

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 385**

51 Int. Cl.:

A61K 8/21 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A23G 4/06 (2006.01)
A23G 4/08 (2006.01)
A23G 4/12 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2003 E 03796993 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1569610**

54 Título: **Método para mejorar la fluoración y la mineralización de los dientes**

30 Prioridad:

13.12.2002 US 319108

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.07.2013

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA
CINCINNATI, OHIO 45202, US**

72 Inventor/es:

**FALLER, ROBERT, VINCENT;
BAIG, ARIF, ALI y
WHITE, DONALD, JAMES, JR.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 413 385 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

Método para mejorar la fluoración y la mineralización de los dientes

Campo técnico

La presente invención se refiere a métodos de mejora de la incorporación de fluoruro en los dientes y/o a la mineralización de los dientes mediante el uso de las composiciones para el cuidado bucal que comprenden la combinación de una o más fuentes de ion fluoruro y fosfonato especializado que contiene polímeros o telómeros según la reivindicación 1. Los métodos de la presente invención proporcionan una mejor protección de los dientes frente a la caries y a la formación de cavidades y una mayor resistencia a la desmineralización ácida asociada con los procesos de formación de caries, así como ventajas frente a la formación de cálculos (frente a la formación de sarro).

Antecedentes de la invención

Los productos de cuidado bucal como los dentífricos se usan de forma rutinaria por los consumidores como parte de sus pautas de higiene y cuidado bucal. Es bien sabido que los productos de cuidado bucal pueden proporcionar ventajas tanto terapéuticas como de higiene cosmética a los consumidores. Las ventajas terapéuticas incluyen la prevención de la caries, que se obtiene de forma típica mediante el uso de diversas sales fluoruro; prevención de la gingivitis mediante el uso de un agente antimicrobiano como, por ejemplo, triclosano, fluoruro estannoso, o aceites esenciales; o control de la hipersensibilidad mediante el uso de ingredientes como, por ejemplo, cloruro de estroncio o nitrato potásico. Las ventajas cosméticas proporcionadas por los productos para el cuidado bucal incluyen el control de la placa y de la formación de cálculos, retirada y prevención de las manchas dentales, blanqueamiento dental, frescor del aliento, y mejoras globales en la impresión de tacto bucal que se pueden caracterizar en su conjunto como estética del tacto bucal. Por ejemplo, se han usado agentes como, por ejemplo, sales de tipo pirofosfato como agentes contra la formación de sarro y agentes poliméricos como, por ejemplo, polímeros fosforilados condensados, polifosfonatos, y polímeros carboxilados en composiciones para el cuidado bucal para proporcionar ventajas incluidos el acondicionamiento de la superficie dental y el control del sarro, la formación de manchas y el efecto astringente. Como ilustración adicional, la solicitud de patente comúnmente asignada US-6.555.094 concedida a Glandorf, y col. describe composiciones para el cuidado bucal que comprenden una fuente de ion estannoso, una fuente de ion fluoruro, y un agente tensioactivo de tipo mineral que se une al ion estannoso, en donde las composiciones proporcionan una acción antimicrobiana eficaz en la reducción de la placa y de la gingivitis con mínimos efectos secundarios de formación de manchas y efecto astringente en los dientes. Las composiciones proporcionan simultáneamente la reducción y el control de cálculos supragingivales. Descripciones adicionales relacionadas con el uso de polifosfato como agente tensioactivo mineral en composiciones para el cuidado bucal incluyen las solicitudes comúnmente asignadas US-5.939.052; US-6.187.295; US-6.350.436; y US-6.190.644.

Los inventores de la presente invención han descubierto, sorprendentemente, ventajas importantes adicionales de las composiciones para el cuidado bucal que comprenden dichos agentes poliméricos que tienen también afinidad por la superficie dental. Se cree que estos agentes poliméricos se unen a la superficie dental o forman compuestos o complejos con la superficie dental, conformando con ello una película o recubrimiento protector sobre la misma. Como resultado de estos recubrimientos protectores, se proporciona a las superficies de los dientes una resistencia y protección remarcable frente a la erosión causada por la acción de las sustancias químicas como, por ejemplo, sustancias abrasivas y ácidos, según se describe en la solicitud codependiente comúnmente asignada USSN-10/319.108 publicada como US-2003/0165442. Entre dichos agentes poliméricos se incluyen estructuras que contienen fosfonato, especialmente las que contienen grupos difosfonato. Se describen ejemplos de polímeros que contienen fosfonato en US-5.011.913, concedida a Benedict y col.; US-4.877.603, concedida a Degenhardt y col.; US-5.980.776, concedida a Zakikhani y col.; US-6.071.434, concedida a Davis y col.; US-5.296.214, concedida a Gaffar; US-4.749.758, concedida a Dursch y col.; GB-1.290.724, concedida a Farbwerke Hoechst, y US-4.436.721 concedida a Gaffar.

Además de las ventajas frente al sarro y frente a la erosión de estos polímeros que contienen fosfonato, los inventores de la presente invención han descubierto que las composiciones para el cuidado bucal que contienen los polímeros según la reivindicación 1 junto con una fuente de ion fluoruro proporcionan una absorción de fluoruro y remineralización de los dientes sorprendentemente mejoradas, proporcionando con ello una mejor protección de los dientes frente a la caries y frente a las cavidades y una mayor resistencia frente a la desmineralización ácida asociada con los procesos de formación de caries. Especialmente, las superficies de los dientes y, más particularmente, las lesiones ocasionadas por la caries tratadas con combinaciones de fuente de ion fluoruro y polímeros que contienen fosfonato muestran una mayor superficie, así como una captación interna de formas mineralizadas de fosfato de calcio – procedentes de las soluciones sobresaturadas – resultando con ello en una mayor remineralización. Los dientes tratados con dichas combinaciones presentan, además, una mayor resistencia frente a la desmineralización y un aumento en la fluorización como componente del esmalte remineralizado.

La eficacia superior de las combinaciones de polímeros que contienen polifosfonatos o fosfonato según la reivindicación 1 con fluoruro para favorecer la fluorización, la remineralización y para proporcionar a los dientes

resistencia al ácido es completamente sorprendente en base a los principios conocidos de los agentes que contienen fosfonato que funcionan como agentes antisarro. Se sabe que estos ingredientes de fosfonato, de forma similar a otros agentes para el control del sarro son eficaces en la reducción (y no en el aumento) de la cristalización de las sales minerales sobre los sustratos en la solución sobresaturada. Cabe esperar que la localización de estos materiales sobre estas superficies dentales contribuya a la prevención del sarro y que incluso lo haga sin inhibir los procesos de remineralización por debajo de la superficie dental. Sin embargo, la capacidad de modificar la superficie dental para favorecer la remineralización por debajo de la superficie dental como, por ejemplo, en la prevención de la caries es completamente inesperada.

El proceso de formación de la caries dental es el resultado de la pérdida de mineral fosfato cálcico por parte del sustrato dental inducida por la producción de ácido de origen microbiológico relacionado con la placa localizada originada en los sustratos fermentables procedentes de la dieta. Si no se inhibe, el proceso de formación de la caries resulta en suficiente pérdida de mineral por parte del diente, lo que se manifiesta en forma de pérdida de integridad estructural y en formación de una cavidad. (G.H. Nancollas, “*Kinetics of de- and remineralization*,” págs. 113-128; A. Thylstrup, J.D.B. Featherstone and L. Fredebo, “*Surface morphology and dynamics of early enamel caries development*,” págs. 165-184 en: Demineralisation and Remineralisation of the Teeth, IRL Press Ltd., (1983). S.A. Leach and W.M. Edgar, editors). El proceso de formación de caries no es continuo, sino que se caracteriza por períodos cíclicos de pérdida de mineral por parte del diente – especialmente después de la ingesta de carbohidratos fermentables, seguida de períodos sin pérdida mineral o incluso reparación mineral de las regiones locales dañadas. La remineralización se refiere al proceso de reparación de la estructura del diente dañado por el ácido debida a la recristalización de sales minerales sobre la estructura del diente. Los procesos de remineralización son una característica protectora natural de la saliva frente a la formación de cavidades dentales, puesto que la saliva está sobresaturada con respecto a las sales minerales de tipo fosfato cálcico de los dientes. La remineralización se ve acelerada por los iones fluoruro en solución que aumentan la sobresaturación local con respecto a la deposición del fosfato cálcico fluorado. La fluorización se refiere a la captación del fluoruro en los sustratos dentales como resultado de los tratamientos tópicos con agentes de fluoruro. A menudo, pero no siempre, el diente remineralizado a partir de los tratamientos presenta aumentos en la absorción y en la retención del fluoruro. La desmineralización es el proceso de pérdida de mineral por el diente causada por los ácidos de la placa o por los ácidos de la dieta. La desmineralización puede ocurrir sobre las superficies dentales o bajo las superficies dentales dependiendo de la composición de los ácidos, de la concentración, y del pH. Además, el diente con una mayor remineralización y absorción y retención de fluoruro también presenta una mayor resistencia frente a la desmineralización causada por los ácidos. Los procesos de incorporación de fluoruro en los dientes, la remineralización y la resistencia frente a la desmineralización representan mecanismos primarios frente a la reducción tanto de la pérdida dental como de otros ataques ácidos. La relevancia clínica de los efectos ventajosos de estos polímeros que contienen fosfonato y combinaciones de fluoruro es que las mejoras en la fluorización, remineralización y resistencia frente a la desmineralización son similares a las de los tratamientos tópicos, especialmente las dosis elevadas de fluoruros, que han demostrado ser suficientes para proporcionar mejoras clínicas en la prevención de la caries. (K. H. Lu y col.: “*A three year clinical comparison of a sodium monofluorophosphate dentifrice with sodium fluoride dentifrices on dental caries in children*.” J Dent Child. 1987;54:241-244) Las ventajas vienen validadas además por una mayor resistencia frente a la formación de cavidades proporcionada por estas combinaciones de fuente de ion fluoruro/polímero de fosfonato en ensayos biológicos de eficacia frente a la formación de caries como, por ejemplo, las recomendadas por la FDA Monografía final correspondiente a la caries para los productos dentífricos de dispensación sin receta (específicamente el método de ensayo 37).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de un agente tensioactivo mineral polimérico que contiene grupo fosfonato seleccionado de copolímeros o cotelómeros preparados copolimerizando monómeros de acrilato o de metacrilato con monómeros que contienen difosfonato o polifosfonato en la fabricación de una composición para el cuidado bucal para mejorar la incorporación de fluoruro en los dientes y la remineralización de los dientes de un individuo, proporcionando con ello una mejor protección del diente frente a la caries y frente a las cavidades y una mayor resistencia frente a la desmineralización ácida asociada con el proceso de la caries, en donde la composición además comprende una o más fuentes de ion fluoruro.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que especialmente describen y de forma específica reivindican la invención, se cree que la presente invención será mejor comprendida a partir de la siguiente descripción.

Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente memoria son en peso de la composición para el cuidado bucal específica y no de la formulación para el cuidado bucal general suministrada, salvo que se indique lo contrario. Todas las mediciones se realizan a 25 °C, salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, la expresión “que comprende” significa que se pueden añadir otras etapas y otros ingredientes que no afecten al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

5 La expresión “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal de la presente invención puede ser en forma de pasta dental, dentífrico, polvo dental, gel oral tópico, enjuague bucal, producto para dentaduras postizas, pulverizador bucal, gominola, comprimido oral o goma de mascar.

10 El término “dentífrico”, en la presente memoria, incluye formulaciones de pasta, gel, líquido o pastilla masticable (dentífrico), salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas. La composición dentífrica puede presentar cualquier forma deseada como, por ejemplo, con rayas profundas, con rayas superficiales, con múltiples capas, con gel alrededor de la pasta, o cualquier combinación de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico que
15 comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar las composiciones de cuidado bucal.

20 El término “dientes”, en la presente memoria, se refiere a dientes naturales así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

El término “vehículo aceptable por vía oral” en la presente memoria significa cualquier material seguro y eficaz para usar en las composiciones de la presente invención. Dichos materiales incluyen fuentes de ion fluoruro; agentes anticáculos; agentes remineralizantes adicionales como, por ejemplo, fuentes de ion calcio, fuentes de ion fosfato y
25 fuentes de ion estroncio; tampones; materiales de pulido abrasivos; agentes de blanqueamiento o agentes blanqueantes dentales como, por ejemplo, fuentes de peróxido; agentes desensitizantes dentinales; sales de tipo bicarbonato de metales alcalinos; materiales espesantes; humectantes; agua; tensioactivos; dióxido de titanio; sistema saborizante; agentes edulcorantes; xilitol; agentes colorantes y mezclas de los mismos.

Los términos “mineralización” y “remineralización” se usan de forma intercambiable y se refieren a la cristalización de las sales minerales en la estructura dental.

30 En la presente memoria, el término “sarro” y “cálculos” se utilizan indistintamente y se refieren a depósitos de placa dental mineralizada.

La presente invención se refiere al uso de composiciones para el cuidado bucal que comprenden agentes tensioactivos de tipo mineral poliméricos que contienen grupos fosfonato junto con una o más fuentes de fluoruro, para proporcionar una mayor fluorización o captación de fluoruro y mineralización o remineralización del diente,
35 proporcionando así ventajas de mayor protección del diente frente a la caries y a la formación de cavidades, y una mayor resistencia frente a la desmineralización causada por el ácido asociada con los procesos de formación de la caries, así como ventajas frente a la formación de cálculos y frente a la formación del sarro.

El primer componente esencial de la composición para el cuidado bucal es una fuente de fluoruro soluble capaz de proporcionar iones fluoruro libres. La fuente de ion fluoruro puede formularse en la misma fase que el agente polimérico que contiene fosfonato o puede estar en una fase individual del agente polimérico que contiene fosfonato, si se necesita para contribuir a la estabilidad. Las fuentes de ion fluoruro soluble preferidas incluyen fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, fluoruro de amina y monofluorofosfato sódico. El fluoruro sódico y el fluoruro estannoso son las fuentes de ion fluoruro soluble más preferidas. El fluoruro estannoso y métodos de estabilización se han descrito, p. ej., en US-5.004.597, concedida a Majeti y col. y en US-5.578.293, concedida a Prencipe y col.;
45 en US-2.946.725, concedida a Norris y col. y publicada el 26 de julio de 1960 y en US-3.678.154, concedida a Widder y col. y publicada el 18 de julio de 1972 se describen fuentes adicionales de ion fluoruro.

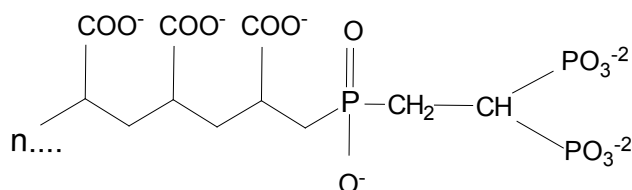
Las presentes composiciones contienen una fuente soluble de ion fluoruro capaz de proporcionar de 50 ppm a 5000 ppm, y preferiblemente de 250 ppm a 3500 ppm de iones fluoruro libres.

El segundo componente esencial comprende uno o más agentes tensioactivos minerales poliméricos que contienen fosfonato que incluyen cualquier agente que, junto con una fuente de ion fluoruro, producirá los efectos de fluorización y de mineralización deseados. Estos agentes poliméricos que contienen fosfonato también proporcionan efectos deseados de acondicionamiento de la superficie incluidos: 1) la desorción eficaz de partes de proteínas peliculares absorbidas no deseables, especialmente las asociadas con la fijación de manchas en los dientes, el desarrollo de cálculos y la atracción de especies microbianas no deseables; 2) creación de una superficie dental hidrófila inmediatamente después del tratamiento; y 3) mantenimiento de los efectos de acondicionamiento de la superficie y control de película durante períodos de tiempo prolongados posteriores al uso del producto, incluyendo períodos posteriores al cepillado y períodos de tiempo más amplios. El efecto de crear una superficie más hidrófila
55

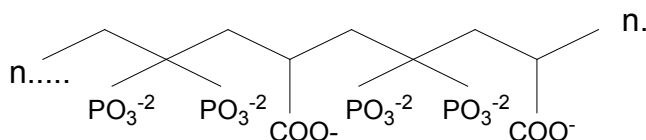
se puede medir en términos de una disminución relativa en los ángulos de contacto con el agua. La superficie hidrófila, de forma importante, se mantiene sobre la superficie dental durante un período amplio tras el uso del producto, p. ej., mediante cepillado de los dientes. Se sabe también, o se espera, que muchos de estos agentes poliméricos proporcionan ventajas de control del sarro o tienen actividad antimanchas/blanqueadoras o de acondicionado de la superficie cuando se aplican a composiciones para el cuidado bucal, proporcionando de esta forma múltiples acciones clínicas en la mejora del aspecto del diente, mejorando la impresión táctil para los consumidores y manteniendo la estructura del diente

Los ejemplos de agentes tensioactivos minerales poliméricos que contienen fosfonato adecuados incluyen los polímeros derivados de difosfonato descritos en US-5.011.913, concedida a Benedict y col. como, por ejemplo, ácido poliacrílico modificado con difosfonato; los polímeros de tipo difosfonato germinales descritos como agentes anticálculos en US-4.877.603 Degenhardt y col.; copolímeros que contienen el grupo fosfonato descritos en US-4.749.758, concedidos a Dursch y col. y en GB-1.290.724 (ambas concedidas a Hoechst) y que son adecuados para usar en composiciones detergentes y composiciones limpiadoras; y los copolímeros y cotelómeros descritos como útiles para aplicaciones, incluidas la inhibición de la formación del sarro y de la corrosión, recubrimientos, cementos y resinas de intercambio iónico en US-5.980.776, concedida a Zakikhani y col., y en US-6.071.434, concedida a Davis y col. Entre los polímeros preferidos se incluyen los polímeros solubles en agua de ácido vinilfosfónico y de ácido acrílico, y sales de los mismos, descritos en GB-1.290.724, en donde los copolímeros contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de ácido vinilfosfónico y de aproximadamente 90% a aproximadamente 10% en peso de ácido acrílico, más especialmente en donde los copolímeros tienen una relación de peso de ácido vinilfosfónico a ácido acrílico de 70% de ácido vinilfosfónico a 30% de ácido acrílico; de 50% de ácido vinilfosfónico a 50% de ácido acrílico; o de 30% de ácido vinilfosfónico a 70% de ácido acrílico. Otros polímeros adecuados incluyen los polímeros solubles en agua descritos por Zakikhani y Davis preparados copolimerizando los monómeros de difosfonato o de polifosfonato que tienen uno o más enlaces C=C insaturados (p. ej., ácido viniliden-1,1-difosfónico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etiliden-1,1-difosfónico), con al menos otro compuesto que tenga enlaces C=C insaturados (p. ej., monómeros de acrilato y metacrilato) como, por ejemplo, los que tienen la siguiente estructura:

1. Co-telómero de ácido acrílico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etiliden-1,1-difosfónico con la estructura:



2. Co-polímero de ácido acrílico y ácido vinildifosfónico con la estructura:



El agente tensioactivo mineral polimérico que contiene fosfonato preferido será estable con otros componentes de la composición para el cuidado bucal como, por ejemplo, fluoruro iónico e iones de metal y no se hidrolizarán con grandes concentraciones de agua, permitiendo por lo tanto una formulación sencilla de dentífrico o de colutorio. Si el agente tensioactivo mineral polimérico no tiene estas propiedades de estabilidad, una opción es una formulación de fase dual, estando el agente tensioactivo mineral polimérico separado del fluoruro o de otro componente incompatible. Otra opción es formular composiciones no acuosas, prácticamente no acuosas o limitadamente acuosas para minimizar la reacción entre el agente tensioactivo mineral polimérico y otros componentes, o para permitir la formulación de agente tensioactivo mineral polimérico junto con agentes que tienen limitada estabilidad acuosa o que son inestables en medio acuoso.

Entre los polímeros adecuados se incluyen los polímeros de difosfonato/acrilato proporcionados por Rhodia con la designación ITC 1087 (PM promedio 3000-60.000) y Polymer 1154 (PM 6000-55.000).

La cantidad de tensioactivo mineral polimérico que contiene fosfonato requerida es una cantidad eficaz para proporcionar la fluorización mejorada y ventajas de mineralización. Una cantidad eficaz de polímero que contiene fosfonato de forma típica será de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, en peso de la composición para el cuidado bucal.

Para preparar las presentes composiciones, es deseable añadir uno o más vehículos acuosos a las composiciones. Dichos materiales son muy conocidos en la técnica y el experto en la técnica los selecciona fácilmente basándose en las propiedades físicas y estéticas deseadas para las composiciones que se preparen. Dichos vehículos se pueden incluir a un nivel que no interfiera o impida los efectos superficiales del agente tensioactivo mineral polimérico. La cantidad de agente tensioactivo mineral polimérico se puede aumentar para tener en cuenta vehículos adicionales. Los vehículos acuosos comprenden, de forma típica, de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%, preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% y, más preferiblemente, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, en peso de la composición para el cuidado bucal.

Las presentes composiciones pueden contener un agente tamponador. En la presente memoria los agentes tamponadores se refiere a agentes que pueden utilizarse para ajustar el pH de las composiciones a un intervalo de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 10. La composición para el cuidado bucal que contiene un agente tensioactivo mineral polimérico de forma típica tendrá un pH en suspensión acuosa de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8 y, más preferiblemente, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7. Los agentes tamponadores incluyen hidróxidos de metal alcalino, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol y mezclas de los mismos. Agentes tamponadores específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, sales carbonato de metal alcalino, carbonato sódico, imidazol, sales pirofosfato, ácido cítrico y citrato sódico. Los agentes tamponadores se utilizan a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, en peso de la presente composición.

Las presentes composiciones pueden contener de forma opcional agentes anticáculos como, por ejemplo, pirofosfatos y otros polifosfatos. Los pirofosfatos son de los más conocidos para usar en productos para el cuidado dental. Las sales de pirofosfato pueden usarse en la presente invención como agentes anticáculos o como agentes tamponadores, siempre y cuando los efectos remineralizantes y fluorizantes del agente tensioactivo polimérico que contiene fosfonato no se vean afectados negativamente. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato de dimetal alcalino, las sales pirofosfato de metal tetra alcalino, y mezclas de las mismas. El dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en su forma deshidratada, así como las forma hidratada son las especies preferidas. En las composiciones de la presente invención, la sal pirofosfato puede estar presente en una de las tres formas siguientes: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0% de iones pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2% a aproximadamente 6%, en peso de la composición. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente menos de aproximadamente 10% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición. La sal pirofosfato tetrasódico es la sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones para dentífrico. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro y es generalmente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 8%, en peso de la composición. Parte o todo el pirofosfato tetrasódico puede estar no disuelto en el producto y presente como partículas de pirofosfato tetrasódico. Pueden también existir iones pirofosfato en diferentes estados protonados (p. ej., $\text{HP}_2\text{O}_7^{-3}$) dependiendo del pH de la composición y de si se disuelve parte del pirofosfato tetrasódico.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

Las sales de polifosfato inorgánicas deseadas incluyen tripolifosfato y hexametáfosfato, entre otras. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se prefieren los polifosfatos "vítreos" lineales que tienen la fórmula:



en la que X es sodio o potasio y n tiene un promedio de aproximadamente 6 a aproximadamente 125. Se prefieren los polifosfatos elaborados por FMC Corporation, que se conocen comercialmente como Sodaphos ($n \approx 6$), Hexaphos ($n \approx 13$) y Glass H ($n \approx 21$). Estos polifosfatos se pueden utilizar solos o en una combinación de los mismos.

5 Las fuentes de fosfato se describen con más detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4ª edición, volumen 18, Wiley-Interscience Publishers (1996).

10 Los agentes anticálculos adicionales que pueden usarse en lugar o junto con la sal fosfato incluyen los materiales conocidos como polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido o de ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col.; así como, p. ej., ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), trihidrato de cinc citrato, difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (como, por ejemplo, los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

15 En las composiciones para el cuidado bucal puede incluirse también un material de pulido abrasivo. El material de pulido abrasivo cuyo uso se contempla en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier material que no desgaste excesivamente la dentina. El material de pulido abrasivo debería formularse en la composición para el cuidado bucal de modo que no comprometa la estabilidad de ninguno de los ingredientes, especialmente la fuente de ion fluoruro y el agente polimérico que contiene polifosfonato. Los materiales de pulido abrasivos típicos incluyen geles y precipitados de sílice; alúminas; fosfatos que incluyen ortofosfatos, polimetafosfatos, y pirofosfatos; y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos incluyen ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico, polimetafosfato sódico insoluble, alúmina hidratada, beta pirofosfato cálcico, carbonato cálcico, y materiales abrasivos resinosos tales como productos en forma de partículas obtenidos de la condensación de urea y formaldehído y otros productos según se describe en US-3.070.510 25, 1962., concedida a Cooley y col. y publicada el 25 de diciembre de 1962. También se pueden usar mezclas de abrasivos.

20 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 abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitada o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538.230, concedida a Pader y col. el 2 de marzo de 1970, y US-3.862.307, concedida a DiGiulio el 21 de enero de 1975. Son preferidos los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace Company, Davison Chemical Division. Son también preferidos los materiales de sílice precipitada como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, "Zeodent", especialmente la sílice que lleva la designación "Zeodent 118", "Zeodent 119" y "Zeodent 109". Los tipos de productos abrasivos de sílice útiles en las pastas de dientes de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583, concedida a Wason y publicada el 29 de julio de 1982. También se describen productos abrasivos de sílice en las patentes concedidas a Rice US-5.589.160; US-5.603.920; US-5.651.958; US-5.658.553; y US-5.716.601. Son también útiles los materiales abrasivos de sílice descritos comercialmente como Sorbosil AC 33, AC 35, AC 39 y AC 77, comercializados por Ineos. El material abrasivo de las composiciones de pasta de dientes descrito en la presente memoria está generalmente presente a un nivel de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso de la composición. Preferiblemente, las pastas dentales contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivo, en peso de la composición dentífrica.

45 La presente composición puede incluir un agente de blanqueamiento o agente blanqueante en la composición para el cuidado bucal. Las sustancias activas adecuadas para el blanqueamiento se seleccionan del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, y combinaciones de los mismos. Compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxidos de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido cálcico, peróxido de carbamida y mezclas de los mismos. Una fuente de peróxido preferida es el peróxido de calcio. Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito sódico, clorito potásico. Otras sustancias blanqueadoras adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. Un clorito preferido es el clorito sódico. Un percarbonato preferido es el percarbonato sódico. Los persulfatos preferidos son las oxonas. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 3% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,8% de una sustancia activa blanqueante dental, en peso de la composición dentífrica.

50 Las presentes composiciones también puede incluir una sal bicarbonato de metal alcalino. Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato de sodio, es la sal bicarbonato de metal alcalino preferida. La sal bicarbonato de metal alcalino también funciona como agente tamponador. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% y con máxima preferencia de aproximadamente 5% a aproximadamente 18% de una sal bicarbonato de metal alcalino, en peso de la composición dentífrica.

Otro componente opcional de las presentes composiciones es un agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad, tal como sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

5 Las composiciones de la presente invención son en forma de pastas dentales, dentífricos, polvo dental, geles tópicos orales, colutorios, productos para dentaduras, pulverizadores bucales, gominolas, pastillas orales masticables, y gomas de mascar. De forma típica estas composiciones contendrán algún material espesante o ligantes para proporcionar una consistencia deseable. Los espesantes preferidos son polímeros de carboxivinil, carragenano, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio e hidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, 10 goma arábica y goma tracaganto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato coloidal de magnesio y aluminio o sílice finamente dividida como parte del espesante. Los espesantes se pueden utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, en peso de la composición dentífrica.

Otro componente opcional de las composiciones deseadas en la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta dental endurezcan al ser expuestas al aire y ciertos humectantes además pueden transmitir un sabor dulce deseable en las composiciones de pasta dental. Los 15 humectantes adecuados para su uso en la invención incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicol propilenglicol, y otros alcoholes polihídricos comestibles. El humectante generalmente comprende de aproximadamente 0% a 70%, y preferiblemente de aproximadamente 15% a 55%, en peso de la composición.

El agua empleada en la preparación de composiciones para el cuidado bucal comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar exenta de impurezas orgánicas. El agua estará generalmente comprendida de aproximadamente 0% a aproximadamente 70% y, preferiblemente, de aproximadamente 5% a 20 aproximadamente 50%, en peso de la composición de la presente invención. La cantidad total de agua incluye el agua añadida, más el agua introducida con otros materiales como, por ejemplo, el sorbitol, sílice, soluciones de 20 tensioactivo y soluciones colorantes.

25 Las presentes composiciones pueden también comprender tensioactivos, a los que comúnmente se alude también como agentes espumantes. Tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables y hacen espuma en una amplia gama de pH. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfótero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato de sodio) y sales 30 solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecylbencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. Muchos 35 tensioactivos aniónicos adecuados están descritos en la patente por Agrícola, y col. en US-3.959.458, concedida el 25 de mayo de 1976. Los tensioactivos no iónicos que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención pueden ser definidos a grandes rasgos como compuestos obtenidos por la condensación de grupos óxido de alquilenos (de tipo hidrófilo) con un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de tipo alifático o alquil-aromático. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (vendidos con él, nombre 40 comercial Pluronic), polioxietileno, ésteres de sorbitán polioxietilenados (vendidos con el nombre comercial Tweens), alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales. Los tensioactivos anfóteros útiles 45 en las composiciones de la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de aminas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo soluble en agua aniónico, p. ej., carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, específicamente cocamidopropil betaína. También se pueden 50 utilizar mezclas de tensioactivos anfóteros. Muchos de estos tensioactivos no iónicos y anfóteros adecuados están descritos en US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977. La presente composición de forma típica comprende uno o más tensioactivos cada uno a nivel de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 12%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 8% y, más preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 6%, en peso de la composición.

55 También se puede añadir dióxido de titanio a la presente composición. El dióxido de titanio es un polvo blanco que añade opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio generalmente comprende de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

También se pueden añadir agentes colorantes a la presente composición. El agente colorante puede estar en forma de solución acuosa, preferiblemente 1% de agente colorante en una solución de agua. Las soluciones de color 60 generalmente comprenden de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

También se puede añadir un sistema de sabor a las composiciones. Los componentes aromatizantes adecuados incluyen esencia de gaulteria, esencia de menta, esencia de menta verde, esencia de brote de clavo, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, cassia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, esencia de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, etil vainillina, heliotropina, cis-4-heptenal, diacetilo, acetato de metil-para-tert-butilfenilo y mezclas de los mismos. Los refrigerantes también pueden formar parte del sistema de sabor. Los refrigerantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxiamida parametano, tales como N-etil-p-mentan-3-carboxamida (comercializado como "WS-3") y mezclas de los mismos. En las composiciones se utiliza generalmente un sistema de sabor a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

Las presentes composiciones pueden también contener xilitol. El xilitol es un alcohol azucarado que se utiliza como edulcorante y humectante. El xilitol puede proporcionar un efecto terapéutico, tal como un efecto antibacteriano o anticaries. Las presentes composiciones de forma típica comprenderán xilitol a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 25%, preferiblemente de aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 12% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 9% a aproximadamente 11%, en peso de la composición total. De forma alternativa, si se usa xilitol como edulcorante, presente a un nivel, por ejemplo, de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5%, en peso de la composición dentífrica.

También se pueden añadir agentes edulcorantes a las composiciones. Estos incluyen sacarina, dextrosa, sacarosa, lactosa, maltosa, levulosa, aspartamo, ciclamato sódico, D-triptófano, dihirochalconas, acesulfamo, y mezclas de las mismas. Asimismo, se pueden incorporar diversos agentes colorantes a la presente invención. Los agentes edulcorantes y los agentes colorantes se utilizan generalmente en las pastas dentales a niveles de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

Las presentes composiciones pueden también incluir otros agentes como, por ejemplo, agentes antimicrobianos. Entre dichos agentes se incluyen los agentes antimicrobianos insolubles en agua no catiónicos tales como difeniléteres halogenados, compuestos fenólicos incluyendo fenol y sus homólogos, monoalquil o polialquil halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, compuestos de tipo bisfenol y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas. Los agentes antimicrobianos solubles en agua incluyen sales de amonio cuaternario y sales de bis-biguanida, entre otros. Un agente antimicrobiano soluble en agua adicional es el monofosfato de triclosán. Los agentes de amonio cuaternario incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustitutos en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Ejemplos típicos de agentes antibacterianos de amonio cuaternario son bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecil-piridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetil estearil amonio, cloruro de cetil piridinio, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil hexa cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio. Otros compuestos son bis[4-(R-amino)-1-piridinio] alcanos, según se describen en US-4.206.215, concedida el 3 de junio de 1980 a Bailey. También se pueden incluir otros agentes antimicrobianos tales como bisglicinato de cobre, citrato de cinc y lactato de cinc. También resultan útiles las enzimas, incluyendo endoglicosidasa, papaina, dextranasa, mutanasa y mezclas de las mismas. Dichos agentes están descritos en US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col. y en US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977 a Gieske y col. Los agentes antimicrobianos específicos incluyen clorhexidina, triclosan, triclosan monofosfato y aceites aromáticos como timol. El triclosano y otros agentes de este tipo se describen en US-5.015.466, concedida a Parran, Jr. y col., publicada el 14 de mayo de 1991, y US-4.894.220, publicada el 16 de enero de 1990 y concedida a Nabi y col. Estos agentes pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5%, en peso de la composición de dentífrico.

Las composiciones para el cuidado bucal pueden estar en forma de pastas de dientes, dentífricos, geles orales de uso tópico, colutorios, productos para dentadura postiza, pulverizadores bucales, gominolas, pastillas, o gomas de mascar. Las composiciones de dentífrico pueden ser una pasta, gel, líquido, pastilla masticable o cualquier otra configuración o combinación de los mismos. Si se usa una formulación en dos fases, se prefiere que las composiciones dentífricas estén físicamente separadas. También, por razones estéticas, es preferido que en las composiciones de fase dual, una composición sea una pasta y la otra composición sea un gel. El dispensador puede ser un tubo, bomba o cualquier otro recipiente adecuado para dispensar pasta dental. Los envases de compartimento dual adecuados para este fin se describen en US-4.528.180, publicada el 9 de julio de 1985; US-4.687.663, publicada el 18 de agosto de 1987; y US-4.849.213, publicada el 18 de julio de 1989, concedidas todas ellas a Shaeffer. El dispensador administrará aproximadamente cantidades iguales de cada composición dentífrica a través de una abertura. Las composiciones se pueden entremezclar una vez dispensadas. De forma alternativa, la formulación para el cuidado bucal puede ser suministrada desde un kit que contiene dos dispensadores separados que se utilizan para suministrar dos composiciones dentífricas que se utilizan simultáneamente.

El método de uso para proporcionar una mejor fluorización y remineralización según la presente invención comprende poner en contacto las superficies del esmalte dental y la mucosa bucal de un sujeto con las

composiciones para el cuidado bucal según la presente invención. El método de uso puede ser cepillar con un dentífrico o aclarar con una suspensión acuosa de dentífrico o enjuague bucal. Otros métodos incluyen poner en contacto el gel tópico, el producto para dentaduras, el pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa bucal del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal inferior cuyas superficies dentales entren en contacto con la composición para el cuidado bucal. Los métodos de la presente invención son especialmente ventajosos para sujetos que necesitan una mayor fluorización y/o remineralización como, por ejemplo, sujetos que tienen lesiones ocasionadas por la caries que dan lugar a cavidades.

Debería entenderse que la presente invención se refiere no solamente a métodos para administrar las composiciones de la presente invención que comprenden una fuente de ion fluoruro y agente polimérico que contiene fosfonato a la cavidad oral de un humano, sino también a métodos de administración de estas composiciones a la cavidad oral de otros animales, p. ej., mascotas u otros animales domésticos, o animales mantenidos en cautividad.

Por ejemplo, un método de uso puede incluir que una persona cepille los dientes de un perro con una de las presentes composiciones dentífricas. Otro ejemplo podría incluir aclarar la boca de un gato con una composición para el cuidado bucal durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de las mascotas como, por ejemplo, alimentos industrialmente procesados mediante métodos especiales, galletas, productos para mascar y juguetes pueden formularse de modo que contengan las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención. Por ejemplo, la composición que comprende el agente tensioactivo polimérico de tipo fosfonato y la fuente de fluoruro puede incorporarse a un material relativamente flexible pero resistente y duradero como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas, y artículos poliméricos hechos de nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, chupa o roe el producto, los elementos activos incorporados se liberan en la cavidad bucal del animal en un medio salivar comparable a un cepillado o aclarado eficaz.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del 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.

Ejemplo 1

Para evaluar el potencial de protección de la caries de las composiciones de la presente invención, se usó un modelo de modificación sucesiva del pH para comparar la eficacia de un polímero de tipo fosfonato + pasta de dientes con fluoruro en comparación con una pasta de dientes con fluoruro que no contenía polímero de tipo fosfonato. El procedimiento usado es prácticamente equivalente al método descrito en R.V. Faller, y col. “*The comparative anticaries efficacy of Crest toothpaste relative to some marketed Chinese toothpastes – results of in vitro pH cycling testing.*” *Int Dent J.* 1997, 47: 313-320.

En este ensayo, se retiraron los discos de esmalte de los dientes extraídos de humanos. La superficie de naturaleza rica en fluoruro se retira mediante rallado y pulido, presentando una superficie de esmalte humano prácticamente exenta de fluoruro original. Se expone cada espécimen a soluciones de ácido tamponadas, con el efecto de desarrollar lesiones similares a las lesiones naturales ocasionadas por la caries. Los grupos de especímenes son tratados en saliva humana, expuestos durante cortos períodos a mezclas de producto experimental/saliva humana acumulada, ciclos de exposición diaria a ácido, y ciclos de exposición diaria a saliva. Tras completar los tratamientos, se somete a ensayo cada espécimen para determinar el nivel de fluoruro incorporado en cada diente (medido como $\mu\text{g F/cm}^2$ según se muestra en las Tablas 1 y 4), como incorporación de fluoruro correlacionada positivamente con la eficacia clínica frente a la caries de diversas formulaciones de pasta de dientes (N.Y. Sakkab y col. “*Fluoride in deciduous teeth from an anti-caries clinical study.*” *J Dent Res.*, 1984; 63:1201–1205). A continuación se cubre una parte de la superficie de cada espécimen con un recubrimiento protector, y el resto de la parte de la superficie se expone a una sustancia ácida durante un período de tiempo para determinar la resistencia al ácido de esta área del producto tratada. Se extraen secciones transversales finas de cada espécimen, y se somete cada espécimen a ensayo de microrradiografía transversal cuantitativa para determinar el nivel de remineralización producido [frente a un patrón de control medido como delta de Z (ΔZ) según se representa en la Tabla 2, que es una medida cuantitativa de la diferencia en contenido mineral del esmalte, obtenida por comparación de áreas desmineralizadas y después tratadas del espécimen con un área del mismo espécimen inicialmente desmineralizada pero no expuesta posteriormente al producto experimental] y el nivel de resistencia a un ataque ácido secundario [frente a un patrón de control medido nuevamente como delta de Z (ΔZ) según se representa en la Tabla 3, siendo en este caso la diferencia en contenido en mineral de las áreas desmineralizadas, posteriormente tratadas, y posteriormente sometidas a un ataque ácido del espécimen comparadas con un área del mismo espécimen inicialmente desmineralizada pero no expuesta al producto experimental]. [D.J. White (1987) “*Reactivity of fluoride dentifrices with artificial caries. I. Effects on early carious lesions: F uptake, surface hardening and remineralization.*” *Caries Res.* 22: 27-36]; R.V. Faller (1995) “*The application of in situ models for evaluation of new fluoride containing systems.*” *Adv. Dent. Res.* 9(3): 290-299] En la medición de la remineralización y de la resistencia al ácido, el punto de partida inicial es un espécimen de esmalte que se ha expuesto a un medio ácido, iniciando una etapa incipiente

de formación de cavidad, o área de lesión. Los valores de remineralización se registran como valores negativos, pues representan un retroceso del valor de partida inicial correspondiente al área de la lesión. Por lo tanto, cuanto más negativo sea el valor, mejor. Se usan los mismos métodos para registrar valores de resistencia al ácido, representando los números más negativos (en comparación con el patrón de control) una mayor eficacia del producto en estos sistemas de simulación. El resultado de este estudio demostró una mayor deposición del fluoruro en los especímenes de esmalte desmineralizados a partir de la pasta de dientes que contiene fluoruro + polímero de tipo fosfonato – en comparación con la pasta de control que contiene fluoruro pero no contiene polímero de tipo fosfonato según se muestra en las Tablas 1 y 4. Además, se mostró una mejora tanto en la remineralización y resistencia a un ataque ácido secundario para la pasta de dientes que contiene polímero de tipo fosfonato + fluoruro en comparación con el patrón de control de fluoruro según se muestra en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 1. Absorción de fluoruro

Tratamiento	$\mu\text{g F/cm}^2$
2800 ppm F	44,054
1100 ppmF + 2,5% polímero 1154	38,425
1100 ppm F + 5,0% ITC 1087	32,354
1100 ppm F + 2,5% ITC 1087	24,552
1100 ppm F	22,584
250 ppm F	7,042
0 ppm	3,095

Tabla 2. Remineralización

15

Tratamiento	ΔZ
1100 ppm F + 2,5% polímero 1154	-765,167
2800 ppm F	-750,567
1100 ppm F + 5,0% ITC 1087	-713,750
1100 ppm F + 2,5% ITC 1087	-706,400
1100 ppm F	-481,950
250 ppmF	-179,775
0 ppm F	3,400

Tabla 3. Resistencia al ácido

Tratamiento	ΔZ
1100 ppm F + 2,5% ITC 1087	-389,400
2800 ppm F	-387,800
1100 ppm F + 5,0% ITC 1087	-183,250
1100 ppm F + 2,5% polímero 1154	-168,467

Tratamiento	ΔZ
1100 ppm F	-106,650
250 ppm F	1164,375
0 ppm F	1639,300

Tabla 4. Absorción de fluoruro

Tratamiento	($\mu\text{g F/cm}^2$)
2,5% ITC 1087 + 1100 ppm F	28,316
2,5% polímero 1154 + 1100 ppm F	25,817
1,6% ITC 1087 + 1100 ppm F	25,289
1100 ppm F	18,980
0 ppm F	-1,040

5 Ejemplo II Formulaciones de dentífrice

Ingrediente	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D	Formulación E
Sorbitol (70%)	58,74	59,46	58,74	40,00	-
Sílice	20,00	20,00	20,00	20,00	25,00
Agua purificada	8,961	10,06	8,076	15,94	-
Laurilsulfato de sodio (28%)	4,000	4,000	4,000	4,000	2,500
Poli(difosfonato/acrilato) (25%)	3,636	1,818	3,636	10,00	10,00
Fosfato disódico	1,450	1,450	1,450	-	-
Sabor	0,900	0,900	0,900	1,500	0,800
Fosfato monosódico	0,590	0,590	0,590	-	-
Fosfato trisódico	-	-	-	-	1,100
Dióxido de titanio	0,525	0,525	0,525	-	-
Goma de xantano	0,475	0,475	0,475	-	0,600
Carbopol	0,300	0,300	0,300	-	-
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	0,500	-
Carragenano	-	-	-	0,800	0,600
Hidróxido sódico	-	-	-	0,400	-
Sacarina sódica	0,130	0,130	0,130	0,455	0,500
Glicerina	-	-	-	-	38,52
Poloxámero	-	-	-	5,000	-

ES 2 413 385 T3

Ingrediente	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D	Formulación E
Polietilenglicol	-	-	-	-	7,00
Propilenglicol	-	-	-	-	7,00
FCF Blue n. ° 1	0,050	0,050	0,050	0,300	0,300
Fluoruro sódico	0,243	0,243	-	-	-
Fluoruro estannoso	-	-	-	0,454	0,454
Monofluorofosfato de sodio	-	-	1,128	-	-
Cloruro estannoso	-	-	-	0,653	0,653

5 Añadir la solución de glicerina o de sorbitol, agua y solución de colorante a un recipiente de mezclado. Comenzar a calentar a aproximadamente 50 °C. Añadir una sal fluoruro, sacarina sódica, y otras sales (p. ej., fosfato monosódico, fosfato trisódico) a la solución. Dispersar los aglutinantes/espesantes así como el dióxido de titanio en la sílice usando un recipiente aparte. Añadir la mezcla de aglutinante/espesante a la mezcla de glicerina/sorbitol/sal del tanque de la mezcla. Mezclar hasta que los aglutinantes estén bien hidratados y la sílice esté uniformemente dispersada. El mezclado al vacío durante la hidratación del aglutinante reducirá el aire atrapado. Tras la etapa de hidratación de la mezcla, comenzar a enfriar el lote. Cuando la temperatura alcance aproximadamente 40 °C, añadir la solución de alquilsulfato de sodio, agente saborizante y solución de polímero de tipo fosfonato. Continuar mezclado el lote durante, al menos, 3 minutos. Finalmente eliminar el aire del lote para alcanzar la densidad relativa deseada.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un agente tensioactivo mineral polimérico que contiene grupo fosfonato seleccionado de copolímeros o cotelómeros preparados a partir de copolimerización de monómeros de acrilato o de metacrilato con monómeros que contienen difosfonato o polifosfonato en la fabricación de una composición para el cuidado bucal para mejorar la incorporación de fluoruro en los dientes de un sujeto y en la remineralización de los mismos, proporcionando de ese modo una mayor protección de los dientes frente a la caries y a la formación de cavidades y una mayor resistencia a la desmineralización ácida asociada con los procesos de la caries, en donde la composición además comprende una o más fuentes de ion fluoruro.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en donde el agente tensioactivo mineral polimérico que contiene grupo fosfonato es un copolímero o cotelómero de difosfonato/acrilato.
3. El uso según la reivindicación 1, en donde la fuente de ion fluoruro se selecciona de fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, fluoruro de amina y monofluorofosfato sódico y proporciona de 50 ppm a 5000 ppm de iones fluoruro libres.
- 15 4. El uso según la reivindicación 1, en donde la composición para el cuidado bucal además comprende uno o más agentes para el cuidado bucal adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes antimicrobianos/antiplaca, agentes inhibidores de biopelícula, agentes desensibilizantes de la dentina; agentes anticálcico, fuentes de ion calcio, fuentes de ion estroncio, fuentes de ion fosfato, agentes blanqueantes de los dientes, agentes enmascarantes de olores; y mezclas de los mismos.
- 20 5. El uso según la reivindicación 4, en donde la composición para el cuidado bucal además comprende un agente antimicrobiano/antiplaca seleccionado del grupo que consiste en triclosano, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilanilida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC), octenidina, delmopinol, octapinol, nisina, una fuente de ion cinc, una fuente de ion estannoso, una fuente de ion cobre, un aceite esencial y mezclas de los mismos, proporcionando de ese modo ventajas frente a la gingivitis, frente a la enfermedad periodontal y frente a las infecciones bucales.
- 25 6. El uso según la reivindicación 4, en donde la composición para el cuidado bucal además comprende un agente o una mezcla de agentes desensibilizantes de la dentina seleccionados de sales de potasio, calcio, estroncio y estaño.
- 30 7. El uso según la reivindicación 4, en donde la composición para el cuidado bucal además comprende una fuente o una mezcla de fuentes de ion calcio, una fuente de ion fosfato o una fuente de ion estroncio, mejorando de ese modo de forma adicional la remineralización de los dientes.
8. El uso según la reivindicación 4, en donde la composición para el cuidado bucal además comprende un agente de blanqueamiento de los dientes seleccionado del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de urea, percarbonato sódico, clorito sódico y mezclas de los mismos.
- 35 9. El uso según la reivindicación 1, en donde la composición para el cuidado bucal está en una forma seleccionada de pasta dental, polvo dental, gel dental, colutorio, producto para dentaduras postizas, pulverizador bucal, gominola, pastilla dentífrica masticable, o goma masticable.