

COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO BUCAL QUE COMPRENDEN UN PORTADOR
ORALMENTE ACEPTABLE, FOSFATO DE ZINC Y FLUORURO ESTAÑOSO

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.
- 10 El esmalte dental es una superficie cargada negativamente, 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 flúor. 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
- 15 baja el pH, el medio fluido que rodea al diente se subsatura con respecto a la 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
- 20 estructura.
- 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 también tiene
- 25 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 flúor para producir fluoruro de zinc, que es insoluble y por lo tanto reduce la disponibilidad del zinc y del flúor. 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, el fosfato de zinc 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.

El fluoruro estañoso es conocido por su uso en la odontología clínica con antecedentes de beneficios terapéuticos por más de cuarenta años. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, su popularidad se ha visto limitada por su inestabilidad en soluciones acuosas. La inestabilidad del fluoruro estañoso en agua se debe principalmente a la reactividad del ion estañoso (Sn^{2+}). El estaño se hidroliza fácilmente sobre un pH de 4, lo que resulta en una

precipitación de la solución con una pérdida de las propiedades terapéuticas como consecuencia.

Los enfoques para superar el problema de estabilidad con fluoruro estañoso incluyen la formación de un gel en formulaciones sin o con muy poca agua al disolver el fluoruro estañoso en un material anhidro tal como glicerina, o al utilizar un agente quelante. Sin embargo, estas pueden ser soluciones relativamente caras y tediosas.

Se desea obtener composiciones mejoradas para tratar y reducir la erosión del esmalte dental. Existe también una voluntad de contar con composiciones antimicrobianas novedosas que sean estables en agua y relativamente fáciles de fabricar.

BREVE COMPENDIO

Una modalidad de la presente invención se refiere a una composición para el cuidado bucal que comprende fosfato de zinc y fluoruro estañoso. En algunas modalidades, el fosfato de zinc se agrega al dentífrico 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 descripción, 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.

Una modalidad de la presente invención 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, fluoruro estañoso y agua. En algunas modalidades, el fosfato de zinc se agrega a la composición para el cuidado bucal como una sal preformada. Tal como se usa en la presente, la expresión “sal preformada” –cuando se usa en 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., a través de la reacción de ácido fosfórico y otra sal de zinc.

En un aspecto, la presente descripción proporciona, por lo tanto, una composición para el cuidado bucal (Composición 1) que comprende un portador aceptable para la vía oral, fosfato de zinc y fluoruro estañoso. En modalidades adicionales de este aspecto, la presente divulgación proporciona:

1.1 Composición 1, donde el fosfato de zinc es una sal preformada de fosfato de zinc.

1.2 La Composición 1 o 1.2, donde el fosfato de zinc se encuentra presente en una cantidad suficiente de forma tal que el fluoruro estañoso se disocie para proporcionar una cantidad con eficacia terapéutica de iones estañosos en solución acuosa.

1.3 Cualquier composición anterior, donde la cantidad de fosfato de zinc es de 0.05 a 5 % en peso, con respecto al peso de la composición para el cuidado bucal, por ejemplo, de 0.1 a 4 % en peso, o de 0.5 a 3 % en peso, o de 0.5 a 2 % en peso, o de 0.8 a 1.5 %, o de 0.9 a 1.1 % en peso, o alrededor de 1 %

en peso, o alrededor de 2 a 3 % en peso, o alrededor de 2 %, o alrededor de 2.25 % o alrededor de 2.5 % en peso.

- 5 1.4 Cualquier composición anterior, donde la cantidad de fluoruro estañoso es de 0.05 a 11 % en peso, con respecto al peso de la composición para el cuidado bucal, por ejemplo, de 0.05 a 7 % en peso, o de 0.1 a 5 % en peso, o de 0.2 a 3 % en peso, o de 0.2 a 2 % en peso, o de 0.2 a 1 % en peso, o de 0.2 a 0.8 % en peso, o de 0.4 a 0.6 % en peso, o de 0.4 % a 0.5 % en peso, o alrededor de 0.45 % en peso (p. ej., 0.454 %).
- 10 1.5 Cualquier composición anterior, en donde la cantidad de agua es de alrededor del 12 % en peso o más, relativo al peso de la composición para el cuidado bucal, por ejemplo, de 15 % a 85 %, o de 20 % a 75 %, o de 20 % a 40 % o de 20 % a 30 %, o de 25 % a 50 %, o de 30 % a 40 %, por ejemplo, alrededor de 35 %, o alrededor de 25 % o alrededor de 20 %.
- 15 1.6 Cualquier composición anterior, donde la composición para el cuidado bucal comprende además un abrasivo, por ejemplo, abrasivos de sílice, abrasivos de calcio y otros abrasivos descritos en la presente.
- 20 1.7 Cualquier composición anterior, que comprende además uno o más humectantes y/o uno o más tensioactivos, como se describe en la presente.
- 25 1.8 Cualquier composición anterior, que comprende además una cantidad eficaz de una o más sales de fosfato alcalino, por ejemplo, ortofosfatos, pirofosfatos, tripolifosfatos, tetrafosfatos o polifosfatos más altos.
- 1.9 La Composición 1.8, donde las sales de fosfato alcalino comprenden pirofosfato tetrasódico o pirofosfato tetrapotásico, por ejemplo, en una cantidad de 0.5 a 5 % en peso de la composición, p. ej., 1-3 %, o 1-2 %, o alrededor de 2 % en peso, o alrededor de 2-4 %, o alrededor de 3-4 %, o alrededor de 4 % en peso de la composición.

- 1.10 La Composición 1.8 o 1.9, donde las sales de fosfato alcalino comprende tripolifosfato sódico o tripolifosfato potásico, por ejemplo, en una cantidad de 0.5 a 6 % en peso de la composición, p. ej., 1-4 %, o 2-3 % o alrededor de 3 % en peso.
- 5 1.11 Cualquier composición anterior, que comprende además un agente blanqueador.
- 1.12 Cualquier composición anterior, que comprende además una o más fuentes de iones de zinc además del fosfato de zinc, por ejemplo, una sal de zinc seleccionada de entre citrato de zinc, óxido de zinc, lactato de zinc, 10 pirofosfato de zinc, sulfato de zinc o cloruro de zinc.
- 1.13 Cualquier Composición precedente, en donde la composición para el cuidado bucal es un dentífrico.
- 1.14 Cualquier Composición anterior, donde la composición comprende: 15 entre 0.5 y 3 % en peso de fosfato de zinc; entre 0.05 y 11 % en peso de fluoruro estañoso; entre 1 y 8 % en peso de sales de fosfato alcalino que se seleccionan de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, dihidrato de fosfato dicálcico, pirofosfato de tetrasodio, pirofosfato de tetrapotasio, pirofosfato de calcio, tripolifosfato de sodio y mezclas de dos o más de estos; relativo al peso de la 20 composición para el cuidado bucal; y un abrasivo de sílice.
- 1.15 Cualquier composición anterior, en donde la composición está esencialmente libre de un éter de difenilo halogenado.
- 1.16 Cualquier composición anterior, donde la composición para el cuidado bucal 25 es un dentífrico (p. ej., una pasta de dientes o un gel bucal), un polvo (p. ej.,

un polvo dental), una crema, una tira o una goma (p. ej., goma de mascar), por ejemplo, en donde la composición para el cuidado bucal es un gel.

- 1.17 Cualquier composición precedente, en donde la composición para el cuidado bucal es una pastilla o una menta.
- 5 1.18 Cualquier composición precedente, en donde la composición para el cuidado bucal es una goma de mascar.
- 1.19 Cualquier composición anterior, donde el pH de la composición es de 6 a 9, tal como de 6.5 a 8, o de 3 a 7, o de 4 a 7 o de 5 a 7, o de 5 a 6.
- 1.20 Cualquier composición anterior, donde la composición es una composición de fase única (p. ej., no una composición de fase dual).
- 10 1.21 Cualquier composición anterior, donde la composición no comprende uno o más de óxido de zinc, citrato de zinc o lactato de zinc.
- 1.22 Cualquier composición anterior, donde el fosfato de zinc es la única fuente de iones de zinc.
- 15 1.23 Cualquier composición anterior, donde la composición se encuentra esencialmente libre de sales de hexametafosfato (p. ej., hexametafosfato de sodio).

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. Los ejemplos de cantidades adecuadas de fosfato de zinc pueden variar entre 0.05 y 5 % en peso, tal como entre 0.1 y 4 % en peso, o entre 0.5 y 3 % en peso, o entre 0.5 y 2 % en peso, o entre 0.8 y 1.5 % en peso, o entre 0.9 y 1.1 % en peso, o alrededor de 1 % en peso, con respecto al peso de la composición para el cuidado bucal.

Si bien el fosfato de zinc se considera insoluble (p. ej., poco soluble) en agua, cuando se coloca en la formulación, p. ej., con un pH ácido o básico, el fosfato de zinc puede disolverse de manera suficiente al momento de su uso para proporcionar una concentración

eficaz de iones de zinc al esmalte, lo cual protege contra la erosión, reduce la colonización bacteriana y el desarrollo de biopelículas y proporciona un brillo mejorado a los dientes.

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

5 WO2014/088573, cuya divulgación se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia, todo esto resulta inesperado, teniendo en cuenta 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 bucal, tal como lo demuestra su uso generalizado en el cemento dental. Al mismo tiempo, las formulaciones que contienen fosfato de zinc no presentan el
10 mal sabor y sensación bucal, la baja administración de flúor 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.

Se emplea una cantidad de fluoruro estañoso, preferentemente una cantidad eficaz, en combinación con el fosfato de zinc en las composiciones de la presente divulgación. Por
15 ejemplo, el fluoruro estañoso puede emplearse en una cantidad eficaz para proporcionar beneficios antimicrobianos, tales como protección contra caries y/o protección contra la gingivitis y/o beneficios contra la erosión para la protección del esmalte dental. Los ejemplos de cantidades adecuadas de fluoruro estañoso varía entre 0.05 y 11 % en peso, por ejemplo, entre 0.05 y 7 % en peso, o entre 0.1 y 5 % en peso, o entre 0.2 y 3 % en peso, o
20 entre 0.2 y 2 % en peso, o entre 0.2 y 1 % en peso, o entre 0.2 y 0.8 % en peso, o entre 0.4 y 0.6 % en peso, o alrededor de 0.4 y 0.5 % en peso, o alrededor de 0.45 % en peso (p. ej., 0.454 %), con respecto al peso total de la composición de dentífrico. Las formulaciones pueden incluir niveles de estaño, proporcionados por el fluoruro estañoso, que varíen por ejemplo entre 3000 ppm y 15 000 ppm (fracción de masa) de iones estañosos en la
25 composición total. En algunas modalidades, el contenido de estaño soluble puede variar

entre 0.1 % en peso y 0.5 % en peso, o más, tal como entre 0.15 % en peso y 0.32 % en peso, en función del peso total de la composición.

La combinación de iones estañosos y de zinc proporciona uno o más de los siguientes beneficios: beneficios antimicrobianos mejorados en comparación con los iones de zinc solos; un control mejorado de la placa y/o gingivitis; una protección mejorada contra la erosión del esmalte dental.

En composiciones que comprenden cantidades significativas de agua, el fosfato de zinc funciona como un agente estabilizador para el fluoruro estañoso, por lo que el fluoruro estañoso permanece en solución en el agua. Tal como se comentó anteriormente, por lo general el fluoruro estañoso se considera inestable en agua debido a la pérdida hidrolítica y oxidativa de iones estañosos en intervalos de pH típicos empleados en composiciones para el cuidado bucal. En consecuencia, por lo general se emplea fluoruro estañoso en composiciones que contienen poco o nada de agua, o con un agente quelante. Se emplean procedimientos tediosos con el fin de proporcionar soluciones estables en las cuales se inhiba la tendencia del ion estañoso a oxidarse o hidrolizarse. Los solicitantes han descubierto de manera sorprendente que el fosfato de zinc y el fluoruro estañoso pueden combinarse entre sí en una formulación de fase única utilizando procesos de mezcla estándar e intervalos de pH típicos para formar composiciones para el cuidado bucal acuosas estables. El fosfato de zinc permanece esencialmente insoluble en la composición.

Sin embargo, se ha demostrado que el fluoruro estañoso permanece soluble y estable en soluciones que comprenden cantidades relativamente altas de agua por períodos prolongados de tiempo, tal como 3 meses o más a 40°C. En condiciones de almacenamiento típicas, se espera que el fluoruro estañoso permanezca lo suficientemente estable para proporcionar una vida útil deseada de, por ejemplo, 1 a 2 años o más.

Se puede emplear cualquier cantidad de agua deseada en las composiciones de la presente invención. Ejemplos de cantidades adecuadas de agua oscilan entre 12 % en peso o más,

tal como desde 15 % a 98 % o 99 % en peso. Por ejemplo, la cantidad de agua puede oscilar entre 15 % a 85 %, o entre 20 % a 75 %, o entre 25 % a 50 %, o entre 30 % a 40 %, por ejemplo, alrededor de 35 %, en peso de la composición. Las cantidades variarán dependiendo del tipo de composición para el cuidado bucal. En una modalidad donde la composición es un dentífrico, tal como la pasta dental, la cantidad de agua puede variar, por ejemplo, de 15 % a 60 % en peso, tal como de 25 % a 50 %, o de 25 % a 40 % en peso, con respecto al peso total de la composición de dentífrico.

La cantidad de agua en las composiciones como se establece en los intervalos antemencionados incluye tanto el agua sola que se agrega por separado más una cantidad que se introduce con los otros ingredientes. El agua, utilizada en la preparación de composiciones orales de la presente descripción, puede estar desionizada (a veces denominada agua desmineralizada) y/o libre de impurezas orgánicas. Fuentes de agua, además del agua agregada directamente, incluyen ingredientes que se agregan comúnmente como soluciones acuosas, tal como sorbitol (propocionado comúnmente como un 70 % en peso de solución acuosa).

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 flúor y/o una fuente de fosfato además del fosfato de zinc. Las composiciones pueden formularse en una base dentífrica adecuada, p. ej., que comprenda abrasivos, p. ej., 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, las composiciones se pueden 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 descripción.

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.

Las composiciones de la divulgación pueden contener de 0.1 a 1 % en peso de un agente antibacteriano, tal como alrededor de 0.3 % en peso. Se puede emplear cualquier agente activo antimicrobiano adecuado.

Fuente de iones de fluoruro: Las composiciones para el cuidado bucal pueden incluir una o más fuentes de iones de flúor adicionales, p. ej., sales de flúor 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 flúor representativas incluyen, de modo no taxativo, 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

fuentes de iones de fluoruro incluye 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 fluoruro estañoso y cualquier fuente adicional de iones de fluoruro o agentes que proporcionen flúor en cantidades suficientes para suministrar, en total, de 25 ppm a 25 000 ppm de (fracción de masa) de iones de fluoruro, por lo general al menos 500 ppm, p. ej., de 500 a 2000 ppm, p. ej., de 1000 a 1600 ppm, p. ej., alrededor de 1450 ppm. El nivel adecuado de fluoruro dependerá de la aplicación particular. Una pasta de dientes para el uso del consumidor general típicamente tendría de 1000 a alrededor de 1500 ppm y una pasta de dientes pediátrica tiene un poco menos. Un dentífrico o recubrimiento para aplicación profesional podría tener hasta 5000 o incluso alrededor de 25 000 ppm de fluoruro. Las fuentes de iones de fluoruro adicionales pueden añadirse 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 hasta 5 % en peso y, en otra modalidad, de 0.1 % en peso a 1 % en peso, en función del peso de la composición. Tal como se comentó anteriormente, los pesos de sales de fluoruro para proporcionar el nivel adecuado de iones de fluoruro variarán en función del peso del contraión en la sal.

Abrasivos: Las composiciones de la descripción 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 silíceos 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 descripción 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 descripción.

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 % en peso a 30 % en peso o de 15 % en peso a 25 % en peso, en función del peso total de la composición.

5 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
10 cantidad de espuma y el espesor de la espuma generada por las composiciones para el cuidado bucal de la presente descripción. El polioxietileno también se conoce comúnmente como polietilenglicol ("PEG") u óxido de polietileno. Los polioxietilenos adecuados para las composiciones de la presente divulgación pueden tener un peso molecular de 200 000 a 7 000 000. En una modalidad, el peso molecular puede ser de 600 000 a 2 000 000 y en
15 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 descripción.

20 Tensioactivos: Las composiciones útiles en las composiciones de la presente divulgación pueden contener tensioactivos aniónicos, por ejemplo:
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
25 de sodio,
sulfatos de alquilo superiores, tales como lauril sulfato de sodio,

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

$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$,

5 alquil aril sulfonatos superiores tales como dodecil benceno sulfonato de sodio (lauril benceno sulfonato de sodio),

sulfoacetatos de alquilo superiores, como lauril-sulfoacetato de sodio (dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano sulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil laurato de potasio sulfoacetamida) y lauril sarcosinato de sodio.

10 Por “alquilo superior” se entiende, por ejemplo, alquilo C_{6-30} . En determinadas 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 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

15 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 descripción comprenden lauril sulfato de sodio. El tensioactivo aniónico puede estar presente en una cantidad que resulte eficaz, por ejemplo, > 0.01 % en peso de la formulación, pero no a una

20 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, alrededor de 1.5 %. Las composiciones de la descripción pueden contener, opcionalmente, mezclas de tensioactivos, por ejemplo, que comprenden

25 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 descripción en 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 0.1% a 4.5 % en peso, p. ej., de 0.5 a 2 % en peso de cocamidopropilbetaína.

Agentes de control antisarro: En diversas modalidades de la presente descripción, las composiciones comprenden un agente (de control antisarro) antisarro. Los agentes antisarro adecuados incluyen, de modo no taxativo, fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos y tripolifosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), sales de hexametafosfato, trihidrato de citrato de zinc, polipéptidos, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina y difosfonatos. Por lo tanto, las composiciones de la divulgación pueden 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 usa en la presente, abarca mono y polifosfatos aceptables para la vía oral, por ejemplo, fosfatos P_{1-6} , por ejemplo, fosfatos monoméricos tales como fosfato monobásico, dibásico o tribásico; y fosfatos diméricos tales como pirofosfatos; y fosfatos multiméricos, tales como

tripolifosfatos, tetrafosfatos, hexafosfatos y hexametafosfatos (p. ej., hexametafosfato de sodio). En ejemplos particulares, el fosfato seleccionado se selecciona de fosfato dibásico alcalino y sales de pirofosfato alcalino, por ejemplo, seleccionadas de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, dihidrato de fosfato dicálcico, pirofosfato de calcio, pirofosfato de tetrasodio, pirofosfato de tetrapotasio, tripolifosfato de sodio y mezclas de dos o más de estos. En una modalidad particular, por ejemplo, las composiciones pueden comprender pirofosfato tetrasódico en una cantidad de 0.5 a 5 % en peso, p. ej., 1-3 %, o 1-2 %, o alrededor de 2 % en peso de la composición. En otra modalidad, las composiciones pueden comprender una mezcla de pirofosfato tetrasódico (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP), p. ej., en proporciones de TSPP de 0.5 a 5 % en peso, tal como de 1 a 2 % en peso y STPP de 0.5 a 6 % en peso, tal como de 1 a 4 %, o de 2 a 3 % en 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.

Agentes saborizantes: Las composiciones para el cuidado bucal de la descripción también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente descripción 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, 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 en 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 descripción también pueden incluir 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

5 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. En una modalidad, la composición para el cuidado bucal puede contener PVP. PVP se refiere generalmente a un polímero que contiene vinilpirrolidona (también denominado N-vinilpirrolidona, N-vinil-2-pirrolidiona y N-vinil-2-pirrolidinona) como unidad monomérica. La

10 unidad monomérica consiste en un grupo imida polar, cuatro grupos metileno no polar y un grupo metano no polar.

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

15 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

20 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

25 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, que se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia; e incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, tales como copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter/anhídrido maleico con un peso molecular (P.M.) de 30 000 a

5 1 000 000, tal 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

10 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-pirolidona. Son generalmente adecuados los ácidos

15 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

20 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

25 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 entre ácidos acrilamidoalcano sulfónicos tales como el ácido 2-acrilamida 2 metilpropansulfónico con un peso molecular de 1000 a 2 000 000. 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 a nombre de Sikes et ál., que también se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

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 descripción, el principal humectante es uno de glicerina, sorbitol o una combinación de estos. El humectante puede estar presente en niveles de más de 15 % en peso, tal como de 15 % en peso a 55 % en peso, o de 20 % en peso a 50 % en peso, o de 20 % en peso a 40 % en peso, o alrededor de 20 % o alrededor de 30 % o alrededor de 40 %, 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.

En una modalidad, las composiciones de la presente divulgación pueden tener cualquier pH adecuado para un producto para el cuidado bucal. Los ejemplos de intervalos de pH
5 adecuados van de 6 a 9, tal como de 6.5 a 8.

En una modalidad, las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación se encuentran esencialmente libres o no incluyen ningún hexametáfosfato de sodio, tal como se utiliza en las composiciones de la patente estadounidense n.º 3,095,356, cuya descripción se incluye en su totalidad a la presente a modo de referencia. En una

10 modalidad, las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación se encuentran esencialmente libres o no incluyen ningún éter difenilo halogenado, tales como los descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 2013/0216485 cuya descripción se incluye en su totalidad a la presente a modo de referencia. En una modalidad, las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación se encuentran

15 esencialmente libres o no incluyen ningún activador de TRPV1 y/o vanitrope, tal como se utiliza en las composiciones indicadas en CA 2760445, cuya descripción se incluye en su totalidad a la presente a modo de referencia. En una modalidad, las composiciones para el cuidado bucal de la presente divulgación están esencialmente libres o no incluyen ningún endulzante de alta intensidad seleccionados de un grupo que consiste en tricloro-sacarosa

20 (sucralosa), acesulfamo, neohesperidina DC, taumatina, glicirricina, mogróside IV, mogróside V, ciclocariosido, I, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metil-butil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina, N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1 metil-éster, y mezclas de estos. En una modalidad, las composiciones de la presente divulgación se

25 encuentran esencialmente libres o no incluyen ningún endulzante de alta intensidad que tiene un 10 % de equivalencia de sucrosa de entre 500-600, tal como se describe en la

solicitud de patente estadounidense n.º 2012/0082630, cuya descripción se incluye en su totalidad en la presente a modo de referencia. “Esencialmente libre” significa que las composiciones no tienen más de 0.01 % en peso de estos compuestos.

En una modalidad, las composiciones de la presente divulgación se encuentran

5 esencialmente libres o no incluyen ningún agente de formación de complejo para aumentar la solubilidad del fosfato de zinc y/o para mantener el fluoruro estañoso en solución. Los ejemplos de agentes de formación de complejos que pueden excluirse de las composiciones de la presente divulgación incluyen los agentes quelantes que se indican en la solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0025928, cuya divulgación se incorpora en su totalidad

10 mediante esta referencia. Esos agentes quelantes incluyen agentes tensioactivos minerales, que incluyen agentes tensioactivos minerales poliméricos y/o polielectrolitos que se seleccionan de entre polímeros fosforilados, donde si el polímero fosforilado es un polifosfato, el polifosfato tiene una longitud de cadena promedio de 3.5 o más, tal como 4 o más; polifosfonatos; policarboxilatos; polímeros carboxi-substituidos; copolímeros de

15 monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con monómeros etilénicamente insaturados, aminoácidos, proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxialquilmecrilato), alcohol poli(vinílico), anhídrido poli(maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilenamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(vinil acetato) y poli(vinil bencil cloruro); y mezclas

20 de estos. Otros agentes de formación de complejos que pueden excluirse de las composiciones de la presente divulgación incluyen aquellos que se indican en CA 2634758, cuya divulgación se incorpora en su totalidad mediante esta referencia. Los ejemplos incluyen compuestos de inositol polifosforilados tales como ácido fítico, pentakis(dihidrógeno fosfato) de mio-inositol; tetrakis(dihidrógeno fosfato) de mio-inositol, trikis(dihidrógeno

25 fosfato) de mio-inositol y sales de amonio, metales alcalinos o metales alcalinotérreos de

cualquiera de los compuestos de inositol anteriores. El ácido fítico también se conoce como 1,2,3,4,5,6-hexakis (dihidrógeno fosfato) de mio-inositol o ácido hexafosfórico de inositol.

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

5 la incidencia de la erosión del esmalte. Los métodos comprenden aplicar cualquiera de las composiciones descritas en la presente en los dientes, p. ej., mediante cepillado, o la administración de otro modo de las composiciones en la cavidad bucal de un sujeto que lo necesite. Las composiciones pueden administrarse de manera regular, por ejemplo, una o más veces al día. En diversas modalidades, la administración de las composiciones de la

10 presente divulgación a un paciente puede proporcionar uno o más de los siguientes beneficios: (i) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (ii) reducir la acumulación de placa, (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de aftas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de

15 bacterias productoras de ácido, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias no cariogénicas y/o que no forman placa, (ix) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (x) reducir, reparar o inhibir lesiones precariosas del esmalte, por ejemplo, según se detecta mediante la medición de caries eléctrica (ECM) o fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF), (xi) tratar, aliviar o reducir la sequedad de la boca, (xii) limpiar los dientes y la

20 cavidad oral, (xiii) reducir la erosión, (xiv) blanquear los dientes; (xv) reducir la formación de sarro, y/o (xvi) promover la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular, p. ej., mediante la reducción del potencial de infección sistémica a través de los tejidos orales. La

divulgación proporciona además composiciones para usar en cualquiera los métodos anteriores. Las modalidades adicionales proporcionan métodos donde al menos un diente

25 se remineraliza después de la administración de una composición tal como se describe en la presente.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden realizarse conforme a los métodos y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

La presente solicitud describe además un método de elaboración de cualquiera de las composiciones de la presente divulgación. El método comprende combinar fosfato de zinc y fluoruro estañoso en agua para formar una mezcla de fosfato de zinc acuosa, que tiene una concentración de agua de 12 % o más y un pH que oscila de entre 6 a 9, tal como 6.5 a 8. En algunas modalidades, el fosfato de zinc se añade a la composición de dentífrico como una sal preformada y permanece esencialmente insoluble en la mezcla acuosa. La cantidad de agua empleada en la mezcla puede ser cualquiera de las cantidades mencionadas en la presente para las composiciones de la presente divulgación. Se puede emplear cualquier técnica de mezcla estándar para combinar los ingredientes y formar una composición estable sin la necesidad de agentes de formación de complejos adicionales para solubilizar el fluoruro estañoso, tal como cualquiera de los agentes quelantes o de formación de complejos descritos anteriormente, o el uso de técnicas de mezcla anhidra tales como la disolución de fluoruro estañoso en un material anhidro tal como glicerina.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Formulación de dentífrico

La pasta de dientes de prueba que comprende 1 % de fosfato de zinc y 0.454 % de fluoruro estañoso se preparó de acuerdo con la siguiente formulación de la Tabla 1. Los ingredientes se enumeran en función del peso de la composición.

Tabla 1

Ingrediente	% en peso
Agua	Q.S. (p. ej., 15-40)
Espesante	0.5-5 (p. ej., 3.6)
Humectantes	15-55 (p. ej., 40)
Agentes de control antisarro:	0.5-5 (p. ej., 2)
Abrasivos	10-30 (p. ej., 20)

Fluoruro estañoso	0.05-11 (p. ej., 0.454)
Agentes secundarios (sabor, color)	0.5-5 (p. ej., 2.25)
Tensioactivos	0.1-15 (p. ej., 2.75)
Fosfato de zinc	0.05-5 (p. ej., 1 o 2)

Ejemplo 2-Datos de estabilidad

Se prepararon tres muestras de dentífrico independientes de una formulación similar a la formulación que se muestra en la Tabla 1 (anterior). Se mantuvieron tres muestras a tres
5 temperaturas diferentes: temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), aproximadamente 40°C y aproximadamente 49°C, durante un período de tres meses. Se midió la concentración de fluoruro inicial para cada muestra al principio del estudio y después se midió periódicamente después de cada mes del estudio. Los resultados muestran que en presencia de fosfato de zinc, las concentraciones de fluoruro permanecen lo suficientemente
10 estables a las tres temperaturas durante un período de tres meses.

Los datos muestran que con solo combinar fluoruro estañoso y fosfato de zinc puede alcanzarse una formulación estable que proporciona buenos beneficios antimicrobianos sin la necesidad de emplear técnicas que típicamente se utilizan para estabilizar composiciones de fluoruro estañoso en agua.

Ejemplo 3

Se prepara un dentífrico de Ejemplo 3 mediante el agregado de 0.454 % en peso de fluoruro estañoso a una pasta de dientes disponible comercialmente. Como una primera muestra de control, se utiliza una pasta de dientes disponible comercialmente sin fluoruro estañoso.

Tanto la pasta de dientes del ejemplo 3 como la primera muestra de control tienen una
20 concentración de fosfato de zinc de 1 % en peso. Otra pasta de dientes de fluoruro disponible comercialmente, que incluye 1100 ppm (fracción de masa) de fluoruro y 1 % en peso de citrato de zinc, se utiliza como segunda muestra de control.

Se utilizó una metodología *in vitro* para determinar la actividad de protección del esmalte del prototipo de la formulación del Ejemplo 3. Se prepararon sustratos de esmalte (N = 6/8 por celda) mediante incrustación de incisivos bovinos en una resina basada en metacrilato y pulido con papel de carburo de grano 600 y 1200 de forma consecutiva. Se tiene cuidado de no penetrar la capa de dentina mientras se pule el esmalte hasta un acabado de espejo.

Antes de las pruebas, todos los sustratos de esmalte se pregrabaron con ácido cítrico al 5 % durante 30 segundos. La mitad del lado de cada sustrato se cubrió con cinta resistente al ácido para proteger la superficie como superficie de control. El modelo utilizado para evaluar los productos alternaba períodos de tratamiento con el producto de 1 minuto con períodos de exposición al ácido de 2 minutos de acuerdo con la secuencia diaria de T – C – C – C – C – T (T = tratamiento del producto, C = provocación con ácido). La provocación con ácido se realizó con una solución acuosa al 1 % de ácido cítrico (sin amortiguador) ajustada a pH = 3.8 con NaOH. Todos los sustratos de esmalte se mantuvieron en una solución de saliva artificial estéril a 37 °C sin someterse a ningún tratamiento o provocación. Este régimen se realizó durante un total de cinco días, al final de los cuales se utilizó un análisis de microdureza para cuantificar la cantidad de esmalte que se perdió debido a la erosión en cada sustrato de esmalte en la superficie protegida y expuesta. Se calcula el porcentaje de cambio en la dureza. Sin tratamiento, utilizando agua desionizada en lugar del dentífrico de prueba, el cambio en el porcentaje de dureza fue muy alto, aprox. 80 %, con una ligera variación de un experimento a otro según el sustrato específico.

El dentífrico del Ejemplo 3 y ambas muestras de control se evaluaron utilizando el procedimiento anterior. La fórmula del Ejemplo 3 que contiene tanto fosfato de zinc como fluoruro estañoso es eficaz contra la desmineralización en este modelo *in vitro de ciclos de pH diseñado para investigar el efecto protector de los tratamientos en la disolución del esmalte temprana, con una reducción promedio en la dureza después de provocaciones con ácido reiteradas de solo aproximadamente 89.4 gf·mm⁻². Esto es mayor que la reducción*

promedio de $83.32 \text{ gf} \cdot \text{mm}^{-2}$ de la dureza observada para la primera muestra de control que utiliza fosfato de zinc sin fluoruro estañoso, pero todavía es significativamente mejor que los resultados para la segunda muestra de control, que determinó una reducción promedio de dureza de aproximadamente $98.5 \text{ gf} \cdot \text{mm}^{-2}$. La dureza aquí se determina mediante la prueba HK de dureza de Knoop. Por lo tanto, se considera que la actividad de protección del esmalte del fosfato de zinc y la formulación de fluoruro estañoso del Ejemplo 3 es excelente.

Ejemplo 4

Se llevó a cabo un estudio de desmineralización/remineralización de dos composiciones comparativas comerciales (Comp. Ex I y II) y una composición ejemplar de la presente invención (Ejemplo 4) en dientes bovinos. Las formulaciones del Ej. Comparativo I y Ejemplo 4 se proporcionan en la Tabla 2 a continuación. El Ejemplo Comparativo II es una pasta de dientes de fluoruro de sodio comercial que no contiene zinc o agentes estañosos.

Tabla 2

Ingrediente (% en peso)	Ejemplo 4	Ej. de comp. I
Agua y agentes secundarios (color, sabor)	11.74	9.50
Fluoruro estañoso	0.454	0.454
Lactato de zinc	--	2.50
Fosfato de zinc	1.15	--
Espesantes	2.9	3.15
Glicerina	40.79	34.65
Sílice abrasiva	24.00	20.00
Hexametáfosfato de sodio	--	13.00
Propilenglicol	4.00	7.00

Dihidrato de citrato trisódico	3.00	--
Tripolifosfato sódico	3.00	--
Polietilenglicol 600	3.00	7.00
Pirofosfato tetrasódico	2.00	--
Tensioactivo aniónico	1.75	1.00
Fosfato trisódico	--	1.10
Tensioactivo zwitteriónico	1.00	--
Gluconato de sodio	--	0.65
Polímero aniónico	0.61	--
Ácido cítrico	0.60	--

Los dientes bovinos se sumergen en saliva caliente durante la noche para formar una película. Luego los dientes se trataron dos veces al día durante diez (10) días con una suspensión 1:2 de pasta de dientes en agua y se sometieron a una exposición al ácido por dos minutos con una solución de ácido cítrico al 1 %.

Tal como se demuestra con los datos descritos en la Tabla 3 (a continuación), solo el ejemplo de composición de la presente descripción demuestra una capacidad de realmente remineralizar el esmalte, mientras que los ejemplos comparativos no pudieron lograr el mismo beneficio.

Tabla 3

Composición	% de pérdida mineral
Ejemplo 4	(-) 4.07
Ej. de comp. I	53.12
Ej. de comp.	71.29

Ejemplo 5

Se realiza un estudio de estabilidad de 13 semanas con dos grupos, uno a temperatura ambiente y uno a 40 °C. La Formulación A-1 es un dentífrico que contiene fluoruro estañoso al 0.454 %, fosfato de zinc al 1 %, amortiguador de citrato al 1.2 % y TSPP al 4 %. La Formulación B contiene fluoruro estañoso al 0.454 %, óxido de zinc al 1 %, amortiguador de citrato al 1.2 % y TSPP al 4 %. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

	Fluoruro soluble (ppm)			Estaño soluble (wt %)			Zinc soluble (wt %)		
	Inicia l	8 semana s RT	13 semana s 40 °C	Inicia l	8 semana s RT	13 semana s 40 °C	Inicia l	8 semana s RT	13 semana s 40 °C
Formulari o A-1	1099	1080	1011	0.27	0.26	0.20	0.33	0.36	0.29
Formulari o B	1124	1138	1136	0.07	0.00	0.00	0.44	0.32	0.22

Los resultados demuestran que, si bien el uso de óxido de zinc provoca una estabilidad del fluoruro comparable con el uso de fosfato de zinc, el nivel de estaño soluble y el nivel de zinc soluble se reducen significativamente tanto inicialmente como durante el transcurso del estudio cuando se usa óxido de zinc en lugar de fosfato de zinc. Esto demuestra que el fosfato de zinc tiene la capacidad de estabilizar el ion estañoso contra la degradación oxidativa, mientras que el óxido de zinc no. Sin limitarse a la teoría, se cree que cuando el óxido de zinc se solubiliza puede interactuar adversamente con fluoruro estañoso para provocar que el ion estañoso se convierta en hidróxido estañoso, que sale por precipitación. En cambio, el fosfato de zinc puede mantener el zinc y estaño en una forma soluble biodisponible.

Ejemplo 6

Se realiza un estudio de estabilidad adicional en el cual el estaño soluble recuperable se compara entre una formulación de acuerdo con la presente invención (Formulación A-2) y los dos competidores comerciales (Comparativo B y C). El estudio se realiza durante 13 semanas a temperatura ambiente. La Formulación A-2 comprende fluoruro estañoso al 0.454 %, fosfato de zinc al 1 %, amortiguador de citrato al 1.2 % y TSPP al 2 % (la Fórmula A-2 es esencialmente igual que la Formulación A-1, excepto que contiene TSPP al 2 % en lugar de TSPP al 4 %). La Composición comparativa B es una composición con bajo contenido de agua que comprende fluoruro estañoso al 0.454 %, lactato de zinc a alrededor de 2.5 % y agua a alrededor de 10 %. La Composición comparativa C es una composición con alto contenido de agua que comprende fluoruro estañoso al 0.454 %, cloruro estañoso al 0.27 %, citrato de zinc al 0.5 % y agua a alrededor de 43 %. Los resultados que se muestran en la Tabla 7 a continuación demuestran que, las composiciones existentes de fluoruro estañoso con bajo contenido de agua pueden lograr una estabilidad de los iones estañosos, mientras que las composiciones con alto contenido de agua no. En efecto, la formulación comercial que comprende más del doble del contenido de sal de estaño total genera la mitad de estaño soluble recuperable al final del estudio.

Tabla 5

	Estaño añadido total (% en peso)	Estaño soluble a las 13 semanas (% en peso)
Formulación A- 2	0.34	0.22

Comparativo B (bajo contenido de agua)	0.34	0.20
Comparativo C (alto contenido de agua)	0.72	0.10

Ejemplo 7

El estaño puede existir en dos estados de oxidación, Sn(II) (estañoso) y Sn(IV) (estánico).

Los agentes de oxidación, incluido el oxígeno atmosférico, pueden oxidar Sn(II) y convertirlo

5 en Sn(IV). El Sn(II) soluble puede cuantificarse rápidamente mediante la titulación con el

yodo del agente de oxidación orgánico, tal como de acuerdo con el método de Howe, P. y

Watts, P., *Tin and inorganic tin compounds*, (Organización Mundial de la Salud, 2005). La

Formulación A-2 y las Formulaciones comparativas B y C, tal como se describió

anteriormente, se evaluaron en busca de estaño soluble mediante este método. Los

10 resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación. Estos resultados demuestran además

que una composición de acuerdo con la invención estabiliza de manera inesperada el

estaño en una composición con alto contenido de agua.

Tabla 6

	Estaño (II) (% en peso)
Formulación A-2	0.25
Comparativo B (bajo contenido	0.13

de agua)	
Comparativo C (alto contenido de agua)	0.16

Ejemplo 8

La eficacia antibacteriana de la Formulación A-2 se compara con diversas formulaciones de competidores comerciales mediante el ensayo de luminiscencia ATP de bacterias

planctónicas que se describió en el Ejemplo 3. La Formulación A-2 es un dentífrico que comprende fluoruro estañoso al 0.454 %, fosfato de zinc al 1 %, amortiguador de citrato al 1.2 % y TSPP al 2 %. La Composición comparativa C es una composición con alto

contenido de agua que comprende fluoruro estañoso al 0.454 %, cloruro estañoso al 0.27 %, citrato de zinc al 0.5 % y agua a alrededor de 43 %. La Composición comparativa D es

un dentífrico estañoso estabilizado comercial que comprende fluoruro estañoso a alrededor de 0.45 % en una base sustancialmente anhidra (sin agua). Los resultados se muestran en la Tabla 7 a continuación. Las muestras se diluyen 1:8 en una mezcla de saliva y PBS. Se miden controles positivos solo para la saliva y para la mezcla de saliva/PBS usada para la dilución de la muestra. Los resultados muestran que la Formulación A-2 es

significativamente más eficaz a la hora de destruir bacterias en comparación con cualquiera de los competidores comerciales.

Tabla 7

	Luminiscencia (cps)
Saliva	168398

(Control)	
Saliva/PBS (Control)	109810
Formulación A-2	4954
Comparativo C (alto contenido de agua)	65192
Comparativo D (sin agua)	11612

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