

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 216**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00 (2006.01)

A61K 8/25 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2010 E 10727321 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2585025**

54 Título: **Composición oral terapéutica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2015

73 Titular/es:

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)
300 Park Avenue
New York, NY 10022, US

72 Inventor/es:

MELLO, SARITA V. y
ARVANITIDOU, EVANGELIA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 529 216 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

Composición oral terapéutica

Antecedentes de la invención

5 Los tres tejidos mineralizados de los dientes son el esmalte, el cemento y la dentina. En los dientes humanos, el esmalte cubre la dentina de la corona mientras que el cemento cubre la dentina de la raíz. A su vez, la dentina encierra la pulpa del diente, lo que proporciona a la dentina soporte vascular y neural. A diferencia del esmalte y el cemento, la dentina está atravesada por numerosos túbulos. Las paredes de los túbulos se componen de la matriz calcificada de la dentina y el espacio tubular está lleno de fluido (fluido dentinario) derivado de fluido de tejido pulpar y suero. El mineral de la matriz se compone principalmente de la sal de fosfato de calcio, hidroxiapatita, que es
10 escasamente soluble a pH neutro y alcalino, y progresivamente más soluble a medida que el pH se vuelve progresivamente más ácido.

Debido a sus paredes rígidas, el fluido que llena los estrechos túbulos dentinarios permite que se transmitan estímulos fríos, táctiles, evaporativos y osmóticos a través de la dentina hasta la pulpa en forma de movimiento de fluido. Este movimiento de fluido dentinario se siente como un dolor agudo de corta duración. Este dolor se produce
15 cuando se alteran los odontoblastos que sobresalen en los extremos pulpaes de los túbulos y como resultado, se estimulan los mecanorreceptores de las fibras nerviosas pulpaes unidos a los mismos. La respuesta neural se denomina habitualmente dolor dentinario y la dentina implicada, dentina hipersensible.

La hipersensibilidad dentinaria resulta cuando se pierde esmalte o cemento protector que cubren la dentina. Es más fácil crear una brecha en el cemento que en el esmalte, porque el cemento es más delgado y se erosiona más
20 fácilmente por ácidos. Sin embargo, la brecha del cemento no puede suceder hasta que haya recesión gingival y exposición de la superficie de la raíz al medio bucal. Los individuos con una brecha en el cemento que padecen hipersensibilidad dentinaria experimentan dolor a menudo cuando la zona expuesta del diente entra en contacto con aire frío o líquidos o alimentos calientes y fríos que son dulces o ácidos o cuando la toca un objeto metálico.

Una manera de que se produzca pérdida de cemento (y lo mismo es cierto para el esmalte) es mediante el
25 procedimiento de caries dental. Se producen ácidos como productos finales de la degradación bacteriana de hidratos de carbono fermentables y estos ácidos disuelven hidroxiapatita, que, como la dentina y el esmalte, es el principal mineral del fosfato de calcio que comprende la mayor parte del mineral del cemento. Otra fuente son los alimentos ácidos que, si se ingieren con frecuencia y durante periodos de tiempo prolongados, provocarán desmineralización dental. Éstos incluyen zumos de frutas y muchas bebidas, tanto alcohólicas como no alcohólicas.
30 Otros agentes ácidos que conducen a erosión química incluyen diversos productos para el cuidado personal bucal. Entre estos, se encuentran muchos de los colutorios y algunas de las pastas de dientes disponibles comercialmente. Las pastas de dientes abrasivas y el cepillado vigoroso pueden ayudar al proceso de erosión. Otra manera en que los túbulos dentinarios pierden sus cubiertas protectoras de cemento y esmalte es a través de procedimientos realizados por el dentista o higienista en el consultorio dental. Esto incluye la preparación de cavidades y coronas de
35 los dientes para empastes y otras restauraciones. También incluye la retirada de cemento durante la eliminación de sarro y alisado radicular por parte del periodoncista o higienista dental.

Se han realizado muchos intentos con éxito limitado para obturar los túbulos dentinarios expuestos y reducir o
40 detener de ese modo la capacidad de estímulos para alcanzar la pulpa y producir dolor. Se han probado materiales o bien individualmente o bien en combinación para producir una obturación eficaz. El bloqueo de los túbulos a través de la formación de un precipitado de fosfato de calcio es un enfoque común. Esto incluye el mezclado de una sal de calcio soluble con una sal de fosfato soluble y la aplicación inmediata de la combinación a los túbulos abiertos. Alternativamente, también se usa la aplicación de una sal antes de la otra para intentar lograr que se forme un precipitado dentro de los túbulos.

También se han utilizado sustancias distintas al fosfato de calcio. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º
45 3.683.006 describe el uso de nitrato de potasio, litio o sodio. Otro ejemplo son partículas de oxalato de calcio de pequeño y gran tamaño. La aplicación de un agente de desnaturalización de proteínas, tal como un alcohol, un tensoactivo o una sal caotrópica, también puede obturar un túbulo dentinario expuesto puesto que existe material proteico dentro de los túbulos dentinarios y la desnaturalización puede dar como resultado a veces una obturación parcial o completa de los túbulos. Todavía otro enfoque pero más drástico consiste en colocar una restauración dental en la zona afectada o cubrir la zona con un material adhesivo. La patente estadounidense n.º 5.139.768
50 describe el uso de un barniz que contiene sal de estroncio en un polímero hidrófobo sostenido. La adhesión sin fuga de fluido desde los túbulos no siempre es fácil de lograr debido a que la adhesión a una superficie húmeda es difícil de lograr considerando que es difícil detener el flujo de salida continuo o la fuga de fluido dentinario desde los túbulos cuando está endureciéndose un empaste o adhesivo.

55 Los intentos para tratar la sensibilidad dental distintos a mediante obturación han implicado la despolarización de las

membranas de fibras nerviosas esenciales para la transmisión de impulsos nerviosos. Para este fin, se han usado ampliamente las sales de potasio, especialmente nitrato de potasio. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 4.751.072 y 4.631.185 describen el uso de bicarbonato de potasio y cloruro de potasio. La patente estadounidense n.º 6.524.558 da a conocer una composición oral que contiene arginina y una sal de calcio para tratar la hipersensibilidad dentinaria.

Se han propuesto la arginina y otros aminoácidos básicos para su uso en el cuidado bucal y se cree que tienen beneficios significativos en la lucha contra la formación de caries y la sensibilidad dental. Sin embargo, ha demostrado ser un reto combinar estos aminoácidos básicos con minerales que tienen beneficios para el cuidado bucal, por ejemplo, fluoruro y calcio, para formar un producto para el cuidado bucal que tiene estabilidad a largo plazo aceptable. En particular, el aminoácido básico puede elevar el pH y facilitar la disociación de iones calcio que pueden reaccionar con iones fluoruro para formar un precipitado insoluble. Además, el mayor pH tiene el potencial de producir irritación. Sin embargo, a pH neutro o pH ácido, un sistema que utiliza bicarbonato de arginina (que la técnica enseña que se prefiere) puede liberar dióxido de carbono, lo que conduce a hinchamiento y estallido de los recipientes. Además, podría esperarse que disminuir el pH a condiciones neutras o ácidas reduciría la eficacia de la formulación debido a que la arginina puede formar un complejo insoluble arginina-calcio que tiene una peor afinidad por la superficie dental, y además que disminuir el pH reduciría cualquier efecto que pudiera tener la formulación sobre el tamponamiento de ácido láctico cariogénico en la boca. El uso de agentes antimicrobianos junto con arginina y sales también ha planteado dificultades. Las pastas de dientes a base de arginina disponibles comercialmente, tales como ProClude® y DenClude®, por ejemplo, contienen bicarbonato de arginina y carbonato de calcio, pero no fluoruro ni ningún agente antimicrobiano.

También se conocen bien en la técnica formulaciones de colutorio y enjuague bucal. Diversas formulaciones incluyen agentes antibacterianos, aromatizantes, colorantes, edulcorantes, agentes para refrescar el aliento, y similares. Aunque una variedad de agentes pueden estar incluidos en formulaciones de enjuague o de colutorio, su uso simultáneo puede no ser posible debido a interactividad, reacciones adversas entre agentes reactivos, que dan como resultado pérdida de actividad. Sería deseable proporcionar una composición de colutorio o de enjuague bucal útil en el tratamiento de una variedad de dolencias, incluyendo por ejemplo, hipersensibilidad dentinaria, anticaries, mal aliento, formación de placa, control antisarro, blanqueamiento/prevención de manchas, sequedad de boca, erosión, gingivitis, etc.

Sumario de la invención

Es una característica de una realización de la invención proporcionar una composición oral terapéutica útil en el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria, anticaries, mal aliento, formación de placa, control antisarro, blanqueamiento/prevención de manchas, sequedad de boca, erosión, gingivitis, etc. Es una característica de la invención proporcionar una composición que puede lograr un bloqueo intrínseco de tubos dentinarios, por ejemplo, aprovechando la presencia de iones calcio y fosfato en el fluido dentinario, a la vez que proporciona al mismo tiempo eficacia antibacteriana y anticaries, mejora la sequedad de boca y trata la erosión y la gingivitis. También es una característica de una realización de la invención proporcionar una composición que proporciona una conductancia hidráulica mejorada que presenta reducciones de flujo mayores de aproximadamente el 50%.

Según estas y otras características de las realizaciones, se proporciona una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1 que comprende arginina en forma libre o de sal, un polímero mucoadhesivo y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en compuestos de pirofosfato, sales de zinc, sales de potasio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición es un colutorio.

Otra realización de la invención incluye un método según la reivindicación 9 para uno o más de: limpiar y/o blanquear los dientes y limpiar la cavidad bucal, que comprende aplicar a la cavidad bucal de un paciente que lo necesita una composición para el cuidado bucal que comprende arginina en forma libre o de sal, un polímero mucoadhesivo y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en compuestos de pirofosfato, sales de zinc, sales de potasio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos. También se proporciona una composición según la reivindicación 1 para su uso en un método según la reivindicación 9.

Estas y otras características resultarán fácilmente evidentes a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Descripción detallada

Deben considerarse las siguientes definiciones y directrices no limitativas al revisar la descripción de esta invención expuesta en el presente documento. Los títulos (tales como "Antecedentes" y "Sumario,") y títulos secundarios (tales como "Composiciones" y "Métodos") usados en el presente documento sólo están destinados a la organización general de temas dentro de la divulgación de la invención, y no pretenden limitar la divulgación de la invención o ningún aspecto de la misma. En particular, el contenido dado a conocer en los "Antecedentes" puede incluir

aspectos de la tecnología dentro del alcance de la invención, y pueden no constituir una mención de técnica anterior. El contenido dado a conocer en el "Sumario" no es una divulgación exhaustiva o completa de todo el alcance de la invención o cualquier realización de la misma. La clasificación o discusión de un material dentro de una sección de esta memoria descriptiva como que tiene una utilidad particular (por ejemplo, que es un componente "activo" o "portador") se realiza por comodidad y no debe sacarse la conclusión de que el material debe funcionar necesaria o únicamente según su clasificación en el presente documento cuando se usa en cualquier composición dada.

La mención de referencias en el presente documento no constituye una admisión de que esas referencias son técnica anterior o tienen alguna relevancia para la patentabilidad de la invención dada a conocer en el presente documento. Cualquier discusión del contenido de referencias mencionadas en la introducción simplemente pretende proporcionar un resumen general de afirmaciones realizadas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión en cuanto a la exactitud del contenido de tales referencias.

La descripción y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones de la invención, están destinados a fines de ilustración únicamente y no pretenden limitar el alcance de la invención. Además, la mención de múltiples realizaciones que tienen las características establecidas no pretende excluir otras realizaciones que tengan características adicionales, u otras realizaciones que incorporen diferentes combinaciones de las características establecidas. Se proporcionan ejemplos específicos para fines ilustrativos de cómo preparar y usar las composiciones y los métodos de esta invención y, a menos que se establezca explícitamente de otro modo, no pretenden ser una representación de que realizaciones dadas de esta invención se han realizado o sometido a prueba, o no.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "preferido" y "preferiblemente" se refieren a realizaciones de la invención que proporcionan determinados beneficios, en determinadas circunstancias. Sin embargo, otras realizaciones también pueden ser preferidas, en las mismas u otras circunstancias. Además, la mención de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no se pretende excluir otras realizaciones del alcance de la invención. Además, las composiciones y los métodos pueden comprender, consistir esencialmente en, o consistir en los elementos descritos en los mismos.

Tal como se usa en la totalidad del documento, se usan intervalos como abreviaturas para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como el extremo del intervalo. Además, todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. En el caso de conflicto en una definición en la presente divulgación y la de una referencia citada, prevalece la presente divulgación.

A menos que se especifique de otro modo, debe entenderse que todos los porcentajes y cantidades expresados en el presente documento y en cualquier otro sitio en la memoria descriptiva se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades dadas se basan en el peso activo del material. La mención de un valor específico en el presente documento, ya se refiera a las cantidades respectivas de componentes, o a otras características de las realizaciones, pretende indicar ese valor, más/menos un grado de variabilidad para tener en cuenta errores en las mediciones. Por ejemplo, una cantidad del 10% puede incluir el 9,5% o el 10,5%, dado el grado de error en la medición, lo que apreciarán y entenderán los expertos habituales en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, "actividad antibacteriana" en el presente documento significa la actividad tal como se determina mediante cualquier prueba o ensayo antibacteriano *in vitro* o *in vivo* aceptado generalmente. "Actividad antiinflamatoria" en el presente documento significa la actividad tal como se determina mediante cualquier prueba o ensayo *in vitro* o *in vivo* aceptado generalmente, por ejemplo una prueba o un ensayo para la inhibición de la producción de prostaglandinas o la actividad ciclooxygenasa. "Actividad antioxidante" en el presente documento significa la actividad tal como se determina mediante cualquier prueba o ensayo antioxidante *in vitro* o *in vivo* aceptado generalmente.

Una "superficie bucal" abarca en el presente documento cualquier superficie blanda o dura dentro de la boca incluyendo las superficies de la lengua, el paladar duro y blando, la mucosa bucal, las encías y las superficies dentales. Una "superficie dental" en el presente documento es una superficie de un diente natural o una superficie dura de una dentición artificial incluyendo una corona, funda, empaste, puente, dentadura postiza, implante dental y similares. El término "inhibición" en el presente documento con respecto a un estado tal como inflamación en un tejido bucal abarca la prevención, supresión, reducción en la extensión o la gravedad, o la mejora del estado.

La composición para el cuidado bucal de las realizaciones preferidas incluye arginina en forma libre o de sal, un polímero mucoadhesivo, opcionalmente al menos un agente antibacteriano y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en compuestos de pirofosfato, sales de zinc, sales de potasio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos. La composición preferiblemente está en forma de un colutorio o enjuague bucal. Además de estos componentes, el colutorio o enjuague bucal puede incluir edulcorantes, agentes de ajuste del pH, ácidos, sales, agentes anticaries, y otros agentes de colutorios convencionales. Las composiciones son preferiblemente útiles en el tratamiento total o completo de la cavidad bucal, incluyendo tratamiento de hipersensibilidad, anticaries, mal aliento,

formación de placa, control antisarro, blanqueamiento/prevención de manchas, sequedad de boca, erosión, gingivitis, etc.

Aunque no pretende limitarse por ninguna teoría de funcionamiento, los inventores creen que el uso de la combinación de componentes en las composiciones proporciona una eficacia de oclusión de túbulos potenciada con un recubrimiento sobre su superficie que suministra y retiene agentes beneficiosos en esa superficie. Las composiciones proporcionan propiedades de mucoadhesividad y formación de película que pueden usarse para abordar la hipersensibilidad, sequedad de boca, resistencia a ácidos, desmineralización, y similares.

Las composiciones descritas en el presente documento contienen arginina en forma libre o de sal. Se dan a conocer compuestos, derivados y sales de arginina adecuados, por ejemplo, en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2005/0031551, 2009/0202465 y 2009/0202454, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. La arginina puede estar presente por sí misma, y puede incluir arginina, y las formas D y L de la misma. La arginina también puede estar presente en forma de sal (o como derivado de arginina). Puede usarse cualquier sal de arginina en la invención siempre que pueda liberar arginina en disolución. Las sales de arginina adecuadas incluyen sales de arginina y uno o más de los siguientes: (a) un polímero ácido; (b) un ácido conjugado de una sal de tensioactivo aniónico; (c) un ácido polifosfórico o polifosfónico; o (d) un agente antimicrobiano ácido. La sal de arginina es preferiblemente una sal de arginina y ácido lauroilsulfúrico.

El ácido conjugado de una sal de tensioactivo aniónico puede seleccionarse de (i) sales solubles en agua de monosulfato de monoglicérido de ácido graso superior (por ejemplo, la sal del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado tal como N-metil-N-cocoil-aurato de sodio, coco-glicéridosulfato de sodio); (ii) (alquil superior)sulfatos, por ejemplo, laurilsulfato de sodio; (iii) (alquil superior) éter-sulfatos, por ejemplo, de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{H}$, en la que m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 ó 4, y X es Na o K (por ejemplo lauril éter-2-sulfato de sodio $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}(\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}))$); (iv), (alquil superior)-arilsulfonatos (tales como dodecilsulfonato de sodio (laurilsulfonato de sodio)); (v) (alquil superior)-sulfoacetatos (tales como laurilsulfoacetato de sodio (dodecilsulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2-dihidroxiopropanosulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil-laurato-sulfoacetamida de potasio) y laurilsarcosinato de sodio); (vi) y mezclas de los mismos, por ejemplo, en las que por "alquil superior" quiere decirse alquilo C_{6-30} , por ejemplo C_{8-18} .

La sal de arginina puede incluir sales de polifosfato o polifosfonato de arginina, incluyendo, por ejemplo, una sal de arginina y ácido polivinilfosfónico, una sal de arginina y un ácido polifosfórico, una sal de arginina y ácido hexametáfosfórico, una sal de arginina y ácido pirofosfórico, una sal de arginina y una sal de tripolifosfato, y mezclas de los mismos.

La sal de arginina también puede incluir sales de arginina y un ácido antibacteriano. En una realización particularmente preferida, la invención proporciona sales de arginina y un ácido benzoico opcionalmente sustituido con carboxilo y/o uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3 hidroxilos, por ejemplo, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico o ácido trihidroxibenzoico, por ejemplo, ácido gálico.

La arginina en forma libre o de sal puede estar presente en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad del 0,1% en peso al 20% en peso del peso de la composición total, preferiblemente desde el 0,25% en peso hasta el 5% en peso del peso de la composición total, por ejemplo desde el 0,4% hasta el 2,5%, o desde el 0,5% hasta el 2%, o desde el 0,6% hasta el 1%, o desde el 0,75% hasta el 0,9% en peso, basado en el peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención también contienen un polímero mucoadhesivo. Los polímeros mucoadhesivos se conocen generalmente y pueden seleccionarse de uno o más de un copolímero de poli(vinil metil éter/anhidrido maleico) (PVME/MA) aceptable por vía oral, copolímero de ácido acrílico/acrilato de metilo/estireno/ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (Lupasol FF4243/Lupasol DVFR), poli(vinilpirrolidona) (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), goma xantana, y mezclas de los mismos. El polímero mucoadhesivo está presente preferiblemente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 20%, por ejemplo desde el 0,25% hasta el 10% en peso, más preferiblemente desde el 0,4% hasta el 2,5%, o desde el 0,5% hasta el 2%, o desde el 0,6% hasta el 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

Polímeros mucoadhesivos preferidos son aquéllos que potencian el suministro y la retención de los agentes a, y la retención de los mismos sobre las superficies bucales. Tales agentes útiles en la presente invención se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.188.821 y 5.192.531. Los copolímeros de poli(vinil metil éter/anhidrido maleico) (PVME/MA) adecuados incluyen aquéllos en los que la razón de metil vinil éter con respecto a anhidrido maleico en el copolímero es de desde 1:4 hasta 4:1, y el copolímero tiene un peso molecular promedio de 30.000 a 1.000.000, por ejemplo de 30.000 a 500.000. Los copolímeros de PVME/MA preferidos incluyen aquéllos con la marca GANTREZ® de ISP (Bound Brook, N.J., 08805). El copolímero de PVME/MA también puede actuar como agente de potenciación antibacteriana si está presente en una cantidad eficaz en la potenciación antibacteriana. Los copolímeros GANTREZ® pueden incluir, por ejemplo, GANTREZ® AN 139 (P.M. de 500.000),

GANTREZ® AN 119 (P.M. de 250.000) y preferiblemente GANTREZ® S-97 de calidad farmacéutica (P.M. de 700.000) disponible de ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805.

5 El polímero mucoadhesivo útil en las composiciones para el cuidado bucal de la invención también incluye uno o más polímeros, tales como poli(vinilpirrolidona) (PVP), polietilenglicoles, copolímeros de poli(vinil metil éter/ácido maleico), polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma xantana o goma carragenina). Los polímeros ácidos, por ejemplo geles de poliacrilato, pueden proporcionarse en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) solubles en agua, parcial o totalmente neutralizadas.

10 Otros polímeros operativos incluyen aquéllos tales como los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona o etileno, estando este último disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, P.M. de 10.000 y EMA de grado 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de metilo o hidroxietilo, acrilato de metilo o etilo, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

15 Son adecuados generalmente los ácidos carboxílicos olefínica o etilénicamente insaturados polimerizados que contienen un doble enlace carbono-carbono olefínico activado y al menos un grupo carboxilo, es decir, un ácido que contiene un doble enlace olefínico que funciona fácilmente en polimerización debido a su presencia en la molécula de monómero o bien en la posición alfa-beta con respecto a un grupo carboxilo o bien como parte de un grupo metileno terminal. Son ilustrativos de tales ácidos, los ácidos y anhídridos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotónico, beta-acriloxipropiónico, sórbico, alfa-clorosórbico, cinámico, beta-estirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencilacrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maleico. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con tales monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, maleato de dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para su solubilidad en agua.

25 Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/o homopolímeros de ácidos sulfónicos insaturados y sales de los mismos, en particular en la que los polímeros se basan en ácidos sulfónicos insaturados seleccionados de ácidos acrilamidoalcanosulfónicos tales como ácido 2-acrilamida-2-metilpropanosulfónico que tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000.000, descrito en la patente estadounidense n.º 4.842.847, cuya divulgación se incorpora al presente documento como referencia en el presente documento en su totalidad. Un polímero particularmente preferido a este respecto es el copolímero de ácido acrílico/acrilato de metilo/estireno/ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (Lupasol FF4243/Lupasol DVFR). Lupasol FF4243 es un copolímero que contiene el 20% de ácido acrílico, el 20% de acrilato de metilo, el 59% de ácido 2-acrilamida-2-metilpropanosulfónico y el 1% de estireno. Otra clase útil de agentes poliméricos incluye poliaminoácidos, particularmente aquéllos que contienen proporciones de aminoácidos tensioactivos aniónicos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.866.161, cuya divulgación se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

40 Las composiciones de las realizaciones preferidas también pueden contener opcionalmente uno o más agentes antibacterianos. El agente antibacteriano puede seleccionarse de difenil éter halogenado (por ejemplo, triclosán), extractos de hierbas y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinokitiol, catecol, salicilato de metilo, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto de espino amarillo), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina u octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, povidona yodada, delmopinol, saliflúor, iones metálicos (por ejemplo, sales de zinc, por ejemplo, citrato de zinc, óxido de zinc, sales estannosas, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, própolis y agentes de oxigenación (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio tamponado), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, estearato de ascorbilo, oleoil-sarcosina, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualquiera de las anteriores. El agente antibacteriano es preferiblemente distinto de triclosán, y puede ser CPC, clorhexidina, citrato de zinc, óxido de zinc, y mezclas de los mismos. Si se usa, el agente antibacteriano está presente preferiblemente en una cantidad de desde el 0,01% hasta el 10%, por ejemplo desde el 0,025% hasta el 5% en peso, más preferiblemente desde el 0,05% hasta el 1%, o desde el 0,075% hasta el 0,5% en peso, basado en el peso total de la composición.

55 Las composiciones de las realizaciones preferidas también incluyen al menos uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en compuestos de pirofosfato, sales de zinc, sales de potasio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos. Las sales de pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales de pirofosfato de metales dialcalinos, sales de pirofosfato de metales tetraalcalinos, y mezclas de los mismos. Dihidrogenopirofosfato de disodio ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de tetrasodio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato de tetrapotasio ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas así como hidratadas son las especies preferidas. En las composiciones de la

presente invención, la sal de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto. También pueden existir iones pirofosfato en diferentes estados protonados (por ejemplo, $\text{HP}_2\text{O}_7^{-3}$) dependiendo del pH de la composición y de si parte del pirofosfato de tetrasodio está disuelto. Las sales de pirofosfato pueden estar presentes en una cantidad que oscila entre el 0,1% y el 5% en peso, preferiblemente entre el 0,2% y el 2% en peso, y más preferiblemente entre el 0,4 y el 2% en peso, basado en el peso total de la composición. Pueden usarse combinaciones de sales de pirofosfato.

Las sales de zinc útiles en las realizaciones incluyen, por ejemplo, cualquier compuesto de zinc fisiológicamente aceptable incluyendo compuestos de zinc orgánicos e inorgánicos solubles en agua (incluyendo escasamente solubles en agua). Se prefieren los compuestos de zinc solubles en agua (al menos soluble en el 1%). Los ejemplos de compuestos de zinc adecuados que pueden emplearse incluyen: acetato de zinc, fluoruro de zinc, sulfato de amonio y zinc, formiato de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, cloruro de zinc, óxido de zinc, nitrato de zinc, cromato de zinc, fenilsulfonato de zinc, citrato de zinc, salicilato de zinc, ditionato de zinc, sulfato de zinc, fluosilicato de zinc, gluconato de zinc, tartrato de zinc, succinato de zinc, glicerofosfato de zinc, y mezclas de los mismos. Otros compuestos de zinc dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.138.477 que tienen una solubilidad de al menos aproximadamente 0,01 mg de iones zinc por ml de agua se incorporan como referencia. Las sales de zinc pueden estar presentes en cantidades dentro del intervalo de desde el 0,01-5% en peso, más preferiblemente desde el 0,1-1% de sal de zinc en peso, basado en el peso total de la composición.

Las sales de nitrato y carbonato adecuadas incluyen, por ejemplo, cualquier sal fisiológicamente aceptable para su uso en formulaciones de enjuague bucal. Los nitratos incluyen el nitrato de zinc mencionado anteriormente, así como nitratos de potasio y sodio. Los carbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, sales de carbonato de metales alcalinos, carbonato de sodio, y similares. Las sales de nitrato y carbonato normalmente están presentes en la composición en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 30%, preferiblemente desde el 1% hasta el 10%, y más preferiblemente desde el 1,5% hasta el 5%, en peso de la presente composición.

Además de la arginina, polímero mucoadhesivo y sales, las composiciones orales descritas según las realizaciones pueden contener componentes convencionales usados normalmente en composiciones orales. Por ejemplo, los colutorios líquidos pueden contener disolventes tales como agua destilada o desionizada y etanol; un agente edulcorante tal como sacarina, aspartamo, sorbitol, manitol y xilitol; y un agente aromatizante tal como aceite de menta y aceite de menta verde (véanse las patentes estadounidenses n.ºs 4.226.851 y 4.606.912, cuyas divulgaciones se incorporan como referencia en su totalidad). Los dentífricos pueden contener, por ejemplo, un abrasivo convencional tal como resinas, sílice y metafosfatos de metales alcalinos insolubles en una cantidad convencional del 20% al 60% en peso; un aglutinante tal como hidroxietilcelulosa, goma xantana y carboximetilcelulosa de sodio en una cantidad convencional que oscila entre el 0,05% y el 5,0% en peso; un agente espumante tal como laurilsulfato de sodio, coco-monoglicéridosulfonato de sodio y N-metil-N-palmitoil-aurina de sodio en una cantidad convencional que oscila entre el 0,5% y el 3,0% en peso; un agente aromatizante; un agente edulcorante; un agente antiséptico y cualquier otro componente requerido para la composición particular tal como reconocen los expertos en la técnica (véanse las patentes estadounidenses n.ºs 4.177.258 y 4.721.614, cuyas divulgaciones se incorporan como referencia en su totalidad). Los comprimidos y polvos pueden contener, por ejemplo, un vehículo tal como lactosa y manitol, un aglutinante tal como almidón de maíz y carboximetilcelulosa, y un disgregante.

Un dentífrico o pasta para aplicación localizada en un sitio de diente sensible tal como una brecha en el cemento de una superficie de raíz expuesta oralmente puede ser uno de composición más sencilla y aplicado con un aplicador suave. Un dentífrico o pasta de este tipo puede contener o no abrasivo, agente espumante y agentes aromatizantes convencionales. Los sitios localizados tales como la dentina tras la preparación del diente para una restauración dental también implica composiciones más sencillas e incluyen empastes usados en protectores pulpares dentales, recubrimientos cavitarios y cementos y cualquier otro componente requerido para la composición por los expertos en la técnica (Craig et al., 1989, Restorative Dental Materials. Mosby, St. Louis, págs. 189-225). Por ejemplo, óxido de zinc y eugenol a niveles de (20 y 25%, respectivamente) serían apropiados para composiciones de cemento dental.

Las presentes realizaciones proporcionan además un artículo de fabricación que incluye material de envasado y las composiciones orales descritas en el presente documento contenidas en el material de envasado. La composición oral es eficaz en el retraso o la prevención de la hipersensibilidad dentinaria. El material de envasado preferiblemente contiene una etiqueta que indica que la composición oral es eficaz en el retraso o la prevención de la hipersensibilidad dentinaria. El material de envasado usado para contener las composiciones orales puede incluir vidrio, plástico, metal o cualquier otro material inerte adecuado. Por ejemplo, un dentífrico que contiene la composición oral puede estar contenido en un tubo plegable, normalmente de aluminio, revestido de plomo, o de plástico, o un dispensador a presión o con bomba de apriete para medir el contenido, o en un sobre rompible. Las composiciones también pueden incluirse en una botella de plástico usada normalmente para dispensar líquidos.

La composición oral de las realizaciones también puede usarse en una pasta profiláctica para pulir los dientes o tratar los dientes sensibles o prevenir el desarrollo de dientes sensibles tras eliminación de sarro, alisado radicular o

eliminación de manchas por parte de un dentista o higienista, en un pequeño recipiente dental, tal como un tubo de un tamaño que permite un fácil acceso de los accesorios giratorios usados en consultorios dentales en herramientas manuales dentales.

5 Una composición para el cuidado bucal de la presente invención puede adoptar cualquier forma de líquido o gel adecuada para la aplicación a una superficie bucal. En diversas realizaciones ilustrativas, la composición puede ser una disolución líquida adecuada para irrigar, enjuagar o pulverizar; un dentífrico tal como un gel dental; un gel periodontal; un líquido adecuado para la aplicación a una superficie dental (por ejemplo, un blanqueante líquido); un enjuague bucal, una espuma; etc. La composición puede contener componentes activos y/o portadores adicionales a los citados anteriormente.

10 Las composiciones de cuidado bucal preferidas incluyen las seleccionadas de dentífricos, enjuagues bucales, tiras bucales, pastillas para chupar, perlas, liposomas, micelas, micelas inversas, recipientes micro o nano-encapsulados, enzimas, proteínas, geles, sol-geles, hidrogeles, sílices, zeolitas orgánicas, sílices inorgánicas tales como las presentes en dentífricos, barnices blanqueantes aplicados con pincel (*paint-ons*), parches bucales, polímeros, pulverizadores, dispositivos de inhalación de humo, espumas, gomas de mascar, desde la parte trasera o a través de un cabezal de cepillo de dientes, aceites u otros productos usados para la higiene o el beneficio bucal. Estos productos también pueden incluir productos alimenticios, líquidos y probióticos que contienen endógenamente o pueden asociarse con especies fotoabsorbentes para tratamiento bucal.

15

En diversas realizaciones, las composiciones comprenden una fuente de iones fluoruro aceptable por vía oral, que sirve como agente anticaries. Pueden estar presentes una o más fuentes de este tipo. Las fuentes adecuadas de iones fluoruro incluyen sales de fluorosilicato, monofluorofosfato y fluoruro así como fluoruros de amina, incluyendo olaflur (N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro de N'-octadeciltrimetilendiamina) y fluoruro estannoso. Pueden usarse otros agentes anticaries, tales como arginina y derivados de arginina (por ejemplo, etil lauroil arginina (ELAH)).

20

Como agente anticaries, una o más sales de liberación de fluoruro están presentes opcionalmente en una cantidad que proporciona un total de 100 a 20.000 ppm, de 200 a 5.000 ppm, o de 500 a 2.500 ppm, de iones fluoruro. Cuando el fluoruro de sodio es la única sal de liberación de fluoruro presente, puede estar presente en la composición de manera ilustrativa una cantidad del 0,01 % al 5%, del 0,02% al 1% o del 0,04% al 0,5%, de fluoruro de sodio en peso.

25

Pueden usarse compuestos fenólicos, e incluyen, sujetos a la determinación de la aceptabilidad bucal, los identificados por Dewhirst (1980), Prostaglandins 20(2), 209-222, como que tienen actividad antiinflamatoria, pero no se limitan a los mismos. Los ejemplos de compuestos fenólicos antibacterianos incluyen 4-ailcatecol, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico incluyendo bencilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno y propilparabeno, 2-bencilfenol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, capsaicina, carvacrol, creosol, eugenol, guaiacol, bisfenólicos halogenados incluyendo hexaclorofeno y bromoclorofeno, 4-hexil-resorcinol, 8-hidroxiquinolina y sales de los mismos, ésteres del ácido salicílico incluyendo salicilato de mentilo, salicilato de metilo y salicilato de fenilo, fenol, pirocatecol, salicilanilida y timol. Estos compuestos fenólicos normalmente están presentes en uno o más de los extractos naturales descritos anteriormente.

30

35

En otra realización, la composición comprende una fuente de iones estannosos aceptable por vía oral útil, por ejemplo, a la hora de ayudar a reducir gingivitis, placa, cálculos, caries o sensibilidad. Pueden estar presentes una o más fuentes de este tipo. Las fuentes de iones estannosos adecuadas incluyen sin limitación fluoruro estannoso, otros haluros estannosos tales como cloruro estannoso dihidratado, pirofosfato estannoso, sales orgánicas de carboxilato estannoso tales como formiato, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato, malonato y citrato estannoso, glióxido de etileno estannoso y similares. Una o más fuentes de iones estannosos están presentes de manera opcional e ilustrativa en una cantidad total del 0,01% al 5%, por ejemplo del 0,03% al 2% o del 0,05% al 1% en peso de la composición.

40

En otra realización, la composición comprende un agente para refrescar el aliento aceptable por vía oral. Pueden estar presentes uno o más agentes de este tipo en una cantidad total eficaz como refrescante del aliento. Los agentes para refrescar el aliento adecuados incluyen sin limitación sales de zinc tales como gluconato de zinc, citrato de zinc y clorito de zinc, α -ionona y similares.

45

En otra realización, la composición comprende un agente antiplaca aceptable por vía oral, incluyendo un agente de alteración de la placa. Pueden estar presentes uno o más agentes de este tipo en una cantidad total eficaz como antiplaca. Los agentes antiplaca adecuados incluyen sin limitación sales de estaño, cobre, magnesio y estroncio, copoliolios de dimeticona tales como cetil copoliol de dimeticona, papaína, glucoamilasa, glucosa oxidasa, urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio, poliácridatos de estroncio y agentes quelantes tales como ácidos cítrico y tartárico y sales de metales alcalinos de los mismos.

50

En otra realización, la composición comprende un agente antiinflamatorio aceptable por vía oral. Pueden estar

55

5 presentes uno o más agentes de este tipo en una cantidad total eficaz como antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen sin limitación agentes esteroideos tales como flucinolona e hidrocortisona, y agentes no esteroideos (NSAID) tales como ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindaco, tolmetina, ketoprofeno, fenoprofeno, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido mefenámico, oxifenbutazona y fenilbutazona. Pueden estar presentes opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios en la composición en una cantidad eficaz como antiinflamatorio.

10 Las composiciones de las invenciones contienen opcionalmente otros componentes tales como enzimas, vitaminas y agentes antiadhesión. Pueden añadirse enzimas tales como proteasas para efectos antimanchas y otros. Los ejemplos no limitativos de vitaminas incluyen vitamina C, vitamina E, vitamina B5 y ácido fólico. En diversas realizaciones, las vitaminas tienen propiedades antioxidantes. Los agentes antiadhesión incluyen etil lauroil arginina (ELAH), solbrol, ficina, polímeros y derivados de silicona, e inhibidores de percepción de quorum.

15 Entre los portadores útiles para su inclusión opcional en una composición de la invención se encuentran diluyentes, abrasivos, sales de bicarbonato, agentes modificadores del pH, tensioactivos, moduladores de espuma, agentes espesantes, modificadores de la viscosidad, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Puede estar presente opcionalmente un material portador, o más de un material portador de la misma o de diferentes clases. Los portadores han de seleccionarse según su compatibilidad entre sí y con otros componentes de la composición.

20 El agua es un diluyente preferido y en algunas composiciones tales como colutorios y líquidos de blanqueamiento va acompañada comúnmente por un alcohol, por ejemplo, etanol. La razón en peso de agua con respecto a alcohol en una composición de colutorio es generalmente de 1:1 a 20:1, por ejemplo de 3:1 a 20:1 o de 4:1 a 10:1. En un líquido de blanqueamiento, la razón en peso de agua con respecto a alcohol puede estar dentro o por debajo de los intervalos anteriores, por ejemplo de 1:10 a 2:1.

25 Todavía en una realización adicional, una composición de la invención comprende al menos un agente modificador del pH. Tales agentes incluyen agentes acidificantes para reducir el pH, agentes basificantes para elevar el pH y agentes tamponantes para controlar el pH dentro de un intervalo deseado. Por ejemplo, pueden incluirse uno o más compuestos seleccionados de agentes acidificantes, basificantes y tamponantes para proporcionar un pH de 2 a 10, o en diversas realizaciones ilustrativas de 2 a 8, de 3 a 9, de 4 a 8, de 5 a 7, de 6 a 10, de 7 a 9, etc. Puede usarse cualquier agente modificador del pH aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación ácidos carboxílicos, fosfórico y sulfónico, sales ácidas (por ejemplo, citrato de monosodio, citrato de disodio, malato de monosodio, etc.), ácidos cítricos, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, carbonatos tales como carbonato de sodio, bicarbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos (por ejemplo, fosfato de monosodio, fosfato de trisodio, sales de pirofosfato, etc.), imidazol y similares. Pueden estar presentes opcionalmente uno o más agentes modificadores del pH en una cantidad total eficaz para mantener la composición en un intervalo de pH aceptable por vía oral.

35 Todavía en una realización adicional, una composición de la invención comprende al menos un tensioactivo, útil por ejemplo para compatibilizar con otros componentes de la composición y proporcionar de ese modo una estabilidad potenciada, para ayudar en la limpieza de la superficie dental a través de detergencia, y para proporcionar espuma tras la agitación, por ejemplo, durante el cepillado con una composición dentífrica de la invención. Puede usarse cualquier tensioactivo aceptable por vía oral, de los cuales la mayoría son aniónicos, no iónicos o anfóteros. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sin limitación sales solubles en agua de alquil C₈₋₂₀-sulfatos, monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos C₈₋₂₀, sarcosinatos, tauratos y similares. Los ejemplos ilustrativos de estas y otras clases incluyen laurilsulfato de sodio, coco-monoglicérido sulfonato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, laurilisoetionato de sodio, lauril éter-carboxilato de sodio y sodio dodecylbencenesulfonato de sodio. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen sin limitación poloxámeros, ésteres de polioxietilensorbitano, etoxilados de alcoholes grasos, etoxilados de alquilfenol, óxidos de amina terciaria, óxidos de fosfina terciaria, dialquilsulfóxidos y similares. Los tensioactivos anfóteros adecuados incluyen sin limitación derivados de aminas alifáticas C₈₋₂₀ secundarias y terciarias que tienen un grupo aniónico tal como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. A ejemplo adecuado es cocoamidopropilbetaína. Uno o más tensioactivos están presentes opcionalmente en una cantidad total del 0,01% al 10%, por ejemplo del 0,05% al 5% o del 0,1% al 2% en peso de la composición.

50 En una realización todavía adicional, una composición de la invención comprende al menos un modulador de espuma, útil por ejemplo para aumentar la cantidad, espesor o estabilidad de espuma generada por la composición tras su agitación. Puede usarse cualquier modulador de espuma aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación polietilenglicoles (PEG), también conocidos como polioxietilenos. Son adecuados los PEG de alto peso molecular, incluyendo aquellos que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 7.000.000, por ejemplo de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 5.000.000 o de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 2.500.000. Uno o más PEG están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, por ejemplo de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 5% o de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% en peso de la composición.

En una realización todavía adicional, una composición descrita en el presente documento puede comprender al menos un agente espesante, útil por ejemplo para conferir una consistencia deseada y/o sensación en boca a la composición. Puede usarse cualquier agente espesante aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación carbómeros, también conocidos como polímeros de carboxivinilo, carrageninas, también conocidas como musgo irlandés y más particularmente ι-carragenina (iota-carragenina), polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sales de los mismos, por ejemplo, CMC de sodio, gomas naturales tales como karaya, goma xantana, goma arábica y tragacanto, silicato de aluminio y magnesio coloidal, sílice coloidal y similares. Una clase preferida de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alquil éter de pentaeritritol o un alquil éter de sacarosa, o carbómeros. Los carbómeros están disponibles comercialmente de B. F. Goodrich como la serie de Carbopol®. Los Carbopol particularmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956, 974P, y mezclas de los mismos. Uno o más agentes espesantes están presentes opcionalmente en una cantidad total del 0,01 % al 15%, por ejemplo del 0,1% al 10% o del 0,2% al 5% en peso de la composición.

En una realización todavía adicional,, la composición puede incluir al menos un modificador de la viscosidad, útil por ejemplo para inhibir la sedimentación o separación de componentes o para promover la redispersibilidad tras la agitación de una composición líquida. Puede usarse cualquier modificador de la viscosidad aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación aceite mineral, petrolato, arcillas y arcillas organomodificadas, sílice y similares. Uno o más modificadores de la viscosidad están presentes opcionalmente en una cantidad total del 0,01% al 10%, por ejemplo del 0,1% al 5% en peso de la composición.

En una realización todavía adicional, la composición puede incluir al menos un agente humectante, útil por ejemplo para prevenir el endurecimiento de una pasta de dientes tras su exposición al aire. Puede usarse cualquier agente humectante aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, sorbitol, xilitol o PEG de bajo peso molecular. La mayor parte de los agentes humectantes también funcionan como edulcorantes. Uno o más agentes humectantes están presentes opcionalmente en una cantidad total del 1% al 70%, por ejemplo del 1% al 50%, del 2% al 25%, o del 5% al 15% en peso de la composición.

En una realización todavía adicional, la composición puede incluir al menos un edulcorante, útil por ejemplo para potenciar el sabor de la composición. Puede usarse cualquier edulcorante natural o artificial aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación dextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz (incluyendo sólidos de jarabe de maíz y jarabe de maíz con alto contenido en fructosa), almidón parcialmente hidrolizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalt, aspartamo, neotamo, sacarina y sales de los mismos, edulcorantes intensos basados en dipéptidos, ciclamatos y similares. Uno o más edulcorantes están presentes opcionalmente en una cantidad total que depende en gran medida del/de los edulcorante(s) seleccionado(s) particular(es), pero normalmente del 0,005% al 5% en peso de la composición.

En una realización todavía adicional, la composición puede incluir al menos un aromatizante, útil por ejemplo para potenciar el sabor de la composición. Puede usarse cualquier aromatizante natural o sintético aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites cítricos, aceites de frutas y esencias incluyendo las derivadas de limón, naranja, lima, pomelo, albaricoque, plátano, uva, manzana, fresa, cereza, piña, etc., aromas derivados de semillas y frutos secos tales como café, cacao, cola, cacahuete, almendra, etc., aromatizantes adsorbidos y encapsulados y similares. También englobados dentro de los aromatizantes en el presente documento se encuentran componentes que proporcionan fragancias y/u otros efectos sensoriales en la boca, incluyendo efectos de enfriamiento o calentamiento. Tales componentes incluyen ilustrativamente mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, cassia, oxanona, α-irisona, propenilguaietol, timol, linalool, benzaldehído, cinamalaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-(1-mentoxi)-propano-1,2-diol, cinamalaldehído-glicerol-acetal (CGA), mentona-glicerol-acetal (MGA) y similares. Uno o más aromatizantes están presentes opcionalmente en una cantidad total del 0,01% al 5%, por ejemplo del 0,1% al 2,5% en peso de la composición.

En una realización todavía adicional, la composición puede comprender al menos un colorante. Los colorantes en el presente documento incluyen pigmentos, tintes, lacas y agentes que confieren un lustre o reflectividad particular tal como agentes aperlantes. Un colorante puede desempeñar varias funciones, incluyendo por ejemplo proporcionar un recubrimiento blanco o de color claro sobre una superficie dental, para actuar como indicador de ubicaciones sobre una superficie dental que han estado en contacto de manera eficaz con la composición, y/o para modificar el aspecto, en particular el color y/o la opacidad, de la composición para potenciar el atractivo para el consumidor. Puede usarse cualquier colorante aceptable por vía oral, incluyendo sin limitación talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxidos de hierro rojo, amarillo, marrón y negro, ferrocianuro de amonio férrico, violeta de manganeso, azul ultramar, mica titaniada, oxiclورو de bismuto y similares. Uno o más colorantes están presentes opcionalmente en una cantidad total del 0,001% al 20%, por ejemplo del 0,01% al 10% o del 0,1 % al 5% en peso de la composición.

5 En diversas realizaciones, la invención proporciona composiciones de goma de mascar que comprenden una base de goma y una cantidad eficaz de la combinación de extractos comentados anteriormente. Las formulaciones de goma de mascar contienen normalmente, además, uno o más agentes plastificantes, al menos un agente edulcorante y al menos un agente aromatizante. Las formulaciones de goma de mascar se preparan preferiblemente usando portadores ópticamente transparentes para proporcionar una composición de goma de mascar ópticamente transparente.

10 En la técnica se conocen bien los materiales de base de goma e incluyen bases de gomas naturales o sintéticas o mezclas de las mismas. Las gomas o elastómeros naturales representativos incluyen chicle, caucho natural, jelutong, balatá, gutapercha, lechi caspi, sorva, guttakay, goma corona y perillo. Las gomas o elastómeros sintéticos incluyen copolímeros de butadieno-estireno, poliisobutileno y copolímeros de isobutileno-isopreno. La base de goma se incorpora en el producto de goma de mascar a una concentración del 10 al 40% y preferiblemente del 20 al 35%.

15 En otras realizaciones, las composiciones orales comprenden una tira bucal comestible que comprende uno o más agentes de formación de película poliméricos y una cantidad eficaz de la combinación de extractos comentados anteriormente. El uno o más agentes de formación de película poliméricos se seleccionan del grupo que consiste en polímeros aceptables por vía oral tales como pululano, derivados de celulosa, y otros polímeros solubles incluyendo los bien conocidos en la técnica. De nuevo, la tira de polímero es de manera preferible ópticamente transparente.

20 Las realizaciones se refieren a métodos para uno o más de lo siguiente: reducir la hipersensibilidad de los dientes; reducir o inhibir la formación de caries dental; reducir o inhibir la desmineralización y fomentar la remineralización de los dientes; reducir o inhibir la gingivitis; inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal; reducir la acumulación de placa; tratar la sequedad de la boca; reducir la erosión de los dientes; proteger el esmalte tras exposiciones erosivas; y limpiar y/o blanquear los dientes y limpiar la cavidad bucal, aplicando a la cavidad bucal una composición oral según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. Se prefiere que la composición se aplique a la cavidad bucal periódicamente (al menos una vez al día, dos veces al día, tres veces al día) durante un periodo de desde 1 día hasta más de 6 meses, más preferiblemente durante al menos 2 semanas.

25 Ahora se describirán en más detalle las realizaciones preferidas con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Realizaciones específicas de la invención

Ejemplo 1

30 Para someter a prueba las propiedades de desensibilización de las composiciones descritas en el presente documento, se sometieron a prueba varias composiciones orales usando el método descrito en la patente estadounidense n.º 5.589.159, cuya divulgación se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. Este método mide la conductancia hidráulica de materiales, proporcionando una reducción objetiva en el flujo de fluido que se correlaciona con una reducción en el flujo de fluido en los túbulos dentinarios. En este método, se seccionan molares humanos intactos libres de caries y restauraciones perpendicularmente al eje largo del diente con una sierra metalúrgica para formar secciones delgadas, o discos, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,8 mm de grosor. Se seleccionan las secciones que contienen dentina y libres de esmalte para someter a prueba y después a ataque químico con disolución de ácido cítrico para eliminar la capa de barrillo dentinario. Se monta cada disco en un dispositivo dividido en cámaras descrito en J. Dent. Research, 57:187 (1978) que es una cámara especial a prueba de fugas conectada a un depósito de fluido a presión que contiene un fluido de cultivo tisular. El fluido puede llevarse a pH fisiológico usando una mezcla de gas dióxido de carbono y nitrógeno a presión. Para garantizar adicionalmente la precisión, se humedecen los discos con saliva artificial (solución salina tamponada con fosfato, PBS) para aproximarse a las condiciones intrabucales. El aparato incluye un tubo capilar de vidrio unido a un sensor de flujo (FLODEC, DeMarco Engineering SA, Ginebra). Se inyecta una burbuja de aire en el tubo capilar de vidrio. Midiendo el desplazamiento de la burbuja en función del tiempo, puede medirse el flujo de fluido a través del disco de dentina. El flujo de fluido es equivalente a la permeabilidad de la dentina.

45 La permeabilidad de la dentina se mide antes (nivel inicial) y después de la aplicación de colutorio. La medición de nivel inicial refleja la abertura tubular máxima que da como resultado una permeabilidad superior. Tras la medición del flujo de fluido de nivel inicial en el disco de dentina, se aplican 400 uL de las composiciones a la superficie externa con una micropipeta. Tras un periodo de 10 minutos, se enjuagan las composiciones de la superficie 6 veces con 400 uL de PBS. Puede calcularse la reducción de flujo en porcentaje inducida por el tratamiento con las composiciones experimentales, y cuanto mayor es la reducción de flujo, mayor es la eficacia de oclusión de la composición. La oclusión tubular se calcula como el porcentaje de reducción del flujo o reducción de permeabilidad ((Flujo de nivel inicial – Flujo de tratamiento / Flujo de nivel inicial)* 100). Se prefiere que las composiciones de la invención tengan una reducción de flujo superior al 50%, preferiblemente superior al 56%, e incluso más preferiblemente superior al 60%.

ES 2 529 216 T3

La tabla 1 a continuación incluye formulaciones de colutorio:

Tabla 1

	I	II	III	IV	Comp A	Comp B	V	Comp C	VI
Gantrez	0,65	0,65	0,65	0,65	-	0,65	0,65	-	0,65
Arginina	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	-	0,80	0,80	0,80
Cloruro de cetilpiridinio	-	-	-	-	-	-	-	0,075	
Polivinilpirrolidona	-	-	-	-	-	-	-	-	0,07
(PVP)									
Lupasol FF 4243	-	-	1,00	-	-	-	-	-	-
Carboximetilcelulosa	0,15						0,15	0,15	-
Goma xantana	0,08						0,08	0,08	
Propilenglicol	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Sorbitol	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Glicerina	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Benzoato de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Pirofosfato de tetrasodio	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Pirofosfato de tetrapotasio	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
PEG 40	1,20	1,2	1,2	1,00	12	1,20	1,20	1,20	1,20
Fluoruro de sodio	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-	0,05	0,05
Sucralosa	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Sacarina	0,30		0,30	-	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Aroma	0,20	0,20	0,20	0,15	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Citrato de zinc	-	0,28	-	-	-	-	-	-	0,28
Oxido de zinc	-		-	-	-	-	1,00	0,50	-
KNO₃	-	3,00	3,00	3,00	-	-	-	-	3,00
Agua	resto								
Ácido cítrico/NaOH	mod. de pH								

5 Se mide la conductancia hidráulica de las muestras I-IV, y de comparación A y de comparación B. Los valores se expresan en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Muestra	I	II	III	IV	Comp. A	Comp. B
Reducción de flujo	68	61	64	65	49	43

La tabla anterior revela que las composiciones de la invención proporcionan una reducción de flujo superior, cuando se comparan con los enjuagues bucales comparativos A y B. Aunque todas las muestras presentan eficacia de

ES 2 529 216 T3

oclusión con reducciones de flujo superiores al 40%, las muestras de la invención tienen todas una reducción de flujo de conductancia hidráulica mayor del 60%. Estos ejemplos revelan que las composiciones de la invención proporcionan resultados superiores.

Ejemplo 2

- 5 Se preparan formulaciones de enjuague bucal adicionales (tabla 3), variando los tipos de sales empleadas, así como la presencia o ausencia de polímero mucoadhesivo y arginina.

Tabla 3

	Comp D	Comp E	Comp F	Comp G	VII	VIII	Comp H
Gantrez		0,65	0,65		0,65	0,65	
Arginina	0,80		0,80		0,80	0,80	
Cloruro de cetilpiridinio	-	-	-	-	-	-	-
Polivinilpirrolidona (PVP)	-	-	-	-	-	-	-
Lupasol FF 4243*	-	-	-	-	-	-	-
Carboximetilcelulosa							0,15
Goma xantana							0,08
Propilenglicol	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Sorbitol	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Glicerina	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Conservante	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Pirofosfato de tetrasodio	0,45	0,45		0,45	0,45	0,45	
Pirofosfato de tetrapotasio	1,35	1,35		1,35	1,35	1,35	
PEG 40	1,20	1,2	1,2	1,00	12	1,20	1,20
Fluoruro de sodio**	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sucralosa	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Sacarina	0,30		0,30	-	0,30	0,30	0,30
Aroma	0,20	0,20	0,20	0,15	0,20	0,20	0,20
Citrato de zinc	-	-	-	-	-	-	-
Óxido de zinc	-	-	-	-	-	-	-
KNO₃	-	-	-	-	-	-	-
Carbonato de calcio						0,004	
Agua	resto						
Ácido cítrico/NaOH	agente de ajuste del pH						
Hidróxido de sodio	agente de ajuste del pH						

Se mide la conductancia hidráulica de cada una de estas muestras y se muestran los resultados en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Muestra	Componentes	% de reducción de flujo
Comp D	Arginina	15
Comp E	Gantrez	27
Comp F	Arginina/Gantrez	30
Comp G	Piro	36
Comp A (Tabla 1)	Arg/Piro	42
Comp B (Tabla 1)	Gant/Piro	46
VII	Arg/Gant/Piro	65
VIII	Arg/Gant/Piro/Ca	79
	Sensodyne Total Gentle Care	1
	Listerine Total Care Sensitive	-4
XVI	NaF (control)	13

5 Los datos en la tabla 4 revelan que cuando un polímero mucoadhesivo se combina con arginina (ejemplo comparativo F) sin la adición de sales, similar a las formulaciones dadas a conocer en los ejemplos de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2009/0202454, la prueba de conductancia hidráulica proporciona únicamente una reducción de flujo del 30%. Aunque los ejemplos comparativos A y B de la tabla 1 presentan
 10 eficacia de oclusión con reducciones de flujo superiores al 40%, la reducción de flujo es muy inferior a la reducción de flujo conseguida según la presente invención. De hecho, el ejemplo VII incluye la adición de sales de pirofosfato, sin embargo por lo demás es idéntico al ejemplo comparativo F. El ejemplo VII proporciona una reducción de la
 15 velocidad de flujo mayor del doble, consiguiendo una reducción de flujo del 65% (en comparación con únicamente el 30% para el ejemplo comparativo F). De manera similar, la adición de una cantidad menor de sales de calcio en el ejemplo VIII (en contraste con el uso de grandes cantidades de abrasivos de carbonato de calcio, que no producirían sales de calcio), mejora la reducción de flujo incluso más, consiguiendo una reducción de flujo del 79%.

La invención se ha descrito anteriormente con referencia a ejemplos ilustrativos, pero ha de entenderse que la invención no se limita a las realizaciones dadas a conocer. Alteraciones y modificaciones concebidas por un experto en la técnica tras la lectura de la memoria descriptiva también se encuentran dentro del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para el cuidado bucal que comprende al menos un compuesto de arginina en forma libre o de sal, al menos un polímero mucoadhesivo y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en compuestos de pirofosfato, sales de zinc, sales de potasio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos, en la que el compuesto de arginina está presente en forma D o L, o como sal con ácido lauroilsulfúrico, y en la que el compuesto de arginina está presente en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,6% hasta el 1% en peso.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el compuesto de arginina está presente en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,75% hasta el 0,9% en peso.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, en la que el polímero mucoadhesivo se selecciona de uno o más del grupo que consiste en copolímero de poli(vinil metil éter/anhídrido maleico) (PVME/MA), copolímero de ácido acrílico/acrilato de metilo/estireno/ácido 2-acriloamido-2-metilpropanosulfónico, poli(vinilpirrolidona) (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), goma xantana, y mezclas de los mismos, opcionalmente en la que el polímero mucoadhesivo es un copolímero de poli(vinil metil éter/anhídrido maleico) (PVME/MA).
- 15 4. Composición según la reivindicación 1, en la que el polímero mucoadhesivo está presente en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,1% hasta el 20% en peso.
5. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente antibacteriano.
6. Composición según la reivindicación 1, en la que el pirofosfato se selecciona del grupo que consiste en dihidrogenopirofosfato de disodio ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de tetrasodio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de tetrapotasio ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), y mezclas de los mismos.
- 20 7. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un colutorio, un gel dental, un gel periodontal y un líquido adecuado para la aplicación a una superficie dental, opcionalmente en la que la composición es un colutorio.
8. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición tiene una reducción de flujo superior al 50%, cuando se mide usando una prueba de conductancia hidráulica.
- 25 9. Método para uno o más seleccionados del grupo que consiste en: limpiar y/o blanquear los dientes y limpiar la cavidad bucal, que comprende:
 - a) preparar una composición oral que comprende arginina en forma libre o de sal, un polímero mucoadhesivo y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en compuestos de pirofosfato, sales de zinc, sales de potasio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos; en el que el compuesto de arginina está presente en forma D o L, o como sal con ácido laurilsulfúrico y en el que el compuesto de arginina está presente en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,6% hasta el 1% en peso; y
 - 30 b) aplicar la composición oral a la cavidad bucal, opcionalmente en el que la composición se aplica a la cavidad bucal al menos una vez al día durante al menos dos semanas.
- 35 10. Método según la reivindicación 9, en el que el compuesto de arginina está presente en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,75% hasta el 0,9% en peso.
- 40 11. Método según la reivindicación 9, en el que el polímero mucoadhesivo se selecciona de uno o más del grupo que consiste en copolímero de poli(vinil metil éter/anhídrido maleico) (PVME/MA), copolímero de ácido acrílico/acrilato de metilo/estireno/ácido 2-acriloamido-2-metilpropanosulfónico, poli(vinilpirrolidona) (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), goma xantana, y mezclas de los mismos, opcionalmente en el que el polímero mucoadhesivo es un copolímero de poli(vinil metil éter/anhídrido maleico) (PVME/MA).
12. Método según la reivindicación 9, en el que el polímero mucoadhesivo está presente en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,1% hasta el 20% en peso.
13. Método según la reivindicación 9, que comprende además un agente antibacteriano.
- 45 14. Artículo que comprende material de envasado y la composición según la reivindicación 1, en el que el material de envasado comprende una etiqueta que indica que la composición oral es eficaz en el retraso o la prevención de la hipersensibilidad dentinaria.

- 5 15. Composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, para su uso en un método para uno o más seleccionados del grupo que consiste en: reducir la hipersensibilidad de los dientes; reducir o inhibir la formación de caries dental; reducir o inhibir la desmineralización y fomentar la remineralización de los dientes; reducir o inhibir la gingivitis; inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal; reducir la acumulación de placa; tratar la sequedad de boca; reducir la erosión de los dientes; proteger el esmalte tras exposiciones erosivas; y limpiar y/o blanquear los dientes y limpiar la cavidad bucal, comprendiendo dicho método aplicar dicha composición para el cuidado bucal a la cavidad bucal.