

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 241**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2006 E 06723656 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 1868689**

54 Título: **Composición de dentífrico libre de alquilsulfato y libre de ortofosfato que comprende una fuente de fluoruro y un abrasivo dental de sílice**

30 Prioridad:

21.03.2005 GB 0505760
14.12.2005 GB 0525458

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.08.2015

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

NEWBY, CRAIG SINCLAIR;
NISBET, MARK ANDREW y
PRICE, KATHERINE SARAH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 544 241 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 de dentífrico libre de alquilsulfato y libre de ortofosfato que comprende una fuente de fluoruro y un abrasivo dental de sílice

5 La presente invención se refiere a composiciones para la higiene bucal para combatir (es decir evitar, inhibir y/o tratar) la erosión dental y/o el desgaste de los dientes.

El mineral de los dientes está compuesto predominantemente de hidroxiapatita cálcica, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, que puede estar parcialmente sustituida con aniones, tales como carbonato o fluoruro, y cationes, tales como Zn y Mg. El mineral de los dientes también puede contener fases de minerales no apatíticos, tales como fosfato octacálcico y carbonato cálcico.

10 La pérdida de dientes puede producirse como resultado de la caries dental, que es una enfermedad multifactorial en la que los ácidos bacterianos, tales como ácido láctico, producen una desmineralización por debajo de la superficie que no se remineraliza completamente, lo que produce una progresiva pérdida de tejido y finalmente la formación de caries. La presencia de una biopelícula de placa es un requisito previo, y bacterias acidógenas, tales como *S. mutans*, pueden volverse patógenas cuando los niveles de carbohidratos fácilmente fermentables, tales como sacarosa, están elevados durante periodos de tiempo prolongados.

15 Incluso en ausencia de enfermedad, puede producirse la pérdida de tejidos dentales duros como resultado de la erosión ácida y/o desgaste físico; se cree que estos procesos actúan sinérgicamente. La exposición de los tejidos dentales duros al ácido provoca desmineralización, lo que produce un ablandamiento de la superficie y un descenso de la densidad mineral. En condiciones fisiológicas normales, los tejidos desmineralizados se autorreparan a través de los efectos remineralizantes de la saliva. La saliva está supersaturada en lo que respecta a calcio y fosfato, y en los individuos sanos la secreción de saliva sirve para eliminar al ataque del ácido, y eleva el pH de forma que altera el equilibrio a favor de la deposición de minerales.

20 La erosión dental es un fenómeno superficial que implica desmineralización, y finalmente la disolución completa de la superficie de los dientes por ácidos que no son de origen bacteriano. De forma más común, el ácido será de origen alimentario, tal como el ácido cítrico de la fruta o de las bebidas carbonatadas, el ácido fosfórico de las bebidas de cola y el ácido acético, tal como el de la vinagreta. La erosión dental también puede estar provocada por contacto repetido con el ácido clorhídrico (HCl) producido por el estómago, que puede entrar en la cavidad bucal por una respuesta involuntaria, tal como el reflujo gastroesofágico, o por una respuesta inducida, tal como la que puede encontrarse en los que padecen bulimia.

25 El desgaste de los dientes está provocado por la fricción y/o abrasión. La fricción se produce cuando las superficies de los dientes se frotan unas contra las otras, una forma de desgaste entre dos cuerpos. Un ejemplo a menudo dramático es el que se observa en sujetos con bruxismo, un hábito de rechinar en el que las fuerzas que se aplican son altas, y se caracteriza por un desgaste acelerado, particularmente en las superficies de oclusión. La abrasión típicamente se produce como resultado del desgaste entre tres cuerpos y el ejemplo más común es el asociado a cepillarse con una pasta de dientes. En el caso del esmalte totalmente mineralizado, los niveles de desgaste provocados por las pastas de dientes disponibles comercialmente son mínimos y de poca o ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, si el esmalte ha sido desmineralizado y ablandado por la exposición a un ataque erosivo, el esmalte se vuelve más susceptible al desgaste de los dientes. La dentina es mucho más blanda que el esmalte y en consecuencia es más susceptible al desgaste. Los sujetos con dentina expuesta deberían evitar el uso de pastas de dientes muy abrasivas, tales como las que tienen base de alúmina. De nuevo, el ablandamiento de la dentina por un ataque erosivo aumentará la susceptibilidad del tejido al desgaste.

30 La dentina es un tejido vital que *in vivo* normalmente está cubierto de esmalte o cemento dependiendo de la locación es decir corona o raíz respectivamente. La dentina tiene un contenido orgánico mucho mayor que el esmalte y su estructura se caracteriza por la presencia de túbulos llenos de fluido que van desde la superficie de la unión entre la dentina y el esmalte o entre la dentina y el cemento a la fase entre los odontoblastos y la pulpa. Está ampliamente aceptado que el origen de la hipersensibilidad de la dentina está relacionado con cambios en el flujo de fluido de los túbulos expuestos, la teoría hidrodinámica, que producen la estimulación de los mecanorreceptores que se cree están localizados cerca de la fase entre los odontoblastos y la pulpa. No toda la dentina expuesta es sensible dado que generalmente está cubierta por un manto, una mezcla oclusiva compuesta predominantemente por mineral y proteínas que se derivan de la propia dentina, pero que también contiene componentes orgánicos de la saliva. Con el tiempo, el lumen del túbulo puede irse ocluyendo progresivamente con tejido mineralizado. La formación de dentina de reparación como respuesta al traumatismo o a la irritación química de la pulpa también está bien documentada. Sin embargo, un ataque erosivo puede eliminar el manto y los "sellantes" de los túbulos provocando el flujo al exterior de fluido dentinario, haciendo que la dentina sea mucho más susceptible a los estímulos externos, tales como calor, frío y presión. Tal como se ha indicado anteriormente, un ataque erosivo también puede hacer que la superficie de la dentina sea mucho más susceptible al desgaste. Además, la hipersensibilidad de la dentina empeora al ir aumentando el diámetro de los túbulos expuestos, y dado que el diámetro de los túbulos aumenta al ir avanzando hacia la fase entre los odontoblastos y la pulpa, el desgaste progresivo de la dentina puede producir un aumento de la hipersensibilidad, especialmente en los casos en los que el desgaste de la dentina es rápido.

35 La pérdida de la capa protectora de esmalte mediante la erosión y/o el desgaste mediado por ácidos expondrá la dentina subyacente, y son por lo tanto factores etiológicos principales en el desarrollo de la hipersensibilidad de la dentina.

Se ha reivindicado que una ingesta aumentada de ácidos alimentarios, y el apartarse de los tiempos formales de las comidas, han sido acompañados por un aumento en la incidencia de la erosión dental y el desgaste de los dientes.

En vista de esto, las composiciones para la higiene bucal que ayudan a evitar la erosión dental y el desgaste de los dientes deberían ser ventajosas.

Las composiciones para la higiene bucal generalmente contienen una fuente de iones fluoruro para promover la remineralización de los dientes y para aumentar la resistencia al ácido de los tejidos dentales duros. Para ser eficaces, los iones fluoruro deben estar disponibles para su captación por los tejidos dentales duros que se estén tratando. Sin embargo algunos componentes de dentífricos, tales como abrasivos de sílice, pueden interactuar y por lo tanto disminuir la cantidad de iones fluoruro libremente disponibles.

Una solución a este problema se sugiere en la patente de Estados Unidos 4340583 (Huber) que describe una composición de pasta de dientes que comprende una fuente de iones fluoruro formulada con un abrasivo de sílice especialmente formulado que tiene una buena compatibilidad con los iones fluoruro. Estas composiciones tienen un pH en el intervalo de 4 a 8, preferentemente 6,5 a 7,5 y ventajosamente pueden contener un agente de penetración de la película de fosfato soluble, siendo un ejemplo preferente una sal ortofosfato. El ejemplo 11 describe una pasta de dientes de nivel poco abrasivo que contiene, como tensioactivo, un alquilsulfato sódico.

Otra solución se sugiere en el documento WO 01/66074 (Colgate) que recomienda que la fuente de fluoruro debería almacenarse a pH alcalino (para evitar la interacción con un abrasivo de sílice que puede producirse a pH ácido) pero administrarse a un pH ácido de forma que se potencie la captación de los iones fluoruro por el esmalte de los dientes. Esto se logra mediante el uso de un dentífrico de dos componentes, una de cuyas fases es alcalina y contiene los iones fluoruro, y la otra es ácida y contiene los iones fosfato, que al mezclarse antes de su uso, proporcionan una composición de fluoruro de fosfato ácida (pH 4 a 6).

El documento WO 04/012693 (Colgate) describe una composición dental que tiene una desensibilización aumentada, así como una fluoración y remineralización de los dientes aumentadas, lo que aparentemente se logra combinando un ión fluoruro con una sal potásica, donde la composición tiene un pH en el intervalo de 7,5 a 9 y está tamponada con una sal de fosfato de metal alcalino.

El documento FR-A-2 536 657 describe composiciones de fluoruro, en las que el fluoruro está totalmente disponible en forma soluble y activa para el tratamiento de la caries.

El documento EP-A-0 263 638 describe un dentífrico de fluoruro sódico/cloruro cálcico en dos fases para combatir la caries dental.

El documento US 2004/146466 describe composiciones bucales que comprenden agentes activos de superficie mineral polimérica, iones de metal, tales como estaño y zinc, para mejorar la resistencia de los dientes a la desmineralización erosiva o la disolución y prevención del daño de los dientes por la exposición posterior a químicos erosivos, tales como comidas y bebidas ácidas.

La presente invención proporciona una composición de dentífrico, según la reivindicación 1, para combatir el problema cada vez más extendido de la erosión dental y/o el desgaste de los dientes.

El pH al que se hace referencia es el medido cuando la composición de dentífrico se suspende en agua con una relación en peso de 1:3 entre la composición y el agua.

Las composiciones de la presente invención son particularmente beneficiosas para combatir la erosión dental dado que no solamente son capaces de endurecer y por lo tanto proteger los dientes del ataque erosivo ácido, sino que también son capaces de volver a endurecer el esmalte ablandado por un ataque erosivo ácido.

Además, debido a su baja abrasividad, pH sustancialmente neutro y ausencia de un tensioactivo de (alquil C₁₀₋₁₈)sulfato potente, tal como laurilsulfato sódico, que se usa habitualmente en las composiciones bucales, las composiciones de la presente invención no exacerban los problemas asociados a la erosión dental y al desgaste de los dientes.

Las composiciones de la presente invención por lo tanto tienen la ventaja de remineralizar y fortalecer eficazmente los dientes, proporcionando de ese modo protección y tratamiento para la erosión dental y/o el desgaste de los dientes.

Las composiciones de la presente invención también son útiles en la profilaxis y el tratamiento de caries dental y/o hipersensibilidad dental.

Fuentes adecuadas de iones fluoruro para usar en las composiciones de la presente invención incluyen un fluoruro de metal alcalino, tal como fluoruro sódico, en una cantidad para proporcionar de 25 a 3500 ppm de iones fluoruro, preferentemente de 100 a 1500 ppm. Una fuente de fluoruro preferente es fluoruro sódico, por ejemplo la formulación puede contener de 0,1 a 0,5 % en peso de fluoruro sódico, por ejemplo 0,205 % en peso (que equivale a 927 ppm de iones fluoruro), 0,2542 % en peso (que equivale a 1150 ppm de iones fluoruro) o 0,315 % en peso (que equivale a 1426 ppm de iones fluoruro).

Las composiciones de la presente invención no incluyen una sal cálcica que puede reducir la disponibilidad de iones fluoruro libres.

Ejemplos de abrasivos dentales de sílice adecuados incluyen los que se comercializan con los siguientes nombres comerciales Zeodent, Sident, Sorbosil o Tixosil de Huber, Degussa, Ineos y Rhodia respectivamente. El abrasivo de sílice debería estar presente en una cantidad suficiente para asegurar que la ARD del dentífrico está entre 20 y 60, preferentemente entre 25 y 50 y más preferentemente entre 25 y 40 asegurando una limpieza adecuada de los

dientes por el dentífrico, pero a la vez sin promover la abrasión de los dientes, especialmente de dientes que padecen erosión dental o que han sido ablandados por un ataque ácido.

5 El abrasivo de sílice generalmente está presente en una cantidad de hasta un 15 % en peso de la composición total, por ejemplo de 2 a 10 % en peso, y preferentemente al menos 5 % por ejemplo de 5 a 7 % en peso, especialmente 6 % en peso de la composición total. La reducción del nivel de abrasivo de sílice tiene la ventaja no solamente de disminuir la abrasividad del dentífrico, sino también de minimizar cualquier interacción del abrasivo con los iones fluoruro, aumentando así la disponibilidad de los iones fluoruro libres.

10 Tensioactivos adecuados para usar en la presente invención incluyen tensioactivos anfóteros por ejemplo, alquilbetainas de cadena larga, tales como el producto comercializado con el nombre comercial "Empigen BB" de Albright & Wilson, y preferentemente alquilamidoalquilbetainas de cadena larga, tales como cocamidopropilbetaina, o un tensioactivo de ionización baja que es metilcocoilaurato sódico, que se comercializa con el nombre comercial Adinol CT de Croda, o sus mezclas. Un tensioactivo anfótero puede usarse solo como tensioactivo único o puede combinarse con un tensioactivo de ionización baja que es metilcocoilaurato sódico.

15 De forma adecuada, el tensioactivo está presente en el intervalo de 0,1 a 10 %, preferentemente de 0,1 a 5 % y más preferentemente de 0,5 a 1,5 % en peso de la composición total.

El pH de las composiciones de dentífrico está en el intervalo de 6,5 a 7,5, de forma adecuada de 6,8 a 7,2, por ejemplo 7,1 y puede ajustarse mediante la incorporación de una base tal como hidróxido sódico. Al contrario de las enseñanzas de las solicitudes de patente de Colgate mencionadas anteriormente, debe evitarse un tampón de ortofosfato ya que su inclusión reduce la captación de fluoruro por el esmalte.

20 Para tratar la hipersensibilidad dental, la composición de dentífrico de la presente invención de forma adecuada comprende además una cantidad desensibilizadora de un agente desensibilizador. Ejemplos de agentes desensibilizadores incluyen un agente para bloquear los túbulos o un agente desensibilizador nervioso y sus mezclas, por ejemplo tal como se describe en el documento WO 02/15809 (Block). Agentes desensibilizadores preferentes incluyen una sal de estroncio, tal como cloruro de estroncio, acetato de estroncio, o nitrato de estroncio o una sal de potasio, tal como citrato potásico, cloruro potásico, bicarbonato potásico, gluconato potásico, y especialmente nitrato potásico.

Una cantidad desensibilizadora de una sal de potasio está generalmente entre 2 y 8 % en peso de la composición total, por ejemplo puede usarse 5 % en peso de nitrato potásico. <6A>

30 La presencia de nitrato potásico ventajosamente puede proporcionar un efecto de eliminación de manchas, que es particularmente beneficioso para las formulaciones de baja abrasividad, que de otro modo podría esperarse que tuvieran unos resultados de limpieza relativamente deficientes.

35 Al contrario que muchas composiciones desensibilizadoras anteriores divulgadas que contienen una sal potásica (por ejemplo los documentos EP278744 (Unilever), WO 93/25184 (Procter & Gamble) y EP 1040819 (Pfizer)), las composiciones de la presente invención no contienen laurilsulfato sódico que, aunque tiene buenas propiedades como detergente y limpiador, puede provocar la formación de un precipitado insoluble de laurilsulfato potásico.

Las composiciones de la presente invención además pueden comprender un agente contra la erosión, por ejemplo un agente tensioactivo mineral polimérico tal como se describe en el documento WO 04/054529 (Procter & Gamble).

40 Las composiciones de la presente invención contendrán agentes de formulación adecuados tales como agentes espesantes, humectantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes de opacidad o colorantes, conservantes y agua, que se seleccionan de los que se usan convencionalmente en la técnica de las composiciones de higiene bucal para tales fines.

45 Agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes espesantes no iónicos tales como, por ejemplo, éteres de (alquil C1-6)celulosa, por ejemplo metilcelulosa; éteres de hidroxí(alquil C1-6)celulosa, por ejemplo hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; de éteres de (alquil C1-6)celulosa modificados con óxidos alquilenos (C2-6), por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa; y sus mezclas. También pueden usarse otros agentes espesantes tales como gomas naturales y sintéticas o material tipo goma tal como musgo irlandés, goma xantana, goma tragacanto, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, almidón y sílices espesantes. Preferentemente el agente espesante es una mezcla de un sílice espesante y de goma xantana.

50 Ventajosamente el agente espesante está presente en el intervalo de 0,1 a 30 %, preferentemente de 1 a 20 %, más preferentemente de 5 a 15 % en peso de la composición total.

Humectantes adecuados para usar en composiciones de la invención incluyen por ejemplo, glicerina, xilitol, sorbitol, propilenglicol o polietilenglicol, o sus mezclas; dicho humectante puede estar presente en el intervalo de 10 a 80 %, preferentemente de 20 a 60 %, más preferentemente de 25 a 50 % en peso de la composición total.

55 Un agente de opacidad preferente es dióxido de titanio que puede estar presente en el intervalo de 0,05 a 2 %, preferentemente de 0,075 a 0,2 %, por ejemplo 0,1 % en peso de la composición total. Esta cantidad mejora el aspecto visual de la composición.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mezclando los ingredientes en las cantidades relativas adecuadas en cualquier orden que sea conveniente y después, si es necesario, ajustando el pH proporcionando el valor final deseado.

La presente invención también proporciona un procedimiento para combatir la erosión dental y/o el desgaste de los dientes que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición de la presente invención a un individuo que lo necesite. Tal composición también presenta beneficios en la profilaxis y el tratamiento de la caries dental y/o la hipersensibilidad dental (especialmente si además contiene un agente desensibilizador tal como se ha descrito anteriormente).

5

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos.

Formulación de dentífrico	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Materia bruta	% p/p	% p/p	% p/p
Solución de sorbitol al 70 % - humectante	30,000	30,000	32,000
Sílice abrasivo	6,000	6,000	6,000
Sílice espesante	12,000	12,000	12,000
Glicerina - humectante	8,000	8,000	9,000
Polietilenglicol - humectante	3,000	3,000	3,000
Cocoamidopropilbetaína - tensioactivo	1,200	1,200	1,200
Goma xantana - espesante	0,800	0,800	1,000
Dióxido de titanio – opacificador	0,100	0,100	0,100
Nitrato potásico – agente activo	5,000	5,000	0,000
Fluoruro sódico – agente activo	0,315	0,2542	0,315
Aceite aromatizante	1,100	1,100	1,100
Sacarina sódica – edulcorante	0,300	0,300	0,300
Hidróxido sódico – ajustador del pH	0,082	0,082	0,082
Agua	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100
pH	7,1	7,1	7,1

Los siguientes procedimientos pueden usarse para evaluar la disponibilidad del fluoruro, la captación del fluoruro por el esmalte, la eficacia de la protección contra el ácido, la abrasividad, y la potencia limpiadora de los dentífricos de la presente invención.

10

Ejemplo 4 - Captación de fluoruro y protección contra el ácido

Este ejemplo describe estudios que comparan la disponibilidad del fluoruro, la captación de fluoruro por el esmalte y la eficacia de protección contra ácidos (evaluadas usando un estudio de ciclos de remineralización/desmineralización) de composiciones de la presente invención con dentífricos de fluoruro disponibles comercialmente tal como se detalla en la Tabla 1.

15

Estudios de disponibilidad del fluoruro

Se prepararon muestras homogeneizando durante 10 minutos, 1 parte de dentífrico experimental con 3 partes (p/p) de agua destilada. El pH de las suspensiones se midió antes de centrifugar a aproximadamente 10.000 rpm obteniendo un sobrenadante. Los sobrenadantes se diluyeron con agua de tal forma que el intervalo de los patrones de trabajo incluía la concentración del ión fluoruro. Estas soluciones se analizaron mediante cromatografía de iones Dionex® con detección de conductividad suprimida. Las concentraciones de los analitos se determinaron mediante estandarización externa.

20

La disponibilidad del fluoruro y el pH de los diversos productos experimentales se resumen en la Tabla I. Estos dentífricos de NaF exhibieron todos una buena disponibilidad del fluoruro.

25

Tabla I - Fluoruro disponible y pH

Producto	Fluoruro nominal en el envase y fuente	Disponibilidad de fluoruro (ppm)	pH (1:3)
Dentífrico sin fluoruro	nada	<1 ppm	7,1
Crest Cavity Protection	1100 ppm de NaF	951	7,3

(continuación)

Producto	Fluoruro nominal en el envase y fuente	Disponibilidad de fluoruro (ppm)	pH (1:3)
Crest Sensitive Original	1100 ppm de NaF	900	9,1
Enamel Care Natural Whitening	1100 ppm de NaF	849	8,6
Dentífrico del Ejemplo 2	1150 ppm de NaF	953	7,1

Captación de fluoruro por el esmalte (CFE)

5 El procedimiento para la prueba de CFE se basó en el Procedimiento 40 que se describe en los procedimientos experimentales de la United States Food and Drug Administration (FDA). En el presente caso, la lesión incipiente se formó usando ácido láctico 0,1 M a pH 5,0 que contenía ácido poliacrílico al 0,2 % p/v (Carbopol 907) que estaba saturado al 50% con hidroxipatita.

10 Se seleccionaron incisivos humanos centrales sanos y se limpiaron de todo el tejido blando adherido. Se preparó un núcleo de esmalte de 3 mm de diámetro de cada diente cortando de forma perpendicular a la superficie labial con una broca de diamante de alma hueca. Esto se realizó con agua para evitar el sobrecalentamiento de los especímenes. Cada espécimen se embebió al final de una varilla de plexiglass (0,635 cm de diámetro x 5,08 cm de longitud) usando metacrilato metílico. El exceso de acrílico se cortó para exponer la superficie de esmalte. Los especímenes de esmalte se pulieron con papel de grano 600 húmedo/seco y después con alúmina gamma microfina.

15 Cada espécimen de esmalte se atacó después por inmersión en 0,5 ml de ácido perclórico 1 M (HClO₄) durante 15 segundos agitando. Después se tamponó una muestra de cada solución con tampón de ajuste de la potencia iónica (TISAB - Orion Research Inc., Cambridge, MA) a un pH de 5,2 (0,25 ml por muestra, 0,5 ml de TISAB y 0,25 ml de hidróxido sódico 1 N) y el contenido en fluoruro se determinó comparando con una curva de patrones preparada de forma similar (1 ml de patrón y 1 ml de TISAB). Estos datos reflejan el nivel de fluoruro nativo de cada espécimen antes del tratamiento.

20 Los especímenes de nuevo se esmerilaron y pulieron tal como se describe anteriormente. Se formó una lesión incipiente en cada espécimen de esmalte por inmersión en una solución de ácido láctico 0,1 M/Carbopol 907 al 0,2 % durante 24 horas a temperatura ambiente. Estos especímenes se enjuagaron bien con agua destilada y se almacenaron en un entorno húmedo hasta su uso.

25 Los especímenes se trataron por inmersión en 25 ml de sobrenadante de la suspensión relevante de 1 parte del dentífrico y 3 partes (p/p) de agua destilada, con agitación constante (350 rpm), durante 30 minutos. Después de enjuagar en agua desionizada, la capa superficial se eliminó usando un segundo mordiente de 15 ml de HClO₄ 1 M tal como se indica anteriormente y se determinó el contenido en fluoruro. Después se restó el nivel de fluoruro previo al tratamiento (nativo) de cada espécimen del valor obtenido después del tratamiento para determinar el cambio en el contenido en fluoruro del esmalte que puede atribuirse al tratamiento experimental. Los análisis estadísticos se realizaron con un modelo de varianza unilateral. Cuando se indicaban diferencias significativas, se analizaban las medias individuales mediante la prueba de Student Newman-Keuls (SNK).

35 Los resultados de los estudios de la CFE realizados con el dentífrico del Ejemplo 2 y una variedad de pastas disponibles comercialmente se resumen en la Tabla II. De los productos analizados, el dentífrico del Ejemplo 2 de la presente invención dio una CFE estadísticamente superior, a pesar de que todas las formulaciones tenían la misma fuente de fluoruro y una disponibilidad del fluoruro similar.

Tabla II – Estudio de captación de fluoruro *in vitro*

Producto analizado	Captación de fluoruro media* (ppm)	Sig est†
Dentífrico sin fluoruro	8 ± 4	a
Crest Sensitive Original	758 ± 18	b
Crest Cavity Protection	1191 ± 33	c
Enamel Care Natural Whitening	1496 ± 42	d
Dentífrico del Ejemplo 2	1972 ± 91	e

*Medias (n = 12) ± error típico de la media

†Los valores con letras diferentes son estadísticamente diferentes (p<0,05) según se determinó mediante el análisis Student Newman-Keuls.

Estudios de remineralización/desmineralización in vitro.

El fin de este estudio era determinar la eficacia de los dentífricos de fluoruro para promover la captación de fluoruro por el esmalte y reducir la subsiguiente desmineralización en condiciones dinámicas que simulan la exposición a ácidos alimentarios. Se eligió un tampón ácido de ácido cítrico monohidratado al 1 % p/v ajustado a pH 3,8 con NaOH para igualar al zumo de naranja en términos de pH y acidez valorable total.

Se prepararon especímenes de esmalte montados (3 mm de diámetro, n = 18) de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente para la CFE. Se usaron sanos o ligeramente erosionados. La microdureza superficial (MDS) se determinó usando un microindentador Vickers con una carga de 200 g durante 15 segundos. La dureza media del espécimen, expresada en términos de dureza de Vickers (NDV), se determinó a partir de cuatro indentaciones en la superficie de cada espécimen.

La resistencia al ácido del esmalte se determinó introduciendo los especímenes individualmente en 5,0 ml de tampón de ácido cítrico en agitación durante 11 minutos. Los especímenes se sumergieron después en 10 ml del tampón de ácido cítrico sin agitar durante otros 20 minutos más. Después se midió la MDS y los especímenes ablandados con ácido se distribuyeron en grupos basándose en la MDS tras la erosión. Se usó una mezcla de saliva humana combinada y tampón de saliva artificial que contenía mucina (M-ASB) 50:50 como medio de remineralización en todos los experimentos de ciclos. El M-ASB comprendía 2,20 g/l de mucina gástrica, 0,381 g/l de cloruro sódico, 0,213 g/l de cloruro cálcico deshidratado, 0,738 g/l de dihidrogenoortofosfato potásico y 1,114 g/l de cloruro potásico. La saliva humana estimulada mediante cera se recogió de al menos cinco individuos para combinarla y se refrigeró hasta su uso. Después se combinaron las muestras de saliva agitando vigorosamente antes de su distribución (7,5 ml de saliva + 7,5 ml de M-ASB) en vasos de precipitados de tratamiento de 30 ml. Cada día se usó una mezcla reciente de saliva y minerales.

Durante el periodo de tratamiento, los especímenes se sumergieron en suspensiones de dentífrico para simular el cepillado diario. Las suspensiones se prepararon añadiendo 5,0 g de dentífrico a 10 g de la solución de mezcla de saliva y minerales reciente en un vaso de precipitados con agitación magnética. Se preparó una suspensión reciente justo antes de cada tratamiento. El régimen de ciclos diario comprendía 5 exposiciones a ácido de 2 minutos y 3 periodos de tratamiento de 2 minutos. Después de los tratamientos, los especímenes se enjuagaron con agua corriente destilada y después se volvieron a introducir en la saliva y el M-ASB. La MDS se volvió a medir después de los ciclos durante 10 y 20 días. El horario de los tratamientos que se usó para este experimento se refleja tal como se muestra a continuación:

a.	8:00-8:02	Tratamiento con dentífrico 1*
b.	8:02-10:00	Tratamiento con saliva
c.	10:00-10:02	Ataque con tampón ácido 1
d.	10:02-11:00	Tratamiento con saliva
e.	11:00-11:02	Ataque con tampón ácido 2
f.	11:02-12:00	Tratamiento con saliva
g.	12:00-12:02	Tratamiento con dentífrico 2
h.	12:02-13:00	Tratamiento con saliva
i.	13:00-13:02	Ataque con tampón ácido 3
j.	13:02-14:00	Tratamiento con saliva
k.	14:00-14:02	Ataque con tampón ácido 4
l.	14:02-15:00	Tratamiento con saliva
m.	15:00-15:02	Ataque con tampón ácido 5
n.	15:02-16,30	Tratamiento con saliva
o.	16:30-16,32	Tratamiento con dentífrico 3
p.	16:32-8:00	Tratamiento con saliva
q.	Volver a (a)	

*El día 1, se omitió este tratamiento; la prueba comenzó con una hora en saliva para permitir que se desarrollara una película antes de cualquier tratamiento.

Al final del régimen de tratamiento de 20 días, se determinó el contenido en fluoruro de cada espécimen de esmalte usando la técnica de microperforación con una profundidad de 100 µm. Los datos del fluoruro se calcularon en términos de peso de fluoruro por unidad muestreada en términos de µg de F/cm³.

Los análisis estadísticos se realizaron con un modelo de varianza unilateral. Cuando se indicaban diferencias significativas, se analizaban las medias individuales mediante la prueba de Student Newman-Keuls (SNK).

Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla III.

Tabla III - MDS y Captación de fluoruro tras la Remineralización/Desmineralización

Producto analizado	NDV*†				Captación de F [†]
	Inicial	Ataque inicial con ácido	Ciclos durante 10 días	Ciclos durante 20 días	µg de F/cm ²
Dentífrico sin fluoruro	320 ± 3 ^a	264 ± 5 ^a	217 ± 4 ^a	214 ± 4 ^a	284 ± 33 ^a
Crest Cavity Protection	324 ± 3 ^a	265 ± 5 ^a	256 ± 6 ^b	246 ± 5 ^b	337 ± 31 ^a
Dentífrico del Ejemplo 2	326 ± 3 ^a	268 ± 3 ^a	280 ± 4 ^c	270 ± 5 ^c	479 ± 24 ^b

* Medias (n = 18) ± error típico de la media

† En las columnas, los valores con letras diferentes son estadísticamente diferentes (p<0,05) según se determinó mediante el análisis Student Newman-Keuls.

5

Los datos de la microdureza MDS (NDV) demostraron que tanto el dentífrico del Ejemplo 2 como Crest Cavity Protection conferían niveles estadísticamente significativos de protección contra el ablandamiento mediado por ácido de los especímenes de esmalte comparados con el control sin fluoruro a los 10 y 20 días. Sin embargo, el dentífrico del Ejemplo 2 confería una protección estadísticamente superior comparado con Crest Cavity Protection a los 10 y 20 días (Tabla III). Además, el dentífrico del Ejemplo 2 también proporcionaba un aumento neto de la MDS de las lesiones durante el periodo del estudio. Los datos sobre la captación de fluoruro indicaron que el dentífrico del Ejemplo 2 fue capaz de promover más captación de fluoruro que Crest Cavity Protection. Aunque se observó un aumento numérico de la captación de fluoruro para Crest Cavity Protection, éste no fue significativo relativo al placebo sin fluoruro.

10

15

Estos estudios demuestran que el dentífrico del Ejemplo 2 no solamente fue estadísticamente superior a Crest Cavity Protection en cuanto a la protección del esmalte de ulterior ablandamiento de la superficie sino que, en este estudio particular, la lesión se volvió a endurecer. El grado de protección contra el ácido mostró una correlación directa con la captación de fluoruro por los especímenes, lo que sugiere que la administración más eficaz de fluoruro del dentífrico del Ejemplo 2 produce una protección mejorada contra la desmineralización por ácido y promueve una remineralización más eficaz.

20

En resumen, estos estudios *in vitro* demuestran que una composición de la presente invención proporciona niveles superiores de protección contra la agresión repetida por exposición a ácidos alimentarios.

Ejemplo 5 – Estudios de abrasión de tejidos duros *in vitro*

25

Se realizaron estudios de abrasión de dentina y esmalte radioactivos tal como se ha reseñado anteriormente en la bibliografía (Hefferen, J. Dent. Res. 55 563-573, 1976 y Hefferen y cols., J. Dent. Res. 63 1176-1179, 1984).

30

Se introdujeron especímenes de dentina o esmalte en un flujo de neutrones que produjo la formación controlada de ³²P radioactivo en los especímenes. Los especímenes se montaron después en metilmetacrilato de forma que entraran en una máquina de cepillado cruzado V-8. Los especímenes de dentina se cepillaron con 1500 pasadas, los especímenes de esmalte con 5000 pasadas, como acondicionamiento previo usando una suspensión que consistía en 10 g de pirofosfato dicálcico en 50 ml de una solución al 0,5% de carboximetilcelulosa (CMC) y glicerina. La suspensión también se usó como patrón de referencia interna. Los cepillos que se usaron eran los que especifica la American Dental Association (ADA), y la carga del cepillo era de 150 g.

35

Tras el acondicionamiento previo, se realizó la prueba usando una carga de cepillo de 150 g con 1500 pasadas para la dentina, o con 5000 pasadas para el esmalte en un diseño de formato sándwich en el que cada suspensión de material experimental (25 g de dentífrico más 40 ml agua) estaba flanqueada por las suspensiones de material de referencia (10 g/50 ml de CMC al 0,5 %). El control de agua consistía en 50 ml de agua sola. Al irse realizando el cepillado las partículas son erosionadas de las superficies de esmalte o dentina a la suspensión de cepillado. Se diluyeron alícuotas de las suspensiones en medio de centelleo y la radioactividad, es decir la pérdida de ³²P de los especímenes, se determinó usando un escintilómetro.

40

Después se calculó el recuento neto de material de referencia antes y después comparado con cada una de las suspensiones experimentales y se promedió. La relación entre el recuento para las suspensiones experimentales y la media de referencia se usa en el cálculo de la ARD o la ARE. La relación entre la suspensión experimental y la referencia se multiplica por una constante de 100 para producir la escala de ARD y por 10 para la escala de ARE.

Los resultados obtenidos para la abrasión *in vitro* del dentífrico del Ejemplo 2 y una variedad de dentífricos disponibles comercialmente se resumen en las Tablas IV y V para ARD y ARE respectivamente. El dentífrico del Ejemplo 2 mostraba las ARD y ARE más bajas de los dentífricos experimentales, lo que indica una abrasión de tejidos duros muy baja.

5

Tabla IV – Estudio de abrasión relativa de dentina *in vitro*

Producto analizado	ARD*
Enamel Care Natural Whitening	153,4 ± 8,4
Crest Cavity Protection	106,1 ± 4,6
Crest Sensitive Original	102,3 ± 4,8
Dentífrico del Ejemplo 2	34,7 ± 1,6
Dentífrico de control sin abrasivo	10,7 ± 1,5
Agua	10,2 ± 0,8

* Medias (n = 8) ± error típico de la media

Tabla V – Estudio de abrasión relativa de esmalte *in vitro*

Producto analizado	ARE*
Crest Cavity Protection	4,34 ± 0,51
Dentífrico del Ejemplo 2	2,58 ± 0,06
Dentífrico de control sin abrasivo	1,12 ± 0,08

* Medias (n = 8) ± error típico de la media

10 Ejemplo 6 – estudios de microdureza *in vitro*

Este ejemplo describe estudios adicionales que indican que las composiciones de la presente invención pueden fortalecer y endurecer el esmalte dental y pueden usarse tanto para proteger como para tratar dientes con riesgo de erosión dental y desgaste de los dientes.

15 Se obtuvieron ácido cítrico monohidratado, cloruro de magnesio, cloruro cálcico dihidratado, cloruro potásico, cloruro de amonio, ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N"-etanosulfónico (HEPES), hidróxido sódico e hidróxido potásico de Sigma-Aldrich (Dorset, Reino Unido). Se obtuvo dihidrogenoortofosfato potásico de VWR (Poole, Reino Unido). Se obtuvo resina acrílica Stycast de Hitek Electronic Materials (Scunthorpe, Reino Unido). La composición de la saliva artificial empleada era la siguiente: cloruro de magnesio (0,20 mM), cloruro cálcico dihidratado (1,0 mM), dihidrogenoortofosfato potásico (4,0 mM), HEPES (20,0 mM), cloruro potásico (16,0 mM), cloruro de amonio (4,5 mM). El pH se ajustó a 7,0 usando hidróxido potásico (1,0 M).

20

Las formulaciones se analizaron tal como se describe en la Tabla VI.

Tabla VI – Detalles de las formulaciones para las pastas de dientes analizadas en los estudios de microdureza. El pH de la formulación se refiere una suspensión 1:3 p/p de pasta en agua desionizada (MFP: monofluorofosfato sódico, AmF: fluoruro de amina, NaF: fluoruro sódico, SLS: laurilsulfato sódico).

Producto experimental	Fuente de fluoruro, y concentración (ppm)	Sistema abrasivo	Tensioactivo	pH de la formulación
Dentífrico del Ejemplo 1	NaF, 1426	Sílice	Cocoamidopropil-betaína	7,1
Control sin fluoruro	N/A	Sílice	Cocoamidopropil-betaína	7,1
Elmex Sensitive	AmF, 1400	Sílice	SLS	4,9
Colgate Sensitive	MFP, 1500	Sílice	SLS	7,0

25

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de la varianza de los datos, seguido de comparaciones entre los tratamientos individuales. La significación se fijó en $p < 0,05$. Los datos se analizaron usando el programa SAS, procedimiento mixto (SAS institute Inc., Cary, EE. UU.).

5 *Preparación de especímenes de esmalte sanos*

Se almacenaron molares y premolares humanos extraídos en una solución acuosa saturada de timol tras eliminar las raíces y la pulpa. Antes de usar, los dientes se enjuagaron meticulosamente y se examinaron para determinar indicios de daños. Se cortaron secciones de esmalte sanas de los lados bucal y lingual de los dientes usando una sierra de diamante (Struers Minitom). Las secciones se montaron en resina acrílica y se endurecieron hasta la mañana siguiente. Después se aplanaron los especímenes puliendo usando papel de carburo de silicio de grano 1200 y 2400, antes de almacenarlas secas a 4° C. Los especímenes se rehidrataron en agua desionizada durante al menos 60 minutos antes de su uso.

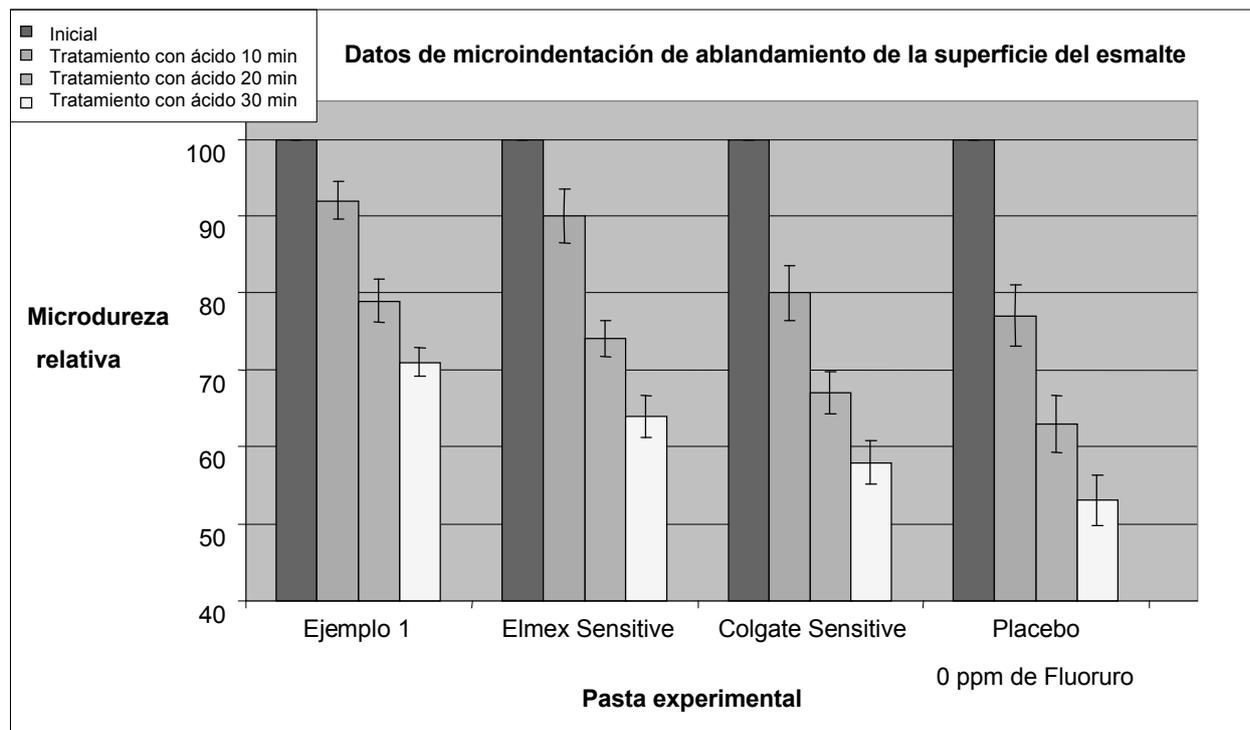
Microindentación

15 La MDS de los especímenes se determinó usando un analizador de microdureza Struers Duramin-1 provisto de un indentador de diamante Vickers. Se aplicó una carga de 1,961 N (200 g) a los especímenes, por un tiempo total de 20 segundos. La MDS se expresó en términos de número de Dureza de Vickers (NDV), y el NDV de un espécimen en cada tiempo se basaba en una media de seis indentaciones.

Ablandamiento de la superficie del esmalte mediada por ácido cítrico

20 Se determinó la MDS inicial de 24 especímenes de esmalte sanos, y los especímenes se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento ($n = 6$). Cada espécimen se numeró individualmente y se usó como su propio control. Los especímenes se sumergieron en una de cuatro suspensiones de pasta de dientes en agitación preparadas con agua desionizada (1:3) durante 120 segundos. Los especímenes después se enjuagaron con agua desionizada y se sumergieron en ácido cítrico al 1 % (pH 3,75) durante un total de 30 minutos. Los especímenes se sacaron con intervalos de 10 minutos, y después de enjuagar en agua desionizada para eliminar el ácido residual, se determinó la MDS.

30 Los resultados del estudio de ablandamiento de la superficie de esmalte se resumen en la Figura 1. Los valores de la MDS han sido normalizados con respecto al nivel inicial. El grado de ablandamiento de la superficie inducido por ácido en los especímenes tratados con el dentífrico del Ejemplo 1 y Elmex Sensitive se redujo en una magnitud estadísticamente significativa comparado con los especímenes tratados con Colgate Sensitive y control sin fluoruro, en todos los tiempos. La inhibición del ablandamiento de la superficie mediado por ácido era estadísticamente superior para el dentífrico del Ejemplo 1 comparado con Elmex Sensitive después de 20 y 30 minutos, pero no después de 10 minutos. La inhibición del ablandamiento de la superficie era estadísticamente superior para Colgate Sensitive comparado con el control sin fluoruro a los 20 y 30 minutos, pero no a los 10 minutos.



35

Figura 1. Efecto sobre la MDS del esmalte de un único tratamiento previo de 2 minutos con una suspensión 1:3 de pasta en agua desionizada antes de una exposición a un ataque con ácido cítrico al 1,0 %, a pH 3,75.

En resumen, el modelo de ablandamiento de la superficie de esmalte ha demostrado que una composición de la presente invención es capaz de proteger el esmalte de un ataque erosivo y por lo tanto es útil para proporcionar protección contra la erosión dental y el desgaste de los dientes.

Reendurecimiento de lesiones

Se prepararon lesiones erosivas en 24 especímenes de esmalte sanos sumergiendo los especímenes individualmente durante 30 minutos en 10 ml de una solución de ácido cítrico al 1,0 % p/p, a pH 3,75. Después se determinó el nivel inicial de MDS antes de asignar aleatoriamente los especímenes a uno de cuatro grupos de tratamiento (n = 6). De nuevo, cada espécimen se numeró individualmente y se usó como su propio control. Los especímenes se sumergieron en una de cuatro suspensiones de pasta de dientes en agitación preparadas con agua desionizada (1:3) durante 120 segundos. Los especímenes después se enjuagaron con agua desionizada y se introdujeron en saliva artificial que contenía una alícuota de la suspensión de pasta de dientes correspondiente para imitar la continuidad de la formulación *in vivo*.

Se realizaron tres estudios separados usando diluciones progresivamente mayores de las formulaciones de pasta originales para simular la continuidad de la concentración presente en la saliva minutos y horas después del uso de la pasta de dientes. Inicialmente se eligió un nivel de dilución de 1:1426 para la pasta en la saliva artificial (estudio R1). Esta dilución produjo una concentración de fluoruro de aproximadamente 1 ppm en la saliva. El nivel de dilución se aumentó en experimentos subsiguientes proporcionando concentraciones finales de fluoruro en la saliva artificial de aproximadamente 0,04 y 0,02 ppm (estudios R2 y R3 respectivamente). Se determinó el reendurecimiento de los especímenes después de 4, 24 y 48 horas de incubación en la saliva artificial modificada. Los resultados de los estudios de reendurecimiento del esmalte, R1-R3, con pastas comerciales se resumen en las Figuras 2 – 4 respectivamente. Los valores de MDS de nuevo han sido normalizados con respecto al nivel inicial.

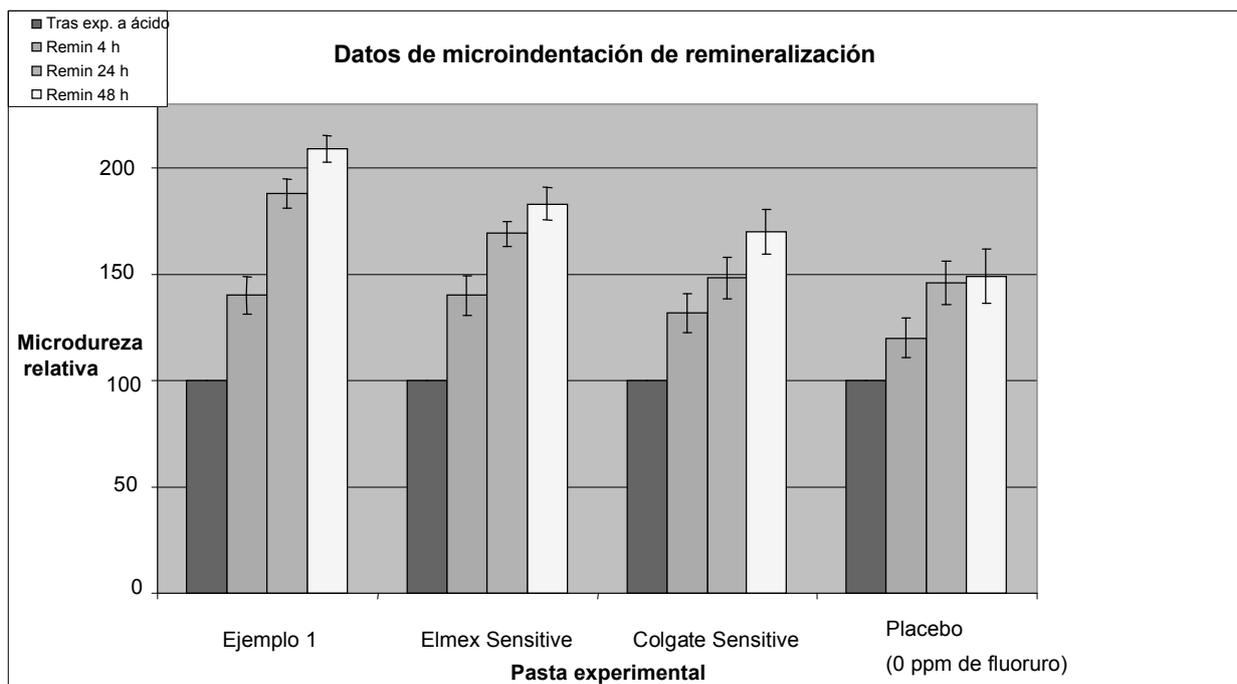


Figura 2. Reendurecimiento de lesiones erosivas de esmalte tras un tratamiento de 2 minutos con una suspensión 1:3 de pasta en agua desionizada, y la subsiguiente incubación en saliva artificial modificada con una alícuota de la pasta de dientes relevante proporcionando una concentración final de fluoruro de aproximadamente 1 ppm.

En el estudio R1, en el que la saliva artificial contenía fluoruro a aproximadamente 1 ppm, todos los grupos de tratamiento se reendurecieron a un nivel estadísticamente significativo comparado con el nivel inicial en todos los tiempos. Todos los tratamientos con base de fluoruro conferían un reendurecimiento estadísticamente superior comparado con el control sin fluoruro a las 4 horas; las diferencias numéricas entre los tratamientos con fluoruro no fueron estadísticamente significativas en este tiempo. Sin embargo, en los tiempos de 24 y 48 horas, el grupo de tratamiento del dentífrico del Ejemplo 1 exhibía un reendurecimiento estadísticamente superior comparado con todos los otros grupos de tratamiento. Elmex Sensitive fue significativamente superior a Colgate Sensitive y el placebo sin fluoruro a las 24 y 48 horas. Colgate Sensitive fue estadísticamente superior al control sin fluoruro a las 48 horas, pero no a las 24 horas.

Los datos de los estudios R2 y R3 se resumen en las Figuras 3 y 4 respectivamente. Las tendencias de comportamiento son similares a las que se observan en la Figura 2.

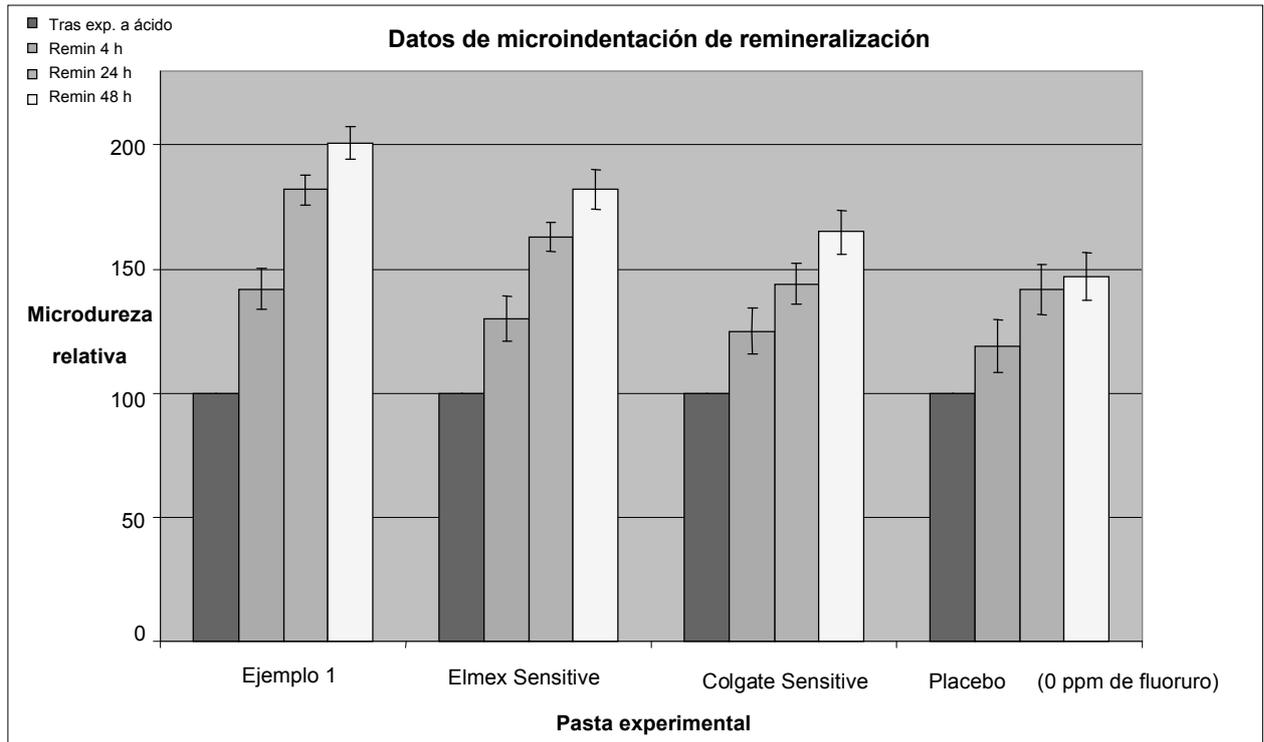


Figura 3. Reendurecimiento de lesiones erosivas de esmalte tras un tratamiento de 2 minutos con una suspensión 1:3 de pasta en agua desionizada, y la subsiguiente incubación en saliva artificial modificada con una alícuota de la pasta de dientes relevante proporcionando una concentración final de fluoruro de aproximadamente 0,04 ppm.

5 De nuevo, todos los grupos de tratamiento reendurecieron las lesiones erosivas a un nivel estadísticamente significativo comparado con el nivel inicial. El dentífrico del grupo de tratamiento del Ejemplo 1 mostró un reendurecimiento estadísticamente superior en todos los tiempos comparado con Colgate Sensitive y el control sin fluoruro, y fue estadísticamente superior a Elmex Sensitive en los tiempos de 24 y 48 horas. No se observaron diferencias significativas entre Elmex Sensitive, Colgate Sensitive y el control sin fluoruro a las 4 horas, sin embargo
 10 Elmex Sensitive fue estadísticamente superior tanto a Colgate Sensitive como al control sin fluoruro en los tiempos de 24 y 48 horas. Colgate Sensitive no fue estadísticamente superior al control sin fluoruro en ningún tiempo.

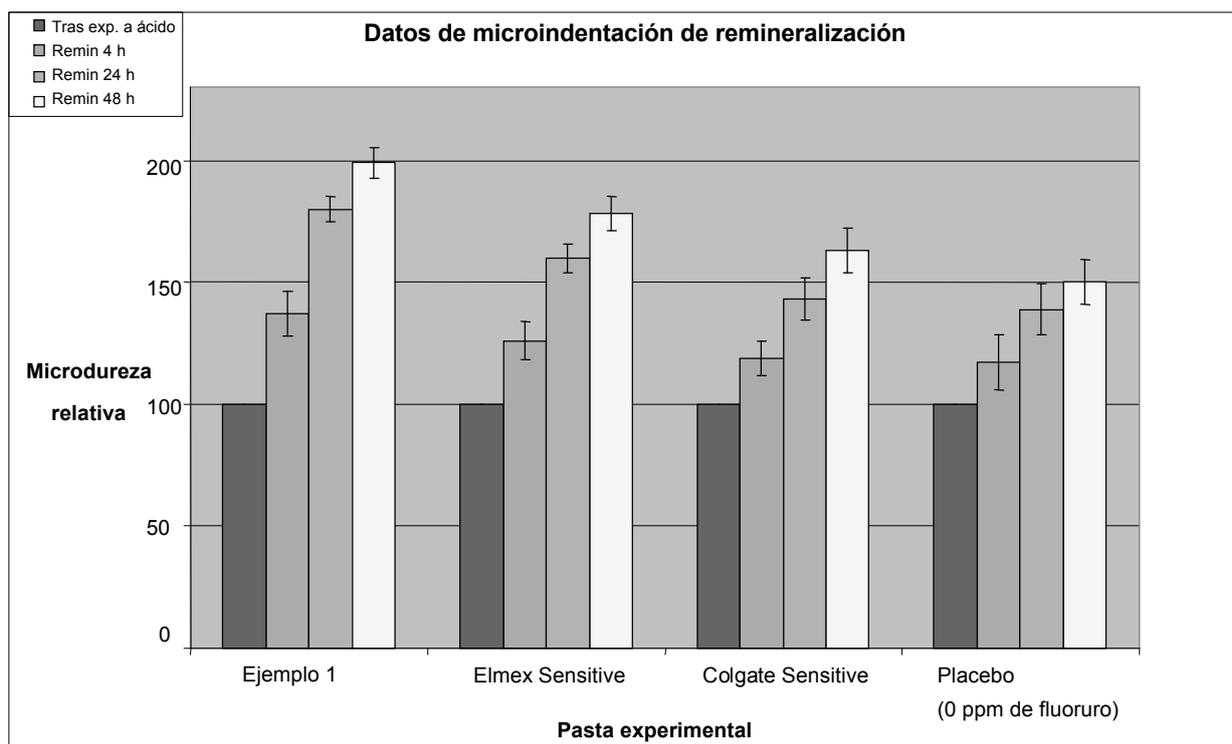


Figura 4. Reendurecimiento de lesiones erosivas de esmalte tras un tratamiento de 2 minutos con una suspensión 1:3 de pasta en agua desionizada, y la subsiguiente incubación en saliva artificial modificada con una alicuota de la pasta de dientes relevante proporcionando una concentración final de fluoruro de aproximadamente 0,02 ppm.

Los datos que se presentan en las Figuras 2-4 muestran claramente que las lesiones erosivas pueden reendurecerse, y que el reendurecimiento se promueve mediante el uso de pastas de dientes que contienen fluoruro. El aumento de la MDS del esmalte se cree que se produce como resultado de la reparación de las lesiones, durante la cual se deposita mineral nuevo sobre la superficie del esmalte y por debajo de la superficie desmineralizada.

Las lesiones erosivas tratadas con el dentífrico del Ejemplo 1 y Elmex Sensitive, las dos pastas que contenían fluoruro, se reendurecieron a un nivel estadísticamente significativo comparado con el placebo sin fluoruro en todos los tiempos y en los tres estudios menos en R3 donde la diferencia a las 4 horas no fue significativa. El tratamiento con el dentífrico del Ejemplo 1 consistentemente produjo un mayor reendurecimiento de las lesiones en los tiempos de 24 y 48 horas que el que se observó con Elmex Sensitive. Esta tendencia era por lo tanto independiente del nivel de fluoruro añadido a la saliva artificial en el intervalo estudiado. La velocidad de la reparación de las lesiones también era relativamente insensible al nivel de fluoruro en la saliva artificial. Esto sugeriría que el tratamiento inicial es un factor clave para determinar el nivel de reendurecimiento subsiguiente. El tratamiento de las lesiones con Colgate Sensitive produjo un reendurecimiento direccionalmente mayor que el que se observó con la pasta de control sin fluoruro. En este caso, el nivel de fluoruro libre durante el tratamiento con la suspensión será bajo, sin embargo existe una oportunidad de que el MFP unido a la superficie del esmalte se hidrolice durante su incubación en la saliva artificial. En el estudio R1, sería de esperar que la hidrólisis completa del MFP presente en la saliva artificial proporcionara al menos 1 ppm de fluoruro libre.

En resumen, los estudios de microdureza han demostrado que las pastas de dientes que contenían fluoruro son capaces tanto de inhibir el ablandamiento de la superficie de esmalte por el ácido cítrico, como de promover la reparación de las lesiones erosivas del esmalte. En particular, el dentífrico del Ejemplo 1 que se usa en el presente estudio, que tiene niveles altos de fluoruro disponible diseñado para una captación mejorada por el esmalte dental, de forma ventajosa mostró un nivel prometedor de protección del esmalte y de reparación de las lesiones.

Ejemplo 7 – Eficacia en la eliminación de manchas

Este ejemplo describe dos procedimientos diferentes para comparar los resultados de eliminación de manchas de una composición de la presente invención con varios dentífricos disponibles comercialmente: Elmex® Sensitive (Gaba, Suiza), Sensodyne MultiCare® y Aquafresh Fresh™n™Minty®.

Metodología de la relación de la limpieza de la película

La RCP usa esmalte bovino cortado, pulido y mordido con ácido como sustrato para la acumulación de una mancha artificial compleja que incorpora cromógenos alimentarios y bacterias cromógenas. Todas las pruebas de RCP se realizaron tal como se describen en Stookey y cols., *J. Dent. Res.* 61: 1236-1239, 1982.

Los valores de RCP que se determinaron para el dentífrico del Ejemplo 1 y Elmex® se reflejan en la Tabla VII:

Tabla VII – valores de RCP para el Dentífrico del Ejemplo 1 y Elmex® Sensitive

Producto	Valor de RCP (media + etm, n = 16)
Dentífrico del Ejemplo 1	46 ± 4
Elmex® Sensitive	52 ± 5

La diferencia entre estos valores no fue estadísticamente significativa en cuanto a la potencia limpiadora.

Metodología de la eliminación de manchas extrínsecas naturales (NESR)

5 Se cortaron coronas de incisivos bovinos, se les quitó la pulpa, se enjuagaron en agua desionizada y se dejaron secar. Se preparó una solución de montaje acrílica mezclando 100 g de polvo de material de reparación acrílico con autoendurecido con 40 g de líquido acrílico con autoendurecido (ambos de Bracon Ltd.). La mezcla resultante se vertió en tapones de botella de 3,5 cm diámetro por 1,5 cm de fondo (Ecotrin, Van Blarcom Closures). Los dientes se introdujeron en la mezcla presionando durante el endurecimiento de cada tapón y se nivelaron para asegurar una superficie casi plana. Todos los dientes se montaron en el centro de los tapones.

Los dientes montados se introdujeron en muescas realizadas mecánicamente en una máquina de cepillado de vaivén de 42 etapas usando cepillos de dientes Oral B 40 Indicator, de tal forma que el cepillo se movía arriba y abajo por toda la longitud del diente. La velocidad de cepillado era de 100 ciclos por minuto con una carga de cepillado de 100 g.

15 Los dientes se cepillaron previamente durante 10 minutos con una suspensión 1:3 p/p de Macleans Milkteeth en agua desionizada para eliminar las manchas no adheridas. Los dientes se sacaron, se enjuagaron en agua y se dejaron secar al aire hasta la mañana siguiente.

La mancha de los dientes se evaluó usando un cromatómetro Hunterlab Huntercolour LS6100 usando el parámetro L* de la escala L*A*B* de CIE lab. Las lecturas se obtuvieron en cinco puntos distribuidos uniformemente en cada diente. Los dientes cuyo valor de L* variaba de 50 a 90 después del cepillado previo se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento.

El resultado de la eliminación de manchas de una pasta experimental (A) puede determinarse con respecto a una prueba patrón de control (B). Para una comparación de dos productos A y B, los dientes se dividen aleatoriamente en dos grupos. En la primera fase de tratamiento, un conjunto de dientes se cepilló con una suspensión 1:1 p/p de la formulación A en agua desionizada durante 30 minutos y el segundo grupo se cepilló con la formulación B en las mismas condiciones. Los dientes se lavaron y secaron como anteriormente. Se registró el valor de L* y después los dientes se sometieron a una segunda fase de tratamiento. En esta fase, el conjunto que anteriormente se había tratado con la formulación A se trató con la formulación B, y el conjunto tratado con la formulación B se trató con la formulación A. Los dientes se lavaron, se secaron y el valor L* se midió como anteriormente. Cada grupo de tratamiento consistía en 14 dientes, es decir 28 por cada comparación de dos productos.

La eficacia relativa de la eliminación de manchas de A y B se determinó comparando, para cada secuencia de tratamientos, la cantidad de mancha eliminada durante la primera fase de tratamiento en términos de proporción de la cantidad total de mancha eliminada por ambas fases de tratamiento. Es decir, si:

$$\Delta L^*(T1[A]) / \Delta L^*(T1[A]) + \Delta L^*(T2[B])$$

35 es diferente de forma estadísticamente significativa de ($p < 0,05$, prueba t de student bilateral):

$$\Delta L^*(T1[B]) / \Delta L^*(T1[B]) + \Delta L^*(T2[A])$$

donde T1 y T2 son las fase de tratamiento 1 y 2 respectivamente, y A y B son las formulaciones A y B respectivamente. Los valores se expresan en términos de porcentajes y están limitados al intervalo 0-100 %.

40 Los valores de EMEN determinados para el dentífrico del Ejemplo 1 comparados de forma separada con Sensodyne MultiCare®, Aquafresh Fresh™ Minty® y Elmex® Sensitive se reflejan en la Tabla VIII a continuación:

Tabla VIII – valores de EMEN para el dentífrico del Ejemplo 1 comparado con productos comerciales

Tratamiento	% de mancha eliminada por el 1 ^{er} cepillado (media ± etm, n = 14)	valor de p
Dentífrico del Ejemplo 1 seguido de Sensodyne MultiCare®	86 ± 2	p = 0,0005
Sensodyne MultiCare® seguido del Dentífrico del Ejemplo 1	71 ± 3	

(continuación)

Dentífrico del Ejemplo 1 seguido de Aquafresh Fresh [™] n [™] Minty®	92 ± 2	p = 0,001
Aquafresh Fresh [™] n [™] Minty® seguido del Dentífrico del Ejemplo 1	80 ± 2	
Dentífrico del Ejemplo 1 seguido de Elmex® Sensitive	42 ± 4	p = 0,165
Elmex® Sensitive seguido del Dentífrico del Ejemplo 1	32 ± 6	

5 La Tabla VIII muestra que el dentífrico del Ejemplo 1 elimina más mancha en el modelo EMEN que Sensodyne MultiCare® o Aquafresh Fresh[™]n[™]Minty®. Aunque no de forma significativa al nivel del 5 %, los datos también proporcionan algunos indicios que sugieren que puede dar mejores resultados que Elmex® Sensitive (42 % de la mancha eliminada por el 1^{er} cepillado con el dentífrico del Ejemplo 1 comparado con el 32 % para Elmex®).

10 El resultado de la eliminación de manchas del dentífrico del Ejemplo 1 es alto para un producto que tiene una abrasividad baja. En parte este resultado parece ser debido a la presencia de KNO₃ al 5 % en la formulación. Es posible que este efecto surja de la solubilidad relativamente alta del nitrato cálcico, es decir, parte del calcio de la manchas es liberado a la solución por la presencia de iones nitrato, debilitando así la matriz de la mancha.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de dentífrico para combatir la erosión dental y/o desgaste de los dientes que comprende un fluoruro de metal alcalino como la fuente de ión fluoruro, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo de ionicidad baja que es metilcocoilaurato sódico o una mezcla de los mismos como el tensioactivo, y un abrasivo dental de sílice, teniendo el dentífrico un valor de abrasividad relativa de la dentina (ARD) de 20 a 60 y un pH en el intervalo de 6,5 a 7,5 y estando libre de un tampón de ortofosfato y estando libre de una sal soluble en agua de un (alquil C₁₀₋₁₈)sulfato, y estando libre de una sal cálcica.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fuente del ión fluoruro es fluoruro sódico.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el abrasivo de sílice está presente en una cantidad suficiente para asegurar que la ARD del dentífrico es de 25 a 50.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la ARD del dentífrico es de 25 a 40.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el tensioactivo anfótero está presente con el tensioactivo de ionicidad baja.
- 15 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el tensioactivo anfótero está presente como tensioactivo único.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que el tensioactivo anfótero es una alquilamidoalquilbetaína de cadena larga, que es cocoamidopropilbetaína
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el pH está en el intervalo de 6,8 a 7,2.
- 20 9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende un agente desensibilizador.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente desensibilizador es una sal potásica seleccionada de nitrato potásico, citrato potásico, cloruro potásico, bicarbonato potásico, gluconato potásico o una mezcla de los mismos.
- 25 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agente desensibilizador es nitrato potásico.
12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que además comprende un agente contra la erosión.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que además comprende dióxido de titanio como agente opacificador en una cantidad de 0,05 a 2% en peso de la composición total.