

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 240**

51 Int. Cl.:

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/21 (2006.01)

A61K 8/25 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08168355 .9**

96 Fecha de presentación: **05.11.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2057978**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES ESTANNOSAS ORALES.**

30 Prioridad:
09.11.2007 EP 07120425

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2012

73 Titular/es:
**The Procter & Gamble Company
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:
**Strand, Ross (NMN);
Maurice Joseph, Prendergast y
Wang, Xiaoli (NMN)**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 240 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones estannosas orales.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones orales que comprenden tanto iones estaño (II) como iones cinc.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los iones estaño (II) (estannoso), que se proporcionan en composiciones orales mediante fluoruro estannoso y/u otras sales estannosas, han sido valoradas durante mucho tiempo por las ventajas múltiples que pueden proporcionar, incluyendo efectos antimicrobianos, control del mal aliento, control del crecimiento de la placa dental y del metabolismo, reducción de la gingivitis, menor progresión de la enfermedad periodontal, reducciones en la hipersensibilidad dentinaria, disminución de la caries coronal y de la raíz dental, así como de la erosión. Además de las ventajas existen, sin embargo, algunos problemas importantes. Uno de los efectos adversos más notables del uso regular del fluoruro estannoso es la aparición de manchas en los dientes de color amarillo-marrón. Estas manchas se derivan de reacciones de la película dental, placa dental y componentes de la dieta, con los iones estannosos disponibles depositados en las superficies dentales durante el tratamiento con formulaciones eficaces de fluoruro estannoso. Un segundo efecto adverso encontrado habitualmente durante el uso de formulaciones eficaces de fluoruro estannoso es astringencia de la formulación inaceptable. Además, la formulación de forma estable de los iones estannoso también presenta un desafío puesto que el ion estaño (II) tiende tanto a la oxidación a estaño (IV) como a precipitar desde la solución acuosa en forma de hidróxido estannoso. El último fenómeno depende del pH se evita, de forma típica, formulando a un pH bajo y/o formulando en una composición anhidra. La formulación a un pH bajo no es preferida en cambio cuando se utiliza una fuente de fluoruro en presencia de un material abrasivo dental de tipo sílice porque aumenta la tendencia del fluoruro a reaccionar con la sílice. La formulación en composiciones acuosas sin embargo es ventajosa por razones tales como el coste y la flexibilidad de formulación. Otro método de estabilización de iones estannoso es incluir un agente quelante en la composición como se describe, p. ej., en US-3.282.792, WO 96/17587, US-5.004.597, US-5.213.790 y US-2007/0025928.

Los iones cinc también se incluyen de forma ventajosa en composiciones orales. La combinación de iones cinc con iones estannoso puede proporcionar un espectro más amplio de actividad antimicrobiana pero los iones cinc también acarrear dificultades de formulación al competir con los agentes quelantes usados para estabilizar iones estannoso. La astringencia del cinc es también bien conocida y se ha descubierto que el grado de astringencia depende de la forma en que el cinc se encuentra presente en la composición.

En EP 426.213 se describen composiciones orales que comprenden la combinación de iones cinc y estannoso como sistema antiplaca.

En WO 94/14406 y WO 94/14407 se describe la formulación de una fuente de iones cinc, preferiblemente óxido de cinc o nitrato de cinc, junto con fuentes de iones citrato y pirofosfato en relaciones definidas. En WO 00/61092 se describe aumentar la biodisponibilidad de cinc en un dentífrico tamponando el dentífrico a un pH de 3 a 5,5. Su cinc es proporcionado mediante compuestos de cinc ligeramente solubles, especialmente citrato de cinc.

En WO-2007/076001 se describen composiciones para el cuidado bucal que comprenden un compuesto de cinc prácticamente insoluble en agua y fitato. Algunas de estas composiciones ilustrativas incluyen iones estannoso.

A pesar de todo lo anterior, se necesitan mejoras adicionales en la formulación de cinc en composiciones orales, para proporcionar la combinación de eficacia antiplaca con sabor aceptable.

Se ha descubierto ahora que, escogiendo cuidadosamente los niveles de quelante, las composiciones orales que comprenden iones fluoruro, cinc y estannoso pueden formularse a un pH superior al que se ha usado de forma típica, sin comprometer la estabilidad del ion estannoso. Esto proporciona ventajas en la estabilidad del fluoruro y se ha descubierto también que evita problemas de sabor originados por el cinc.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición oral acuosa que comprende:

- 45 a) de 0,2% a 3% de iones metálicos divalentes que comprenden:
- (i) de 0,1% a 1,5% de iones cinc;
 - (ii) de 0,1% a 2% de iones estaño (II); y
- b) una fuente de iones fluoruro;
- c) un abrasivo dental de sílice;

d) uno o más quelantes que tienen un PM inferior a 1000, en donde los quelantes comprenden menos de 0,2% de polifosfatos lineales que tienen una longitud de cadena de cuatro o más;

e) un vehículo oralmente aceptable que comprende al menos 20% de agua total;

en donde el pH de la composición es de 5 a 6,5, la relación molar de los quelantes a los iones metálicos divalentes es de, al menos, 0,70:1 y al menos 80% en peso de los iones cinc totales se disuelven en la composición, y en donde, si hay presentes iones ortofosfato, la relación molar de iones ortofosfato a iones cinc es inferior a 0,2:1.

Se ha descubierto que la composición de la invención proporciona una actividad antimicrobiana mejorada a partir de la combinación de ion cinc/ion estannoso sin ocasionar un sabor significativo, manchas o problemas de estabilidad, en comparación con las composiciones que tienen niveles inferiores de quelantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones de la presente memoria son en peso de la composición total y todas las mediciones se realizan a 25 °C.

La presente invención se refiere a una composición oral acuosa. La composición puede ser en forma de un pulverizador bucal, colutorio, o una pasta o gel dentífricos. Preferiblemente, la composición es en forma de una pasta o gel dentífricos adecuados para usar en el cepillado dental.

La composición oral de la presente invención incluye de 0,2% a 3%, preferiblemente de 0,3% a 2%, más preferiblemente de 0,4% a 1,5% de iones metálicos divalentes que incluyen tanto iones cinc como estannoso (II). No se excluyen otros iones metálicos divalentes y pueden incluir, p. ej., cobre (II), pero preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos 90% de los iones metálicos divalentes son iones estannoso y cinc. Preferiblemente, la relación molar de iones estannoso a iones cinc es de 0,2:1 a 3:1, más preferiblemente de 0,5:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente de 1:1 a 2:1.

Iones cinc

Un primer ingrediente de la composición oral de la presente memoria es una fuente de iones cinc que es suficiente para proporcionar de 0,1% a 1,5%, preferiblemente de 0,1% a 1%, más preferiblemente de 0,15% a 0,5% de iones cinc en peso de la composición. Es una ventaja de la presente invención la posibilidad de que los iones cinc se encuentren fácilmente biodisponibles al ser sustancialmente disueltos en la composición. No es necesario, sin embargo, que la propia fuente de los iones cinc añadida a la composición sea soluble en agua puesto que algunos agentes quelantes como, por ejemplo, el ácido cítrico, tienen la capacidad de disolver el cinc cuando se prepara la composición. Estos compuestos de cinc insolubles o ligeramente solubles como, por ejemplo, el óxido de cinc o el carbonato de cinc, pueden usarse como la fuente de cinc. Las fuentes de cinc preferidas, sin embargo, son fuentes de cinc solubles como, por ejemplo, el cloruro de cinc o el sulfato de cinc. Son fuentes de cinc más preferidas aquellas en las que el cinc ya está combinado con un agente quelante adecuado en forma de una sal u otro complejo como, por ejemplo, citrato de cinc, gluconato de cinc, lactato de cinc y glicinato de cinc. Las fuentes de iones cinc especialmente preferidas son el citrato de cinc, el gluconato de cinc, el lactato de cinc y mezclas de los mismos.

Iones estannoso

Un segundo ingrediente de la presente composición oral es una fuente de iones estannoso que es suficiente para proporcionar de 0,1% a 2%, preferiblemente de 0,1% a 1%, más preferiblemente de 0,2% a 0,7% de iones estannoso (estaño (II)) en peso de la composición. Como sucede con los iones cinc, es una ventaja de la presente invención que aunque los iones estannoso se hallen fácilmente biodisponibles al disolverse sustancialmente en la composición, la fuente inicial de iones estannoso no es crítica. Las fuentes adecuadas de iones estannoso incluyen fluoruro estannoso, cloruro estannoso, acetato estannoso, gluconato estannoso, oxalato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso y tartrato estannoso. Son fuentes de iones estaño (II) especialmente preferidas el cloruro estannoso, el fluoruro estannoso, el gluconato estannoso y mezclas de los mismos.

Iones fluoruro

Un ingrediente muy preferido en la presente invención es una fuente de iones fluoruro. Es habitual tener una composición de fluoruro soluble en agua presente en dentífricos y otras composiciones orales en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro suficiente para proporcionar eficacia anticaries. La composición oral de la presente invención comprende preferiblemente una fuente de ion fluoruro suficiente para proporcionar de 0,01% a 0,35% (100 ppm a 3500 ppm), preferiblemente de 0,03% a 0,2% (300 ppm a 2000 ppm) de ion fluoruro. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Ejemplos de materiales que proporcionan ion fluoruro adecuados se incluyen en US-3.535.421, concedida el 20 de octubre de 1970 a Briner y col. y US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col. Las fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro sódico, fluoruro potásico, monofluorofosfato

sódico, fluoruro de indio y muchas otras fuentes. Se ha descubierto sin embargo que el monofluorofosfato sódico puede reaccionar con los iones cinc para generar sales insolubles. Preferiblemente entonces, la fuente de ion fluoruro comprende menos de 0,2%, preferiblemente menos de 0,1 de monofluorofosfato sódico. Las fuentes preferidas de ion fluoruro son el fluoruro estannoso y el fluoruro sódico, así como mezclas de los mismos.

5 Abrasivos

Los abrasivos dentales son útiles en composiciones orales como, por ejemplo, pastas dentífricas y geles por su habilidad para eliminar manchas de superficie y películas y para pulir los dientes. Un abrasivo dental es un ingrediente muy preferido de la presente composición. Los abrasivos dentales útiles en la presente composición oral de la presente invención incluyen muchos materiales diferentes. El material seleccionado tiene que ser compatible con la composición que interesa y no desgastar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices, incluidos geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, y materiales abrasivos de tipo resina como, por ejemplo, los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído. Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones es la de las resinas polimerizadas termoendurecibles como se describe en US-3.070.510. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados.

En la presente invención se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y abrillantado dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivos de tipo sílice de la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio que oscila de 0,1 μm a 30 μm , y preferiblemente de 5 μm a 15 μm . El abrasivo puede ser sílice precipitada o geles de sílice como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538.230 y US-3.862.307. Entre los ejemplos se incluyen los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division y materiales precipitados de sílice como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent[®], particularmente las sílices que llevan la designación Zeodent[®] 119, Zeodent[®] 118, Zeodent[®] 109 y Zeodent[®] 129. Los tipos de abrasivos dental de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583, US-5.603.920, US-5.589.160, US-5.658.553, US-5.651.958 y US-6.740.311.

Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de abrasivos de diversos grados de abrasión de sílice Zeodent[®] citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención están comprendidas de forma típica en el intervalo de 6% a 50% en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

Quelantes

La composición oral de la invención comprende uno o más quelantes, también conocidos como agente quelantes, con un peso molecular (PM) inferior a 1000. El término "quelante", según se usa en la presente memoria, significa un ligando bidentado o multidentado que tiene al menos dos grupos capaces de unirse a los iones de metal divalentes y que, al menos como parte de una mezcla de quelantes, es capaz de disolver al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90% del total de iones de cinc presentes en la composición oral. Puede disolverse hasta el 100%. De forma típica, los quelantes útiles en la presente invención también formarán complejos solubles en agua con los iones estannoso. El fitato es una excepción; el fitato de cinc es soluble mientras que el fitato estannoso no lo es. Para el propósito de la presente invención, el peso molecular relevante para usar para determinar si el PM es inferior a 1000 es el del material añadido cuando se prepara la composición, es decir, si el quelante es una especie citrato que puede suministrarse como ácido cítrico, citrato sódico u otras formas de sal, el PM usado es el de la sal en particular o ácido añadido a la composición pero ignorando el agua de cristalización que pueda haber presente. Cuando sea necesario, p. ej., cuando se suministre un quelante como mezcla de moléculas próximamente relacionadas con diferentes pesos moleculares, entonces debería usarse el peso molecular promedio del material suministrado. Por ejemplo, aunque el ácido fítico se usa a menudo en referencia únicamente al hexakisfosfato de inositol (IP6), las fuentes comerciales de ácido fítico a menudo comprenden cantidades sustanciales de inositol con menores grados de fosforilación como, por ejemplo, IP2, IP3, IP4 y IP5. En este caso, cuando el material que se suministra es una mezcla, puede tratarse como un material único con un grado promedio de fosforilación y el PM calculado correspondiente. Los quelantes adecuados en la presente invención incluyen ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos C₂ – C₆ como, por ejemplo, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico y ácido cítrico; ácidos monocarboxílicos C₃ – C₆ sustituidos con hidroxilo como, por ejemplo, ácido glucónico; ácido picolínico; aminoácidos como, por ejemplo, glicina; ácido fítico, sales del mismo y mezclas del mismo. Son también adecuados los tripolifosfatos. Los polifosfatos lineales de cadena larga, aunque son buenos quelantes, pueden hidrolizarse en composiciones acuosas. Al hidrolizarse, forman ortofosfatos que forman complejos de cinc insolubles. Por tanto, la cantidad de polifosfatos lineales que tienen una longitud de cadena de cuatro o más grupos fosfato se mantiene inferior a 0,2%, preferiblemente inferior a 0,1%. Con máxima preferencia, estos polifosfatos lineales de cadena larga no se usan como quelantes.

Algunos materiales, en particular el ortofosfato, podrían considerarse quelantes en la medida en que son ligandos bidentados o multidentados que tienen al menos dos grupos capaces de unirse a los iones de metal divalentes

pero forman no obstante sales de cinc insolubles y no son por lo tanto quelantes útiles para la presente invención. Un quelante útil o mezcla de quelantes para el propósito de la presente invención es uno que proporciona al menos 80% del cinc añadido a la composición que se está disolviendo. Más adelante se expone un método para la determinación de cinc soluble. Los ortofosfatos se han usado a menudo como tampones en composiciones orales. Sin embargo, puesto que los iones ortofosfato forman complejos insolubles firmemente unidos con cinc, la presente composición no los incluye y, si están presentes, la relación molar de iones ortofosfato a iones cinc debe ser inferior a 0,2:1, preferiblemente inferior a 0,1:1 y, más preferiblemente, inferior a 0,05:1. Los quelantes preferidos forman complejos de cinc solubles en agua por sí mismos a un pH de 5,5, es decir, una sal neutral o complejo de ion cinc con el quelante es soluble en agua a una concentración de al menos 1% a un pH de 5,5.

El fitato es un quelante preferido en la presente invención porque proporciona también ventajas de eliminación de manchas. Sin embargo, dado que el fitato estannoso no es soluble en agua, es preferible no usarlo como quelante único y se usa preferiblemente junto con los ácidos orgánicos descritos en esta sección. Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, el ácido fítico comercial a menudo comprende cantidades sustanciales de inositol que tienen grados de fosforilación inferiores a 6, como, por ejemplo, IP2, IP3, IP4 y IP5. Salvo que se indique de otro modo, "ácido fítico" o "fitato" se refiere a inositol con un grado promedio de fosforilación superior a 2, preferiblemente al menos 3, más preferiblemente al menos 4.

Los quelantes de ácidos orgánicos forman generalmente complejos de cinc solubles. Los quelantes de ácidos orgánicos preferidos en la presente invención comprenden citrato, malato, tartrato, gluconato, succinato, lactato, malonato, maleato, y mezclas de los mismos, añadidos en su forma de ácido libre o en forma de sal.

La relación molar de los quelantes usados a iones de metal divalentes es al menos 0,70:1, preferiblemente al menos 0,8:1 y puede ser de hasta, por ejemplo, 20:1. La relación molar de quelantes a iones de metal divalentes es el número total de moles de quelante(s) dividido por el número total de moles de iones de metal. El citrato de cinc proporciona una relación de quelante a cinc de 2:3. El gluconato estannoso proporciona una relación de quelante a estaño (II) de 2:1. Si se usa una mezcla equimolar de citrato de cinc y gluconato estannoso, la relación molar de quelantes a iones de metal divalentes es $(2 + 2) / (3 + 1) = 1:1$. Si cada ion estannoso y cinc se proporcionasen como sal citrato (relación 2:3) entonces además se necesitaría añadir quelante libre para proporcionar una relación de al menos 0,70:1.

Al intervalo de pH de 5 a 6,5 de la presente composición, los modelos muestran que la mayor parte de los quelantes preferidos en la presente memoria quelan preferiblemente ion cinc que generalmente se disuelva sustancialmente en la composición oral como una especie de cinc neutra quelada, aunque no necesariamente neutra. En las composiciones enumeradas en los ejemplos de la presente memoria, aproximadamente el 50% del ion estannoso está de forma típica quelado. Se ha descubierto sin embargo que es suficiente proporcionar actividad antimicrobiana a partir de la combinación de cinc/estannoso sin un sabor significativo, formación de manchas o problemas de estabilidad.

El cinc total y el cinc soluble en las composiciones orales de la presente invención pueden medirse usando un método de absorción atómica del siguiente modo.

Cinc total Pesar 1 g de composición en un matraz volumétrico de 100 ml. Añadir 30 ml de ácido clorhídrico 3M para llenar aproximadamente la mitad del matraz, añadir una barra agitadora magnética y agitar durante al menos 60 min para dispersar la composición. Retirar el agitador y calentar la solución en un baño de agua hirviendo durante 60 min. Enfriar la solución y diluir el volumen con agua desionizada. Centrifugar la solución a 10.000 rpm durante 10 minutos. Si el sobrenadante no es claro, continuar centrifugando durante 10 minutos. Se diluyen 2 ml de sobrenadante claro en 100 ml con 1M de ácido clorhídrico.

Cinc soluble En un tubo para centrífuga de 50 ml, pesar $3 \pm 0,01$ g de composición y $9 \pm 0,01$ g de agua desionizada al 10%. Añadir 6 bolas de vidrio y tapar. Mezclar en vórtex durante 2 minutos, a continuación centrifugar durante 15 min a 15.000 rpm. Pesar 0,5 g de sobrenadante en un matraz volumétrico de 250 ml, añadir 30 ml de ácido clorhídrico 3M y diluir a volumen final con agua. Diluir 5 ml de esta solución en 10 ml con ácido clorhídrico 1M.

Usando soluciones de referencia de soluciones de 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,7 mg/l de cinc en ácido clorhídrico 1M puede medirse la cantidad de cinc en cada caso (total y soluble) usando un espectrómetro de absorción atómica (AAS) usando ácido clorhídrico 1M como solución de blanco para una medición de cero automática y con los siguientes ajustes de AAS:

50

Longitud de onda	213,9 nm
Gases usados	Aire/acetileno
Cabeza del quemador	10 cm

Anchura de rendija	0,7 nm
Corrección de fondo	Encendido

En composiciones preferidas de la presente invención, el nivel de ion cinc soluble está en el intervalo de 500 a 5000 ppm, preferiblemente de 1000 a 4000 ppm.

Agua

5 El término "vehículo oralmente aceptable" según se usa en la presente memoria significa un líquido o vehículo semisólido como, por ejemplo, una pasta o un gel para contener los ingredientes activos de la presente invención y suministrarlos a la cavidad oral. El vehículo incluye al menos 20% de agua total. En composiciones orales normalmente se utiliza agua como material de vehículo. El agua es útil como mejorador del proceso, es benigna para la boca y facilita la rápida formación de espuma de pastas dentales. También se puede añadir agua como
10 ingrediente por derecho propio o puede estar presente como vehículo en otras materias primas comunes tales como sorbitol y laurilsulfato de sodio. El término "agua total" en la presente memoria significa la cantidad total de agua presente en la composición, tanto añadida de forma separada o como un disolvente o vehículo para otras materias primas, pero excluyendo la que pueda estar presente como agua de cristalización en ciertas sales inorgánicas. Las composiciones dentífricas preferidas en la presente invención son composiciones acuosas que comprenden de 20% a 65%, preferiblemente de 30% a 55%, más preferiblemente de 40% a 50% de agua total. El vehículo también puede
15 incluir otros aditivos convencionales en las composiciones para el cuidado bucal como, por ejemplo, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores de los dientes como, por ejemplo, fuentes de peróxido, agentes herbales, tampones, agentes contra la formación de manchas, materiales espesantes, humectantes, tensioactivos, un sistema saborizante, agentes edulcorantes, y agentes colorantes. Las composiciones orales de la presente invención son preferiblemente de fase sencilla, lo que significa que todos los ingredientes de la composición pueden estar
20 contenidos en un único compartimento de un recipiente y no se requiere un mezclado posterior antes del uso.

El pH de las composiciones de la presente invención es de 5 a 6,5, más preferiblemente de 5,5 a 6,0. El pH de una composición dentífrica se mide a partir de una suspensión acuosa 3:1 del dentífrico, es decir, 3 partes de agua a 1 parte de dentífrico.

25 Otros ingredientes

La composición oral de la presente invención puede comprender los componentes secundarios habituales y convencionales según se describe más detalladamente más adelante en la presente memoria.

Un componente opcional aunque preferido de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que el dentífrico endurezca tras ser expuesto al aire, para dar un tacto húmedo a la boca y, en el caso de humectantes particulares, para transmitir una dulzura deseable de sabor. El humectante,
30 basado en humectante puro, generalmente comprende de 5% a 70%, preferiblemente de 15% a 45%, en peso de la composición. Humectantes adecuados incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

Las composiciones de la presente invención también incluirán generalmente un tensioactivo. Tipos útiles de tensioactivo incluyen tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y de tipo betaína. Se pueden incluir tensioactivos aniónicos para proporcionar propiedades de limpieza y formación de espuma y se utilizan de forma típica en una cantidad de 0,1% a 2,5%, preferiblemente de 0,3% a 2,5% y, con máxima preferencia, de 0,5% a 2,0% en peso. También se pueden utilizar tensioactivos catiónicos aunque se debe tener cuidado en cuanto a su compatibilidad con otros ingredientes. De forma típica se deberían utilizar a niveles similares a los de los tensioactivos aniónicos adicionales, como serían tensioactivos de tipo betaína. Algunos tensioactivos no iónicos pueden ser útiles a niveles prácticamente superiores, tales como hasta 20%, si se desean utilizar para formar un gel resonante.

Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen las sales solubles en agua de alquilsulfatos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. También son útiles en la presente invención tensioactivos de tipo sarcosinato, sulfoacetatos de alquilo, tensioactivos de tipo isetionato y tensioactivos de tipo taurato como, por ejemplo, lauroilsarcosinato, miristoilsarcosinato, palmitoilsarcosinato, estearoilsarcosinato y oleoilsarcosinato. Todos los anteriores se utilizan generalmente como sus sales de metal alcalino o de amonio.

50 Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los poloxámeros, condensados de poli(óxido de etileno) con alquil fenoles, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y mezclas de dichos materiales. Tensioactivos de tipo betaína preferidos incluyen cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína, lauramidopropilbetaína y similares.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de 8 a 18 átomos de carbono como, por ejemplo, cloruro de lauril trimetilamonio; cloruro de cetilpiridinio; bromuro de cetil trimetilamonio; cloruro de diisobutilfenoxietil-dimetilbencilamonio; fluoruro de cetilpiridinio; etc. Algunos de estos tensioactivos catiónicos son también útiles como agentes antimicrobianos

Al preparar pastas dentífricas o geles, es a menudo necesario añadir un agente espesante o aglutinante para proporcionar una consistencia deseable de la composición, para proporcionar las características de liberación de sustancias activas deseables con el uso, para proporcionar estabilidad durante el almacenamiento, y para proporcionar estabilidad de la composición, etc. Los agentes espesantes pueden incluir polímeros carboxivinílicos, carragenato, derivados de celulosa no iónicos como, por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), y sales solubles en agua o derivados de celulosa como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC). En la presente invención también se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. Los niveles de agente espesante adecuados pueden oscilar de 0,1% a 5%, y niveles superiores si es necesario.

La composición de la presente invención que contiene iones estannoso puede usarse para tratar hipersensibilidad dental, causada por dentina sin recubrimiento. La dentina sin recubrimiento hace que los túbulos sean vulnerables a diversos estímulos que pueden inducir dolor. Esto se cree que sucede como resultado del movimiento de fluido en los túbulos dentinarios que estimulan las fibras nerviosas. La deposición física o química de depósitos en los túbulos dentinarios abiertos es un mecanismo aceptado de acción para el tratamiento eficaz de la hipersensibilidad. Se ha descrito que las sales estannosas se depositan en los túbulos a partir de soluciones puras y a partir de formulaciones sencillas. La deposición puede incluir reactividad con el mineral, con el colágeno o con el fluido dentinario. Un mecanismo clave para combatir la hipersensibilidad con sales estannosas puede ser bloquear de forma activa los túbulos mediante mecanismos de deposición, tanto de mineral como de fluido.

Otro componente opcional de la presente composición es otro agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad, especialmente sales de potasio y estroncio como, por ejemplo, el nitrato potásico.

También se pueden emplear agentes antimicrobianos orgánicos. Entre tales agentes se incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos insolubles en agua tales como difeniléteres halogenados, especialmente triclosan y aceites esenciales tales como timol. Agentes antimicrobianos solubles en agua incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio. Las enzimas son otro tipo de sustancias activas que se pueden utilizar en las presentes composiciones. Enzimas útiles incluyen las que pertenecen a la categoría de proteasas, enzimas líticas, inhibidores de matriz de placa y oxidasas. Las oxidasas también tienen actividad blanqueadora/limpiadora además de propiedades antimicrobianas. Dichos agentes se describen en US-2.946.725 y US-4.051.234.

En la presente composición también se incluyen preferiblemente agentes saborizantes y edulcorantes. Agentes saborizantes y agentes edulcorantes adecuados son bien conocidos en la técnica. Los niveles de sabor adecuados en las composiciones orales de la presente invención son de 0,1% a 5,0%, más preferiblemente de 0,5% a 1,5%, en peso. De forma típica, un aceite saborizante se fabricará en una etapa separada y comprenderá múltiples componentes, naturales y/o sintéticos, para proporcionar un sabor equilibrado que sea aceptable para un amplio intervalo de personas. Los componentes saborizantes se pueden seleccionar de tipos de sabores de menta, especias, fruta, cítricos, hierbas, medicinales y alimentarios comunes (p. ej., chocolate). Ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos, de tales componentes incluyen hidrocarburos tales como limoneno, cariofileno, mirceno y humuleno; alcoholes tales como mentol, linalol, 3-decanol y pinocarveol; cetonas tales como piperitona, mentona, espicatona y l-carvona; aldehídos tales como acetaldehído, 3-hexanal o n-octanal; óxidos tales como mentofurano, óxido de piperitona o 7,7 óxido de acetato de carvilo; ácidos tales como acético y ocanoico y sulfuros tales como sulfuro de dimetilo. Los componentes también incluyen ésteres tales como acetato de mentilo, isobutirato de bencilo y acetato de 3-octilo. Los componentes saborizantes también pueden incluir aceites esenciales tales como aceites de menta de, p. ej., *Mentha piperita* y *Mentha arvensis*; aceites de menta verde tales como los de *Mentha cardiaca* y *Mentha spicata*; aceite de salvia, aceite de perejil, aceite de mejorana, aceite de cassia, aceite de clavo de olor, aceite de canela, aceite de naranja, aceite de lima, aceite de eucalipto y aceite de anís. Otros componentes adecuados son aldehído cinámico, eugenol, ionona, anetol, eucaliptol, timol, salicilato de metilo, vainillina, etil vainillina y extractos de vainilla. Los componentes saborizantes se describen más detalladamente en Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3ª edición, volúmenes 1 y 2, CRC Press, Inc. (1995), y en Steffen Arctander's Perfume and Flavour Chemicals, volúmenes 1 y 2, (1969). En el aceite saborizante también se puede incorporar un agente refrescante fisiológico. El refrigerante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos materiales se incluyen carboxamidas, mentol, acetales, cetales, dioles, y mezclas de los mismos. Refrescantes preferidos en la presente invención incluyen los agentes de tipo p-mentano-carboxamida, tales como N-etil-p-mentano-3-carboxamida (conocidos comercialmente como "WS-3") y mezclas de los mismos y el mentona glicerín acetal (conocido comercialmente como "MGA"). Otros refrescantes adecuados para la presente invención se describen en WO 97/06695.

Las composiciones de la presente invención también pueden incluir ingredientes de hierbas tales como extractos de camomila, corteza de roble, toronjil, romero y salvia. Estos, y algunos de los componentes saborizantes derivados de hierbas mencionados anteriormente (tales como timol), se pueden incluir en niveles suficientes simplemente para

ES 2 375 240 T3

proporcionar una contribución al sabor o pueden ser añadidos en niveles superiores, tales como 1% o más, para proporcionar un mayor efecto terapéutico.

- 5 Los agentes edulcorantes que pueden ser utilizados incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, sacaralosa, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales ciclamato, especialmente ciclamato sódico, sacaralosa y sacarina sódica y mezclas de los mismos. Una composición preferiblemente contiene de 0,1% a 3% de estos agentes, más preferiblemente de 0,1% a 1%.

- 10 Las composiciones pueden además incluir pigmentos, tintes y opacificantes habituales, tales como dióxido de titanio. Se apreciará que los componentes seleccionados para las composiciones deben ser química y físicamente compatibles entre sí.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen y demuestran más detalladamente las realizaciones de pasta dentífrica en el ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variaciones de los mismos.

- 15 Las composiciones de pasta dentífrica según la presente invención se muestran a continuación con cantidades de componentes en % en peso. Estas composiciones se realizan usando métodos convencionales.

Ingrediente	A	B	C	D	E	F	G	H
Sol. de sorbitol (70%)	40,37	40,57	41,63	40,50	40,57	40,57	40,57	40,57
Ácido fítico (sol. al 50%)	0,800	0,800	0,800		0,800	0,800	0,800	0,800
Citrato de cinc	0,955	0,533	0,533	0,788	0,533		0,533	0,533
Lactato de cinc						0,736		
Nitrato potásico								5,00
Fluoruro estannoso					0,454			
Fluoruro sódico	0,243	0,243	0,243	0,243		0,243	0,243	0,243
Gluconato sódico	1,064	1,064	0,699		1,064	1,064	0,675	1,064
Cloruro estannoso	1,16	1,16	0,762	0,209			1,16	1,16
HEC	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Citrato sódico				0,27				
Na CMC	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30
Carragenato	0,70	0,70	0,70	0,70	0,50	0,50	0,70	0,70
Sílice abrasiva	12,50	12,50	12,50	17,00	12,50	12,50	12,50	12,50
TiO ₂ (Anatasa)	0,53	0,53	0,53	0,53	0,53	0,53	0,53	0,53
SLS (sol. al 28%)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Sacarina de Na	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Agente saborizante	1,10	1,10	1,10	1,00	1,10	1,10	1,10	1,10
NaOH 50%	1,00	0,95	0,84		0,80	0,90	0,90	1,10
Agua y componentes minoritarios, p. ej., sol. de color.	qs							

ES 2 375 240 T3

Ingrediente	A	B	C	D	E	F	G	H
Total de agua	48,29	48,60	48,78	47,53	49,78	49,79	48,99	43,60
pH teórico	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	6,0
Total de iones de metal (mmol%)	98,10	77,60	59,97	47,99	77,60	60,10	77,60	77,60
iones de quelante totales (mmol%)	85,96	72,30	55,57	35,14	72,30	90,77	54,47	72,30
Relación Quelante: metal	0,88	0,93	0,93	0,73	0,93	1,51	0,70	0,93
% de Zn soluble	84	80	81	97	na	na	na	na
% Diferencia vs. Crest [®] Cavity Protection ¹ (NaF)*	26	21	17	10	na	na	na	na

¹ Crest[®] Cavity Protection es una formulación comercializada en Estados Unidos que no contiene iones estannoso o cinc.

* Valor promedio para la totalidad de la boca.

- 5 Las magnitudes y los valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos mencionados. Por el contrario, salvo que se indique lo contrario, cada una de estas magnitudes significa tanto el valor mencionado como un rango de valores funcionalmente equivalente alrededor de este valor. Por ejemplo, una magnitud descrita como "40 mm" significa "aproximadamente 40 mm".

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral acuosa que comprende:
 - a) de 0,2% a 3% de iones metálicos divalentes que comprenden:
 - (i) de 0,1% a 1,5% de iones cinc;
 - (ii) de 0,1% a 2% de iones estaño (II); y
 - 5 b) una fuente de iones fluoruro;
 - c) un abrasivo dental de sílice;
 - d) uno o más quelantes que tienen un PM inferior a 1000, en donde los quelantes comprenden menos de 0,2% de polifosfatos lineales que tienen una longitud de cadena de cuatro o superior;
 - e) un vehículo oralmente aceptable que comprende al menos 20% de agua total;
- 10 en donde el pH de la composición es de 5 a 6,5, la relación molar de los quelantes a los iones metálicos divalentes es de, al menos, 0,70:1, al menos 80% en peso de los iones cinc totales se disuelven en la composición, y en donde, si hay presentes iones ortofosfato, la relación molar de iones ortofosfato a iones cinc es inferior a 0,2:1.
2. Una composición oral según la reivindicación 1 que tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 6.
- 15 3. Una composición oral según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde los quelantes se seleccionan de ácidos dicarboxílicos C₂ – C₆ y ácidos tricarboxílicos C₂ – C₆; ácidos monocarboxílicos C₃ – C₆ sustituidos con hidroxilo, ácido picolínico, aminoácidos, ácido fítico, sales de los mismos y mezclas de los mismos.
4. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los quelantes comprenden fitato.
- 20 5. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los quelantes comprenden citrato, malato, tartrato, gluconato, succinato, lactato, malonato, maleato, o mezclas de los mismos.
6. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los iones fluoruro son proporcionados por fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro estannoso y mezclas de los mismos.
7. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los iones estaño (II) son proporcionados por cloruro estannoso, fluoruro estannoso, gluconato estannoso o mezclas de los mismos.
- 25 8. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los iones cinc son proporcionados por citrato de cinc, gluconato de cinc, lactato de cinc o mezclas de los mismos.
9. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación molar de iones estannoso a iones cinc es de 0,5:1 a 3:1.
- 30 10. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento de la hipersensibilidad dental.