

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 988**

51 Int. Cl.:

A61K 8/11 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10712257 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2552382**

54 Título: **Composición para el cuidado bucal**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PORTER, VENDA;
MORGAN, ANDRE y
PRENCIPE, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 988 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 para el cuidado bucal

La presente invención se refiere a una composición para el cuidado bucal, por ejemplo una composición de dentífrico, para la administración potenciada de un agente antiplaca/anticálculo a las superficies bucales en la cavidad bucal, y que puede tratar o prevenir adicionalmente la hipersensibilidad de los dientes. La presente invención también se refiere a un método de administración de un agente antiplaca/anticálculo a las superficies bucales en la cavidad bucal y simultáneamente de tratamiento o prevención de la hipersensibilidad de los dientes. La presente invención tiene aplicación particular en el tratamiento o la prevención de la hipersensibilidad de los dientes ocluyendo los túbulos de la dentina.

10 Antecedentes

La dentina es una parte del diente interna al esmalte y el cemento que tiene un aspecto estriado radialmente debido a un gran número de canales o túbulos finos conocidos como túbulos dentinarios. Los túbulos discurren desde la cavidad de la pulpa hasta la periferia de la dentina y generalmente tienen aproximadamente dos micrómetros de diámetro en su base y son algo más estrechos en su periferia. Los túbulos habitualmente no están expuestos al entorno de la cavidad bucal, ya que habitualmente están cubiertos por esmalte o cemento. El cemento a su vez está a menudo cubierto por las encías.

Se entiende comúnmente que túbulos parcial o completamente expuestos pueden conducir a sensibilidad dental, un estado irritante y doloroso. En esta teoría, la recesión de la línea de las encías expone el cemento a la erosión. El cemento erosionado a su vez expone los túbulos dentinarios huecos. Los túbulos expuestos provocan que los nervios dentro del diente se vean afectados excesivamente por estímulos bucales externos debido a que la transferencia de material y energía entre el exterior e interior del diente se acelera a través de los túbulos. Estímulos del entorno comunes, tales como calor, frío, productos químicos y estímulos o presión física y mecánica, tal como el cepillado, puede irritar el nervio a través de los túbulos de la dentina abiertos y de ese modo producir dolor. El dolor de los dientes sensibles parece resultar de estos estímulos, que aparentemente provocan movimientos de fluido en los túbulos dentinarios que activan las terminaciones nerviosas de la pulpa.

Convencionalmente, se han adoptado dos enfoques para tratar o mejorar la sensibilidad dental. En un enfoque, se altera el entorno químico próximo al nervio mediante la aplicación de diversos agentes, de manera que no se estimule el nervio, o no se estimule en gran medida. Los agentes conocidos útiles en este enfoque químico incluyen sales de potasio (tales como nitrato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio) y estroncio, sales de zinc y sales de cloruro.

El segundo enfoque implica la protección mecánica del nervio, por ejemplo, bloqueando los túbulos dentinarios completa o parcialmente con "agentes bloqueantes de túbulos". Los agentes que se han dado a conocer en la técnica anterior incluyen, por ejemplo, alúmina catiónica, arcillas, polielectrolitos solubles en agua o hinchables en agua, oxalatos, fosfato de calcio amorfo, hidroxiapatita, copolímeros de ácido maleico y partículas de polietileno.

El documento US-A1-2009/0186090 a nombre del presente solicitante da a conocer la provisión de una composición para el cuidado bucal que reduce y/o elimina la percepción de sensibilidad dental. La composición incluye un material adherente e incluye, en parte, partículas de sílice que tienen un tamaño de partícula de 2-5 micrómetros.

Sin embargo, aunque una composición para el cuidado bucal de este tipo proporciona alivio clínico de la hipersensibilidad, no obstante todavía hay una necesidad en la técnica de una composición para el cuidado bucal, en particular un dentífrico, que, tras su uso, proporcione una prevención o reducción mejorada de la sensibilidad dental y no esté asociado con desventajas de procesamiento o formulación significativas.

También se sabe en la técnica usar óxido de zinc como agente antiplaca/anticálculo. También se sabe usar complejos de iones metálicos divalentes o trivalentes como agentes antiplaca.

Se ha demostrado en la bibliografía que la solubilidad del zinc puede mejorarse formando un complejo con una molécula quelante tal como ácido etilendiaminatetraacético o una molécula bioactiva tal como una α -hidroxicetona cíclica. Por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US-A-6287541, alfa-hidroxicetona cíclica específica. Por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US-A-6287541, se usan alfa-hidroxicetonas cíclicas específicas como agentes complejantes para cobre, zinc, hierro o estaño divalentes y hierro trivalente. S. Y. Gan, *et al.* "Antibacterial Activity of Zn-chelator Complexes". IADR, marzo de 2009 da a conocer el uso de quelantes biocompatibles inertes para el zinc.

Sin embargo, al aumento de la solubilidad no garantiza un aumento en la eficacia antiplaca, antigingivitis, frente a la hipersensibilidad y/o de frescor del aliento. Para proporcionar estos beneficios el zinc debe administrarse a los

tejidos duros y/o blandos en la cavidad bucal.

Todavía hay una necesidad de una administración mejorada de agentes antiplaca/anticálculo a las superficies bucales, en particular tejido duro y/o blando en la cavidad bucal.

5 El documento GB-A-2052978 da a conocer composiciones orales que comprenden iones de zinc y glicina. El documento US2009/020245 da a conocer composiciones orales que comprenden un aminoácido básico y una fracción de partículas pequeñas. El documento US4.187.288 da a conocer un dentífrico que comprende un abrasivo y un compuesto de zinc no tóxico. El documento WO-A-00/59460 da a conocer una composición que comprende abrasivos de óxidos inorgánicos tales como sílice para desensibilizar y remineralizar las superficies dentinarias. El documento WO-A-2009/095423 da a conocer composiciones para el cuidado bucal que comprenden óxidos inorgánicos recubiertos en la superficie. El documento US 5.330.748 da a conocer partículas de óxido de zinc añadidas a dentífricos.

Sumario

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende un vehículo aceptable por vía oral, una fuente de partículas de óxido de metal que tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que un túbulo de la dentina y al menos un aminoácido que puede quelar las partículas de óxido de metal.

Las partículas de óxido de metal tienen un tamaño de partícula promedio de desde 1 hasta 7 micrómetros. En algunas realizaciones, las partículas de óxido de metal tienen un tamaño de partícula promedio de 2 a 5 micrómetros.

20 El óxido de metal comprende al menos un óxido de metal seleccionado de óxido de zinc, óxido estannoso y óxido de cobre o una mezcla de los mismos.

En otras realizaciones, el óxido de metal es óxido de zinc.

25 Las partículas de óxido de metal pueden tener una distribución del tamaño de partícula de 3 a 4 micrómetros, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 5 micrómetros, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 5 micrómetros o una distribución del tamaño de partícula de 2 a 4 micrómetros.

Las partículas de óxido de metal pueden estar presentes en una cantidad de hasta el 5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal, por ejemplo en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 2% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

30 El óxido de metal puede incorporarse en la composición para el cuidado bucal en al menos una forma seleccionada de un polvo o una perla.

El al menos un aminoácido se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y mezclas de los mismos.

Más normalmente, el al menos un aminoácido comprende L-arginina.

35 Opcionalmente, el al menos un aminoácido está presente en una cantidad de hasta el 5% en peso, además opcionalmente desde el 0,5 hasta el 5% en peso, todavía además opcionalmente desde el 2,5 hasta el 4,5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

La composición para el cuidado bucal puede comprender además un material adherente polimérico para adherir las partículas de óxido de metal en el túbulo de la dentina.

En algunas realizaciones, el material adherente polimérico comprende al menos un polímero de celulosa.

40 El al menos un polímero de celulosa puede ser uno o más polímeros de hidroxialquilcelulosa seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilpropilcelulosa (HEPC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC) y carboximetilcelulosa (CMC).

45 Normalmente, el material adherente polimérico comprende una mezcla de dos polímeros de hidroxialquilcelulosa que tienen diferente peso molecular y el óxido de metal comprende óxido de zinc que está encapsulado en la mezcla de dos polímeros de hidroxialquilcelulosa.

En otras realizaciones, el material adherente polimérico comprende al menos un polímero seleccionado de polímeros de poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona (PVP) lineal y polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, copolímero polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG), copolímeros de bloque de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO), goma de éster, laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión, metacrilatos, o mezclas de los mismos.

- 5 Preferiblemente, la composición para el cuidado bucal es una composición de dentífrico, tal como una pasta de dientes o un gel.

Alternativamente, la composición para el cuidado bucal se formula para dar una forma seleccionada de un enjuague bucal, un chicle, una pastilla para chupar que puede disolverse y una película que puede disolverse.

- 10 La presente invención proporciona además un método de reducción de la sensibilidad dental que comprende aplicar a la superficie de un diente de un mamífero una composición para el cuidado bucal de la presente invención.

También se describe en el presente documento un método de protección de superficies dentales frente a la degradación mediada por ácido, que comprende aplicar a la superficie de un diente de un mamífero una composición para el cuidado bucal de la presente invención.

- 15 También se describe en el presente documento un método de oclusión de un túbulo de la dentina dentro de la superficie de un diente de un mamífero que comprende aplicar a la superficie del diente una composición según la presente invención.

- 20 Las composiciones pueden contener componentes terapéuticos y no terapéuticos adicionales, y también pueden utilizarse en la práctica de diversos métodos, todos los cuales se incluyen dentro del alcance de la invención. La composición y los métodos dentro del alcance de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, en la reducción o eliminación de la sensibilidad dental de un mamífero y/o la oclusión de túbulos de la dentina.

- 25 La presente invención se basa en el hallazgo, por parte de los presentes inventores, de que aminoácidos y péptidos cargados tienen una afinidad por el tejido blando y/o duro en la cavidad bucal y también pueden quelar un óxido de metal, tal como óxido de zinc, óxido estannoso u óxido de cobre, que tiene eficacia antiplaca/anticálculo cuando está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Tras la introducción de un complejo de este tipo en la cavidad bucal, por ejemplo mediante el cepillado de los dientes, el aminoácido/péptido puede actuar administrando el óxido de metal a la ubicación deseada en la boca. Por ejemplo, si se administra óxido de zinc a la dentina, el complejo de óxido de zinc-aminoácido puede ocluir los túbulos de la dentina y proporcionar alivio de la hipersensibilidad. Aún adicionalmente el óxido de metal puede proporcionar tratamiento o prevención antiplaca/anticálculo.

- 30 Los presentes inventores han encontrado en particular que la administración de óxido de zinc a partir de un dentífrico a una superficie de hidroxiapatita puede aumentarse con la adición de un aminoácido tal como L-arginina. La forma del óxido de zinc en el dentífrico puede incluir, pero no se limita a, polvo o perla.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La figura 1 representa una comparación de la incidencia de oclusión resultante del tratamiento de un sustrato de dentina de diente de mamífero con un ejemplo de una composición para el cuidado bucal de la invención frente a un ejemplo comparativo, mostrándose los sustratos sin tratar, tras tratamiento mediante cepillado y tras tratamiento mediante una primera exposición a ácido.

Descripción detallada

- 40 Debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones de la invención, están previstos para fines únicamente de ilustración y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

- 45 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 de la invención" y "Sumario,") y títulos secundarios (tales como "Composiciones") 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 de la invención" 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.

5 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 los antecedentes de la invención 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.

10 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.

15 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
20 esencialmente en, o consistir en los elementos descritos en los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “incluir”, y sus variantes, pretende ser no limitativo, de manera que la mención de elementos en una lista no significa la exclusión de otros elementos similares que también pueden ser útiles en los materiales, las composiciones, los dispositivos y los métodos de esta invención.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente,” cuando se aplica al valor de un parámetro de una composición o un método de esta invención, indica que el cálculo o la medición del valor permite alguna ligera imprecisión sin tener un efecto sustancial sobre los atributos químicos o físicos de la composición o el método. Si, por algún motivo, la imprecisión proporcionada por “aproximadamente” no se entiende de otra forma en la técnica con su significado habitual, entonces “aproximadamente” tal como se usa en el presente documento indica una posible variación de hasta el 5% del valor.

30 Tal como se hace referencia en el presente documento, todos los porcentajes de composición son en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario.

El al menos un aminoácido se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y mezclas de los mismos.

Más normalmente, el al menos un aminoácido comprende L-arginina.

35 El al menos un aminoácido está presente en una cantidad suficiente eficazmente para quelar el óxido de metal, y normalmente puede estar presente en una cantidad de hasta el 5% en peso, además opcionalmente desde el 0,5 hasta el 5% en peso, todavía además opcionalmente desde el 2,5 hasta el 4,5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

Partículas de óxido de metal

40 Las partículas de óxido de metal pueden estar presente en una cantidad de hasta el 5% en peso, preferiblemente de hasta el 2% en peso, más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 2% en peso, todavía más preferiblemente desde el 1 hasta el 2% en peso, basándose el peso en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

45 El óxido de metal comprende uno o más óxidos de metal seleccionados de óxido de zinc, óxido estannoso y óxido de cobre. Pueden usarse mezclas de tales óxidos de metal. Sin embargo, el óxido de zinc es el más preferido. En la técnica se conoce que el óxido de zinc actúa como agente antiplaca y anticálcico cuando se usa en composiciones para el cuidado bucal. Por consiguiente, cuando se usa óxido de zinc en las composiciones para el cuidado bucal de realizaciones preferidas de la presente invención, el óxido de zinc puede presentar una función doble, concretamente ocluir túbulos de la dentina y proporcionar un efecto antiplaca/anticálcico.

En algunas realizaciones, la fuente de partículas de óxido de metal se selecciona de un polvo y una perla.

50 Tamaño de partícula y distribución

En esta memoria descriptiva, la distribución del tamaño de partícula se midió usando un analizador de tamaño de partícula de Malvern, modelo Mastersizer 2000 (o un modelo comparable) (Malvern Instruments, Inc., Southborough, Mass.), en el que se proyecta un haz de láser de gas helio-neón a través de una célula transparente que contiene sílice, tal como, por ejemplo, partículas de hidrogel de sílice suspendidas en una disolución acuosa. Los rayos de luz que inciden en las partículas se dispersan en ángulos que son inversamente proporcionales al tamaño de partícula. La matriz de fotodetectores mide la cantidad de luz a varios ángulos predeterminados. Entonces se procesan las señales eléctricas proporcionales a los valores de flujo de luz medido mediante un sistema de microordenador, frente a un patrón de dispersión predicho a partir de partículas teóricas tal como se define mediante los índices de refracción de la muestra y el dispersante acuoso para determinar la distribución del tamaño de partícula del óxido de metal. Se entenderá que en la técnica se conocen otros métodos de medición del tamaño de partícula, y basándose en la divulgación expuesta en el presente documento, el experto en la técnica comprenderá cómo calcular la mediana del tamaño de partícula, el tamaño de partícula medio y/o la distribución del tamaño de partícula de partículas de óxido de metal de la presente invención.

En un aspecto, partículas de óxido de metal adecuadas tales como partículas de óxido de zinc para composiciones para el cuidado bucal de la invención tienen, por ejemplo, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 4 micrómetros, o alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 5 micrómetros, alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 5 micrómetros, o alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 4 micrómetros.

Las composiciones orales dentro del alcance de la invención incluyen partículas de óxido de metal tales como óxido de zinc que tienen una mediana del tamaño de partícula que no es mayor que el diámetro promedio de un túbulo de la dentina de mamífero, de manera que una o más partículas pueden depositarse dentro del túbulo, efectuando de ese modo una reducción o eliminación de la sensibilidad dental percibida.

En una realización, la partícula media comprende al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 15%, al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35% o al menos el 40% de las partículas de óxido de metal totales en una composición para el cuidado bucal de la invención.

En un aspecto de la invención, las partículas de óxido de metal tales como óxido de zinc tienen un tamaño de partícula caracterizado por parámetros de una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 4 μm , un d_{10} de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 2 μm y un d_{90} de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm . Tal como se usa en el presente documento, d_{10} se refiere a partículas que tienen un diámetro que es el 10% del umbral de la población muestreada (es decir, el 10% de la población es igual a o menor que el valor de d_{10}), y d_{90} se refiere a partículas que tienen un diámetro que es el 90% del umbral de la población muestreada (es decir, el 90% de la población es igual a o menor que el valor de d_{90}). En otro aspecto, un óxido de metal tal como óxido de zinc tiene un tamaño de partícula caracterizado por una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 5 μm , un d_{10} de aproximadamente 1,5 μm a aproximadamente 3 μm y un d_{90} de aproximadamente 6 μm a aproximadamente 11 μm .

La partícula de óxido de metal puede prepararse mediante cualquier medio conocido o que va a desarrollarse en la técnica, y puede modificarse en la superficie, si se desea, para aumentar la capacidad de la partícula para adherirse a la superficie de un diente.

Compuestos particulados abrasivos

Las composiciones orales pueden comprender adicionalmente, además de las partículas que ocluyen los túbulos de la dentina de óxido de metal, uno o más compuestos particulados abrasivos. Puede usarse cualquier compuesto particulado abrasivo y puede seleccionarse de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, difosfato de calcio dihidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas de plástico, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de los mismos. En particular, el abrasivo puede seleccionarse de un fosfato de calcio (por ejemplo, difosfato de calcio dihidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), pirofosfato de calcio y combinaciones. Puede usarse cualquier tipo de sílice, tal como sílices precipitadas o geles de sílice.

En una realización, la composición para el cuidado bucal comprende una sílice que tiene un tamaño de partícula y una cantidad y distribución en la composición para el cuidado bucal de modo que la sílice tiene una función doble, y funciona no sólo como un compuesto particulado que ocluye los túbulos de la dentina sino también como un compuesto particulado abrasivo. Un producto particulado de función doble de este tipo puede proporcionarse mediante una sílice disponible comercialmente tal como INEOS AC43, disponible en el comercio de Ineos Silicas, Warrington, Reino Unido, tal como se describe en otra parte en el presente documento. En una realización, una sílice de este tipo tiene una mediana del tamaño de partícula de desde 3 μm hasta 5 μm , tal como se describe en detalle en otra parte en el presente documento.

Pueden usarse diversos abrasivos según la presente invención. Una clase de abrasivos comprende partículas de sílice tal como se expone en detalle en el presente documento. Otra clase de abrasivos son sílices en polvo, particularmente, xerogeles de sílice tal como se definen en el documento US-B-3.538.230. Adicionalmente, tal como se expone en el documento US-B-4358437, formas en polvo de carbonato de calcio en una forma abrasiva son otra clase de abrasivos.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un abrasivo opcional útil por ejemplo como agente de pulido. Puede usarse cualquier abrasivo aceptable por vía oral, pero el tipo, la finura (tamaño de partícula) y la cantidad de abrasivo deben seleccionarse de modo que el esmalte dental no se desgaste excesivamente en el uso normal de la composición. Los abrasivos opcionales adecuados incluyen sílice, por ejemplo en forma de sílice precipitada o como una mezcla con alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, y mezclas de los mismos. Entre los fosfatos insolubles útiles como abrasivos están ortofosfatos, polimetafosfatos y pirofosfatos. Ejemplos ilustrativos son ortofosfato de dicalcio dihidratado, pirofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, trifosfato de calcio, polimetafosfato de calcio y polimetafosfato de sodio insoluble.

Polímeros y materiales adherentes

Las composiciones orales de la invención también pueden incluir un material adherente polimérico. El polímero puede ayudar en la retención de las partículas de óxido de metal dentro de los túbulos de la dentina bajo el flujo de saliva y durante la exposición a comidas y bebidas ácidas.

El material adherente polimérico puede ser cualquiera conocido o que va a desarrollarse en la técnica que se une a la superficie de un diente de un mamífero y/o a la biopelícula heterogénea que también puede estar presente sobre la superficie de un diente. La unión puede producirse por cualquier medio, tal como interacción iónica, fuerzas de van der Waals, interacciones hidrófobas-hidrófilas, etc. El material adherente puede ser, por ejemplo, cualquier homopolímero o copolímero (a continuación en el presente documento denominados colectivamente "polímeros") que se adhiere a la superficie de un diente. Tales polímeros pueden incluir polímeros de celulosa, por ejemplo uno o más polímeros de hidroxialquilcelulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilpropilcelulosa (HEPC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), carboximetilcelulosa (CMC).

En una realización el material adherente polimérico comprende una mezcla de materiales de celulosa, por ejemplo una mezcla de dos materiales de hidroxialquilcelulosa que tienen diferente peso molecular. La mezcla comprende normalmente una mezcla de dos materiales de hidroxipropilmetilcelulosa de diferente peso molecular. En una realización particularmente preferida, los dos materiales de hidroxipropilmetilcelulosa comprenden una mezcla de materiales de HPMC disponibles comercialmente de Dow Chemical Company con la denominación comercial Methocel E5 y Methocel E50.

La modificación del sistema de polímeros puede aumentar la resistencia de la matriz de película para soportar una alta carga de sólidos, especialmente óxido de zinc. Reequilibrando el sistema de polímeros, los presentes inventores descubrieron un método en el que pueden cargarse más sustancias activas en la película de lo que podía realizarse anteriormente. Esto crea una película con una concentración superior de compuesto de zinc que puede administrarse, y también reduce la cantidad de película necesaria para administrar estas cantidades superiores. La fórmula de película que contiene zinc de carga superior mejorada proporciona un depósito superior sobre superficies logrando una eficacia superior. Además, la mejora de la formulación de la película para contener una carga superior de compuesto de zinc puede reducir la cantidad de película total necesaria en un producto, mientras que al mismo tiempo se proporciona la misma eficacia que con una carga inferior de la película.

Los polímeros pueden incluir alternativa o adicionalmente polímeros de poli(óxido de etileno) (tales como POLYOX de Dow Chemical), PVP lineal y PVP reticulada, copolímeros de PEG/PPG (tales como BASF Pluracare L1220), copolímeros de bloque de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO) (tales como polímeros comercializados con la marca comercial Pluronic disponible de BASF Corporation), goma de éster, laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión (tales como BioPSA de Dow-Coming), metacrilatos, o mezclas de los mismos. En una realización, un copolímero comprende (PVM/MA). En una realización, un copolímero comprende poli(metil vinil éter/anhídrido maleico). En otra realización, un copolímero comprende poli(metil vinil éter/ácido maleico). En otra realización, un copolímero comprende semiésteres de poli(metil vinil éter/ácido maleico). En otra realización, un copolímero comprende sales mixtas de poli(metil vinil éter/ácido maleico).

Pueden usarse polímeros de cualquier peso molecular, incluyendo, por ejemplo, pesos moleculares de 50.000 a 500.000, de 500.000 a 2.500.000 o de 2.500.000 a 10.000.000 (calculados o bien mediante el promedio en número o mediante bien el promedio en peso).

En una realización, puede usarse un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico a una razón de monómeros de desde 1:4 hasta 4:1. Otros polímeros que pueden usarse como materiales adherentes incluyen los mencionados en el documento US-A1-2006/0024246, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

Pueden usarse polímeros disponibles comercialmente en la presente invención. Se entiende que, a lo largo del tiempo, el tamaño, el peso y/o la composición exactos de un polímero disponible comercialmente pueden cambiar. Basándose en la divulgación expuesta en el presente documento, el experto en la técnica entenderá cómo determinar si tales polímeros son útiles en la invención.

5 Composiciones

En un aspecto de la invención, composiciones que contienen partículas de óxido de metal para el cuidado bucal, que pueden contener opcionalmente partículas de sílice, pueden desensibilizar un diente. En otro aspecto, tales composiciones de la invención proporcionan una desensibilización dental que es superior a dentífricos de desensibilización convencionales. A modo de ejemplo no limitativo, un dentífrico que contiene partículas de óxido de metal de la invención proporciona desensibilización dental proporcionando mayor desensibilización que un dentífrico convencional o un dentífrico de desensibilización convencional, proporcionando desensibilización más rápidamente que un dentífrico convencional o un dentífrico de desensibilización convencional, o mediante una combinación de mayor desensibilización y desensibilización más rápida, entre otros efectos. En una realización, una composición que contiene partículas de óxido de metal de la invención proporciona desensibilización y/o desensibilización superior en ausencia de cualquier otro agente de desensibilización. En otra realización, una composición que contiene partículas de óxido de metal de la invención proporciona desensibilización y/o desensibilización superior, y puede contener uno o más agente de desensibilización adicionales, tales como partículas de sílice, tal como se describe en otra parte en el presente documento.

También se describen en el presente documento métodos de uso y/o aplicación de una composición de desensibilización que contiene partículas de óxido de metal, que puede contener opcionalmente partículas de sílice. En una realización, una composición que contiene partículas de óxido de metal de este tipo puede aplicarse al diente por medio de técnicas de cepillado convencionales (por ejemplo, uso de un cepillo de dientes). En otra realización, una composición que contiene partículas de óxido de metal de este tipo puede aplicarse al diente por medio de un método distinto de técnicas de cepillado convencionales. Otros métodos de aplicación incluyen aplicación manual (por ejemplo, aplicando una composición a un diente usando uno o más dedos, frotando sobre la superficie del diente, frotando en un movimiento circular, etc.), o aplicación usando cualquier aplicador o aparato dental conocido. Se entenderá, basándose en la divulgación expuesta en el presente documento, que cualquier método de embadurnar un diente con una composición, opcionalmente usando grados variables de presión física, queda abarcado por la invención.

La desensibilización de un diente según la invención puede medirse mediante cualquier técnica expuesta en el presente documento, o cualquier técnica conocida por el experto en la técnica.

La aplicación de la composición a la superficie del diente da como resultado la introducción de la composición en uno o más túbulos de la dentina. La composición se aplica a los dientes mediante cualquier método expuesto en el presente documento o conocido en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal puede incluir cualquier otro material terapéutico, cosmético y/o estético según sea deseable. Los ejemplos incluyen agentes de desensibilización distintos de sílice (por ejemplo una sal de nitrato, un éster de arginina, una sal de bicarbonato, nitrato de potasio, un complejo de arginina-bicarbonato-fitato, citrato de potasio y arginina, entre otros), un agente de blanqueamiento químico (tal como un compuesto que libera peróxido), un agente de blanqueamiento opaco (tal como hidroxiapatita) y un agente anticálcico. Otras opciones para su inclusión en la composición para el cuidado bucal de la invención incluyen triclosán; agentes de ión estannoso; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agentes de ión zinc; agentes de ión cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, lauroilarginato de etilo, extractos de magnolia, una fuente de ión metálico, bicarbonato de arginina, honokiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrsico, morina, extracto de espinillo amarillo, una enzima, un extracto de *Camellia*, un flavonoide, un flavano, difenil éter halogenado, creatina y propóleo.

La composición para el cuidado bucal puede ser en particular una composición de dentífrico que puede ser una pasta de dientes o un gel.

La composición según la presente invención puede comprender un agente antimicrobiano que puede seleccionarse de difenil éter halogenado (triclosán), extractos de hierbas o aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, timol, mentol, eucaliptol, salicilato de metilo), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina u octenidina), antisépticos fenólicos, hexetidina, povidona yodada, delmopinol, salifluor, sanguinarina, propóleo, agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato de sodio tamponado o peroxicarbonato), cloruro de cetilpiridinio, extracto de magnolia, magnolol, honokiol, butilmagnolol, propilhonokiol, y mezclas de los mismos. También pueden incluirse agentes antiunión tales como Solrol, así como agentes dispersantes de la placa tales como enzimas (papaina, glucoamilasa, etc.).

La composición según la presente invención puede comprender también uno o más agentes adicionales seleccionados normalmente de un agente antiplaca, un agente de blanqueamiento, agente antibacteriano, agente de limpieza, un agente aromatizante, un agente edulcorante, agentes de adhesión, tensioactivos, moduladores de la espuma, abrasivos, agentes de modificación del pH, humectantes, agentes de sensación en boca, colorantes, abrasivo, agente de control del sarro (anticálcico), fuente de ión fluoruro, agente estimulante de la saliva, nutriente y combinaciones de los mismos. Diversos componentes que pueden añadirse a la composición incluyen, por ejemplo, un agente edulcorante tal como sacarina, o sacarina sódica, alcoholes tales como etanol, fuentes de ión fluoruro tales como fluoruro de sodio, así como glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicoles, polímeros Poloxomer tales como POLOXOMER 407, PLURONIC F108, (ambos disponibles de BASF Corporation), alquilpoliglicósido (APG), polisorbato, PEG40, aceite de ricino, mentol, y similares.

Los aromatizantes entre los que son útiles en el presente documento incluyen cualquier material o mezcla de materiales que pueden funcionar mejorando el sabor de la composición. Puede usarse cualquier aromatizante natural o sintético aceptable por vía oral, tal como aceites aromatizantes, aldehídos aromatizantes, ésteres, alcoholes, materiales similares y combinaciones de los mismos. Los aromatizantes incluyen 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 mezclas de los mismos. También englobados dentro de los aromatizantes en el presente documento se encuentran componentes que proporcionan fragancia y/u otros efectos sensoriales en la boca, incluyendo efectos de enfriamiento o calentamiento. Tales componentes incluyen mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, cassia, oxanona, [alfa]-irisona, propenilguaietol, timol, linalool, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxi-propano-1,2-diol, cinamaldehído-glicerol-acetal (CGA), mentona-glicerol-acetal (MGA), y mezclas de los mismos. Uno o más aromatizantes están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, opcionalmente en diversas realizaciones desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2,5% y desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 0,5%.

Los agentes edulcorantes entre los útiles en el presente documento incluyen dextrosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido secado, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz, almidón parcialmente hidrolizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomaltitol, aspartamo, neotamo, sacarina y sales de la misma, sucralosa, edulcorantes intensos basados en dipéptidos, ciclamatos, dihidrochalconas, y mezclas de los mismos.

Los agentes de sensación en boca incluyen materiales que confieren una textura deseable u otra sensación durante el uso de la composición.

Los colorantes entre los útiles en el presente documento incluyen pigmentos, tintes, lacas y agentes que confieren un lustre o reflectividad particular tales como agentes aperlantes. En diversas realizaciones, los colorantes pueden funcionar para 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 colorantes y pigmentos FD&C, 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, oxiclouro de bismuto, y mezclas de los mismos. Uno o más colorantes están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20%, por ejemplo de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%.

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un agente de control del sarro (anticálcico). Los agentes de control del sarro entre los útiles en el presente documento incluyen sales de cualquiera de estos agentes, por ejemplo sus sales de amonio y metales alcalinos: fosfatos y polifosfatos (por ejemplo pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos tales como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico), ácido N-metil-azaciclopentano-2,3-difosfónico, ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP) y etano-1-amino-1,1-difosfonato, ácidos fosfonoalcanocarboxílicos y. Las sales de fosfato y polifosfato inorgánicas útiles incluyen fosfatos de sodio monobásico, dibásico y tribásico, tripolifosfato de sodio, tetrapolifosfato, pirofosfatos de mono, di, tri y tetrasodio, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y mezclas de los mismos.

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente una fuente de ión fluoruro y útil, por ejemplo, como agente anticaries. Puede usarse cualquier fuente de ión fluoruro particulada aceptable por vía oral, incluyendo fluoruros y monofluorofosfatos de potasio, sodio y amonio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, fluoruros

de amina tales como olaflur (difluorhidrato de N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)), y mezclas de los mismos. Una o más fuentes de ión fluoruro están presentes opcionalmente en una cantidad que proporciona una cantidad clínicamente eficaz de ión fluoruro soluble a la composición oral.

5 Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un agente estimulante de la saliva útil, por ejemplo, en la mejora de la boca seca. Puede usarse cualquier agente estimulante de la saliva aceptable por vía oral, incluyendo, sin limitación, ácidos alimentarios tales como ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico, y mezclas de los mismos. Uno o más agentes estimulantes de la saliva están presentes opcionalmente en una cantidad total eficaz estimulante de la saliva.

10 Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y mezclas de los mismos. Las vitaminas incluyen vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y mezclas de los mismos. Los suplementos nutricionales incluyen aminoácidos (tales como L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tales como colina, inositol, betaina y ácido linoleico), y mezclas de los mismos.

15 La composición de dentífrico según la presente invención comprende un portador aceptable por vía oral en un producto tal como una pasta de dientes o un gel. Tal como se usa en el presente documento, un "portador aceptable por vía oral" se refiere a un material o combinación de materiales que son seguros para su uso en las composiciones de la presente invención, acorde con una razón de beneficio/riesgo razonable.

20 Preferiblemente, materiales y composiciones específicos que van a usarse en esta invención son, por consiguiente, farmacéutica o cosméticamente aceptables, clínicamente efectivos y/o clínicamente eficaces. Tal como se usa en el presente documento, un componente "farmacéuticamente aceptable" o "cosméticamente aceptable", "clínicamente efectivo" y/o "clínicamente eficaz" de este tipo es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales y se proporciona en una cantidad apropiada (una cantidad clínicamente eficaz) para proporcionar el beneficio terapéutico, profiláctico, sensorial, estético o cosmético deseado sin efectos secundarios adversos excesivos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una razón de beneficio/riesgo razonable.

30 Las composiciones para el cuidado bucal descritas en el presente documento pueden formularse para dar cualquier forma de administración que permita el contacto de las partículas de óxido de metal y el aminoácido, y cuando está presente el material adherente polimérico, con la superficie del diente. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para dar un enjuague bucal, una pasta, un gel, una pastilla para chupar (soluble o masticable), una pulverización, un chicle y una película (completa o parcialmente soluble, o insoluble). La composición puede contener cualquier excipiente o portador convencional, aunque estos variarán dependiendo de la forma de dosificación o medio de dosificación seleccionado. Los excipientes o portadores pueden incluir, por ejemplo, humectantes, colorantes, aromatizantes, glicerina, sorbitol, xilitol y/o propilenglicol, agua u otros disolventes, bases de chicle, agentes espesantes, tensioactivos, carragenanos (musgo con alto contenido en los mismos), goma xantana y carboximetilcelulosa de sodio, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietilpropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa y sílices amorfas.

40 Pueden incluirse tensioactivos, si se desea. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tales como la sal de sodio de monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenados; (alquil superior)-sulfatos tales como laurilsulfato de sodio; alquilaurilsulfonatos tales como dodecylbencenosulfonato de sodio; (alquil superior)-sulfoacetatos, tales como laurilsulfoacetato de sodio; ésteres de ácidos grasos superiores de sulfonato de 1,2-dihidroxiopropano; y las acilamidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos aminocarboxílicos alifáticos inferiores, tales como las que tienen 12-16 carbonos en los radicales ácido graso, alquilo o acilo; y similares. Los ejemplos de las amidas mencionadas en último lugar incluyen N-laurilsarcosina, y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauril, N-miristoil o N-palmitoilsarcosina. Otros incluyen, por ejemplo, tensioactivos de polioxietileno no aniónicos, tales como Polyoxamer 407, Steareth 30, Polysorbate 20 y aceite de ricino; y tensioactivos anfóteros, tales como cocamidopropilbetaína (tegobaina) y laurilglucósido de cocamidopropilbetaína; productos de condensación de óxido de etileno con diversos compuestos que contienen hidrógeno que son reactivos con el mismo y que tienen cadenas hidrocarbonadas largas (por ejemplo, cadenas alifáticas de desde 12 hasta 20 átomos de carbono), productos de condensación (etoxámeros) que contienen restos polioxietileno hidrófilos, tales como productos de condensación de poli(óxido de etileno) con ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas y otros restos grasos, y con óxido de propileno y poli(óxidos de propileno).

En una realización, la composición oral incluye un sistema de tensioactivos que es laurilsulfato de sodio (SLS) y cocamidopropilbetaína.

55 La composición para el cuidado bucal de la invención puede prepararse mediante cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, se conocen bien métodos de preparación para dentífricos, por ejemplo, tal como se describe en los documentos US-B-3966863; US-B-3980767; US-B-4328205; y US-B-4358437, cuyo contenido se incorpora

5 en el presente documento como referencia. En general, cualquier humectante (por ejemplo, glicerina, sorbitol, propilenglicol y/o polietilenglicol) se dispersa en agua en una mezcladora convencional con agitación. A esa dispersión se le añaden los espesantes, tales como carboximetilcelulosa (CMC), carragenanos o goma xantana; cualquier policarboxilato aniónico; cualquier sal, tal como agentes anticaries de fluoruro de sodio; y cualquier edulcorante.

La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel homogénea. A la fase de gel se le añade cualquier pigmento utilizado, tal como TiO₂ y adicionalmente cualquier ácido o base requerido para ajustar el pH de la composición. Estos componentes se mezclan hasta que se obtiene una fase homogénea.

10 Entonces se transfiere la mezcla a una mezcladora de alta velocidad/vacío, en la que se añaden los componentes tensioactivos a la mezcla. Posteriormente se añaden las partículas de óxido de metal y cualquier partícula de sílice utilizada. Se solubiliza cualquier agente insoluble en agua, tal como triclosán, en los aceites aromatizantes que van a incluirse en el dentífrico, y se añade esa disolución junto con los tensioactivos a la mezcla, que entonces se mezcla a alta velocidad en el intervalo de desde 5 hasta 30 minutos, a un vacío de 20 a 50 mm de Hg. El producto resultante es una pasta o producto de gel homogéneo, semisólido, que puede extrairse.

15 Métodos de uso

La composición para el cuidado bucal, por ejemplo dentífrico, según la presente invención puede administrarse o aplicarse a un ser humano u otro sujeto animal. La composición es adecuada para su administración o aplicación a la cavidad bucal de un sujeto humano o animal.

20 También se describen en el presente documento varios métodos relacionados. Por ejemplo, métodos de reducción y métodos de oclusión de un túbulo de la dentina de un diente de mamífero, métodos de protección de la dentina frente a la degradación mediada por ácido y métodos de reducción de la sensibilidad dental.

25 Cada uno de estos métodos incluye las etapas de aplicar cualquiera de las composiciones descritas anteriormente a la superficie del diente. La aplicación puede llevarse a cabo mediante cualquier método, siempre que el material adherente y las partículas se pongan en contacto con la superficie del diente. La aplicación puede lograrse mediante cepillado, uso de hilo dental, profilaxis, irrigación, limpieza con toallita, enjuague (lavado de la cavidad bucal), espuma/gel y aplicación en bandeja, masticación, pulverización, pintura, etc., o aplicación mediante película o tira.

30 La sensibilidad dental puede reducirse según un método descrito en el presente documento aplicando una composición de la invención a la superficie de un diente. Una composición puede aplicarse usando un método, tal como se describe en detalle en otra parte en el presente documento, o mediante cualquiera aparato o aplicador, ya esté asociado o no normalmente con el uso dental. Puede usarse uno o más dedos humanos para aplicar una composición de reducción de la sensibilidad dental a uno o más dientes. Puede usarse un dedo para embadurnar la superficie de un diente con la composición, o para aplicar de otra forma la composición a la superficie de un diente.

35 La aplicación puede ser al menos una vez al día, aunque puede preferirse hasta cinco veces al día, y puede llevarse a cabo a lo largo de un periodo de tiempo, por ejemplo, de una semana, hasta un año, hasta tres años o durante toda la vida.

Ahora se describirán diversas realizaciones con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

40 Se preparó una composición de dentífrico que tiene la fórmula de la tabla 1. Las composiciones usadas en los ejemplos y ejemplos comparativos tenían cantidades variables de óxido de zinc (variando entre el 0 y el 2% en peso) y de aminoácido (variando entre el 0 y el 5% en peso). Para el ejemplo 1, la composición de dentífrico comprendía polvo de óxido de zinc al 1% en peso, estando el ZnO encapsulado, a una carga del 50% en peso, en una película de polímero, en particular en una película de polímero que comprendía una combinación de dos materiales de HPMC de diferente peso molecular, que comprendía Methocel E5 y Methocel E50. La combinación de óxido de
45 zinc/película de polímero comprendía ZnO al 1% en peso y película de polímero al 1% en peso, basándose cada peso en el peso total de la composición. Para el ejemplo 1, la composición de dentífrico también comprendía L-arginina al 4,3% en peso.

Tabla 1: Composición de dentífrico

Componente	% p/p
Sorbitol	C.S.
Agua	11,944
Sílice -Zeodent 105	10,000
Sílice -Zeodent 114	10,000
Polietilenglicol 600	3,000
Sílice -Zeodent 165	2,750
Fuente de óxido de zinc (ZnO en película de polímero)	0-2
Laurilsulfato de sodio	1,500
Cocamidopropilbetaína	1,250
Aroma	1,150
Dióxido de titanio	0,750
CMC de sodio - tipo 7MF	0,650
Aminoácido (L-arginina)	0-5
Sacarina de sodio	0,270
Fluoruro de sodio	0,243

5 Para medir la administración de zinc a hidroxiapatita, se diluyó el dentífrico a 1 parte en peso de dentífrico con respecto a 2 partes en peso de agua y se agitó para dispersar el dentífrico. A continuación se añadió un disco de hidroxiapatita recubierto con saliva a esta suspensión. Se trató el disco con la suspensión durante 10 minutos y entonces se enjuagó tres veces con cinco ml de agua. Entonces se digirió el disco con ácido nítrico y se midió el zinc total mediante espectroscopía de absorción atómica.

En la tabla 2 se proporcionan los datos de captación de zinc de la fórmula de dentífrico del ejemplo 1 que contenía L-arginina y óxido de zinc administrados a partir de una película de polímero cuando se usa como suspensión.

10 Puede observarse a partir del ejemplo 1 que la captación de zinc era significativa.

Tabla 2: Captación de zinc sobre hidroxiapatita a partir de una suspensión de dentífrico

Molécula quelante	[000104] Captación de zinc (ug/disco)
Ejemplo comparativo 1 - ninguno	[000105] 14,1 ± 1,1
4. Ejemplo 1 - L-arginina	[000106] 103,5 ± 10,6

Ejemplo comparativo 1

Para el ejemplo comparativo 1, se preparó la composición de dentífrico que tenía la fórmula de la tabla 1 que

comprendía (como el ejemplo 1) ZnO al 1% en peso encapsulado en una película de polímero, pero se modificó en comparación con el ejemplo 1 porque no estaba presente ninguna molécula quelante, tal como L-arginina.

El resultado también se muestra en la tabla 2. Puede observarse a partir del ejemplo comparativo 1 que la captación de zinc era significativamente inferior, casi un orden de magnitud inferior, a la del ejemplo 1.

- 5 Una comparación del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 muestra que el agente quelante mejora la administración del óxido de zinc a la superficie de dentina, en particular cuando se emplea en combinación con una película de polímero.

Ejemplos 2 a 7 y ejemplo comparativo 2

- 10 Se repitió el ejemplo 1 excepto porque para el ejemplo 2 se usó una cantidad diferente de L-arginina y para los ejemplos 3 a 7 se usaron diferentes cantidades de diferentes aminoácidos. Además, para los ejemplos 2 a 7 todas las fórmulas contenían ZnO al 1% como un polvo, y no estaba presente ninguna película de polímero como para el ejemplo 1. Los ejemplos 2 a 7 emplearon una razón molar de 1,4:1 del aminoácido respectivo con respecto al polvo de ZnO. Para el ejemplo comparativo 2, de nuevo no estaba presente ningún aminoácido y el ZnO estaba presente como un polvo.

- 15 En la tabla 3 se resumen los resultados de la prueba de captación de zinc tal como se describió anteriormente con respecto al ejemplo 1. En la tabla 3 se muestran los datos de captación de zinc a partir de las fórmulas de dentífrico de los ejemplos 2 a 7 que contenían polvo de óxido de zinc y una variedad de aminoácidos, como también el resultado del ejemplo comparativo 2.

Tabla 3: Captación de zinc sobre hidroxiapatita a partir de una suspensión de dentífrico. Molécula quelante	Captación de zinc (ug/disco)
Ejemplo comparativo 2 - Ninguna	5,9 ± 0,4
Ejemplo 2 - L-arginina	99,0 ± 7,0
Ejemplo 3 - L-lisina	121,5 ± 7,8
Ejemplo 4 - Serina	170,1 ± 8,0
Ejemplo 5 - Cisteína	188,8 ± 24,4
Ejemplo 6 - Isoleucina	94,7 ± 2,0
Ejemplo 7 - Ácido glutámico	95,3 ± 7,3

- 20 Una comparación de los ejemplos 1 y 2 en las tablas tanto 2 como 3 confirma que la captación de zinc se aumenta significativamente mediante la adición de L-arginina al dentífrico y el efecto se observa ya se añada el óxido de zinc al dentífrico encapsulado en una película de polímero (ejemplo 1) o como un polvo (ejemplo 2). La tabla 3 destaca que la captación de zinc puede aumentarse mediante una variedad de aminoácidos.

- 25 Los resultados de estos ejemplos y los ejemplos comparativos demuestran que los aminoácidos pueden mejorar la administración de óxido de zinc insoluble a una superficie similar a la encontrada en la cavidad bucal. La administración aumentada de óxido de zinc debe mejorar los beneficios antibacterianos asociados con un aumento de zinc.

- 30 Estos ejemplos evidencian varios aminoácidos que parecen poder administrar zinc a superficies en la cavidad bucal. La administración de otras partículas de óxido de metal, tales como óxido estannoso o de cobre, a superficies en la cavidad bucal también puede mejorarse mediante combinación con aminoácidos.

Ejemplo 3

Se llevó a cabo el ejemplo 3 para evaluar la eficacia de oclusión de una fórmula de dentífrico que incluía un aminoácido como quelante para óxido de zinc.

Para el ejemplo 3, se preparó una composición de dentífrico que tenía la fórmula de la tabla 1 que comprendía polvo de óxido de zinc al 1% en peso (como el ejemplo 2) y aminoácido al 3% en peso, que comprendía L-arginina.

5 Para evaluar la eficacia de oclusión de las fórmulas de dentífrico, se prepararon discos de dentina a partir de molares humanos. Se cortaron los molares, se lijaron y se pulieron. Finalmente, se atacaron los discos con ácido cítrico al 6% en peso y se sonicaron para abrir los túbulos sobre la superficie de dentina. Se cepilló cada disco durante 1 minuto y 30 segundos con un cepillo de dientes mecánico y una suspensión 1:2 en peso de agua con respecto a dentífrico. Tras cepillar, se enjuagó el disco durante 15 segundos con agua y entonces se almacenó en una disolución de tampón fosfato durante 15 minutos. Se repitió este ciclo de tratamiento 7 veces por disco. Tras el séptimo tratamiento, se examinaron los discos usando un microscopio confocal para obtener imágenes del grado de cobertura de superficie mediante el producto de dentífrico. Entonces se expusieron los discos a exposiciones a ácido de 1 min (usando una bebida de carbonatada de cola comercial) y se examinaron tras cada tratamiento para evaluar la cantidad de producto que quedaba en los túbulos de la dentina. En la figura 1 se muestran los resultados de este estudio.

15 Puede observarse para el ejemplo 3 que tras 7 ciclos de cepillado había buena oclusión de los túbulos de la dentina. Tras 12 ciclos de exposición a ácido posteriores usando cola, había todavía buena oclusión de los túbulos de la dentina.

Ejemplo comparativo 3

20 Para el ejemplo comparativo 3, se preparó la composición de dentífrico que tenía la fórmula del ejemplo 3 (es decir, polvo de ZnO al 1% en peso) pero omitiendo la L-arginina. Se sometió este dentífrico a las mismas pruebas de eficacia de oclusión que el ejemplo 3, y el resultado también se muestra en la figura 1. Puede observarse para el ejemplo comparativo 3 que tras 7 ciclos de cepillado había una mala oclusión de los túbulos de la dentina. Tras 12 ciclos de exposición a ácido posteriores usando cola, había una oclusión incluso peor de los túbulos de la dentina.

25 Una comparación del ejemplo 3 y el ejemplo comparativo 3 muestra que las partículas de óxido de metal, en particular partículas de óxido de zinc, proporcionan una buena oclusión de la dentina cuando se emplean en combinación con un aminoácido tal como L-arginina como quelante.

30 Sin querer restringirse a ninguna teoría, se cree que es probable que el aminoácido mejore la adhesión de ZnO dentro de los túbulos de la dentina, y a otras superficies en la cavidad bucal, formando un puente entre el óxido de zinc y la dentina. Se sospecha que el grupo carboxilato cargado negativamente en el aminoácido se une al óxido de zinc (debido a la existencia de un potencial zeta positivo a pH <9 para el óxido de zinc, tal como se da a conocer en un artículo titulado "The effect of pH on the corrosion inhibition of zinc pigments by phenol derivatives", por B. Muller y W. Klager, Corrosion Science, 38 (1996), páginas 1869-1875), uniéndose de manera correspondiente el grupo cargado positivamente a la superficie de la dentina. Todos los aminoácidos son zwitteriónicos a pH fisiológico, y de ese modo se cree que el aminoácido puede unir una partícula cargada a superficies cargadas en la cavidad bucal. La carga y funcionalidad del grupo R del aminoácido varía entre los aminoácidos; sin embargo a partir de los estudios actuales de los inventores, la carga/funcionalidad en el grupo R parece no tener un impacto significativo sobre la captación de zinc a superficies de hidroxiapatita, tal como se evidencia por los resultados de la tabla 3.

40 Tal como se muestra en la figura 1, los presentes inventores han encontrado que la administración aumentada de óxido de zinc a la dentina por L-arginina proporciona oclusión de los túbulos de la dentina que es más resistente al ataque con ácido que el óxido de zinc solo. Éste es un posible beneficio adicional proporcionado por el sistema de óxido de zinc/aminoácido ya que la oclusión de los túbulos de la dentina está asociada con el alivio de la hipersensibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Composición para el cuidado bucal que comprende:

un vehículo aceptable por vía oral;

una fuente de partículas de óxido de metal, en la que dichas partículas de óxido de metal tienen una mediana del tamaño de partícula de desde 1 hasta 7 micrómetros; y

uno o más aminoácidos que pueden quelar dichas partículas de óxido de metal, en la que el óxido de metal comprende al menos un óxido de metal seleccionado de óxido de zinc, óxido estannoso y óxido de cobre o una mezcla de los mismos, y en la que al menos uno de dicho uno o más aminoácidos se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y una combinación de dos o más de los mismos.
- 5 2. Composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en la que las partículas de óxido de metal tienen una mediana del tamaño de partícula de 2 a 5 micrómetros.
3. Composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en la que el óxido de metal comprende óxido de zinc.
- 10 4. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las partículas de óxido de metal tienen una distribución del tamaño de partícula de 3 a 4 micrómetros, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 5 micrómetros, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 5 micrómetros o una distribución del tamaño de partícula de 2 a 4 micrómetros.
- 15 5. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las partículas de óxido de metal están presentes en una cantidad de hasta el 5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal, opcionalmente en la que las partículas de óxido de metal están presentes en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 2% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal.
- 20 6. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la fuente de partículas de óxido de metal se selecciona de un polvo y una perla.
7. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el uno o más aminoácido es L-arginina.
- 25 8. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que al menos uno de dicho uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de hasta el 5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal, opcionalmente en la que al menos uno de dicho uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal, además opcionalmente en la que al menos uno de dicho uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de desde el 2,5 hasta el 4,5% en peso, basándose en el peso total de la composición para el cuidado bucal.
- 30 9. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un material adherente polimérico.
- 35 10. Composición para el cuidado bucal según la reivindicación 9, en la que el material adherente polimérico comprende uno o más polímeros de celulosa, opcionalmente en la que al menos uno de dicho uno o más polímeros de celulosa es un polímero de hidroxialquilcelulosa seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilpropilcelulosa (HEPC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC) y carboximetilcelulosa (CMC), además opcionalmente en la que el material adherente polimérico comprende una mezcla de dos polímeros de hidroxialquilcelulosa que tienen diferentes pesos moleculares y el óxido de metal comprende óxido de zinc que está encapsulado en la mezcla de dos polímeros de hidroxialquilcelulosa.
- 40 11. Composición para el cuidado bucal según la reivindicación 9 ó 10, en la que el material adherente polimérico comprende uno o más polímeros seleccionados de un polímero de poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG), copolímeros de bloque de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO), goma de éster, laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión, metacrilatos, o mezclas de los mismos.
- 45 12. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que es una composición de dentífrico o en la que la composición se formula para dar una forma seleccionada de un enjuague

bucal, un chicle, una pastilla para chupar que puede disolverse y una película que puede disolverse, opcionalmente en la que la composición para el cuidado bucal es una pasta de dientes o un gel.

- 5 13. Composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un método de reducción de la sensibilidad dental, comprendiendo dicho método aplicar dicha composición a la superficie de un diente de mamífero, o para su uso en un método de protección de superficies dentales frente a la degradación mediada por ácido, comprendiendo dicho método aplicar dicha composición a la superficie de un diente de mamífero o para su uso en un método de oclusión de un túbulo de la dentina dentro de la superficie de un diente de mamífero, comprendiendo dicho método aplicar dicha composición a la superficie del diente.

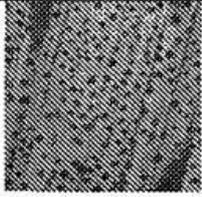
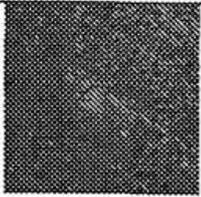
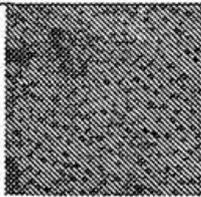
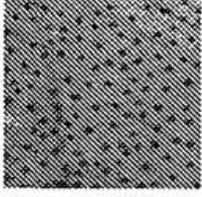
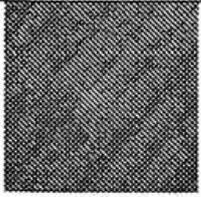
Fórmula	No tratado	7 ciclos de cepillado	12 veces, cola
<p>Ejemplo comparativo 3</p> <p>Polvo de ZnO al 1% en peso sin aminoácido</p>			
<p>Ejemplo 3</p> <p>Polvo de ZnO al 1% en peso + L-arginina al 3% en peso</p>			

Figura 1