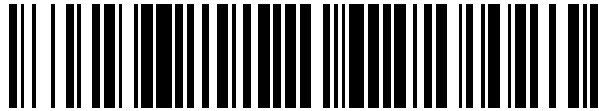


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 595**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/24 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2002 E 10173204 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2289482**

54 Título: **Método para proteger los dientes contra la erosión**

30 Prioridad:

13.12.2002 US 319108

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

23.09.2013

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 423 595 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 proteger los dientes contra la erosión

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición dentífrica para usar en la protección de los dientes contra la erosión que comprende agentes tensioactivos minerales poliméricos, iones de metal tal como estannoso y cinc y combinaciones de los mismos. Los presentes métodos proporcionan una resistencia mejorada al diente contra la desmineralización erosiva o disolución y una prevención de daños en el diente debidos a la posterior exposición del diente a sustancias químicas erosivas tales como alimentos y bebidas ácidos.

10

Antecedentes de la invención

15

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 orales 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.

20

25

Además de las ventajas terapéuticas y cosméticas anteriormente mencionadas, los productos de cuidado bucal se pueden usar como vehículo para administrar otras ventajas. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente ventajas importantes adicionales de las composiciones orales que comprenden determinados agentes químicos con afinidad por la superficie dental. Estos agentes, bien se unen a la superficie dental, o forman compuestos o complejos insolubles sobre la superficie dental, conformando de esta forma una película o recubrimiento protector sobre la superficie dental. Como resultado de estos recubrimientos protectores, los dientes quedan provistos de una resistencia y protección notables contra los desafíos que representa la erosión dental durante periodos amplios de tiempo tras el uso de la composición que contiene estos agentes.

30

35

La erosión dental es una pérdida permanente de sustancia dental de la superficie por la acción de sustancias químicas tales como abrasivos ásperos y ácidos, en oposición a la desmineralización subsuperficial o caries producida por acción bacteriana. La erosión dental es una afección que no implica placa bacteriana, y por tanto es distinta de la caries dental, que es una dolencia producida por los ácidos generados por la placa bacteriana. La erosión dental puede estar causada por factores intrínsecos o extrínsecos. La erosión extrínseca es el resultado del consumo oral de los ácidos de la dieta, como bebidas ácidas o zumos de fruta, y factores ambientales como la exposición a contaminación ambiental o agua ácida en piscinas. La erosión intrínseca está causada por ejemplo por ácidos endógenos producidos por el estómago, y que entran en contacto en el diente durante los procesos de vómito, regurgitación o reflujo. La causa principal de la regurgitación y el vómito inducido son trastornos alimenticios como el vómito nervioso, la anorexia o la bulimia (*Moss, 1998, Int. Den. J., 48, 529*).

40

45

La incidencia y gravedad de la erosión dental está creciendo con el aumento en el consumo de bebidas y zumos ácidos. El pH y la acidez valorable de las bebidas ácidas se han identificado como los principales agentes causantes del inicio y evolución de la erosión dental (*Lussi, 1995, Caries Res. 29, 349*). Así, se han descrito métodos para modificar los productos ácidos de alimentos y bebidas para prevenir su efecto erosivo sobre el diente. Véanse, por ejemplo, US-5.108.761 y WO 01/52796, ambas concedidas a The Procter & Gamble Company; US-6.383.473; US-6.319.490; WO 01/72144; y WO 00/13531, todas concedidas a SmithKline Beecham; CA -018393, concedida a General Foods Corporation; US-3.471.613 y BE-638645, ambas concedidas a Colonial Sugar Refining Co; y US-4.853.237, concedida a Sinebrychoff Oy. Además, existen divulgaciones de composiciones para cuidado bucal que comprenden agentes indicados para proporcionar al diente ventajas antierosivas o de resistencia a ácidos. Véanse, por ejemplo, JP-2001/158725; US-4.363.794 y US-4.335.102, todas concedidas a Lion Corporation; US-5.130.123, concedida a The University of Melbourne; WO 99/08550 y WO 97/30601, ambas concedidas a SmithKline Beecham; US-3.914.404, concedida a Dow Chemical Co.; y US-3.105.798, concedida a The Procter & Gamble Co.

50

55

Debido a la incidencia casi epidémica de los problemas de erosión dental, existe una necesidad continuada de productos mejorados que proporcionen una protección tanto inmediata como continua contra el desafío que supone la erosión dental. Los presentes inventores han descubierto que esta protección inmediata y sostenida se puede proporcionar mediante el uso de productos para el cuidado bucal que comprenden agentes tensioactivos de material polimérico como polifosfatos que se unen al diente, o iones de metal tales como estannoso, cinc o cobre que forman compuestos insolubles que se depositan sobre el diente, y combinaciones de los mismos. El recubrimiento

65

polimérico o precipitado insoluble depositados sobre el diente actúa como una capa protectora que evita que las sustancias químicas erosivas entren en contacto con la superficie dental y muerdan el tejido dental duro.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición dentífrica para usar en la protección de los dientes de un sujeto contra los desafíos de la erosión dental ocasionada por la acción de sustancias químicas, tales como abrasivos agresivos y ácidos. La composición dentífrica comprende un agente tensioactivo mineral polimérico seleccionado de polifosfonatos; policarboxilatos y polímeros con sustituciones de tipo carboxi; copolímeros de monómeros o
10 polímeros que contienen fosfato o fosfonato con monómeros etilénicamente insaturados, aminoácidos o con otros polímeros seleccionados de proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxialquilmecrilato), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilenaamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) o poli(bencilcloruro de vinilo); y mezclas de los mismos, en donde dicho agente tensioactivo mineral polimérico es persistente en los dientes y deposita una
15 capa que protege los dientes contra daños erosivos y una cantidad eficaz de una fuente de iones de metal seleccionado del grupo que consiste en estannoso, cinc, cobre y mezclas de los mismos. La protección contra la erosión se proporciona inmediatamente tras el uso de las presentes composiciones y se mantiene durante periodos de tiempo prolongados de al menos aproximadamente una hora después. Los iones de metal seleccionado de estannoso, cinc y cobre depositan sobre el diente una película o precipitado muy insoluble de compuestos o
20 complejos formados a partir de la reacción de los iones de metal con otros ingredientes de la composición oral y/o componentes de la superficie del esmalte.

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 oral específica y no de la formulación oral 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”.

La expresión “composición oral” 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 oral de la presente invención está en forma de un dentífrico.

El término “dentífrico”, en la presente memoria, significa formulaciones en pasta, gel o líquido, 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 ser de cualquier forma deseada como rayada en profundidad, rayada superficialmente, de múltiples capas, con gel alrededor de la pasta o cualquier combinación de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico que 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.

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. Estos materiales incluyen fuentes de ion fluoruro, agentes anticáculos adicionales, tampones, materiales abrillantadores abrasivos, fuentes de peróxido, sales bicarbonato de metal alcalino, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, sistema saborizante, agentes edulcorantes, xilitol, agentes colorantes, y mezclas de los mismos.

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

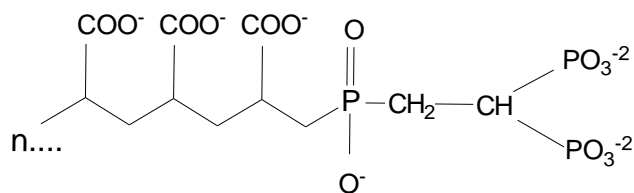
La presente invención se refiere al uso de composiciones orales que contienen agentes tensioactivos minerales poliméricos particulares según la reivindicación 1, iones de metal seleccionados de estannoso, cinc y cobre, y combinaciones de los mismos, para usar en la protección contra la erosión dental derivada de la deposición sobre la superficie dental de una capa o recubrimiento que comprende un agente tensioactivo polimérico mineral y/o una película o precipitado muy insoluble de compuestos o complejos formados a partir de la reacción de los iones de metal con otros ingredientes de la composición oral y/o componentes de la superficie del esmalte. Estos compuestos insolubles incluyen hidróxido, óxido, fosfato, fluorofosfato, oxifluoruro y similares. En particular, estos agentes proporcionan un control físico (cobertura superficie) y/o químico (compuestos insolubles depositados sobre la superficie) de las propiedades de la superficie dental incluyendo la modificación de las propiedades hidrófilas e hidrófobas y la resistencia al ataque ácido. De forma importante, el efecto protector se proporciona inmediatamente tras el uso de la composición oral y dura al menos aproximadamente una hora o más.

Los agentes tensioactivos minerales poliméricos incluyen cualquier agente según se describe en las reivindicaciones que producirá los efectos deseados de protección de la superficie. Estos agentes 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 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, por ejemplo, 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/blanqueadora o de acondicionamiento de la superficie cuando se aplican en composiciones orales, 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.

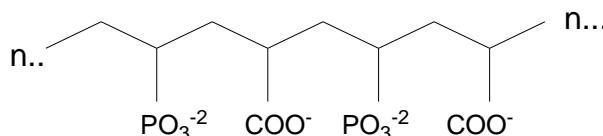
Los agentes tensioactivos minerales poliméricos incluyen cualquier agente según se describe en las reivindicaciones que tenga una fuerte afinidad por la superficie del esmalte, deposite una capa o recubrimiento polimérico sobre la superficie del esmalte y produzca los efectos de protección de la superficie deseados. Ejemplos adecuados de dichos polímeros son los polifosfonatos; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con otros monómeros como, por ejemplo, monómeros y aminoácidos etilénicamente insaturados o con otros polímeros como, por ejemplo, proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxialquilmacrilato), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) y poli(bencilcloruro de vinilo); policarboxilatos y polímeros con sustituciones de tipo carboxi; y mezclas de los mismos. Los agentes tensioactivos minerales poliméricos adecuados incluyen los polímeros de tipo alcohol con sustituciones carboxi descritos en US-5.292.501; US-5.213.789, US- 5.093.170; US-5.009.882; y US-4.939.284; todas concedidas a Degenhardt y col., y los polímeros derivados de difosfonato de US-5.011.913, concedida a Benedict y col. Un polímero preferido es poli(ácido acrílico) modificado con difosfonato. Los polímeros con actividad deben tener suficiente propensión a unirse a las superficies para poder desorber las proteínas de película y permanecer unidos a las superficies de esmalte. Para las superficies dentales, se prefieren los polímeros con funciones fosfato o fosfonato, aunque pueden resultar eficaces otros polímeros con actividad de unión a minerales dependiendo de su afinidad en términos de adsorción.

Los polímeros que contienen fosfonato adecuados según se muestra a continuación se describen en US-5.980.776, concedida a Zakikhani y col.

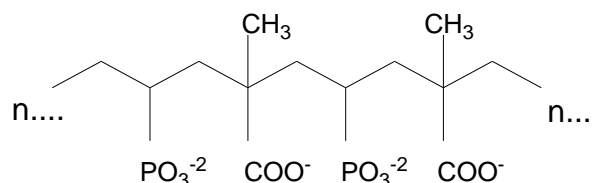
1. Copolímero de ácido acrílico y ácido difosfónico con estructura:



2. Copolímero de ácido acrílico y ácido vinilfosfónico con estructura:

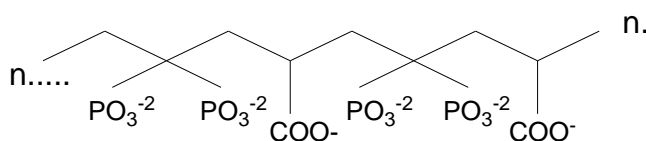


3. Copolímero de ácido metacrílico y ácido vinilfosfónico con estructura:



5

4. Copolímero de ácido acrílico y ácido vinildifosfónico con estructura:



10

Un agente tensioactivo mineral polimérico preferido será estable con otros componentes de la composición para el cuidado bucal tales como fluoruro iónico e iones de metal y no se hidrolizará en formulaciones con grandes concentraciones de agua, permitiendo por lo tanto una formulación sencilla de dentífrico de una fase. 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 una composición no acuosa, prácticamente no acuosa o con agua limitada para minimizar la reacción entre el agente tensioactivo mineral polimérico y otros componentes.

15

Otro agente tensioactivo mineral polimérico es un polifosfato que no está cubierto por la presente invención. Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presente algunos derivados cíclicos. Aunque los pirofosfatos son técnicamente polifosfatos, los polifosfatos deseados son aquellos que tienen alrededor de tres o más moléculas de fosfato, de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzcan suficientes funciones fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, así como el carácter hidrófilo de las superficies. Los pirofosfatos se describen por separado entre los agentes anticáculos adicionales. 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:

20

25

30



en la que X es sodio o potasio y n tiene un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Los polifosfatos preferidos son aquellos que tienen un n promedio de aproximadamente 6 a aproximadamente 21, tales como los fabricados por FMC Corporation y comercialmente conocidos como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), y Glass H (n≈21). Un polifosfato especialmente preferido tiene un n promedio de aproximadamente 21 tal como Glass H. Estos polifosfatos pueden ser utilizados por sí solos o en una combinación de los mismos.

35

Las composiciones orales que comprenden polifosfatos se describen, por ejemplo, en US-5.939.052, US-6.190.644, US-6.187.295 y US-6.350.436, todas concedidas a The Procter & Gamble Co. En estas composiciones, se describe que los polifosfatos proporcionan ventajas que incluyen la inhibición del sarro y la reducción de los efectos estéticos negativos como la astringencia y el manchado producidos por otras sustancias activas tales como estannoso. El uso de polifosfatos para la prevención de la erosión dental no se ha descrito. Las fuentes de polifosfato están descritas más detalladamente en Kirk Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, cuarta edición, volumen 18, Wiley-Interscience Publishers (1996).

45

La cantidad de agente tensioactivo mineral polimérico requerida es una cantidad eficaz para proporcionar la protección contra la erosión debida a los desafíos ácidos o abrasivos, durando la protección al menos aproximadamente una hora después del uso de la composición. Una cantidad eficaz de un agente tensioactivo mineral polimérico estará de forma típica de 1% a 35%, preferiblemente de 2% a 30%, más preferiblemente de 5% a 25%, y con máxima preferencia de 6% a 20%, en peso de la composición oral total.

50

Los iones de metal adecuados para su uso en la presente invención tienen fuerte afinidad por la superficie del esmalte y se seleccionan de iones estannosos, de cobre y de cinc. Estos iones proporcionan efectos de protección a la superficie por reacción con los iones de la superficie dental y/u otros componentes de la composición para producir compuestos muy insolubles sobre la superficie. De forma adicional, estos iones de metal experimentan oxidación e hidrólisis en las condiciones del pH al salivar y producen depósitos insolubles sobre las superficies del diente.

Las presentes composiciones pueden comprender una fuente de iones de metal que proporciona iones estannosos, iones de cinc, iones de cobre o mezclas de los mismos. La fuente de iones metálicos puede ser un soluble o un compuesto moderadamente soluble de estannoso, cinc, o cobre con contra-iones inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos incluyen el fluoruro, cloruro, clorofluoruro, acetato, hexafluorocirconato, sulfato, tartrato, gluconato, citrato, malato, glicinato, pirofosfato, metafosfato, oxalato, fosfato, sales de carbonato y óxidos de estannoso, cinc, y cobre.

Los iones estannoso, cinc y cobre se derivan de la(s) fuente(s) de ion de metal que se encuentran en la composición dentífrica en una cantidad eficaz para proporcionar la ventaja antierosión, u otras ventajas. Se ha descubierto que los iones de estannoso, cinc y cobre contribuyen a reducir la gingivitis, la placa, la sensibilidad y tienen ventajas en la mejora del aliento. Una cantidad eficaz se define por al menos de 500 ppm a 20.000 ppm de ion de metal de la composición total, preferiblemente de 2000 ppm a 15.000 ppm. Más preferiblemente, los iones metálicos están presentes en una cantidad de 3000 ppm a 13.000 ppm y aún más preferiblemente de 5000 ppm a 10.000 ppm. Esta es la cantidad total de iones metálicos (estannoso, de cinc, de cobre y mezclas de los mismos) que está presente en las composiciones para su envío a la superficie dental.

Los dentífricos que contienen sales estannosas, especialmente fluoruro estannoso y cloruro estannoso se han descrito en US-5.004.597 de Majeti y col. Otras descripciones de sales estannosas aparecen en US-5.578.293 concedida a Prencipe y col. y en US-5.281.410 concedida a Lukacovic y col. Además de la fuente de ion estannoso, también se pueden incluir otros ingredientes necesarios para estabilizar el estannoso, tales como los ingredientes descritos Majeti y col. y Prencipe y col. Sin embargo, se ha descubierto que las ventajas antierosión del estannoso se pueden ver afectadas negativamente por algunos agentes estabilizadores como el ácido fítico, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales de los mismos. Las presentes composiciones por tanto preferiblemente están prácticamente exentas de fitatos y etilendiaminotetraacetatos. La expresión "prácticamente exenta" significa que las composiciones tienen no más del 0,01% en peso de estos agentes.

Las sales estannosas preferidas son fluoruro estannoso y cloruro estannoso dihidratado. Otras sales estannosas adecuadas incluyen el acetato estannoso, el tartrato estannoso y el citrato estannoso de sodio. Ejemplos de fuentes de iones de cinc adecuadas son óxido de cinc, sulfato de cinc, cloruro de cinc, citrato de cinc, lactato de cinc, gluconato de cinc, malato de cinc, tartrato de cinc, carbonato de cinc, fosfato de cinc y otras sales que se indican en US-4.022.880. Especialmente preferidos son el citrato de cinc y el lactato de cinc. Ejemplos de fuentes de iones de cobre adecuadas se indican en US-5.534.243. La fuente o fuentes de iones metálicos combinados estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 11%, en peso de la composición final. Preferiblemente, las fuentes de iones metálicos están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 7%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%. Preferiblemente, las sales estannosas pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, y con máxima preferencia de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, en peso de la composición total. La cantidad de sales de cinc o cobre utilizada en la presente invención oscila de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3,0%.

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 oral.

Las composiciones orales de la presente invención pueden incorporar una fuente de fluoruro soluble que sea capaz de proporcionar iones fluoruro libres. La fuente de ión fluoruro puede estar preferiblemente en una fase separada respecto del agente tensioactivo polimérico como coadyuvante de 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 los métodos de estabilización se han descrito en US-5.004.597 concedida a Majeti y col. y en US-5.578.293 concedida a Prencipe y col., además de en otras fuentes Norris y col., US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960, y Widder y col., US-3.678.154 concedida el 18 de julio de 1972, describen estas fuentes de ion fluoruro, así como otros.

Las presentes composiciones contienen una fuente de ion fluoruro soluble capaz de proporcionar de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 3500 ppm, y preferiblemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 3000 ppm, de iones de fluoruro libres.

5 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 oral 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
10 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
15 aproximadamente 10%, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, en peso de la presente composición.

Los agentes opcionales que se pueden usar junto al agente tensioactivo mineral polimérico incluyen aquellos materiales conocidos por ser eficaces en la reducción de la deposición mineral de fosfato de calcio relacionada con la formación de cálculos. Las sales de pirofosfato se pueden usar en la presente invención como agentes anticálculos o agentes tamponadores, siempre que los efectos de acondicionado de la superficie del agente tensioactivo polimérico no desaparezcan. 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 ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)
20 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
25 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 si se disuelve parte del pirofosfato tetrasódico.
35

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

55 Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Los agentes anticálculos adicionales incluyen otros materiales conocidos por ser eficaces en la reducción de la deposición de fosfato de calcio mineral relacionada con la formación de cálculos. Los agentes incluidos son polímeros aniónicos sintéticos incluyendo poliácridatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), según se describen, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., así como, por ejemplo, ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutamato), y mezclas de los mismos.
60

65 En las composiciones orales pueden 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 abrasivo de pulido deberá formularse en la composición oral de forma que no comprometa la estabilidad de ningún ingrediente tal como el fluoruro estannoso. Los materiales abrasivos de pulido 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. el 25 de diciembre 1962. También se pueden usar mezclas de abrasivos.

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 a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 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. También preferidos son los materiales de sílice precipitada tales como los comercializados por J. M. Huber Corporation bajo el nombre comercial "Zeodent", especialmente la sílice con la denominación "Zeodent 119". Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583, concedida 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. El abrasivo en las composiciones de pasta dentífrica descritas 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.

La presente invención puede incluir una fuente de peróxido en la composición dentífrica. La fuente de peróxido se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de urea y mezclas de las mismas. La fuente de peróxido preferida es peróxido de calcio. Las siguientes cantidades representan la cantidad de materia prima de peróxido, aunque la fuente de peróxido puede contener ingredientes distintos de la materia prima de peróxido. 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 fuente de peróxido, en peso de la composición dentífrica.

La presente invención proporciona composiciones en forma de dentífricos. 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 hidrosolubles 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, goma arábiga 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 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 orales comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar libre de impurezas orgánicas. El agua estará generalmente comprendida de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% y, preferiblemente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, en peso de la composición de la presente invención. El agente tensioactivo mineral polimérico puede necesitar una menor cantidad de agua para que sea estable. Generalmente, el nivel de agua es de hasta aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 14%, y más preferiblemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 12%, en peso de la composición oral. Las cantidades de agua incluyen el agua libre que se añade sumada a la que se introduce con el resto de materiales tales como sorbitol, sílice, soluciones de tensioactivo y/o soluciones de color.

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, anftero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Los 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 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 tensioactivos aniónicos adecuados están descritos en 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 alqueno (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 comercial Pluronic), polioxietileno, ésteres de sorbitan 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 en la presente invención pueden describirse, en términos generales, como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y un sustituyente contiene un grupo soluble en agua aniónico, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, específicamente cocamidopropil betaína. También se pueden 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.

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 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.

La presente invención puede también incluir 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.

La presente invención también puede incluir otros agentes, tales como 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. 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, papaína, 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 triclosán y otros agentes de este tipo se describen en US-5.015.466, concedida el 14 de mayo de 1991 a Parran, Jr. y col., y en US-4.894.220, concedida el 16 de enero de 1990 a Nabi y col. Los agentes antimicrobianos insolubles en agua, agentes solubles en agua, y enzimas pueden estar presentes o bien en la primeras o en las segundas composiciones dentífricas. Los agentes de amonio cuaternario, sales estannosas y guanidinas sustituidas están preferiblemente presentes en una composición oral independiente del agente tensioactivo mineral polimérico. Estos agentes pueden estar presentes a niveles de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5%, en peso de la composición dentífrica.

Las composiciones orales de la presente invención están en forma de dentífricos. Las composiciones dentífricas pueden ser una pasta, gel o cualquier configuración o combinación de las mismas. Si se usa una formulación en dos fases, se prefiere que las composiciones dentífricas estén físicamente separadas. También, por razones estéticas, se prefiere que 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 oral puede ser suministrada desde un kit que contiene dos dispensadores separados que se utilizan para suministrar dos composiciones dentífricas que se utilizan simultáneamente.

Para proporcionar protección inmediata y sostenida contra la erosión dental, las superficies de esmalte dental y la mucosa de la boca del sujeto deben entrar en contacto con las composiciones dentífricas según la presente invención. El contacto puede ser mediante cepillado con un dentífrico o aclarado con una suspensión acuosa. El sujeto puede ser cualquier persona o animal inferior cuya superficie dental entra en contacto con la composición oral.

Se debe entender que las presentes composiciones que contienen agentes activos no solamente pueden ser administradas a la cavidad oral de un ser humano, sino también a la cavidad oral de otros animales, por ejemplo, animales de compañía u otros animales domésticos, o animales mantenidos en cautividad.

Por ejemplo, una persona puede cepillar los dientes de un perro con una de las composiciones dentífricas. Otro ejemplo podría incluir aclarar la boca de un gato con una composición oral durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de mascotas tales como objetos masticables y juguetes también se pueden formular para contener las presentes composiciones orales. La composición que incluye el agente tensioactivo polimérico se incorpora en un material relativamente flexible pero resistente y duradero tal como cuero crudo, cuerdas 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

Ejemplo 1

La eficacia de las composiciones dentífricas de las composiciones de la presente invención se ensayaron según el siguiente protocolo de erosión in vitro cíclica.

Especímenes de dientes (dentina o esmalte) se prepararon mediante corte de núcleos de 3 mm 4 mm procedentes de dientes humanos extraídos mediante un taladro con núcleo de diamante. El diente, recogido por cirujanos locales, se almacenó hasta uso en una solución de timol al 5% mantenida a temperatura ambiente. Se montan especímenes sobre barras de lucita con un acrílico dental (Dura Base, Reliance Mfg. Co.) de forma que cubran todas las caras excepto la superficie. Se usó un pulido grueso con una lija 600 de carburo de silicio-suspensión acuosa para retirar aproximadamente 50 micrómetros de la superficie exterior del espécimen para asegurar la homogeneidad entre especímenes. A continuación, los especímenes se pulieron con gamma alúmina (Buehler N.º 3, B Gamma Micropolish Alumina) hasta un acabado casi especular.

Partes de la superficie de cada espécimen se cubrieron a continuación con barniz de uñas resistente al ácido (colocado de forma mesial-distal), dejando al menos una tira de la superficie dental sin cubrir expuesta al tratamiento. Las partes cubiertas permanecieron cubiertas con el barniz de uñas resistente al ácido durante todo el experimento, actuando como zonas de control (no tratadas) para análisis microrradiográfico posterior.

Tras colocar los especímenes en grupos de cuatro, cada grupo de especímenes se colocó en 20 ml de saliva humana fresca combinada durante al menos una hora para formar una capa inicial de película sobre las superficies de espécimen antes del primer día de tratamiento. Los productos típicos de ensayo (tratamiento dentífrico A) se listan en la Tabla 1 junto a la bebida ácida (Coca Cola) desafiante (Tratamiento B), pensando que tanto los tratamientos dentífricos como el desafiante pueden variar de estudio a estudio. Otras bebidas ácidas usadas en

estudio similares incluyen refresco de jengibre, zumo de pomelo, zumo de naranja, etc. Las suspensiones acuosas de dentífrico se prepararon mezclando 5 gramos de dentífrico con 15 gramos de saliva humana fresca combinada durante un periodo no inferior a 4 pero no superior a 5 minutos antes del uso. Para cada tratamiento se prepara una suspensión acuosa reciente de dentífrico: saliva. Tras el tratamiento con la suspensión acuosa de dentífrico adecuada (1 minuto de exposición seguido por un breve aclarado con agua desionizada destilada), los especímenes se expusieron al baño de saliva durante 5 minutos antes de sumergirlos en la bebida ácida desafiante (Tratamiento B) durante diez minutos. Se usó bebida reciente en cada tratamiento. Estas series de tratamientos (A seguido por saliva seguido por B), se repitió 7 veces al día durante un total de cinco días de tratamiento. El protocolo general se presenta en la Tabla 2. Después de cada tratamiento, cada grupo de especímenes se aclaró con agua desionizada destilada y se colocó en aproximadamente 20 ml de saliva humana fresca combinada hasta el momento del siguiente tratamiento. En cualquier momento en que los especímenes no están en tratamiento, se colocan en 20 ml de saliva humana fresca combinada (agitada). Los especímenes permanecen en el baño de saliva durante la noche (agitados a temperatura ambiente).

Tras 5 días de tratamiento, se retiraron secciones transversales finas (80 µm – 120 µm de espesor) de cada espécimen para valoración utilizando técnicas convencionales de microrradiografía transversal (TMR). El área expuesta tratada de cada espécimen se valoró con respecto a la pérdida mineral completa (erosión). Los resultados comparativos se presentan en la Tabla 3 en forma de profundidad (en micrómetros) de pérdida mineral total desde la superficie del espécimen original usando las zonas cubiertas (no tratadas) como puntos de referencia anatómica.

Las siguientes composiciones ilustrativas comparativas se valoraron por su efecto sobre la protección del diente contra el desafío erosivo de un refresco carbonatado comercial, Coca Cola.

Tabla 1:

Sustancias activas dentífricas Tratamiento A	Bebida ácida Tratamiento B
Estannoso + Polifosfato ¹	Coca Cola
Lactato de cinc + Polifosfato ¹	Coca Cola
Polyphosphate ¹	Coca Cola
Citrato de cinc + Polifosfato ¹	Coca Cola
Citrato de cinc	Coca Cola
Placebo	Coca Cola

¹ El polifosfato es Glass H suministrado por FMC Corp.

Tabla 2:

Día 1	TIEMPO	
remojar en saliva (noche antes 12 h)		Repetir durante 5 días
tratamiento 1	8:00 am	
remojar en saliva		
tratamiento 2	9:00 am	
remojar en saliva		
tratamiento 3	10:00 am	
remojar en saliva		
tratamiento 4	11:00 pm	
remojar en saliva		
tratamiento 5	1:00 pm	
remojar en saliva		
tratamiento 6	2:00 pm	
remojar en saliva		
tratamiento 7	3:00 pm	
saliva durante la noche		

Tabla 3

Producto dentífrico experimental que contiene:	Profundidad de la pérdida mineral completa (µm)
Estannoso + Polifosfato ¹	0
Lactato de cinc + Polifosfato ¹	0
Polyphosphate ¹	1,7

Producto dentífrico experimental que contiene:	Profundidad de la pérdida mineral completa (µm)
Citrato de cinc + Polifosfato ¹	4,0
Citrato de cinc	10,7
Placebo	13,9

¹ El Polifosfato es Glass H suministrado por FMC Corp.

- 5 Estos datos muestran que, en comparación con no tratar, existe una pérdida de mineral de la superficie dental significativamente inferior cuando el diente se trató con composiciones dentífricas que contienen polifosfato, ión estannoso y cinc, sin pérdida ninguna cuando se usa la combinación de polifosfato con cualquiera de cinc o estannoso. Estos hallazgos proporcionan fuerte evidencia de la naturaleza protectora de las composiciones orales que contienen polifosfato, estannoso o cinc, tanto solo como en combinación en su capacidad para proteger el esmalte humano contra la erosión debida al desafío ácido.
- 10 Los efectos sostenidos, aunque no reivindicados, del polifosfato Glass H en la protección de la superficie del esmalte contra los desafíos erosivos se probaron en un diseño de estudio independiente en el que grupos de especímenes fueron desafiados a intervalos de 5 minutos, 1 hora o 2 horas tras el tratamiento en la suspensión acuosa de dentífrico con el desafío de la bebida ácida (Coca Cola).
- 15 Un ejemplo del resultado de los estudios demuestra la protección extendida proporcionada a los especímenes de diente como resultado del tratamiento con el dentífrico que comprende polifosfato se incluye en la Tabla 4, que presenta datos de un diseño de estudio de 6 tramos.

Tabla 4

Producto dentífrico experimental que contiene:	Profundidad de la pérdida mineral completa (µm)		
	Desafiado 5 minutos después del tratamiento con dentífrico	Desafiado 1 hora después del tratamiento con dentífrico	Desafiado 2 horas después del tratamiento con dentífrico
Polyphosphate ¹	0,0	0,0	0,0
Control	8,5	10,5	15,9

¹ El Polifosfato es Glass H suministrado por FMC Corp.

Ejemplo II

Ingrediente	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D	Formulación E
Sabor	1,000	1,200	1,500	1,150	0,800
Glicerina	53,166	54,300	52,872	9,000	38,519
Poloxamer 407	5,000	3,000	8,000	-	-
Cloruro estannoso	0,680	-	-	-	-
Sulfato estannoso	-	1,460	-	-	-
Fluoruro estannoso	0,454	-	-	-	0,454
Lactato de cinc dihidratado	-	-	-	-	2,500
Fluoruro sódico	-	0,320	-	0,243	-
Monofluorofosfato de sodio	-	-	1,128	-	-
Laurilsulfato de sodio ^(a)	7,500	6,000	4,000	4,000	2,500
Sílice	2,000	18,000	22,000	22,000	25,000
Carboximetilcelulosa	0,200	0,200	0,400	-	-
Gluconato sódico	-	1,470	-	-	0,652
Sacarina sódica	0,400	0,350	0,500	0,460	0,500
Dióxido de titanio	0,500	0,500	0,500	-	-
Goma de xantano	0,100	0,200	0,100	0,600	0,600
0,03	-	-	-	-	0,600
Polifosfato Glass H	11,000	13,000	9,000	-	13,000
Poli (difosfonato/acrilato)	-	-	-	5,000	-
Hidróxido Na ^(b)	-	-	-	trazas	-
FD&C Blue n.º 1 ^(c)	-	-	-	-	0,025
Sorbitol ^(d)	-	-	-	28,937	-
Carbopol	-	-	-	0,200	-
Polietilenglicol	-	-	-	3,000	7,000
Propilenglicol	-	-	-	-	7,000
Fosfato trisódico	-	-	-	-	1,100
Agua	-	-	-	25,410	-

25

- (a) 27,9% de solución
- (b) 50% de solución
- (c) 1% de solución
- (d) 70% de solución

5

Las fórmulas C y D se ofrecen como ejemplos comparativos.

10

Se prepararon composiciones dentífricas (Fórmula A-E) por técnicas de mezclado convencional como sigue. Se preparan composiciones dentífricas que comprenden polifosfato como ejemplos comparativos. Añadir la glicerina o sorbitol y los agentes espesantes al tanque de mezcla principal y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea. Si procede, añadir el gluconato sódico al tanque de mezcla principal y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea. Añadir la solución de laurilsulfato sódico y el saborizante al tanque de mezcla principal y mezclar hasta que los espesantes estén hidratados/disueltos. Añadir la sílice y el dióxido de titanio al tanque de mezcla principal y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea. Añadir sales metálicas y/o de fluoruro al tanque de mezcla principal y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea. Finalmente, agregar el agente tensioactivo mineral polimérico (Glass H o polifosfonato) al tanque de mezcla principal. Mezclar hasta la homogeneidad.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición dentífrica que comprende
 - 5 a) un agente tensioactivo mineral polimérico seleccionado de polifosfonatos; polycarboxilatos y polímeros con sustituciones de tipo carboxi; copolímeros de monómeros o polímeros que contienen fosfato o fosfonato con monómeros etilénicamente insaturados, aminoácidos, o con otros polímeros seleccionados de proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato),
10 poli(hidroxiálquilmétacrilato), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilenamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) o poli(bencilcloruro de vinilo); y mezclas de los mismos, en la que dicho agente tensioactivo mineral polimérico es persistente en los dientes y deposita una capa que protege los dientes contra daños erosivos; y
 - 15 b) una cantidad eficaz de una fuente de iones de metal seleccionados del grupo que consiste en estannoso, cinc, cobre y mezclas de los mismos

para usar en la protección de los dientes de un sujeto contra desafíos de erosión dental después del uso de la composición
- 20 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de 500 ppm a 20.000 ppm de iones de metal seleccionados de estannoso, cinc, cobre y mezclas de los mismos.