalmente formarán complejos con sales de polifosfato aniónicas sin importar las etapas que se sigan, debido a su densidad de carga alta y la reacción de precipitación impulsada entrópicamente. La clorhexidina también reaccionará con tensioactivos aniónicos, como lauril sulfato de sodio y, por lo tanto, a menudo se considera incompatibles con la SLS. Consulte, por ejemplo, Barkvoll, y otros, "Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo," J Clin Periodontol. (1989)16(9):593-5.

Pero hemos descubierto que la clorhexidina y sales de polifosfato de cadena corta pueden formularse de tal modo que se impida la precipitación (o redisolver el precipitado) a través de la inclusión de niveles bajos de tensioactivo aniónico, como lauril sulfato de sodio (SLS). El tensioactivo adicional, particularmente tensioactivo no iónico, por ejemplo, poloxámeros, puede usarse en adición al tensioactivo aniónico y ayudar a solubilizar los componentes de la formulación.

Los agentes antimicrobianos catiónicos que pueden estabilizarse en la formulación con polifosfatos lineales de cadena corta y tensioactivo aniónico pueden seleccionarse alternativamente de, o pueden comprender además, por ejemplo polímeros de guanidinio antimicrobianos, por ejemplo, como se

describe en el documento núm. WO 2010134904 A1, los contenidos del cual se incorporan mediante referencia en la presente descripción, por ejemplo, polímeros o copolímeros de compuestos de alilguanidina y sus sales; así como también aminoácidos catiónicos y/o cationes de metales.

Por los tanto, la descripción proporciona, en una modalidad, composiciones para el cuidado bucal que comprenden:

(i) una sal de polifosfato lineal de cadena corta, por ejemplo una sal de fosfato que comprende un anión de pirofosfato o trifosfato y un catión de metal alcalino (por ejemplo, potasio o sodio), por ejemplo, seleccionados de tripolifosfato de sodio, tripolifosfato de potasio, pirofosfato de tetrasodio, pirofosfato de tetrapotasio, y mezclas de estos;

(ii) una cantidad efectiva del agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable, por ejemplo, seleccionado de uno o más de los tensioactivos de amonio cuaternario (como cloruro de cetilpiridinio (CPC)); biguanidas (por ejemplo, sales aceptables oralmente de clorhexidina, como digluconato de clorhexidina, o de poli(hexametilenbiguanida), por ejemplo, polihexanida); aminoácidos catiónicos (como la arginina, en forma libre o de sal); polímeros de guanidinio antimicrobianos; cationes de metales (como zinc, calcio, o iones estañoso; por ejemplo, en donde la fuente de cationes es una sal u óxido de metal, por ejemplo, comprende cloruro estañoso, fluoruro estañoso, citrato de zinc, lactato de zinc, fosfato de zinc, óxido de zinc, o combinaciones de éstas), o combinaciones de los mismos;

(iii) una cantidad estabilizadora de un tensioactivo aniónico, como sales de sodio, potasio, amonio, y etanolamonio de sulfatos lineales de alquilo C_8 - C_{18} o sulfatos de éter alquilo C_8 - C_{18} , por ejemplo, lauril éter sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de amonio; y

(iv) opcionalmente un tensioactivo no iónico oralmente aceptable, por ejemplo, seleccionado de poloxámeros, polioxietilenos y sus combinaciones; y

(v) agua.

La descripción proporciona además métodos para inhibir la erosión dental, el manchado y/o la formación de biopelícula que comprende administrar en la cavidad bucal una composición como se describió.

Otras áreas de aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona más adelante. Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican la modalidad preferida de la invención, tienen fines ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción de la/s modalidad/es preferida/s es simplemente ilustrativa en su naturaleza y de ninguna forma pretende limitar la invención, su aplicación ni sus usos.

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.

Tal como es habitual en la técnica, las composiciones descritas en la presente a menudo se describen en términos de sus ingredientes, sin perjuicio de que los ingredientes puedan disociarse, asociarse o reaccionar en la formulación. Por ejemplo, comúnmente se proporcionan iones a una formulación en forma de una sal, que se pueden disolver y disociar en la solución acuosa. Se comprende que la invención abarca tanto la mezcla de los ingredientes descritos como el producto así obtenido.

En una primera modalidad, la descripción proporciona composiciones para el cuidado bucal (Composición 1) que comprenden:

- (i) una sal de polifosfato de cadena corta;
- (iii) una cantidad efectiva del agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable;
- (iii) una cantidad estabilizadora de un tensioactivo aniónico; y
- (iv) agua.

Por ejemplo, la descripción proporciona modalidades de la Composición 1 de la siguiente manera:

1.1. Composición 1 en donde la sal de polifosfato de cadena corta comprende una cadena de fosfato o tres fosfatos o menos y un catión monovalente.

1.2. Cualquier composición anterior en donde la sal de polifosfato de cadena corta comprende un anión de pirofosfato o trifosfato y un catión de metal alcalino, por ejemplo, seleccionado de sodio, potasio y sus combinaciones.

1.3. Cualquier composición anterior en donde la sal de polifosfato de cadena corta comprende tripolifosfato de sodio, pirofosfato de tetrasodio, pirofosfato tetrapotasio o sus combinaciones.

- 1.4. Cualquier composición anterior, en donde la sal de polifosfato de cadena corta comprende tripolifosfato de sodio.
- 1.5. Cualquier composición anterior en donde la sal de polifosfato de cadena corta está presente en una cantidad de 0.01 en peso % a 5.0 en peso %, 0.1 en peso % a 5.0 en peso %, 0.1 en peso % a 3 en peso %, 0.5 en peso % a 1.5 en peso %, o 1.0 en peso % en función del peso total de la composición.
- 1.6. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable se selecciona de uno o más de entre tensioactivos de amonio cuaternario (como cloruro de cetilpiridinio (CPC)), biguanidas (como digluconato de clorhexidina), aminoácidos catiónicos (como arginina), cationes de metales (tales como zinc, calcio o iones estañosos) o sus combinaciones.
- 1.7. Cualquier composición anterior en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable se selecciona de uno o más de los tensioactivos de amonio cuaternario (como cloruro de cetilpiridinio (CPC)); biguanidas (por ejemplo, sales aceptables oralmente de clorhexidina, por ejemplo, clorhexidina digluconato, o poli (diisocianato de biguanida), por ejemplo, polihexanida; aminoácidos catiónicos (como la arginina, en forma de sal o libre); polímeros de guanidinio antimicrobianos; cationes de metales (como zinc, calcio, o iones estañosos; por ejemplo, en donde la fuente de cationes es una sal u óxido de metal, por ejemplo, comprende cloruro estañoso, fluoruro estañoso, citrato de zinc, lactato de zinc, fosfato de zinc, óxido de zinc, o sus combinaciones), o sus combinaciones.
- 1.8. Cualquier composición anterior en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable se selecciona de uno o más de los tensioactivos de amonio cuaternario (como cloruro de cetilpiridinio (CPC)) y biguanidas (por ejemplo, sales aceptables oralmente de clorhexidina, por ejemplo, clorhexidina digluconato, o poli (diisocianato de biguanida), por ejemplo, polihexanida.
- 1.9. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable comprende un tensioactivo de piridinio, por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC).
- 1.10. Cualquier composición anterior en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable comprende clorhexidina, en base libre o en forma de sal oralmente aceptable, por ejemplo, digluconato de clorhexidina.
- 1.11. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable comprende arginina.
- 1.12. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable comprende iones de zinc.

- 1.13. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable se proporciona mediante una sal oralmente aceptable seleccionada de sales de zinc, sales estañosas, sales de piridinio y sales de biguanida.
- 5 1.14. Cualquier composición anterior en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable comprende iones metálicos suministrados por una o más de cloruro estañoso, de fluoruro estañoso, citrato de zinc, lactato de zinc, fosfato de zinc, y óxido de zinc.
- 1.15. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable se proporciona mediante una sal oralmente aceptable seleccionada de cloruro de cetilpiridinio y digluconato de clorhexidina.
- 10 1.16. Cualquier composición anterior, en donde el agente activo catiónico oralmente aceptable se proporciona mediante una sal de zinc, sal estañosa o una combinación de estas.
- 1.17. Cualquier composición anterior, en donde la cantidad efectiva de agente activo catiónico, en forma de sal o libre, está presente y comprende cloruro de cetilpiridinio, en una cantidad de 0.05 a 0.1 %, por ejemplo, alrededor de 0.075 %.
- 15 1.18. Cualquier composición anterior, en donde la cantidad efectiva de agente activo catiónico, en forma de sal o libre, está presente y comprende digluconato de clorhexidina, en una cantidad de 0.1 a 0.2 %, por ejemplo, alrededor de 0.12 %.
- 1.19. Cualquier composición anterior en donde el tensioactivo aniónico comprende un alquil sulfato o un alquil éter sulfato en forma libre o en forma de sal oralmente aceptable.
- 20 1.20. Cualquier composición anterior en donde el tensioactivo aniónico comprende sales de sodio, potasio, amonio, y etanolamonio de alquil sulfato lineal C8-C18 o alquil éter sulfato C8-C18.
- 1.21. Cualquier composición anterior en donde el tensioactivo aniónico comprende laurel éter sulfato (SLES), lauril sulfato de sodio, y lauril sulfato de amonio.
- 1.22. Cualquier composición anterior en donde el tensioactivo aniónico comprende lauril sulfato
25 de sodio.
- 1.23. Cualquier composición anterior en donde el tensioactivo aniónico está presente en una cantidad suficiente para interferir sustancialmente con la interacción entre un agente activo catiónico y la sal de polifosfato de cadena corta, por ejemplo, una cantidad suficiente para inhibir la formación de un precipitado o la reducción de la eficacia del agente activo catiónico.
- 30 1.24. Cualquier composición anterior en donde el tensioactivo aniónico está presente en una cantidad de 0.01 a 5.0 %, 0.1 a 2.0 %, 0.1 a 1.0 %, 0.2 a 0.4 %, o alrededor de 0.33 %.
- 1.25. Cualquier composición anterior que comprende además un tensioactivo no iónico.

- 1.26. Cualquier composición anterior que comprende un tensioactivo no iónico seleccionado de poloxámeros o polioxietileno, por ejemplo, poloxámero 407.
- 1.27. Cualquier composición anterior que comprende un tensioactivo no iónico que es un copolímero en bloque de glicol de polipropileno y glicol de polietileno.
- 5 1.28. Cualquier composición anterior que comprende un tensioactivo no iónico en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 5.0 %, 0.1 a 2.0 %, 0.1 a 0.6 %, 0.2 a 0.4 %, aproximadamente 0.2 %, o aproximadamente 0.5 %.
- 1.29. Cualquier composición anterior que comprende un tensioactivo no iónico en donde la relación de tensioactivo aniónico a tensioactivo no iónico es de aproximadamente 5:1 a
10 aproximadamente 1:5; aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2; aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1:1.5; aproximadamente 1.6:1; o aproximadamente 1:1.5.
- 1.30. La composición anterior que comprende además un aminoácido o una poliamina, en una forma libre o de sal oralmente aceptable.
- 1.31. Cualquier composición anterior que comprende una poliamina, en forma libre o de sal
15 oralmente aceptable, seleccionada de lisina o arginina, en forma libre o de sal oralmente aceptable.
- 1.32. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende 0.01 % - 5 % de lisina, por ejemplo, 0.5 % - 1.0 % de lisina, en forma libre o de sal oralmente aceptable.
- 1.33. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende 0.01 % - 5 % de arginina, por ejemplo, 0.4 % - 0.8 % de arginina, en forma libre o de sal oralmente aceptable
- 20 1.34. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende lisina en la forma de una sal de hidrocloreuro.
- 1.35. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende 0.01 % - 2.0 % de hidrocloreuro de lisina.
- 1.36. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende más de 50 % de agua.
- 25 1.37. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende 70 % a 95 % de agua.
- 1.38. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende uno o más de entre un espesante, un amortiguador, un humectante, un tensioactivo, un abrasivo, un endulzante, un saborizante, un pigmento, un tinte, un agente anticaries, un agente antibacteriano, un agente blanqueador, un agente desensibilizante, un conservante o una mezcla de estos.
- 30 1.39. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un amortiguador de fosfato.

- 1.40. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un amortiguador, en donde el amortiguador comprende hidróxido de sodio.
- 1.41. Cualquier composición anterior que comprende además un agente de ajuste del pH seleccionado de ácido láctico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido glicólico, hidróxido de sodio, 5 cloruro de potasio, citrato de monosodio, carbonato de sodio, bicarbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfato monosódico, fosfato trisódico, sales de pirofosfato, imidazol o sus combinaciones; por ejemplo, ácido cítrico.
- 1.42. Cualquier composición anterior que comprende un agente de ajuste del pH en una cantidad de 0.01 % a 5.0 %, 0.01 % a 2.0 %, 0.1 %, a 1.0 %, o aproximadamente 0.5 %.
- 10 1.43. Cualquier composición anterior en donde la composición tiene un pH aproximadamente de 1 a 7, aproximadamente de 3 a 6, aproximadamente de 5 a 6, o aproximadamente de 5.25 a 5.75.
- 1.44. Cualquier composición anterior en donde la composición comprende un humectante, por ejemplo, seleccionado de sorbitol, propilenglicol, glicerina, y sus combinaciones
- 1.45. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un humectante, en 15 donde el humectante es una mezcla de glicerina, sorbitol y propilenglicol.
- 1.46. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un abrasivo.
- 1.47. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un abrasivo, en donde el abrasivo comprende sílice.
- 1.48. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un endulzante.
- 20 1.49. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un endulzante, en donde el endulzante es sacarina de sodio.
- 1.50. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un saborizante.
- 1.51. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un tinte, por ejemplo, FD&C Blue núm. 1.
- 25 1.52. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un agente anticaries.
- 1.53. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende una fuente de iones de fluoruro.
- 1.54. Cualquier composición anterior en donde la composición comprende una fuente de iones de fluoruro, en donde la fuente de iones de fluoruro es fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de 30 potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato o una mezcla de estos.

- 1.55. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un agente blanqueador.
- 1.56. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un agente blanqueador, en donde el agente blanqueador es peróxido de hidrógeno.
- 1.57. Cualquier composición anterior, en donde la composición comprende un agente desensibilizante, una vitamina, un conservante, una enzima o una mezcla de estos.
- 1.58. Cualquier composición anterior, en donde la composición es un enjuague bucal, pasta de dientes, gel de dientes, polvo de dientes, gel no abrasivo, mousse, espuma, aerosol bucal, pastilla, comprimido oral, implemento dental o producto de cuidado de mascotas.
- 1.59. Cualquier composición anterior, en donde la composición es un enjuague bucal.
- 1.60. Cualquier composición anterior que es bifásica, por ejemplo, en donde la solución comprende dos fases acuosas diferentes que tienen una densidad y composición diferente.
- 1.61. Cualquier composición anterior que comprende menos de 5 %, por ejemplo, menos de 2 % de ingredientes hidrofóbicos.
- 1.62. Cualquier composición anterior que está fundamentalmente libre de aceite, aparte de agentes saborizantes.
- 1.63. Cualquier composición anterior en donde no hay precipitación o reacción observable entre la sal de polifosfato de cadena corta y el agente activo catiónico oralmente aceptable después de tres meses de almacenamiento a temperatura ambiente.
- 1.64. Cualquier composición anterior para su uso en cualquiera de los Métodos A-E.
- 1.65. Cualquier composición anterior obtenida o que se puede obtener mediante el Método F, más abajo.
- 1.66. Cualquier composición anterior, en donde la composición es un enjuague bucal, en donde
- (i) la sal de polifosfato de cadena corta comprende tripolifosfato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 5 %, por ejemplo, 0.5 – 3 %, por ejemplo, 1 – 2%;
- (ii) la cantidad efectiva del agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable, que comprende clorhexidina, en una cantidad de 0.1 a 0.2 %;
- (iii) el tensioactivo aniónico comprende lauril sulfato de sodio en una cantidad de 0.1 a 2.0 %; y
- (iv) la cantidad de agua es 70-95 %; por ejemplo, 75-85 %;
- en donde la composición comprende además un poloxámero, por ejemplo, poloxámero 407, poloxámero 335 o sus combinaciones, por ejemplo, poloxámero 407, en una cantidad de 0.05 – 1 %, por ejemplo, 0.1 – 0,3 %;

en donde la composición comprende además humectante que comprende sorbitol, propilenglicol, glicerina, o sus combinaciones, en una cantidad de 10-30 %, por ejemplo, 15-25 %; y en donde todas las cantidades son en peso de la composición total.

Se reivindica además el uso de un tensioactivo aniónico, en forma libre o de sal oralmente aceptable, para estabilizar una formulación para el cuidado bucal que comprende una sal de polifosfato de cadena corta y una cantidad efectiva de agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable; por ejemplo, para uso en cualquiera de las Composiciones 1 anteriores, y posteriores.

Como se usa en la presente descripción, una “composición para el cuidado bucal” se refiere a una composición para la cual el uso pretendido puede incluir cuidado bucal, higiene bucal o apariencia bucal, o para la cual el método pretendido de uso puede comprender la administración a la cavidad bucal. La expresión “composición para el cuidado bucal” por tanto excluye específicamente composiciones que sean altamente tóxicas, desagradables o de otro modo inadecuadas para la administración a la cavidad bucal. En algunas modalidades, una composición para el cuidado bucal no se ingiere intencionalmente, sino que se mantiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para afectar la utilidad pretendida. Las composiciones para el cuidado bucal tal como se describen en la presente pueden utilizarse en mamíferos no humanos tales como animales de compañía (por ejemplo, perros y gatos), así como también seres humanos. En algunas modalidades, las composiciones para el cuidado bucal tal como se describen en la presente las utilizan humanos. Las composiciones para el cuidado bucal incluyen, por ejemplo, dentífrico y enjuague bucal. En algunas modalidades, la divulgación proporciona formulaciones de enjuague bucal.

Tal como se utiliza en la presente, “oralmente aceptable” se refiere a un material que es seguro y agradable en las concentraciones pertinentes para uso en una formulación para el cuidado bucal, tal como enjuague bucal o dentífrico.

Como se utiliza en la presente descripción, “portador oralmente aceptable” se refiere a cualquier vehículo útil para formular las composiciones para el cuidado bucal descritas en la presente descripción. El portador oralmente aceptable no es dañino a un mamífero en las cantidades descritas en la presente cuando se mantienen en la boca, sin ingerir, durante un período suficiente para permitir un contacto efectivo con una superficie dental tal como se requiere en la presente. En general, el portador oralmente aceptable no es dañino incluso cuando se ingiere sin intención. Los portadores oralmente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de los siguientes: agua, un espesante, un amortiguador, un humectante, un tensioactivo, un abrasivo, un endulzante, un

saborizante, un pigmento, un tinte, un agente anticaries, un agente antibacteriano, un agente blanqueador, un agente desensibilizante, una vitamina, un conservante, una enzima y mezclas de estos.

5 Como se usa en la presente descripción, "la sal de polifosfato de cadena corta" abarca mono- y polifosfatos aceptables oralmente, por ejemplo, fosfatos P_{1-6} , como ortofosfato monobásico, dibásico o tribásico; fosfatos diméricos, por ejemplo, hexametafosfato de sodio. Por ejemplo, la sal de polifosfato de cadena corta puede comprender de ortofosfato 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 cualquiera 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). En una modalidad, se usan pirofosfato de tetrasodio (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP), pirofosfato de tetrapotasio (TKPP), o mezclas de estos. En otra modalidad, las composiciones comprenden una mezcla de pirofosfato de tetrapotasio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP) ($Na_5P_3O_{10}$). Tales fosfatos se proporcionan en una cantidad efectiva para reducir las manchas en las superficies de los dientes, 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 0.01 en peso. % a 5.0 en peso %, 0.1 en peso % a 5.0 en peso %, 0.1 en peso % a 3 en peso %, 0.5 en peso % a 1.5 en peso %, o 1.0 en peso % en función del peso total de la composición.

Tal como se utiliza en la presente, un "agente activo catiónico oralmente aceptable" significa un agente que es catiónico en solución acuosa a un pH neutro y que proporciona algún beneficio, por ejemplo, antimicrobiano, antigingivitis y/o actividad antierosión, a los dientes o la cavidad bucal. Mientras en la formulación acuosa, el agente estará generalmente en solución, pero puede introducirse a la formulación formulada en forma de sal oralmente aceptable o libre. En determinadas modalidades, el agente activo catiónico oralmente aceptable se selecciona de uno o más de entre tensioactivos de amonio cuaternario (como cloruro de cetilpiridinio (CPC)), biguanidas (como digluconato de clorhexidina), aminoácidos catiónicos (como arginina), cationes de metales (tales como zinc, calcio o iones estañosos) o sus combinaciones.

30 Como se usa en la presente descripción, "tensioactivo aniónico" aquellos compuestos tensioactivos o detergentes que contienen un grupo hidrofóbico orgánico que contiene generalmente de 8 a 26 átomos de carbono, o generalmente de 10 a 18 átomos de carbono en su estructura molecular y al

menos un grupo solubilizable en agua seleccionado de sulfonato, sulfato, y carboxilato de modo que forma un detergente soluble en agua. Generalmente, el grupo hidrofóbico comprenderá un alquilo C₈-C₂₂, o grupo acilo. Tales tensioactivos se emplean en la forma de sales solubles en agua y el catión formador de sal generalmente se selecciona de sodio, potasio, amonio, magnesio y mono-, di- o tri-alcanoamonio C₂-C₃, siendo una vez más el sodio, magnesio y cationes de amonio los usualmente elegidos. Algunos ejemplos de tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, sales de sodio, potasio, y etanolamonio de sulfatos de éter alquilo lineales C₈-C₁₈ y éter sulfatos, y sales de estos. Los sulfatos de éter aniónicos tienen la fórmula R(OC₂H₄)_nOSO₃M, en donde n es 1 a 12, o 1 a 5, y R es un grupo alquilo, alquilarilo, acilo, o alquenilo que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo de C₁₂-C₁₄ o C₁₂-C₁₆, y M es un catión solubilizable seleccionado de sodio, potasio, amonio, magnesio e iones de mono-, di- y trietanol amonio. Ejemplos de sulfatos de éter alquilo contienen 12 a 15 átomos de carbono en los grupos alquilo de estos, por ejemplo lauret sulfato de sodio (2 EO). Algunos tensioactivos aniónicos de ejemplo preferidos que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen laurel éter sulfato de sodio (SLES), lauril sulfato de sodio, y lauril sulfato de amonio. En ciertas modalidades, el tensioactivo aniónico está presente en una cantidad de 0.01 a 5.0 %, 0.1 a 2.0 %, 0.2 a 0.4 %, o aproximadamente 0.33 %.

Como se usa en la presente descripción, "tensoactivo no iónico" se refiere a los compuestos producidos mediante la condensación de grupos de óxido de alquilenos (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensoactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (que se venden con el nombre comercial PLURONIC®), polioxietileno, ésteres de polioxietilensorbitano (que se venden con el nombre comercial TWEENS®), aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40, etoxilatos de alcoholes grasos, condensados de óxido de polietileno de alquilfenoles, 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, poliglicósidos de alquilo (por ejemplo, éteres de alcoholes grasos de poliglicósidos, tales como éteres de alcoholes grasos de poliglucósidos, por ejemplo, decilo, laurilo, caprilo, caprililo, miristilo, estearilo y otros éteres de glucosa y polímeros poliglucósidos, incluidos éteres mixtos tales como caprilo/caprililo (C₈₋₁₀) glucósido, coco (C₈₋₁₆) glucósido, y lauril (C₁₂₋₁₆) glucósido), óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y mezclas de esos materiales.

En algunas modalidades, los tensioactivos no iónicos comprenden óxidos de amina, amidas de ácidos grasos, alcoholes grasos etoxilados, copolímeros en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, ésteres de alquilo de glicerol, éteres de octilfenol de polioxietilenglicol, ésteres de alquilo de sorbitano, ésteres de alquilo de sorbitano de polioxietilenglicol, y mezclas de estos. Los ejemplos de

5 óxidos de amina incluyen, de modo no taxativo, óxido de dimetilamina laurilamidopropílico, óxido de dimetilamina miristilamidopropílico, y mezclas de estos. Los ejemplos de amidas de ácidos grasos incluyen, de modo no taxativo, cocomonoetanolamida, lauramida monoetanolamida, cocodietanolamida, y mezclas de estos. En determinadas modalidades, el tensioactivo no iónico es una combinación de un óxido de amina y una amida de ácido graso. En ciertas modalidades, el óxido

10 de amina es una mezcla de óxido de dimetilamina laurilamidopropílico y óxido de dimetilamina miristilamidopropílico. En determinadas modalidades, el tensioactivo no iónico es una combinación de óxido de dimetilamina lauril/miristilamidopropílico y cocomonoetanolamida. En ciertas modalidades, el tensioactivo no iónico está presente en una cantidad de 0.01 a 5.0 %, 0.1 a 2.0 %, 0.1 a 0.6 %, 0.2 a 0.4 %, aproximadamente 0.2 %, o aproximadamente 0.5 %.

15 Tal como se usa en la presente, un “compuesto de poliamina” significa una molécula que tiene al menos dos grupos amina primarios o secundarios, por ejemplo, con un punto isoeléctrico mayor que pH 8.5, por ejemplo, pH 9-10. Los ejemplos de poliaminas incluyen etilendiamina, lisina o histidina, así como también polímeros como Lupasol P, que es una polietilenimina. La poliamina debe ser segura para su uso pretendido. Cuando la composición es una composición para el cuidado bucal, la

20 poliamina debe ser oralmente aceptable La poliamina debe proporcionarse en forma de sal de adición ácida o libre. En determinadas modalidades, el compuesto de poliamina es lisina.

Tal como se usa en la presente, “bifásico” se refiere a composiciones líquidas estables que contienen al menos dos fases homogéneas diferentes, con diferentes densidades, de modo que las fases estén

25 separadas en reposo. Las fases pueden mezclarse fácilmente mediante agitación, pero luego se volverán a separar después de un período corto, por ejemplo, menos de media hora. En determinadas modalidades, el término excluye geles, emulsiones, microemulsiones y soluciones homogéneas. En determinadas modalidades, estas formulaciones difieren de las formulaciones bifásicas convencionales en el hecho de que ambas fases son acuosas, en lugar de una fase hidrofóbica y la

30 otra hidrofílica.

Tal como se usa en la presente, un “agente de control de tártaro” se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos que inhibe la formación de tártaro, una mezcla de fosfatos de calcio en matrices orgánicas y/o el depósito de placa sobre los dientes para formar tártaro (sarro).

Como se usa en la presente, una “mancha química” se refiere a una decoloración de una superficie dental provocada por la adsorción o absorción de un agente de color sobre o en la superficie, o provocada por la reacción química del material de la superficie dental (por ejemplo, esmalte dental) con un agente de color o sin color que entra en contacto con la superficie. El “manchado químico” en la presente descripción significa la formación y/o desarrollo de una mancha química.

Como se usa en la presente descripción, la “superficie dental” se refiere a una superficie de un diente natural o una superficie dura de dentición artificial que incluye una corona, una funda, un relleno, un puente, un implante dental y similares. En algunas modalidades, la superficie dental es un diente natural.

Las composiciones son, por ejemplo, composiciones para el cuidado bucal, de acuerdo con la Composición 1, y posteriores, por ejemplo, enjuagues bucales. Cualquiera de las composiciones de la Composición 1, y posteriores, es adecuada para el uso para el cuidado bucal, siempre que los ingredientes sean oralmente aceptables. En algunas modalidades, el enjuague bucal de la Composición 1 comprende una cantidad efectiva de un agente activo catiónico oralmente aceptable, que es un agente antimicrobiano, antigingivitis, antierosión y/o anticaries, por ejemplo, un agente activo catiónico seleccionado de uno o más de entre tensioactivos de amonio cuaternario (como cloruro de cetilpiridinio (CPC)), biguanidas (como digluconato de clorhexidina), aminoácidos catiónicos (como arginina), cationes de metales (tales como zinc, calcio o iones estañosos) o sus combinaciones. El agente activo catiónico oralmente aceptable puede estar presente en una cantidad efectiva, por ejemplo, una cantidad antimicrobiana, antigingivitis, antierosión y/o anticaries. La cantidad precisa dependerá del agente activo en particular y la afección a tratarse o prevenirse, pero, en diversas modalidades, los niveles con eficacia antimicrobiana de CPC en un enjuague bucal incluirán cantidades de 0.05 a 0.1 %, por ejemplo, 0.075 %; los niveles con eficacia antimicrobiana de digluconato de clorhexidina en un enjuague bucal incluirán cantidad de 0.1-0.2 %, alrededor de 0.12 %; los niveles antierosión o antimicrobianos de cationes de metales como zinc (por ejemplo, citrato de zinc u otra sal soluble) o estaño (por ejemplo, fluoruro estañoso y/o cloruro estañoso) serían del orden de 100 - 1500 ppm.

La composición para el cuidado bucal utilizada en la presente divulgación comprende niveles significativos de agua. El agua empleada en la preparación de composiciones bucales comerciales

debe estar desionizada 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.

Los enjuagues bucales frecuentemente contienen niveles significativos de etanol, que a menudo es necesario para solubilizar aceites esenciales y para impedir la contaminación bacteriana. Altos niveles de etanol pueden no ser convenientes, dado que, además de la posibilidad de abuso por ingesta, el etanol puede exacerbar afecciones como la xerostomía. Por consiguiente, en algunas modalidades, las composiciones para el cuidado bucal de la invención están sustancialmente libres de etanol, por ejemplo, contienen menos de 1 % de etanol.

Los humectantes pueden mejorar la viscosidad, la sensación en la boca y el dulzor del producto y también pueden ayudar a conservar el producto de la degradación o contaminación microbiana. Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol, así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. El sorbitol puede proporcionarse, en algunos casos, como un hidrolisato de almidón hidrogenado en forma de jarabe, que comprende principalmente sorbitol (el producto si se hidrolizó completamente el almidón a glucosa, y luego se hidrogenó), pero, debido a una hidrólisis incompleta y/o la presencia de sacáridos que no sean glucosa, también puede incluir otros alcoholes de azúcar, como manitol, maltitol y sacáridos hidrogenados de cadena más larga, y estos otros alcoholes de azúcar también funcionan como humectantes en este caso. En algunas modalidades, los humectantes están presentes a niveles de 5 % a 30 %, por ejemplo, 10 % a 20 % en peso.

Los saborizantes para uso en la presente invención pueden incluir extractos o aceites de plantas con sabor tales como menta piperita, menta verde, canela, gaulteria y sus combinaciones, agentes refrescantes como mentol, salicilato de metilo y productos comercialmente disponibles tales como OptaCool® de Symrise, así como también endulzantes, que pueden incluir polioles (que también funcionan como humectantes), sacarina, acesulfamo, aspartamo, neotamo, stevia y sucralosa.

Además se proporciona un método (Método A) para el tratamiento y/o inhibición de una mancha química, placa y/o tártaro en una superficie dental, que comprende poner en contacto la superficie dental con cualquiera de las composiciones para el cuidado bucal precedentes.

Se proporciona en la presente el Método A de la siguiente manera:

A.1 Método A en donde la composición es Composición 1, por ejemplo, seleccionados de cualquiera de Composiciones 1.1-1.63.

A.2 Método A o A.1, en donde el método es para el tratamiento de una mancha química, placa y/o tártaro en la superficie dental.

- A.3 Método A.2, en donde el método es para el tratamiento de una mancha química en la superficie dental.
- A.4 Método A.2, en donde el método es para el tratamiento de placa en la superficie dental.
- A.5 Método A.2, en donde el método es para el tratamiento de tártaro en la superficie dental.
- 5 A.6 Método A o A.1, en donde el método es para la inhibición de una mancha química, placa y/o tártaro en la superficie dental.
- A.7 Método A.6, en donde el método es para la inhibición de una mancha química en la superficie dental.
- A.8 Método A.6, en donde el método es para la inhibición de placa en la superficie dental.
- 10 A.9 Método A.6, en donde el método es para la inhibición de tártaro en la superficie dental.
- A.10 Método A o A.1-A.9, en donde la superficie dental es un diente humano.
- A.11 Método A o A.1-A.10, en donde la composición se pone en contacto con la superficie dental mediante cepillado.
- A.12 Cualquier Método A anterior, y posteriores, en donde la formulación es bifásica y se agita
15 antes de usar.
- Se proporciona además un método (Método B) para el tratamiento y/o la inhibición de enfermedades de las encías que comprende poner en contacto la cavidad bucal con cualquiera de las composiciones para el cuidado bucal precedentes.
- Se proporciona en la presente el Método B de la siguiente manera:
- 20 B.1 Método B, en donde la composición es la Composición 1, por ejemplo, cualquiera de las Composiciones 1.1-1.63.
- B.2 Método B o B.1, en donde el método es para el tratamiento de las enfermedades de las encías.
- B.3 Método B, B.1 o B.2, en donde la enfermedad de las encías es gingivitis.
- B.4 Método B, B.1 o B, en donde la enfermedad de las encías es periodontitis.
- 25 B.5 Método B o B.1, en donde el método es para la inhibición de las enfermedades de las encías.
- B.6 Método B, B.1 o B.5, en donde la enfermedad de las encías es gingivitis.
- B.7 Método B, B.1 o B.5, en donde la enfermedad de las encías es periodontitis.
- B.8 Método B o B.1-B.7, en donde la cavidad bucal es una cavidad bucal humana.
- B.9 Método B o B.1-B.8, en donde la composición se pone en contacto con la cavidad bucal
30 mediante cepillado.
- B.10 Cualquier Método B anterior, y posteriores, en donde la formulación es bifásica y se agita antes de usar.

Se proporciona además un método (Método C) para el tratamiento y/o la inhibición de la halitosis que comprende poner en contacto la cavidad bucal con cualquiera de las composiciones para el cuidado bucal precedentes.

Se proporciona en la presente el Método C de la siguiente manera:

- 5 C.1 Método C, en donde la composición es la Composición 1, por ejemplo, cualquiera de las Composiciones 1.1-1.63.
- C.2 Método C o C.1, en donde la cavidad bucal es una cavidad bucal humana.
- C.3 Método C, C.1 o C.2, en donde la composición se pone en contacto con la cavidad bucal mediante cepillado.
- 10 C.4 Cualquier Método C anterior, y posteriores, en donde la formulación es bifásica y se agita antes de usar.

Además se proporciona un método (Método D) para inhibir la formación de una biopelícula en una superficie dental, que comprende poner en contacto la superficie dental con cualquiera de las composiciones para el cuidado bucal precedentes.

- 15 Se proporciona además en la presente el Método D de la siguiente manera:
- D.1 Método D, en donde la composición es la Composición 1, por ejemplo, cualquiera de las Composiciones 1.1-1.63.
- D.2 Método D o D.1, en donde la superficie dental es un diente humano.
- D.3 Método D, D.1 o D.2, en donde la composición se pone en contacto con la superficie dental
- 20 mediante cepillado.
- D.4 Cualquier Método D anterior, y posteriores, en donde la formulación es bifásica y se agita antes de usar.

- Se proporciona además un método (Método E) para el tratamiento y/o la inhibición de la agregación de bacterias y la formación de colonias más grandes en una cavidad bucal que comprende
- 25 poner en contacto la cavidad bucal con cualquiera de las composiciones para el cuidado bucal anteriores.

Se proporciona además en la presente el Método E de la siguiente manera:

- E.1 Método E, en donde la composición es la Composición 1, por ejemplo, cualquiera de las Composiciones 1.1-1.63.
- 30 E.2 Método E o E.1, en donde la cavidad bucal es una cavidad bucal humana.
- E.3 Método E, E.1 o E.2, en donde la composición se pone en contacto con la cavidad bucal mediante cepillado.

E.4 Cualquier Método E anterior, y posteriores, en donde la formulación es bifásica y se agita antes de usar.

Además se proporcionan Composiciones 1, y posteriores, para uso en cualquiera de los Métodos A-E.

- 5 Como se utiliza en la presente descripción, “inhibición” se refiere a la reducción de manchas que de otro modo se formarían o desarrollarían posteriormente al tiempo del tratamiento. Dicha inhibición puede variar de pequeña pero observable o una reducción medible hasta una inhibición completa de posterior manchado, en comparación con una superficie dental sin tratar o tratada con placebo.
- Cuando la superficie dental está sustancialmente libre de manchas químicas, el Método A, por ejemplo, A.1-A.12, es efectivo para inhibir la formación y el desarrollo de nuevas manchas químicas, dado que pueden suceder por ejemplo mediante el uso oral de productos de tabaco (que incluye fumar) o al beber té, café, vino tinto o bebidas de cola, subsecuente al tratamiento de acuerdo con el método. Cuando la superficie dental ya posee en alguna medida un manchado químico, el Método A, por ejemplo, A.1-A.12, es efectivo para inhibir un posterior desarrollo del manchado existente.
- 10 En algunas modalidades, el Método A, por ejemplo, A.1-A.12, puede remover, parcial o completamente, una mancha química existente, así como también inhibir el posterior manchado.
- Hemos además descubierto que la formación de complejos que precipitan entre el fosfato y el antibacteriano catiónico se afecta por el orden en que los componentes se añaden. Si los componentes no se añaden en el orden correcto, se forma un precipitado que no se redisolverá. Por lo tanto, en
- 20 otra modalidad, la descripción proporciona un método (Método F) para hacer una composición para el cuidado bucal que comprende (i) una sal de polifosfato de cadena corta [por ejemplo, seleccionada de tripolifosfatos, pirofosfatos y mezclas de estos, por ejemplo, en forma de sal de sodio y/o potasio, por ejemplo, seleccionada de tripolifosfato de sodio, tripolifosfato de potasio, pirofosfato de tetrapotasio, pirofosfato de tetrasodio, y mezclas de cualquiera de dos o más de estos]; (ii) una
- 25 cantidad efectiva de agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable [por ejemplo, 0.1-1 % de clorhexidina o clorhexidina digluconato]; (iii) una cantidad estabilizadora de un tensioactivo aniónico [por ejemplo, 0.1-1 % de lauril sulfato de sodio]; (iv) agua; y opcionalmente, uno o más de un aminoácido básico en forma libre o de sal [por ejemplo, 0.5 – 1 % de lisina o 0.4 – 0.8 % de arginina, por ejemplo, como un sólido], humectante, polímero no
- 30 iónico, saborizante y/o tinte (por ejemplo, un método para hacer una composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las Composiciones 1, posteriores.); el método que comprende las siguientes etapas en el orden siguiente:

- a) añadir la cantidad estabilizadora de un tensioactivo aniónico al agua;
- b) añadir una solución diluida de la cantidad efectiva del agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable, [por ejemplo, añadir una solución acuosa que tiene una concentración de 0.1 a 5 %, por ejemplo, 0.5 % a 2 %, por ejemplo, aproximadamente el 1 % de activo] al producto de la etapa a);
- c) añadir la sal de polifosfato de cadena corta en forma sólida al producto de la etapa b);
- d) opcionalmente añadir a la solución así obtenida uno o más de un aminoácido básico en forma libre o de sal [por ejemplo, 0.5 – 1 % de lisina o 0.4 – 0.8 % de arginina, por ejemplo, como un sólido], humectante, polímero no iónico, saborizante y/o tinte;
- en donde durante las etapas de adición a), b y c), el pH se mantiene entre pH 5 y 6, por ejemplo, entre pH 5.25 - 5.75, por ejemplo, mediante el uso de un agente de ajuste de pH, por ejemplo, ácido cítrico.

En otra modalidad, la descripción proporciona una composición para el cuidado bucal o la premezcla de la composición bucal, que comprende (i) una sal de polifosfato de cadena corta; (ii) una cantidad efectiva de agente activo catiónico oralmente aceptable, en forma libre o de sal oralmente aceptable; (iii) una cantidad estabilizadora de un tensioactivo aniónico; y (iv) agua (por ejemplo, una composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las Composiciones 1, posteriores.) obtenidas o que se puede obtener mediante el proceso del método F.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Sales de clorhexidina y de polifosfato antimanchas

El enjuague bucal de clorhexidina (CHX) es muy efectivo para luchar contra la gingivitis. Pero después de que CHX fue adsorbida en una superficie dental, a menudo las manchas resultan después de beber café, té o vino tinto, principalmente ocurren a través de la interacción de carga entre la CHX cargada positivamente y las manchas cargadas negativamente. Esto significa que alguien que utiliza clorhexidina debe evitar alimentos y bebidas de color oscuro o acostumbrarse a dientes que sean más amarillos y manchados.

El tripolifosfato de sodio (STPP) exhibe una importante capacidad para combatir las manchas, y cuando se usa en productos para el cuidado bucal, se deposita en la superficie del diente. Sin embargo, cuando STPP y CHX se combinan, los complejos formados por los dos pueden resultar en la precipitación de STPP y CHX, lo que inactiva ambos componentes.

Sin embargo, hemos descubierto que CHX y STPP pueden formularse de modo que se impida la precipitación (o de redissolver el precipitado) a través de la inclusión de lauril sulfato de sodio. Adicionalmente, puede usarse el tensioactivo no iónico, Poloxámero 407, para suplementar las porciones de SLS. Se prueban las siguientes formulaciones:

5 TABLA 1: Formulaciones de prueba

Materiales	Formulación 1 (en peso %)	Formulación 2 (en peso %)
clorhexidina digluconato (solución al 20 %)	0.6386 (0.1277 activo)	0.6386 (0.1277 activo)
Poloxámero 407 (tensioactivo no iónico)	0.2	0.2
Tripolifosfato de sodio	1.0	1.0
Lauril sulfato de sodio (tensioactivo aniónico)	0.325	0.325
Glicerina	7.2	7.2
Sorbitol (solución al 70 %)	9.6 (6.7 activo)	9.6 (6.7 activo)
Propilenglicol	7.0	7.0
Sabor	0.1	0.1
FD&C Blue núm. 1	0.0001	0.0001
Ácido cítrico monohidrato	0.5	0.5
Clorhidrato de lisina	--	1.0
Agua	c.s.	c.s.

Método de Preparación: El sodio lauril sulfato se añade como un sólido al agua, lo que resulta en una solución transparente cuando el lauril sulfato de sodio se disuelve. Una solución diluida al 1 % de clorhexidina se añade después a la solución. La clorhexidina se añade gota a gota durante un periodo de aproximadamente un minuto. Después, el tripolifosfato de sodio se disuelve en la solución. El pH se mantiene entre 5.25-5.75 mediante el uso de un agente de ajuste de pH, como ácido cítrico. El Poloxámero 407 puede añadirse después a la solución para mejorar la claridad de la solución.

10

Reducción de mancha: La eficacia de las formulaciones de prueba en el manchado se prueba frente a un enjuague bucal comercial de digluconato de clorhexidina (CHX) al 0.12 %. La Tabla 2 a continuación compara el cambio en el color (ΔW) de los discos de hidroxiapatita (HAP) tratados con varias soluciones. Cada disco de HAP se empapa en saliva centrifugada durante al menos dos horas a 37 °C. Después de este tiempo, los discos se enjuagan con agua y a continuación se transfieren a las soluciones enumeradas durante 15 minutos a 37 °C. Esto se repite dos veces más, para un total de tres tratamientos con CHX. Los discos se enjuagan un tiempo final, después se colocan en una solución de café/té/vino durante 15 minutos con agitación a 37 °C. Los discos se retiran y se enjuagan, y el cambio en el color (ΔW) se mide.

Los resultados son los siguientes:

TABLA 2: Protección de manchado con varias formulaciones

Composiciones (% en peso)	CHX comercial al 0.12 %	0.12 de CHX, 0.2 de P407, 0,325 de SLS	0.12 de CHX, 1 de STPP, 0.2 de P407, 0,325 de SLS
ΔW	35.3	24.5	14.9

CHX=digluconato de clorhexidina; SLS = lauril sulfato de sodio (tensioactivo aniónico); P407 = poloxámero 407 (tensioactivo no iónico); STPP = tripolifosfato de sodio.

Tal como se esperaba, los discos tratados con enjuague bucal de clorhexidina comercial y vino tinto presentaron un manchado considerable. La combinación de CHX con la combinación de tensioactivo SLS y P407 consistentemente proporciona un grado de prevención de las manchas. Sin embargo, cuando STPP se incluye en la formulación, ΔW disminuye en aproximadamente 50 %, que es un aumento significativo en la potencia de prevención de las manchas.

Eliminación bacteriana: Una prueba de eliminación en intervalo corto (SIKT, por sus siglas en inglés) de 20 segundos mide la eficacia de diversas soluciones de tratamiento para eliminar patógenos bucales. La SIKT fluorescente utiliza un sistema de manchado de viabilidad fluorescente BacLight Live/Dead para medir la permeabilización de bacterias mediante formulaciones líquidas o activas únicas. Un cultivo de inóculo de especies mezcladas que contiene: *Lactobacillus casei*, *Streptococcus oralis*, *Actinomyces viscosus*, *Veillonella parvula* y *Fusobacterium nucleatum* a una

densidad óptica de 0.5 a 610 nm se centrifuga. Luego, el sobrenadante se aspira y la película que permanece se resuspende en solución salina amortiguada de fosfato (PBS) estéril. Luego 100 µl de esta solución se trata con 100 µl de la muestra de prueba durante 30 o 60 segundos. Inmediatamente después del tratamiento, la exposición se neutraliza al agregar 1.3 ml de caldo neutralizante D/E estéril. Luego, el caldo neutralizante se enjuaga mediante centrifugación y se vuelve a suspender en PBS. Muestras de 50 µl se transfieren después en triplicado a una microplaca de 96 pocillos. Los tintes fluorescentes se preparan según las directrices del fabricante y se agregan a las muestras. Luego se mide la fluorescencia en un lector de placa fluorescente. Los datos de este ensayo se presentan como un porcentaje de bacterias que se mantienen viables con respecto a una muestra de control tratada con PBS. Las formulaciones que contienen Poloxámero 407 y STPP proporcionan una reducción de aproximadamente el 70 % de reducción en la viabilidad bacteriana vs. aproximadamente el 50 % para una formulación comercial que carece de estos ingredientes. El porcentaje de viabilidad de diferentes formulaciones, en donde un menor por ciento corresponde a mayor actividad bactericida, se establece en la tabla 3.

TABLA 3: SIKT con diferentes formulaciones

Composiciones (% en peso)	CHX comercial al 0.12 %	1.0 de STPP, 0.2 de P407, 0.325 de SLS, 0.12 de CHX	1.0 de STPP, 0.5 de P407, 0.325 de SLS, 0.12 de CHX
% de viabilidad	50.5	29.6	32.9

Ejemplo 2

Deposición de mancha: Los discos de hidroxiapatita (HAP) cubiertos de saliva se tratan con la formulación comercial de enjuague bucal de CHX o la Formulación de 1, como se usa en el Ejemplo 1, y los discos se someten después a una solución de manchado que contiene una mezcla de café, té y vino. En resumen, los discos de HAP se incuban en 1 ml de la saliva en un baño con agitación, a 37 °C, durante toda la noche. Después de enjuagar con agua destilada, se toman mediciones basales del espectrofotómetro. Se añaden 2 ml de la formulación de prueba y el disco se incuba en el baño con agitación a 37 °C durante 30 segundos. Después de enjuagar con agua destilada, se repiten las mediciones del espectrofotómetro. Se añaden después 2 ml de la solución de manchado, y los discos

se incuban en el baño con agitación a 37 °C durante 15 min. Después de enjuagar con agua destilada, se toman otra vez las mediciones del espectrofotómetro. Este tratamiento/procedimiento de mancha se repite para un total de tres ciclos de manchado. Las mediciones del espectrofotómetro se usan para evaluar el cambio en los valores de color (abL). La eficacia de prevención del manchado se mide como ΔE ($E_t - E_i$) y/o ΔW^* ($W^*_t - W^*_i$) de acuerdo con los métodos conocidos. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación. Los resultados demuestran que la Formulación 1 es significativamente más efectiva en la prevención de la deposición de las manchas que la formulación comercial de CHX.

TABLA 4

Ciclo de Manchado	CHX comercial (ΔW)	Formulación 1 (ΔW)
Primero	17.4	7.7
Segundo	24.6	15.2
Tercero	29.5	21.0

Eficacia de eliminación bacteriana: Un ensayo de biopelícula de cinco días se realiza para comparar la eficacia de la Formulación 1 con y sin clorhexidina en presencia de lauril sulfato de sodio. Se usa el modelo de biopelícula de unión activa (Extrecate y otros., Caries Research 2010; 44:372-379) para medir la eficacia antibacteriana de las formulaciones de enjuague bucal. En este modelo, 24 discos de hidroxiapatita (HAP) se sujetan en una tapa de metal estéril. La tapa se inocula después en saliva no estimulada al 2 % en medio McBain durante 24 horas a 37 °C en una placa de 24 pocillos bajo condiciones anaeróbicas. Después de la unión inicial, las biopelículas se transfieren a medios frescos de crecimiento para la maduración. El tratamiento se realiza después de la formación de una biopelícula de 24 horas. Los discos de HAP se tratan durante 10 minutos a temperatura ambiente en 1.6 ml de la formulación de enjuague bucal. La tapa se transfiere subsecuentemente a una nueva placa para lavarla con 1.7 ml de 25 % amortiguador de soja triptico y se mueve hacia arriba y hacia abajo 10 veces. La etapa de lavado se repite tres veces. Las biopelículas se transfieren después a medio McBain y se incuban a 37 °C de forma anaerobia. Los discos se tratan siete veces durante un periodo de 5 días y las biopelículas resultantes se recogieron mediante el uso de la sonicación.

Las biopelículas recogidas se someten a ensayo de ATP metabólico (Life Technology) y se colocan en placa de agar de sangre de oveja al 5 % para determinar el conteo total de colonias. Los resultados se informan como log(UFC/ml) para cuatro réplicas de cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación. Estos resultados demuestran que la clorhexidina presente en la

5 Formulación 1 es efectiva para eliminar las bacterias a pesar de la presencia de lauril sulfato de sodio.

TABLA 5

Fórmula	Log CFU/ml
Control no tratado	9.59
Formulación 1 sin CHX	8.02
Formulación 1	6.06