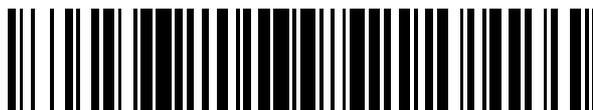


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 866**

51 Int. Cl.:

A23L 1/222 (2006.01)
A61K 8/33 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007 E 07836003 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2037866**

54 Título: **Sabores para composiciones de uso oral**

30 Prioridad:

07.07.2006 US 819154 P
07.07.2006 US 819156 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SWAINE, ROBERT LESLIE, JR.;
ZEHENTBAUER, GERHARD NORBERT;
HOKE, STEVE;
RAMJI, NIRANJAN y
HESTER, MARC

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 560 866 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

Sabores para composiciones de uso oral

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de cuidado bucal agradables desde el punto de vista estético que contienen composiciones saborizantes e iones estannoso.

10 Antecedentes de la invención

Es deseable que los iones estannoso se utilicen en las composiciones de uso oral. Los iones estannoso, que habitualmente se abastecen de fluoruro estannoso y otras sales estannosas, se utilizan para combatir la placa y la gingivitis, y mejorar el aliento y la sensibilidad. Sin embargo, se ha comprobado que la formulación con iones estannoso es dificultosa, puesto que se sabe que las formulaciones que contienen iones estannoso no son agradables desde el punto de vista estético. Los iones estannoso pueden proporcionar malos olores cuando se utilizan junto con determinados compuestos saborizantes de cuidado bucal. Sigue siendo deseable proporcionar composiciones para el cuidado bucal que proporcionen una distribución eficaz de los iones estannoso con un sabor estéticamente agradable. Ninguna de las técnicas existentes proporciona todas las ventajas y beneficios estéticos de la presente invención.

20 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden iones estannoso, un aceite con un sabor de tipo menta, un componente protector que evita la generación de malos olores y de sabores desagradables en la composición, y vehículos oralmente aceptables. El aceite de tipo menta incluye menta piperita, menta verde y menta japonesa. Los componentes protectores adecuados incluyen compuestos de carbonilo como *cis*-jasmona; 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 5-etil-3-hidroxi-4-methi-2(5H)-furanona; vainillina; etilvainillina; anisaldehído; cinamaldehído; y combinaciones de los mismos.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una lectura de la presente descripción.

Descripción detallada de la invención

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que especialmente delimitan y reivindican perfectamente la invención, se cree que la presente invención se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas.

Todos los porcentajes utilizados en la presente memoria son en peso de la composición dentífrica, salvo que se indique lo contrario. Las relaciones utilizadas en la presente memoria son relaciones molares de la composición total, salvo que se indique lo contrario. Todas las mediciones se realizan a 25 °C, salvo que se indique lo contrario.

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

En la presente memoria, la palabra “incluye”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. Sin embargo, también pueden preferirse otras realizaciones, bajo las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no está previsto excluir otras realizaciones del ámbito de la invención.

En la presente memoria, la expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto o composición suficiente para inducir significativamente una ventaja positiva, preferiblemente una ventaja de salud oral, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos adversos graves, es decir, para proporcionar una relación entre beneficio y riesgo razonable, en el ámbito de un juicio fundado de un experto en la materia.

La expresión “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos, pero que puede mantenerse en la cavidad bucal durante un período de tiempo suficiente para que entre en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal puede presentar diversas formas, incluidas pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel subgingival, colutorio, espuma tipo mousse, espuma, producto para el cuidado de dentaduras postizas,

spray bucal, gominola, pastilla masticable o chicle. La composición para el cuidado bucal también puede incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a la superficie oral.

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

El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar composiciones tales como dentífricos.

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

El término “aceites saborizantes” se refiere a aceites esenciales usados como agentes saborizantes, que son aceites volátiles destilados o extraídos de plantas y constituyentes de dichos aceites volátiles. El término “aceites saborizantes” en la presente memoria, cuando se refiere a los aceites de menta y aceites mentolados, incluye diversos grados del aceite conocidos de forma típica como natural de primera o sin tratar (recién extraído de la fuente vegetal) y refinado o rectificado para estandarizar el aceite y eliminar caracteres de sabor/olor no deseados (p. ej., mediante destilación fraccionada). El grado rectificado es, generalmente, el grado comercial proporcionado a los usuarios finales para usar como agentes saborizantes y perfumes. Los aceites esenciales típicos y sus principales constituyentes son los obtenidos, por ejemplo, del tomillo (timol, carvacrol), orégano (carvacrol, terpenos), limón (limoneno, terpineno, felandreno, pineno, citral), hierba limón (citral, metilheptenona, citronelal, geraniol), flor de azahar (linalol, β -pineno, limoneno), naranja (limoneno, citral), anís (anetol, safrol), clavo (eugenol, acetato de eugenilo, cariofileno), rosa (geraniol, citronelol), romero (borneol, ésteres de bornilo, alcanfor), geranio (geraniol, citronelol, linalol), lavanda (acetato de linalilo, linalol), citronela (geraniol, citronelol, citronelal, canfeno), eucalipto (eucaliptol); menta piperita (mentol, ésteres de mentilo), menta verde (carvona, limoneno, pineno); pirola (metil salicilato), alcanfor (safrol, acetaldehído, alcanfor), laurel (eugenol, mircenol, chavicol), canela (cinamaldehído, acetato de cinamilo, eugenol), árbol del té (terpinen-4-ol, cineol), y hoja de cedro (α -tujona, β -tujona, fenchona). Los aceites esenciales, su composición y producción, se describen en detalle en la Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4ª edición y en *The Merck Index*, 13ª edición.

El término “vehículo oralmente aceptable” incluye materiales seguros y eficaces, excipientes o aditivos usados en composiciones para el cuidado bucal incluidos, aunque no de forma limitativa, fuentes de ion fluoruro, agentes anticáculos o antisarro, tampones, materiales abrasivos como, por ejemplo, sílice, sales bicarbonato de metales alcalinos, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, xilitol, agentes colorantes, y mezclas de los mismos.

Las sustancias activas y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden categorizarse o describirse en la presente memoria en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o de su modo de acción o función presupuesto. Sin embargo, se debe entender que la sustancia activa y otros ingredientes útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones en la presente memoria están hechas por comodidad de uso y no está previsto que se limite a un ingrediente para la aplicación o aplicaciones especialmente descritas.

En la presente invención, los términos “sarro” y “cálculos” se utilizan indistintamente y se refieren a biopelículas de placa dental mineralizada.

Las presentes composiciones comprenden componentes esenciales así como componentes opcionales. Tanto los componentes esenciales como los opcionales de las composiciones de la presente invención se describen en los siguientes párrafos.

La presente invención implica el descubrimiento de que los malos olores que se encuentran en las composiciones que contienen estannoso se produce habitualmente cuando un aceite de menta, especialmente un aceite esencial de tipo *Menta* o similar, está presente en la composición. Los malos olores se pueden describir como una nota desagradable o un olor “repugnante” que también produce un sabor desagradable en la composición de uso oral. Aunque se pueden formular sabores alternativos selectos que no sean aceites de menta con estannoso y no generan malos olores, habitualmente es deseable un componente de menta. Se desea todavía más que la composición para el cuidado bucal tenga en general un sabor mentolado al tener la menta el sabor más dominante en la composición para el cuidado bucal. También se ha descubierto que la principal especie precursora de malos olores presente en los aceites saborizantes son los compuestos que contienen azufre como dimetil sulfóxido (DMSO), sulfuro de dimetilo (DMS), disulfuro de dimetilo y dimetil sulfona, con muestras que tienen niveles tan altos como 300 ppm o más. La siguiente tabla muestra niveles de DMSO y DMS en

muestras de menta verde y de menta piperita. Como se muestra a continuación, la principal especie es DMSO; en los aceites saborizantes se encuentran cantidades significativamente inferiores de DMS.

Tabla 1. Niveles de DMSO y de DMS en aceites fuente de menta piperita y de menta verde

Muestra	DMSO (ppm, peso/volumen)	DMS (ppm, peso/volumen)
Fuente de menta piperita n.º 1	318	10,3
Fuente de menta piperita n.º 2	312	22,1
Fuente de menta piperita n.º 3	181	46,8
Menta verde (1% corte de cabeza)	235	< 1

Aceites de menta piperita suministrados por I.P. Callison, aceite de menta verde suministrado por Labbeemint

Se tiene constancia de que el DMSO se encuentra presente en la naturaleza. Por ejemplo, se ha informado sobre niveles naturales de DMSO en frutas, vegetales, granos y bebidas seleccionadas en *J. Agric. Foods Chem.* 1981, 29, págs.1089-91. El nivel más alto indicado se encontró en una bebida de té negro, con 16 ppm. En la mayoría de las muestras, el nivel hallado fue inferior a 1 ppm, habiéndose hallado niveles superiores en muestras concentradas o procesadas como, por ejemplo, pasta de tomate. Se pensó que los niveles de DMSO podían deberse a la oxidación del sulfuro de dimetilo (DMS) durante el procesamiento comercial. El DMS se encuentra ampliamente presente en la naturaleza y es responsable del olor característico de muchos alimentos. Se tiene constancia de que el DMSO se encuentra presente en el aceite de menta verde [*Anais de Academia Brasileira de Ciencias*, 1972, 44 (Suppl.), 273-7] y en el aceite de menta piperita [*Agric. Biol. Chem.*, 1980, 44(7), 1535-43]. No se tiene constancia de los niveles encontrados en los aceites saborizantes de menta de la presente invención.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los compuestos que contienen azufre en el aceite de menta, en particular DMSO, reaccionan con los iones estannoso y forman especies como tioles o mercaptanos responsables de los malos olores y el mal sabor observados. Los iones estannoso tienen propiedades reductoras bastante fuertes, siendo oxidados a forma estánnica cuando reaccionan con DMSO, el cual se reduce a su vez dando lugar a la especie maloliente DMS y, también, al metilmercaptano (CH₃SH). Para evitar la generación de malos olores, una manera de conseguirlo es limpiar los aceites de menta para eliminar los precursores de malos olores, como se describe en las solicitudes co-presentadas y co-dependientes tituladas "FLAVOR OILS WITH REDUCED SULFUR CONTENT AND USE IN ORAL CARE COMPOSITIONS". De forma alternativa, los presentes inventores han descubierto que los malos olores se pueden evitar utilizando determinados componentes "protectores" junto con el aceite de menta. Estos protectores son compuestos que se cree que actúan como trampas que unen las especies de azufre maloliente y, por lo tanto, evitan los malos olores. De forma ventajosa, muchos de estos protectores también son ingredientes saborizantes y, por lo tanto, se pueden incorporar como parte del sistema saborizante para proporcionar también un perfil de sabor determinado. Los sistemas saborizantes presentes proporcionan un sabor completo y bien equilibrado con un componente de menta que puede utilizarse en composiciones de uso oral que contienen estannoso sin los malos olores. La composición de uso oral tendrá un sabor en el que predominará la menta sin malos olores o mal sabor.

Sistema saborizante

El sistema saborizante presente comprende un aceite de menta, un componente protector y, de forma opcional, otros ingredientes saborizantes tradicionales que incluyen edulcorantes y agentes refrescantes. Pueden estar presentes uno o más aceites de menta. Se pueden utilizar uno o más protectores. También se pueden utilizar otros componentes saborizantes, como agentes refrescantes u otros sabores, para conformar el sistema saborizante. El sistema saborizante de forma típica está presente en una composición de uso oral en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, en peso de la composición. Preferiblemente, el sistema saborizante está presente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 4%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, y con máxima preferencia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, en peso de la composición. Los componentes del sistema saborizante se describen más adelante.

Aceites de menta

Los aceites de menta incluyen aquellos designados como un aceite esencial de la especie *Menta*, como *piperita* o *arvensis*, *spicata*, *cardiaca* o *viridis Crispa*. Los aceites de menta incluyen aquellos comúnmente conocidos como menta piperita, menta japonesa y menta verde. El aceite de menta puede ser natural o sintético o una combinación de componentes naturales y sintéticos. El aceite de menta se puede fraccionar o rectificar usando un equipo de destilación y/o de extracción estándar para retirar los componentes no deseados. El aceite de menta está presente, de forma típica, en una cantidad de 2-1300 ppm.

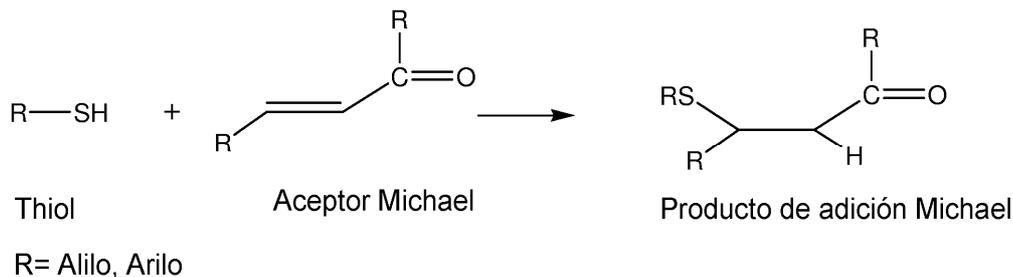
Componente protector

Los componentes protectores adecuados incluyen compuestos de carbonilo como *cis*-jasmona [3-metil-2-(2-pentenil-2-ciclopentenona)]; 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona; vainillina

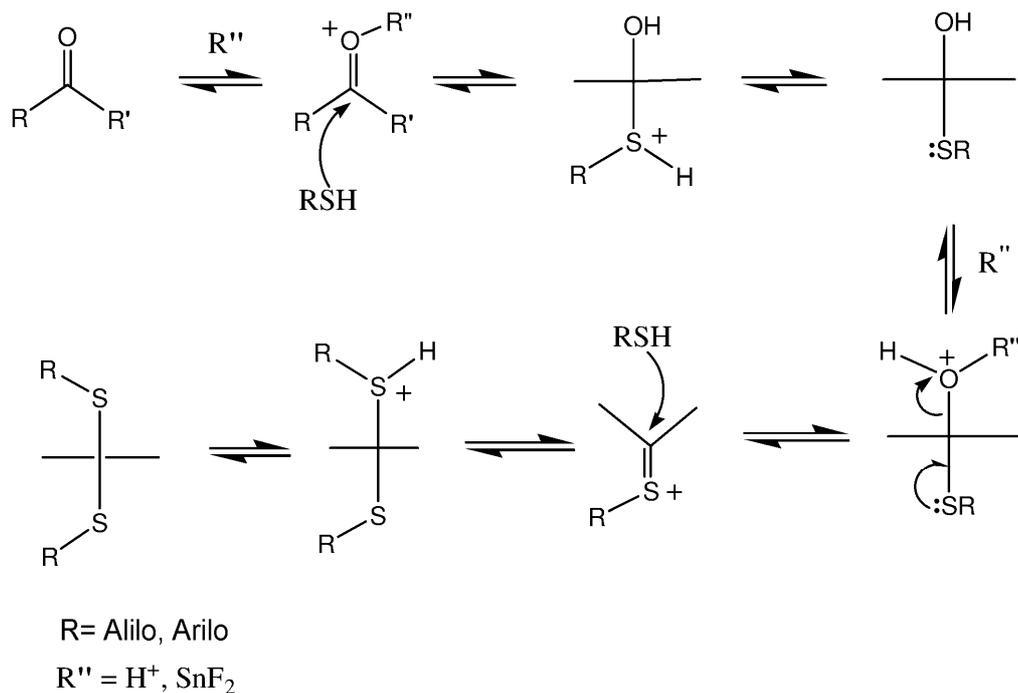
[4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído]; etilvainillina; anisaldehído [4-metoxibenzaldehído]; cinamaldehído [3-fenil-2-propenal]; y combinaciones de los mismos.

5 Los principales mecanismos que se cree que operan en la reducción de los compuestos de azufre malolientes volátiles, como metilmercaptano (un tiol) y sulfuro de dimetilo (DMS) a través del uso de los protectores anteriores se muestra en las reacciones químicas siguientes. Los protectores actúan como “trampas” al reaccionar con el tiol o sulfuro y forman productos con un menor impacto olfativo. Las reacciones que implican compuestos de carbonilo son las siguientes:

10 a) reacción Michael de tioles o alquil sulfuros con aceptores Michael, es decir, componentes de carbonilo α,β -insaturados para dar compuestos de adición como se muestra a continuación que es menos probable que sean menos volátiles o no volátiles y, por lo tanto, menos olorosos.



15 b) Las cetonas y los aldehídos pueden reaccionar con tioles para dar tioacetales y tioacetales como se muestra a continuación:



20 Para estudiar los efectos de los protectores de los malos olores en sistemas que contienen fluoruro estannoso y aceite de menta piperita natural, se prepararon viales de cristal de 20-ml para contener 3 ml de aceite de menta piperita rectificado (suministrado por I.P. Callison), 3 ml de agua y 225 mg de fluoruro estannoso. A todos los viales, excepto al de control, se añadió un protector a un 1% (v/v) de la cantidad de aceite de menta piperita. Los viales terminalmente protegidos se guardaron a 50 °C durante 72 horas. Después de equilibrar a temperatura ambiente, se tomó una muestra del espacio superior de cada vial con una fibra de microextracción de fase sólida (SPME). Para las muestras tomadas de cada vial, se desorbió la fibra de SPME en una entrada de GC; los volátiles se separaron en una columna de GC; y el efluente se analizó con un detector de quimioluminiscencia de azufre (SCD). Las áreas pico de metilmercaptano (MM) y sulfuro de dimetilo (DMS) se evaluaron en relación a los niveles de control de estos compuestos y, como se muestra en la tabla siguiente, los protectores produjeron una reducción sustancial en los niveles medidos de los compuestos MM y DMS con malos olores en las mezclas de fluoruro estannoso / aceite de menta piperina.

25

30

Protector	MM normalizado a control	DMS normalizado a control
Ninguno (Control)	100	100
<i>trans</i> -Cinamaldehído	41	55
4-Metoxibenzaldehído	31	4
<i>cis</i> -Jasmona	56	78
Ácido ascórbico	43	33
2,5-Dimetil-4-hidroxi-3(2H) furanona	14	6
5-Etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H) furanona	51	39
Etilvainillina	31	41

La cantidad de componente protector depende del protector específico elegido, el aceite de menta específico y la cantidad elegida, la cantidad de iones estannoso, otros componentes saborizantes añadidos, y el perfil de sabor deseado en las composiciones de uso oral. Algunos de los protectores tienen propiedades saborizantes y proporcionarán características saborizantes como vainilla, una textura suave y cremosa o canela. Cada uno de estos protectores se puede utilizar solo o con otros protectores. La relación de protector con respecto al aceite de menta que se ha descubierto que es efectiva es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:300 en peso. Preferiblemente, al utilizar protectores como ácido ascórbico, *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, etilvainillina, vainillina, anisaldehído, 3,4-metilenodioxibenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído o 2-metoxibenzaldehído, la relación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:200. Para cualquiera de los compuestos de cinamaldehído, la relación de protector con respecto al aceite de menta es preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:16 en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:12. A relaciones altas de protector con respecto a aceite de menta, el sabor que no es de menta puede dominar.

Las concentraciones típicas de protectores en las composiciones de uso oral que contienen iones estannoso están en el intervalo de: 13-2000 ppm de *cis*-jasmona; 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona; etilvainillina o vainillina; 6-700 ppm anisaldehído; 3,4-metilenodioxibenzaldehído; 3,4-dimetoxibenzaldehído; 4-hidroxibenzaldehído; o 2-metoxibenzaldehído; 10-100 ppm benzaldehído; 200-2700 ppm cinamaldehído; hexilcinamaldehído; α -metilcinamaldehído; *orto*-metoxicinamaldehído; o α -amilcinamaldehído.

Además del o los aceites de menta y protector(es), el sistema saborizante puede comprender ingredientes saborizantes adicionales incluidos, aunque no de forma limitativa, aceite de pirola, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, naranja, propenilo guaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetilo, acetato de fenilo metil-*p*-tert-butilo, mentol, metil salicilato, etil salicilato, acetato de 1-mentilo, oxanona, α -irisona, metil cinamato, etil cinamato, butil cinamato, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de *iso*-amilo, butirato de *iso*-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico alcohol, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol fenilético, alcohol bencílico, α -terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etil maltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, γ -decalactona, γ -nonalactona, γ -undecalactona y mezclas de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados las sustancias químicas con características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Estos contienen derivados de sustancias químicas saborizantes que están saturadas o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. Son también adecuadas sustancias químicas saborizantes que pueden sufrir algún tipo de oxidación o de degradación sin dar lugar a un cambio significativo en el carácter o perfil de sabor. Los ingredientes saborizantes pueden proporcionarse como sustancias simples o purificadas o aportarse a la composición mediante adición de aceites o extractos naturales que han sido preferiblemente sometidos a algún tratamiento de refinado para eliminar componentes que son relativamente inestables y pueden degradar y alterar el perfil de sabor deseado, resultando en un producto menos aceptable desde el punto de vista organoléptico.

El sistema saborizante puede también comprender agentes refrigerantes o refrigerantes como, por ejemplo, mentol, ésteres de mentilo, carboxamidas, cetales, dioles, y mezclas de los mismos. Son ejemplos de agentes refrescantes adecuados útiles en las composiciones de la presente invención los agentes de paramentano-carboxamida como, por ejemplo, la N-etil-*p*-mentano-3-carboxamida, conocida comercialmente como "WS-3"; la N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocida como "WS-23"; N-*p*-bencenoacetónitrilo-mentanocarboxamida; y otras de la serie como, por ejemplo, WS-5, WS-11, WS-14 y WS-30. Agentes refrescantes adicionales adecuados incluyen 3-1-mentoxipropano-1,2-diol conocido como TK-10 fabricado por Takasago; acetal de glicerol mentona (Frescolat® MGA); ésteres de mentilo como acetato de mentilo, acetoacetato de mentilo, lactato de mentilo (Frescolat® ML proporcionado por Haarmann and Reimer), y succinato de monomentilo (bajo el nombre comercial Physcool de V. Mane). Los términos "mentol" y "mentilo" según se utilizan en la presente invención incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos compuestos y mezclas racémicas de los mismos. TK-10 se describe en US-4.459.425, concedida a Amano y col., el 10 de julio de 1984. WS-3 y otros agentes se describen en US-4.136.163, concedida a Watson y col. el 23 de enero de 1979.

El sistema saborizante incluirá de forma típica un agente edulcorante. Edulcorantes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica, que incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Algunos edulcorantes solubles en agua adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y derivados como, por ejemplo, xilosa, ribosa,

glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monelina, esteviósidos, glicirrizina, xilitol y eritritol. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados incluyen sales de tipo sacarina solubles, es decir, sales de tipo sacarina sódica o cálcica, sales ciclamato, la sal sódica, amónica o cálcica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal potásica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma libre de ácidos de sacarina y similares. Otros edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes basados en dipéptidos, como edulcorantes derivados del ácido aspártico L, como ester metílico (aspartamo) L-aspartil-L-fenilalanina y materiales que se describen en la patente US-3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5,dihidrofénil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexano)-alanina, y similares. Se pueden utilizar edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales como, por ejemplo, un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa) conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sacaralosa, así como edulcorantes basados en proteínas como, por ejemplo, Thaumatooccus danielli (Taumatina I y II). La composición preferiblemente contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de edulcorante, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso.

Además, el sistema saborizante puede incluir agentes salivantes, agentes calentadores, y agentes insensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición. Entre los agentes salivantes adecuados se incluye Jambu®, fabricado por Takasago. Son ejemplos de agentes térmicos el pimentón y ésteres nicotinato como, por ejemplo, el benzilnicotinato. Los agentes insensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol.

Iones estannoso

La presente invención también comprende iones estannoso. Los iones estannoso proceden de una fuente de estannoso que puede ser un compuesto estannoso soluble o moderadamente soluble. Los ejemplos incluyen fluoruro, cloruro, clorofluoruro, acetato, hexafluorocirconato, sulfato, tartrato, gluconato, citrato, malato, glicinato, pirofosfato, metafosfato, oxalato, fosfato, sales de carbonato y óxidos de estannoso. Los iones estannoso están presentes, de forma típica, en una cantidad de aproximadamente 1000 ppm de estannoso, preferiblemente de aproximadamente 2000 ppm a aproximadamente 15.000 ppm. Más preferiblemente, los iones estannoso están presentes de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 13.000 ppm. Esta es la cantidad total de iones estannoso que está presente en la composición para el suministro a la superficie dental. La fuente de ion estannoso está presente, de forma típica, en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 11%, en peso de la composición final. Preferiblemente, la fuente de ion estannoso está presente en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 7% y más preferiblemente de aproximadamente 0,45% a aproximadamente 5%.

La fuente de ion estannoso preferiblemente no está completamente ionizada en la composición durante el almacenamiento, antes del uso real de la composición. Cuando la composición entra en contacto con la saliva y/o el agua en el momento del cepillado, la fuente de iones estannosos se ionizará por completo y el ion activo se enviará a la cavidad oral. Los dentífricos que contienen sales estannosas, especialmente fluoruro estannoso y cloruro estannoso, se describen en US-5.004.597, concedida a Majeti y col. Otras descripciones de dentífricos que contienen sales estannosas se encuentran en US-5.578.293. La sal estannosa preferida es el fluoruro estannoso. Otras sales estannosas adecuadas incluyen el cloruro estannoso dihidratado, el acetato estannoso, el tartrato estannoso y el citrato estannoso de sodio.

Materiales de vehículo aceptables por vía oral

Los vehículos oralmente aceptables se describen a continuación. Incluyen cualquier material que sea seguro para las composiciones de uso oral. Los materiales que sirven como vehículo pueden ser principios activos o principios no activos. Los materiales que sirven como vehículo adecuados estarán preferiblemente exentos de compuestos de azufre que son precursores de las especies malolientes.

Principios activos opcionales

1. Sustancias activas blanqueadoras dentales

Las sustancias activas blanqueadoras dentales se pueden incluir en la sustancia para el cuidado bucal de la presente invención. Las sustancias activas adecuadas para el blanqueamiento se seleccionan del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio y mezclas de los mismos. Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito sódico y clorito potásico. Otras sustancias blanqueadoras adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. Un percarbonato preferido es percarbonato sódico. Los persulfatos preferidos son oxonas.

65

2. Agentes antisarro

Los agentes antisarro conocidos para uso en productos para el cuidado dental incluyen fosfatos. Los fosfatos incluyen pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y mezclas de los mismos. Los pirofosfatos están entre los más conocidos para uso en los productos para el cuidado dental. Los iones pirofosfato y polifosfato que se suministran a los dientes derivan de sales pirofosfato o polifosfato. Las sales pirofosfato útiles en las composiciones presentes incluyen las sales dipirofosfato de metal alcalino, sales tetrapirofosfato de metal alcalino y mezclas de las mismas. El dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en su forma deshidratada, así como las forma hidratadas son las especies preferidas. Aunque se pueden usar cualquiera de las sales anteriormente mencionadas, se prefiere la sal pirofosfato tetrasódico. También son útiles, por ejemplo, polifosfato sódico y polifosfatos de trietanolamina.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Tercera edición, Volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982). Los agentes anticálcico adicionales incluyen los pirofosfatos o polifosfatos descritos en US-4.590.066, concedida el 20 de mayo de 1986; los poliácridatos y otros policarboxilatos como los descritos en US-3.429.963, concedida el 25 de febrero de 1969 y US-4.304.766, concedida el 8 de diciembre de 1981 y US-4.661.341, concedida el 28 de abril de 1987; los poliepoxisuccinatos como los descritos en US-4.846.650, concedida el 11 de julio de 1989; el ácido etilendiaminotetraacético como se describe en GB-490.384 del 15 de febrero de 1937; el ácido nitrilotriacético y compuestos relacionados como se describen en US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972; los polifosfonatos como se describen en US-3.737.533, concedida el 5 de junio de 1973, US-3.988.443, concedida el 26 de octubre de 1976, y US-4.877.603, concedida el 31 de octubre de 1989.

Otros agentes anticálcico que se pueden usar en lugar o junto con la sal pirofosfato incluyen los materiales conocidos como polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido maleico o ácido y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en la patente US-4.627.977, así como p. ej., el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), trihidrato de citrato de cinc, polifosfatos (p. ej., tripolifosfatos; hexametáfosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (como ácidos poliaspártico y poliglutámico) y mezclas de los mismos.

3. Fuente de ion fluoruro

Las fuentes de ion fluoruro son bien conocidas para uso en las composiciones para el cuidado oral como agentes anticaries. Los iones fluoruro están contenidos en un número de composiciones para el cuidado oral para este fin, especialmente pastas dentales. Las patentes que describen estas pastas dentales incluyen la patente US-3.538.230, concedida el 3 de noviembre de 1970; US-3.689.637, concedida el 5 de septiembre de 1972; US-3.711.604, concedida el 16 de enero de 1973; US-3.911.104, concedida el 7 de octubre de 1975; US-3.935.306, concedida el 27 de enero de 1976; y US-4.040.858, concedida el 9 de agosto de 1977.

La aplicación de iones fluoruro al esmalte dental sirve para proteger el diente de la caries. Se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen iones fluoruro como fuentes de fluoruro solubles en las composiciones de la invención. Ejemplos de materiales que producen ion fluoruro adecuado se encuentran en la patente US-3.535.421; concedida el 20 de octubre de 1970, y la patente US-3.678.154; concedida el 18 de julio de 1972, como fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro estannoso y fluoruro de amonio. En una realización, las composiciones de la invención proporcionan de aproximadamente 50 ppm a 10.000 ppm, en otra realización de aproximadamente 100 ppm a 3000 ppm, de iones fluoruro en las composiciones que ponen en contacto las superficies dentales cuando se usan con el sistema de suministro de la presente invención.

4. Agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos pueden estar también presentes en las composiciones o sustancias para el cuidado oral de la presente invención. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, denominado comúnmente triclosan y descrito en *The Merck Index*, 11ª edición, (1989), pág. 1529 (entrada n.º 9573) en US-3.506.720, y en la solicitud de EP-0.251.591, publicada el 7 de enero de 1988; ácido ftálico y sus sales incluidas, aunque no de forma limitativa, las descritas en la patente US-4.994.262, publicada el 19 de febrero de 1991, preferiblemente ftalato de monopotasio magnesio, clorhexidina (*Índice Merck*, n.º 2090), alexidina (*Índice Merck*, n.º 222; hexetidina (*Índice Merck*, n.º 4624); sanguinarina (*Índice Merck*, n.º 8320); cloruro de benzalconio (*Índice Merck*, n.º 1066); salicilanilida (*Índice Merck*, n.º 8299); bromuro de domifeno (*Índice Merck*, n.º 3411); cloruro de cetilpiridinio (CPC) (*Índice Merck*, n.º 2024); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de nicina; agentes de ion cinc/estannoso; antibióticos como el augmentin, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol y análogos y sales de los mismos; aceites esenciales incluidos timol, geraniol, carvacrol, citral, hinokitiol, eucaliptol, catecol (especialmente 4-alilo catecol) y mezclas de los mismos; metil salicilato; peróxido de hidrógeno; sales metálicas de clorito y mezclas de los anteriores.

5. Agentes antiinflamatorios

Los agentes antiinflamatorios también pueden estar presentes en las composiciones para el cuidado oral o sustancias de la presente invención. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos o AINE como ketorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina,

aspirina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico. El uso de AINE tal como ketorolac se ha reivindicado en US-5.626.838 concedida el 6 de mayo de 1997. En ella se describen los métodos para prevenir y/o tratar carcinoma de células escamosas primario y recurrente de la cavidad bucal o la orofaringe mediante administración tópica a la cavidad bucal o la orofaringe de una cantidad eficaz de un AINE.

5
6. *Nutrientes*

Los nutrientes pueden mejorar el estado de la cavidad oral y se pueden incluir en las composiciones o sustancias para el cuidado bucal de la presente invención. Los nutrientes incluyen minerales, vitaminas, suplementos nutricionales orales, suplementos nutricionales entéricos y mezclas de los mismos.

Minerales que se pueden incluir con las composiciones de la presente invención incluyen calcio, fósforo, fluoruro, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. Estos minerales se describen en *Drug Facts and Comparisons* (hoja informativa del servicio de información farmacológica), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo. EE. UU., ©1997, págs. 10-17.

Las vitaminas se pueden incluir con minerales o se pueden usar por separado. Las vitaminas incluyen vitaminas C, D y E, tiamina, riboflavina, pantotenato cálcico, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides y mezclas de los mismos. Dichas vitaminas se describen en *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Company, ©1997, págs. 3-10.

Los suplementos nutricionales orales incluyen aminoácidos, lipótrofos, aceite de pescado, y mezclas de los mismos, según se describe en *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Company, ©1997, págs. 54-54e. Los aminoácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina o L-carnitina y mezclas de los mismos. Los lipótrofos incluyen, aunque no de forma limitativa, colina, inositol, betaína, ácido linoleico, ácido linolénico y mezclas de los mismos. El aceite de pescado contiene grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (N-3), ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

Los suplementos nutricionales enterales incluyen, aunque no de forma limitativa, productos proteicos, polímeros de glucosa, aceite de maíz, aceite de cártamo, triglicéridos de cadena intermedia como se describe en *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Company, ©1997, págs. 55-57.

7. *Productos para la boca y la garganta*

Otros materiales que se pueden usar con la presente invención incluyen productos para la boca y la garganta comúnmente conocidos. Dichos productos se describen en *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Company, St. Louis; ©Mo. EE. UU., 1997, págs. 520b-527. Estos productos incluyen, pero, no se limitan a agentes antifúngicos, antibióticos y analgésicos.

8. *Antioxidantes*

Los antioxidantes se reconocen generalmente como composiciones útiles como las de la presente invención. Los antioxidantes se describen en textos como, por ejemplo, Cadenas and Packer, *The Handbook of Antioxidants*, ©1996 de Marcel Dekker, Inc. Antioxidantes que se pueden incluir en la sustancia o composición para el cuidado bucal de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenoides, vitamina A, flavonoides y polifenoles, antioxidantes herbales, melatonina, aminoindoles, ácidos lipoicos y mezclas de los mismos.

9. *Antagonistas H-2*

Los compuestos antagonistas del receptor de histamina-2 (H-2 o H₂) (antagonistas H-2) se pueden usar en la composición para el cuidado oral de la presente invención. En la presente memoria, los antagonistas H-2 selectivos son compuestos que bloquean los receptores H-2 pero que no tienen una actividad significativa en el bloqueo de los receptores de histamina-1 (H-1 o H₁). Los antagonistas H-2 selectivos incluyen compuestos que cumplen los criterios anteriores descritos en las patentes US-5.294.433 y US-5.364.616, concedidas a Procter & Gamble el 15/3/94 y el 15/11/94, respectivamente.

10. *Sustancias activas analgésicas*

En las composiciones o sustancias para el cuidado oral de la presente invención pueden existir agentes analgésicos o desensibilizantes. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, cloruro de estroncio, nitrato potásico, hierbas naturales como nuez de agalla, Asarum, cubebina, galanga, Scutellaria, Liangmianzhen, Baizhi, etc.

11. *Sustancias activas antivíricas*

Las sustancias activas antivíricas en la presente composición incluyen todas las sustancias activas conocidas que se usan de forma rutinaria para tratar las infecciones víricas. Dichas sustancias activas antivíricas se describen en *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Company, ©1997, págs. 402(a)-407(z). Ejemplos específicos incluyen sustancias activas

antivíricas descritas en US-5.747.070, concedida el 5 de mayo de 1998. Esta patente describe el uso de sales estannosas para controlar virus. Las sales estannosas y otras sustancias activas antivíricas se describen con más detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Tercera Edición, Volumen 23, Wiley-Interscience Publishers (1982), págs. 42-71. Las sales estannosas que se pueden usar en la presente invención incluirían carboxilatos estannosos orgánicos y haluros estannosos inorgánicos. Aunque se pueden usar fluoruros estannosos, de forma típica solo se utilizan junto con otros haluros estannosos o uno o más carboxilatos estannosos u otro agente terapéutico.

12. Compuestos fenólicos:

Los compuestos fenólicos y los derivados de fuentes vegetales como el té, los arándanos, la granada y la corteza de roble también se pueden incorporar en las presentes composiciones por su utilidad como actividades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes. Muchos de estos compuestos fenólicos y derivados son también útiles como agentes saborizantes. Dichos compuestos fenólicos incluyen la catequina, el galato de galocatequina, la epicatequina (EC), la epigalocatequina (EGC), el galato de epigalocatequina (EGCG), el galato de epicatequina (ECG), la teaflavina, tearubiginas, antocianidinas/proantocianidinas y antocianinas (p. ej., cianidina, delfinidina, pelargonidina, peonidina, malvidina y petunidina); ácido tánico; ácido gálico; ácido elágico, elagitaninos, curcumina. Los compuestos fenólicos pueden proporcionarse como compuestos purificados o como extractos de plantas. Los compuestos fenólicos útiles como sustancias activas para el cuidado bucal se describen en la solicitud de patente comúnmente asignada US-11/595.530, publicada como US-2007/0053849A1.

Muchos de los compuestos fenólicos usados en las composiciones para el cuidado bucal como sustancias activas o agentes saborizantes son susceptibles de sufrir oxidación, es decir, tienen acción reductora y pueden, por lo tanto, reaccionar con DMSO del mismo modo que el ion estannoso y producir especies de azufre malolientes.

Otros agentes

Además de los materiales anteriores, también puede ser deseable añadir otros componentes.

1. Agua

Las composiciones presentes son desde prácticamente no acuosas a acuosas. Por prácticamente no acuosas se entiende que la composición puede contener cantidades muy bajas de agua, inferiores a aproximadamente 5%, que, de forma típica, se introduce en la composición con otros materiales, como con sorbitol u otros materiales higroscópicos. El agua empleada en la preparación de las composiciones acuosas comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar libre de impurezas orgánicas. El agua generalmente comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, y preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, en peso de las composiciones acuosas de la presente memoria. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales.

2. Sistema aglutinante

Las composiciones dentífricas de la presente invención incorporan un sistema aglutinante que comprende un agente espesante seleccionado del grupo que consiste en polisacáridos, carbómeros, poloxámeros, celulosas modificadas, y mezclas de los mismos, y por lo menos un humectante. El agente espesante comprende de aproximadamente 0,05% a un 3%, y preferiblemente de aproximadamente 0,1% a un 1,5%, en peso de la composición. Estos sistemas aglutinantes proporcionan una gelificación y una consistencia deseables a la composición. El sistema aglutinante puede también comprender agentes espesantes inorgánicos adicionales. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta dental endurezcan al ser expuestas al aire y ciertos humectantes además pueden transmitir un sabor dulce deseable en las composiciones de pasta dental. Los humectantes adecuados para su uso en la invención incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicol, prolipenglicol, xilitol y otros alcoholes polihídricos comestibles. Se prefiere glicerina, polietilenglicol, polipropilenglicol, y mezclas de los mismos, especialmente mezclas de los mismos. El humectante generalmente comprende de aproximadamente 0,1% a 70%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, y más preferiblemente de aproximadamente 15% a 55%, en peso de la composición.

El sistema aglutinante puede también comprender agentes espesantes inorgánicos adicionales como silicatos de aluminio de magnesio coloidal o sílice finamente dividida para mejorar todavía más la textura. Se pueden utilizar otros agentes espesantes inorgánicos, si se encuentran presentes, en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5%, en peso de la composición dentífrica.

3. Agentes tamponadores

Las presentes composiciones pueden contener un agente tamponador. En la presente memoria agentes tamponadores se refiere a agentes que pueden utilizarse para ajustar el pH de las composiciones a un intervalo de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 10. Los agentes tamponadores incluyen hidróxidos de metal alcalino, hidróxido amónico, compuestos de amonio orgánico, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol, y mezclas de los

5 mismos. Los agentes tamponadores específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, benzoato sódico, ácido benzoico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de carbonato de metal alcalino, carbonato sódico, imidazol, sales pirofosfato, ácido cítrico y citrato sódico. Los agentes tamponadores se utilizan a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 3%, en peso de la presente composición.

4. *Materiales de pulido abrasivo*

10 También se puede incluir un material de pulido abrasivo en las composiciones de pasta dental. El material de pulido abrasivo cuyo uso se contempla en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier material que no desgaste excesivamente la dentina. Los materiales de pulido abrasivo típicos incluyen sílices incluidos geles y precipitados; alúminas; fosfatos, incluidos ortofosfatos, polimetafosfatos y pirofosfatos; y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos incluyen ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico, polimetafosfato sódico insoluble, alúmina hidratada, beta pirofosfato cálcico, carbonato cálcico, y materiales abrasivos resinosos tales como productos en forma de partículas obtenidos de la condensación de urea y formaldehído y otros productos según se describe en US-3.070.510, concedida el 25 de diciembre de 1962. También se pueden usar mezclas de abrasivos. Si la composición dentífrica o fase particular comprende un polifosfato que tiene una longitud de cadena promedio de aproximadamente 4 o más, los abrasivos que contienen calcio y alúmina son abrasivos no preferidos. El abrasivo más preferido es sílice.

15 Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538.230, concedida a Pader y col. el 2 de marzo de 1970, y US-3.862.307, concedida a DiGiulio el 21 de enero de 1975. Entre los ejemplos se incluyen los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division y materiales de sílice precipitada como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent®, especialmente las sílices que tienen la designación Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 y Zeodent® 129. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en la patente US-4.340.583, concedida a Wason el 29 de julio de 1982 y en las patentes de titularidad compartida US-5.603.920; US-5.589.160; US-5.658.553; US-5.651.958; US-5.716.601 y US-6.740.311.

20 Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de las sílices de los diversos grados de abrasión Zeodent® citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención está de forma típica en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas dentales contienen preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

4. *Agente persistente en los dientes*

25 La presente invención puede incluir un agente persistente en los dientes como, por ejemplo, agentes tensioactivos poliméricos (PMSA), que son polielectrolitos, más específicamente polímeros aniónicos. Los PMSA contienen grupos aniónicos, p. ej., fosfato, fosfonato, carboxi, o mezclas de los mismos, y por lo tanto, tienen la capacidad de interactuar con entidades catiónicas o cargadas positivamente. Está previsto que el descriptor "mineral" indique que la actividad de superficie o persistencia del polímero va referida a las superficies minerales como, por ejemplo, los minerales de tipo fosfato cálcico o los dientes.

30 Los PMSA son útiles en las composiciones de la presente invención debido a su ventaja de prevención de manchas. Se cree que los PMSA proporcionan una ventaja de prevención de manchas debido a su reactividad o persistencia en las superficies minerales, resultando en la desorción de partes de proteínas de película adsorbidas no deseables, en particular las asociadas con los cuerpos coloreados de unión que manchan los dientes, con el desarrollo de cálculos y con la atracción de especies microbianas no deseadas. La retención de estos PMSA sobre los dientes puede también evitar que las manchas se acumulen debido a la interrupción de posiciones de uniones de cuerpos coloreados sobre las superficies dentales.

35 Se cree que la capacidad de los PMSA de unión a ingredientes de productos para el cuidado bucal como, por ejemplo, iones estannoso y compuestos antimicrobianos catiónicos es también beneficiosa. Los PMSA proporcionarán también efectos de acondicionamiento de la superficie dental, lo que produce efectos deseados en las propiedades termodinámicas de superficie y en las propiedades peliculares de la superficie, lo que transmite mejores propiedades estéticas de tacto limpio tanto durante como, lo que es más importante, después del aclarado o cepillado. Muchos de estos agentes poliméricos son también conocidos o se espera que proporcionen

Un PMSA preferido será estable con otros componentes de la composición para el cuidado bucal como, por ejemplo, fluoruro iónico e iones de metal. También son preferidos los polímeros que experimentan una hidrólisis limitada en formulaciones de elevado contenido en agua, permitiendo por lo tanto una formulación sencilla de dentífrico o de colutorio de fase única. Si el PMSA no tiene estas propiedades de estabilidad, una opción es una formulación de fase dual con el agente tensioactivo mineral polimérico separado del fluoruro o de otro componente incompatible. Otra opción es formular las composiciones no acuosas, prácticamente no acuosas o de contenido limitado en agua para minimizar la reacción entre el PMSA y otros componentes.

Un PMSA preferido es un polifosfato. Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Aunque los pirofosfatos ($n=2$) son técnicamente polifosfatos, los polifosfatos deseados son aquellos que tienen unos tres o más grupos fosfato, de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzcan suficientes funciones fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, así como el carácter hidrófilo de las superficies. Las sales de polifosfato inorgánicas deseadas incluyen tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametáfosfato, entre otras. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se prefieren los polifosfatos lineales que tienen la fórmula:



en donde X es sodio, potasio o amonio y n es un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Son polifosfatos preferidos los que tienen un valor de n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21 en promedio como, por ejemplo, los conocidos comercialmente como Sodaphos ($n\approx 6$), Hexaphos ($n\approx 13$), y Glass H ($n\approx 21$) y fabricados por FMC Corporation y Astaris. Estos polifosfatos se pueden usar solos o en combinación. Los polifosfatos son susceptibles de experimentar hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua a pH ácido, especialmente a pH inferior a 5. Por lo tanto, se prefiere utilizar polifosfatos de cadena más larga, especialmente Glass H, con un promedio de longitud de cadena de aproximadamente 21. Se cree que dichos polifosfatos de cadena más larga, cuando experimentan hidrólisis, producen polifosfatos de cadena más corta que siguen siendo eficaces para depositarse sobre los dientes y que proporcionan una ventaja de prevención de manchas.

Pueden usarse otros compuestos polifosforilados además de o en lugar del polifosfato, especialmente compuestos polifosforilados de tipo inositol como, por ejemplo, ácido fítico, myo-inositol pentakis (dihidrogenofosfato), myo-inositol tetrakis (dihidrogenofosfato), myo-inositol trikis (dihidrogenofosfato), y una sal de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de amonio de los mismos. En la presente invención se prefiere el ácido fítico, también conocido como myo-inositol-1,2,3,4,5,6-hexakis (dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio. En la presente memoria, el término "fitato" incluye ácido fítico y sus sales, así como otros compuestos de tipo inositol polifosforilados.

La cantidad de agente persistente en los dientes será de forma típica de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 35% en peso de la composición de uso oral total. En las formulaciones de dentífrico, la cantidad es preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 6% a aproximadamente 20%. En composiciones de colutorio, la cantidad de agente persistente en los dientes es preferiblemente de aproximadamente 0,1% a 5% y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%.

Además de crear los efectos modificadores de superficie, el agente persistente en los dientes puede también ejercer la función de solubilizar las sales insolubles. Por ejemplo, se ha descubierto que el polifosfato Glass H solubiliza sales estannoso insolubles. Por lo tanto, en las composiciones que contienen sales estannosas, el Glass H contribuye a disminuir el efecto promotor de manchas que tienen los compuestos estannosos.

5. Vehículos oralmente aceptables adicionales

Las presentes composiciones pueden también comprender tensioactivos, a los que comúnmente se alude también como agentes espumantes. Los tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables y forman espuma en un amplio intervalo de pH. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfótero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato de sodio) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecilmencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos por Agrícola y col. en US-3.959.458, concedida el 25 de mayo de 1976. Los tensioactivos no iónicos que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención pueden ser definidos a grandes rasgos como compuestos obtenidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de tipo hidrófilo) con un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de tipo alifático o alquil-aromático. Los ejemplos de

5 tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (vendidos con los nombres comerciales Pluronic y Pluraflo), polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán (vendidos con el nombre comercial Tweens), aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40, alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga, y mezclas de dichos materiales. Los tensioactivos anfóteros útiles en la presente invención pueden describirse, en términos generales, como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y un sustituyente contiene un grupo soluble en agua aniónico, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, específicamente la cocamidopropil betaína. También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos anfóteros. Muchos de estos tensioactivos no iónicos y anfóteros adecuados están descritos en US-4.051.234, concedida a Gieske y col., el 27 de septiembre de 1977. La presente composición de forma típica comprende uno o más tensioactivos cada uno a nivel de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 12%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 8% y, más preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 6%, en peso.

20 Los poloxámeros están entre los tensioactivos preferidos que se emplean en las presentes composiciones. Un poloxámero también puede actuar como emulsionante, aglutinante, estabilizante o tener otras funciones relacionadas. Los poloxámeros preferidos para esta invención son Poloxamer 407 y Pluraflo L4370.

25 Otros agentes emulsionantes que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen emulsionantes poliméricos como, por ejemplo, la serie Pemulen® comercializada por B.F. Goodrich, y que son, predominantemente, polímeros de ácido poliacrílico de elevado peso molecular útiles como emulsionantes para sustancias hidrófobas.

30 La presente invención puede también contener una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino que puede desempeñar diversas funciones, incluida una función abrasiva, desodorante, tamponadora y ajustadora del pH. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato sódico, es una sal bicarbonato de metal alcalino usada habitualmente. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, de una sal bicarbonato de metal alcalino.

35 También se puede añadir dióxido de titanio a la presente composición. El dióxido de titanio es un polvo blanco que proporciona opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio de forma general comprende de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones de dentífrico.

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

45 Otros agentes opcionales que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas. Muy preferida es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. La copoliol dimeticona está presente generalmente a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 25%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, en peso. Los dimeticona copoliololes ayudan a proporcionar ventajas positivas de tacto dental.

Método de uso

50 La presente invención también se refiere a métodos para limpiar los dientes y para prevenir condiciones de la cavidad oral no deseables, incluidas caries, infección microbiana, placa, cálculos, manchas y malos olores bucales y erosión dental.

55 El método de uso de la presente memoria comprende poner en contacto una superficie de esmalte dental y de mucosa oral de un sujeto con las composiciones de uso oral según la presente invención. El método de uso puede ser cepillar con un dentífrico, aclarar con una suspensión acuosa de dentífrico o enjuague bucal o masticar un producto de goma. Otros métodos incluyen poner en contacto el gel oral tópico, pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa bucal del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal cuya superficie dental entra en contacto con la composición oral. La palabra animal incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

60 Por ejemplo, un método de tratamiento puede incluir que una persona cepille los dientes de un perro con una de las composiciones dentífricas. Otro ejemplo podría incluir aclarar la boca de un gato con una composición oral durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de mascotas tales como objetos masticables y juguetes también se pueden formular para que contengan las presentes composiciones orales. La composición se incorpora a un material relativamente flexible pero fuerte y duradero como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos realizados en nylon, poliéster o

65

poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, chupa o roe el producto, los elementos activos incorporados se liberan en la cavidad bucal del animal en un medio salivar similar a un cepillado o aclarado eficaz.

Ejemplos

5 Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

10 Los sistemas saborizantes que contienen un aceite de menta y un componente protector se describen a continuación.

Ejemplo I

Ingrediente	% en peso
Menta japonesa	40%
Anetol	15%
Mentol	10%
Menta piperita	30%
Cinamaldehído	5%

15 Ejemplo II

Ingrediente	% peso
Refrigerante WS-3	10%
Aceite de menta verde	15%
Aceite de hierbabuena	30%
Anetol	4%
Mentol	24%
Etilvainillina	7%
Heliotropina	3%
Vainillina	7%

20 Las composiciones de uso oral que contienen iones estannoso, un sistema saborizante que contiene aceites de menta y protector(es) como en el Ejemplo I y II, y vehículos oralmente aceptables se describen a continuación. Las composiciones de uso oral que contienen estannoso y un sistema saborizante que comprende un aceite de menta con un protector no tendrán ni mal olor ni mal sabor. Las composiciones de uso oral que contienen la misma cantidad de estannoso y aceite de menta pero que no contienen un protector tendrán un mal olor y un mal sabor perceptible lo que hará que la composición de uso oral no sea estéticamente agradable.

25 Ejemplo III

Ingrediente	IIIA	IIIB	IIIC	IIID	IIIE	IIIF	IIIG
Ácido fítico (sol. al 20%)	4,000	2,000			10,000		
Fitato de Na (sol. al 20%)			10,000	4,000			
Carbonato de Zn ¹	2,000	1,000		2,000			
Óxido de Zn			5,000				
Pirofosfato de Zn					8,000		

ES 2 560 866 T3

Lactato de Zn						2,500	
Polifosfato de Na						13,000	
Fluoruro estannoso	0,454	0,454		0,454		0,454	0,454
Fluoruro sódico			0,243		0,243		
Cloruro estannoso			1,500		1,000		1,500
Extracto de té				2,000			
EGCG						1,000	1,000
Gluconato sódico	0,672	0,600	0,672	0,600	0,672	0,652	2,100
Solución de sorbitol	34,275	35,785	34,275	35,785	34,275		37,496
Glicerina						38,519	14,425
HEC	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300		
Na CMC	1,200	1,300	1,200	1,300	1,200		0,600
Carragenato	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,600	
Goma xantano						0,350	0,700
Polietilenglicol						7,000	
Propilenglicol						7,000	
Sílice abrasiva	20,000	16,000	20,000	16,000	20,000	25,000	20,000
TiO ₂ (Anatasa)	0,525	0,525	0,525	0,525	0,525		0,525
SLS (sol. al 28%)	4,000	7,500	4,000	7,500	4,000	2,500	5,000
Sacarina de Na	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,500	0,300
Sabor	0,950	0,950	0,950	0,950	0,950	0,800	1,000
NaOH	0,006	0,122	0,006	0,122	0,006		0,600
Fosfato de Na tribásico						1,100	
Agua y componentes minoritarios, p. ej., sol. de color.	c.s.						

¹ Zinc Carbonate AC suministrado por Bruggemann Chemical: Newtown Square, Pennsylvania, EE. UU.

5 Las magnitudes y los valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos mencionados. De hecho, salvo que se indique lo contrario, se pretende que cada una de dichas magnitudes signifique el valor mencionado y un intervalo funcionalmente equivalente que rodea ese valor. Por ejemplo, una magnitud descrita como “40 mm” significa “aproximadamente 40 mm”.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende:
 - 5 a. iones estannoso;
 - b. un sistema saborizante que comprende
 - 10 (i) un aceite de menta y
 - (ii) un componente protector seleccionado de *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, anisaldehído, cinamaldehído y mezclas de los mismos; y
 - 15 c. vehículos oralmente aceptables;

en donde la relación del componente protector con respecto al aceite de menta es de 2:1 a 1:300 en peso.
- 20 2. La composición de uso oral según la reivindicación 1, en donde el componente protector se selecciona de *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, anisaldehído y mezclas de los mismos y en donde la relación del componente protector con respecto al aceite de menta es de 1:1 a 1:200 en peso.
- 25 3. La composición de uso oral según la reivindicación 1, en donde el componente protector es cinamaldehído y en donde la relación de componente protector con respecto al aceite de menta es de 1:2 a 1:16 en peso, preferiblemente de 1:3 a 1: 12 en peso.
- 30 4. La composición de uso oral según la reivindicación 1 en donde el aceite de menta se selecciona de menta piperita, menta verde, menta japonesa y mezclas de las mismas.
- 35 5. La composición de uso oral de la reivindicación 1 en donde la composición de uso oral es en una forma seleccionada de un dentífrico, gel dental, gel subgingival, colutorio, spray bucal, espuma tipo mousse, espuma, producto para el cuidado de dentaduras postizas, gominola, pastilla masticable, chicle y tira para fijación directa con los dientes.
- 40 6. La composición de uso oral de la reivindicación 1, en donde la composición de uso oral tiene menos de 70% en peso de agua.
7. La composición de uso oral de la reivindicación 1 en donde los iones estannoso son de una o de una mezcla de sales estannosas seleccionadas de fluoruro estannoso, cloruro estannoso, cloruro estannoso dihidratado, acetato estannoso, gluconato estannoso, oxalato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso y tartrato estannoso.
- 45 8. La composición de uso oral de la reivindicación 1 en donde el sistema saborizante es de 0,01 a 5% en peso.
- 50 9. La composición de uso oral de la reivindicación 1 que comprende uno o más ingredientes saborizantes adicionales, preferiblemente seleccionada de aceite de pirola, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, naranja, propenilo guaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetilo, acetato de fenilo metil-*p*-*tert*-butilo, mentol, metil salicilato, etil salicilato, acetato de 1-mentilo, oxanona, α -irisona, metil cinamato, etil cinamato, butil cinamato, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de *iso*-amilo, butirato de *iso*-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, α -terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etil maltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, γ -decalactona, γ -nonalactona, e γ -undecalactona.
- 55 10. La composición de uso oral de la reivindicación 1 que además comprende un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en un polifosfato, fitato, EDTA, y combinaciones de los mismos.