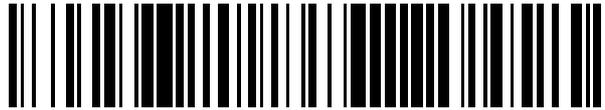


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 367**

51 Int. Cl.:

A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/24 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2002 PCT/US2002/39600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2003 WO03059304**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2002 E 02787011 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 1461006**

54 Título: **Composiciones orales estables que comprenden complejos de fosfopéptido de caseína y fluoruro**

30 Prioridad:

03.01.2002 US 345916 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA
CINCINNATI, OHIO 45202, US**

72 Inventor/es:

**DIXON, CLOYD, JR. y
KAMINSKI, MICHAEL, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 606 367 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

Composiciones orales estables que comprenden complejos de fosfopéptido de caseína y fluoruro

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden complejos de fosfato cálcico amorfo y fosfopéptidos, una fuente de ion fluoruro, y un quelante de calcio, en donde la composición tiene una estabilidad frente al fluoruro mejorada.

10

Técnica anterior

En la boca existe un equilibrio natural entre la hidroxiapatita que se disuelve del esmalte de los dientes, por una parte, y la hidroxiapatita que se forma sobre los dientes o en ellos a partir de sustancias naturales presentes en la saliva, por otra. Cuando el equilibrio es tal que se disuelve la hidroxiapatita, se produce una condición cariogénica denominada desmineralización. Si el equilibrio es tal que la hidroxiapatita se forma en esmalte desmineralizado, se denomina remineralización. Mediante la remineralización, se puede reducir o eliminar de forma natural la caries dental preexistente.

15

Se sabe desde hace tiempo que los compuestos que proporcionan fluoruro, incluso a bajas concentraciones, favorecen de forma segura y eficaz el proceso de remineralización. El fluoruro soluble se puede estabilizar en pastas de dientes que comprenden hidroxiapatita añadiendo pirofosfato sódico (EP-0 343 380 A1) y el tetrafluoruro de titanio se puede estabilizar en pastas de dientes mediante agentes quelantes tales como el ácido cítrico o el ácido tartárico (US-4.601.899). Además, la técnica anterior, concretamente la solicitud WO 98/40406, publicada el 17 de septiembre de 1998, The University of Melbourne y The Victorian Dairy Industry Authority, Reynolds, describe que los fosfopéptidos (derivados de caseína o de otro tipo) que contienen el motivo de secuencia agrupada Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- (denominado en la presente memoria "PP") pueden estabilizar su propio peso en fosfato cálcico amorfo (denominado en la presente memoria "ACP"). Las fases amorfas estabilizadas por los fosfopéptidos se describen como un vehículo de transmisión excelente para colocalizar Ca, F, y fosfato en la superficie dental en una forma amorfa de liberación lenta que produce una buena eficacia anticaries.

20

25

30

A pesar de la técnica anterior y de las tecnologías conocidas arriba mencionadas para el tratamiento de la caries, la técnica anterior no ha apreciado o solventado por completo los problemas asociados con la combinación de PP-ACP con otros ingredientes para formar composición para el cuidado bucal tal como dentífricos o colutorios. En particular, pueden surgir determinadas incompatibilidades con respecto a la adición de PP-ACP con otros componentes tales como fluoruro, dando lugar a niveles de iones fluoruro reducidos dentro de la formulación para el cuidado bucal. La presente invención minimiza esta inestabilidad de la combinación de iones fluoruro y PP-ACP debido a la adición de un quelante de calcio a niveles específicos.

35

40 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal, incluidos enjuagues terapéuticos, especialmente enjuagues bucales, así como pastas de dientes o dentífricos, geles dentales, polvos dentales, geles no abrasivos, y pulverizadores bucales, que comprenden:

40

45

(a) una cantidad segura y eficaz de PP-ACP, en donde el PP es un fosfopéptido que contiene el motivo de secuencia agrupada -Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- y ACP es fosfato cálcico amorfo;

(b) una cantidad segura y eficaz de una fuente de ion fluoruro, seleccionada de fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, y monofluorofosfato de sodio;

50

(c) de 0,001% a 20% en peso de la composición de un quelante de calcio; en donde el quelante de calcio se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, fuente de ion pirofosfato, polifosfato, difosfonatos, y mezclas de los mismos;

55

(d) vehículo oral tópico, farmacéuticamente aceptable;

La presente invención se refiere además a un método de mantenimiento de los niveles de fluoruro en una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 8. Todos los niveles en la presente memoria son en peso de la composición, salvo que se indique lo contrario.

60

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal, incluidos enjuagues terapéuticos, especialmente enjuagues bucales, así como pastas de dientes o dentífricos, geles dentales, polvos dentales, geles no abrasivos, y pulverizadores bucales, que comprenden:

65

- (a) una cantidad segura y eficaz de PP-ACP, en otra realización a un nivel de 0,01% a aproximadamente 25%, en otra realización a un nivel de 0,1% a 10%; en incluso otra realización a un nivel de 0,2% a 2%, en peso de la composición;
- (b) una cantidad segura y eficaz de una fuente de ion fluoruro, seleccionada de fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, y monofluorofosfato de sodio; en otra realización a un nivel de 50 ppm a 3500 ppm, en incluso otra realización a un nivel de 200 ppm a 3000 ppm; en otra realización a un nivel de 500 ppm a 2800 ppm; y en incluso otra realización de 850 ppm a 1100 ppm;
- (c) un quelante de calcio; a un nivel de 0,001% a 20%, en peso de la composición; en donde el quelante de calcio se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, fuente de ion pirofosfato, polifosfato, difosfonatos, y mezclas de los mismos; en otra realización el quelante de calcio es una fuente de ion pirofosfato;
- (d) vehículo oral, tópico farmacéuticamente aceptable;

“Cantidad segura y eficaz” en la presente memoria significa una cantidad de un componente que es suficiente para modificar de forma significativa (positivamente) la condición a tratar o para lograr el resultado anticaries deseado, pero suficientemente baja para evitar efectos adversos importantes (con una relación ventaja/riesgo razonable), en el ámbito de un juicio médico/dental razonable. La cantidad segura y eficaz de un componente variará con la condición específica (p. ej., para lograr actividad anticaries o efecto de remineralización) a tratar, la edad y condición física del paciente tratado, la gravedad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, la forma específica empleada, y el vehículo en particular desde el que se aplica el componente.

Por “pasta de dientes” se entiende en la presente memoria formulaciones de pasta, polvo y gel dental, salvo que se indique lo contrario.

Por “composición para el cuidado bucal” o “composición oral” se entiende en la presente memoria un producto que no se traga de forma intencionada con fines de administración sistémica de agentes terapéuticos, sino que se retiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con prácticamente todas las superficies dentales y/o tejidos de la mucosa oral con fines de actividad oral.

Por “mantenimiento de los niveles de fluoruro” se entiende en la presente memoria que los niveles de fluoruro en la composición para el cuidado bucal no disminuyen de forma significativa a lo largo del tiempo. En primer lugar, se mide el nivel de fluoruro soluble sobre una muestra de recién preparado. Las muestras de producto recién preparado son las preparadas y analizadas en el transcurso de 14 días después de su preparación. Posteriormente, se mide el nivel de fluoruro sobre un producto envejecido, definido como el producto en el extremo efectivo de su período de validez, que puede ser un período de tiempo cualquiera, por ejemplo, 1 mes, 2 meses, etc., hasta aproximadamente 1-2 años. Las muestras se pueden envejecer en condiciones representativas, ambientales, normales, o con envejecimiento acelerado mediante alta temperatura (por ejemplo, a 40 C). Las condiciones metodológicas, de pH y de dilución deben ser consistentes para medidas tanto en muestras envejecidas como recién preparadas. El método generalmente comprende la preparación de una solución estándar para la calibración del electrodo de fluoruro, la preparación del electrodo de fluoruro y la curva de calibración, la preparación de la muestra de producto normalmente con un tampón, y el cálculo de la concentración en fluoruro del producto. Los niveles de fluoruro se pueden medir mediante cualquier método de ensayo conocido para la medición de fluoruro, incluidos métodos indicados en 21 CFR Ch. 1(4-1-01 ed.) Pt. 355 para productos farmacéuticos anticaries de dispensación sin receta y métodos establecidos por la Asociación Dental Americana en la directriz *ADA Acceptance Program Guidelines for Fluorid-Containing Dentifrices referente a la disponibilidad y estabilidad del fluoruro, de mayo de 1998*, incorporadas ambas como referencia en la presente memoria.

Para las composiciones de la presente invención, el nivel de fluoruro para producto almacenado (envejecido) no es más de aproximadamente un 20% inferior al nivel de fluoruro en el producto recién preparado; en otra realización el nivel de fluoruro de producto envejecido no es más de aproximadamente un 15% inferior, en otra realización no es más de un 10% inferior, en otra realización no es más de un 5% inferior al nivel en el producto recién preparado. En otra realización, el nivel de fluoruro del producto envejecido es solamente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% inferior al nivel de fluoruro para el producto fresco; en otra realización el nivel de fluoruro de producto envejecido es solamente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% inferior al nivel de fluoruro del producto recién preparado.

PP-ACP

El PP-ACP es un complejo de calcio fosfato estable, que comprende fosfato cálcico amorfo (ACP) o un derivado suyo, estabilizado mediante un fosfopéptido, en donde dicho fosfopéptido comprende la secuencia Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- (denominada en la presente memoria “motivo de secuencia agrupada Ser(P)”). El fosfato cálcico amorfo (ACP) tiene preferiblemente la fórmula $[Ca_3(PO_4)_{1,87}(HPO_4)_{0,2} \times H_2O]$, en donde $x \geq 1$. El motivo de secuencia agrupada Ser(P) tiene la capacidad de estabilizar su propio peso en ACP, como se pensó en WO 98/40406, publicada el 17 de septiembre de 1998, The University of Melbourne, the Victorian Dairy Industry Authority, Reynolds.

Los fosfopéptidos de la presente invención están preferiblemente en forma sustancialmente pura. El fosfopéptido se puede obtener por síntesis química o mediante procedimientos de ingeniería genética o se puede extraer de materiales naturales. Por ejemplo, el fosfopéptido (PP) puede ser de una fuente cualquiera; se puede obtener mediante hidrólisis o digestión

(química o proteolítica) de una proteína o mediante digestión triptica de caseína u otras proteínas ricas en fosfoácido tales como fosfitina, o mediante síntesis química o recombinante, siempre y cuando comprenda la secuencia central –Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-. Se prefiere digerir caseína con tripsina, pepsina, quimotripsina, papaína, termolisina o pronasa, preferiblemente tripsina. Actualmente es más económico extraer el fosfopéptido de caseína y especialmente de alfa-caseína o beta-caseína. Además, se pueden usar fosfoproteínas presentes en cereales, frutos secos y verduras, especialmente en cáscaras o vainas de salvado (salvados de arroz, trigo, avena, cebada o centeno) para obtener el péptido anteriormente mencionado. Las semillas de soja y la carne contienen fosfoproteínas que pueden ser útiles para la obtención del péptido anteriormente mencionado. US-5.834.427, publicada el 10 de noviembre de 1998, Han y col., concedida a Sang Kee Han, también describe métodos de preparación de fosfopéptidos y fosfopéptidos de caseína.

US-5.015.628, publicada el 14 de mayo de 1991, The University of Melbourne; Victorian Dairy Industry Authority, Reynolds, describe fosfopéptidos que son especialmente útiles en la presente invención. La secuencia de flanco de esta secuencia central –Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- puede ser cualquier secuencia. Sin embargo, son preferidas las secuencias de flanco descritas en US-5.015.628, tales como $\alpha_{s1}(59-79)$ [1] as $\beta(1-25)$ [2], $\alpha_{s2}(46-70)$ [3] y $\alpha_{s2}(1-21)$ [4]. Especialmente, fosfopéptidos preferidos incluyen Bos α_{s1} -caseína X-5P (f59-79) [1], Bos β -caseína X-4P (f1-25) [2], Bos α_{s2} -caseína X-4P (f46-70) [3] y Bos α_{s2} -caseína X-4P (f1-21) [4], descritos en la patente US-5.015.628 del modo siguiente:

[1] Gln⁵⁹-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys⁷⁹. $\alpha_{s1}(59-79)$ (T₁)

[2] Arg¹-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg²⁵. $\beta(1-25)$ (T₂)

[3] Asn⁴⁶-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys⁷⁰. $\alpha_{s2}(46-70)$ (T₄)

[4] Lys¹-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys²¹. $\alpha_{s2}(1-21)$ (T₃)

Las secuencias de flanco se pueden modificar de forma opcional mediante delección, adición o sustitución conservadora de uno o más residuos. La composición y secuencia de aminoácidos de la región de flanco no son críticos siempre y cuando se mantenga la conformación del péptido y todos los grupos fosforilo y carboxilo que interaccionen con los iones de calcio se mantengan puesto que las regiones de flanco preferidas parecen contribuir a la acción estructural del motivo de secuencia agrupada Ser(P). En una realización, el PP tiene menos de aproximadamente 120 residuos de aminoácidos, en otra realización el PP tiene menos de aproximadamente 100 residuos de aminoácidos.

WO 98/40406 describe una forma amorfa de fosfato cálcico $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_{1,87}(\text{HPO}_4)_{0,2} \times \text{H}_2\text{O}$ donde $x \geq 1$ estabilizada por los fosfopéptidos de caseína, como una forma básica, muy soluble de fosfato cálcico no cristalino y una forma superior de fosfato cálcico que previene la caries y aumenta la biodisponibilidad del calcio. Por otra parte, WO 98/40406, describe además que el PP-ACP se debe formar mediante valoración volumétrica cuidadosa de iones calcio (p. ej., CaCl_2) e iones fosfato (p. ej., Na HPO_4) manteniendo el pH por encima de 7 (preferiblemente 9,0) en presencia del fosfopéptido. A medida que se forma el ACP, el fosfopéptido se une a los núcleos nacientes y estabiliza el ACP como un complejo de fosfopéptido-ACP. Sin el fosfopéptido, el ACP precipita fuera de la solución y se transforma en tan solo unos minutos en la fase de fosfato cálcico más estable, la hidroxiapatita (HA) cristalina. La HA, al ser insoluble, tiene una actividad anticariogénica limitada y presenta calcio en una forma poco biodisponible. La fase ácida de fosfato cálcico CaHPO_4 , aunque realmente más soluble que la hidroxiapatita, no se une bien al fosfopéptido y no se sitúa bien en la superficie dental, por lo que también tiene una actividad anticariogénica limitada. Los mencionados fosfopéptidos y especialmente el motivo de secuencia agrupada Ser(P) únicamente estabilizan fosfato cálcico amorfo proporcionando un método fiable y eficaz de producción de un complejo de fosfato cálcico amorfo estabilizado.

El complejo formado preferiblemente tiene la fórmula $[(\text{PP})(\text{CP})_8]_n$, donde n es igual o superior a 1, por ejemplo, 6. El complejo formado puede ser un complejo coloidal.

El fosfopéptido se une a la agrupación ACP produciendo una solución metaestable en la que se evita el crecimiento de ACP hasta un tamaño que inicia la nucleación y la precipitación. De este modo, el calcio y otros iones tales como iones de fluoruro se pueden localizar, por ejemplo, en una superficie de un diente para evitar la desmineralización y evitar la formación de la caries dental.

En una realización preferida, el complejo es PP-ACP en forma amorfa de liberación lenta que produce una buena eficacia anticaries. Las formulaciones orales de la presente invención pueden comprender de 0,05 a 50% en peso de la composición, preferiblemente de 1,0% a 15% de CPA-ACP. La composición oral de la presente invención que contiene los agentes arriba mencionados se puede preparar y usar en diversas composiciones para el cuidado bucal, incluidos enjuagues terapéuticos, especialmente enjuagues bucales, así como pastas de dientes o dentífricos, geles dentales, polvos dentales, geles no abrasivos y enjuagues bucales.

Como se describe en el documento WO 98/40406 anteriormente mencionado, la producción de un complejo estable de fosfato cálcico comprende la etapa de:

- (i) obtener una solución de fosfopéptido que tiene un pH de aproximadamente 9,0;
- (ii) mezclar (i) con soluciones que comprenden calcio y fosfato inorgánico a un pH de aproximadamente 9,0;
- (iii) filtrar la mezcla resultante de la etapa (ii), y
- (iv) secar para obtener dicho complejo.

Como se describe de forma específica en WO 98/40406, PP-ACP se puede preparar del siguiente modo: se prepara una solución al 10% peso/volumen de caseína (Murray Goulburn, Victoria, Australia) o caseinato a un pH 8,0 y a continuación se digiere con tripsina al 0,2% peso/peso de la caseína durante 2 h a 50 °C con el pH controlado a $8,0 \pm 0,1$ mediante adición de NaOH. Tras la digestión, se ajusta la solución a pH 4,6 mediante la adición de HCl y se retira el precipitado mediante centrifugación o microfiltración. La solución también se puede clarificar por microfiltración a pH 8,0 sin acidificar. El sobrenadante o producto de microfiltración se ajusta a continuación a pH 9,0 con NaOH, a continuación se añaden lentamente CaCl_2 (1,6 M) y Na_2HPO_4 (1 M) a pH 9,0 ($\leq 1\%$ vol por min) con agitación constante con el pH constante a $9,0 \pm 0,1$ mediante adición de NaOH. Se añaden CaCl_2 y fosfato sódico a las concentraciones finales de 100 mM y 60 mM respectivamente. Después de la adición de las soluciones de calcio y fosfato, se microfiltra la solución mediante un microfiltro de 0,1 a 0,2 μm (cerámico u orgánico) para concentrar la solución cinco veces. El producto retenido se diafiltra a continuación con uno a cinco volúmenes de caseína PP y 40% de ACP y agua residual. Como se indica en el documento WO 98/40406, el análisis de CPP del complejo PP-ACP mediante HPLC de fase inversa, análisis de secuencias y espectroscopía de masas puso de manifiesto que los únicos péptidos capaces de estabilizar el fosfato cálcico amorfo y retenerlo durante la microfiltración y diafiltración son Bos α_{s1} -caseína X-5P (f59-79) [1], Bos β -caseína X-4P (f1-25) [2], Bos α_{s2} -caseína X-4P (f46-70) [3] y Bos α_{s2} -caseína X-4P (f1-21) [4] y formas truncadas y modificadas térmicamente de dichos péptidos.

Los fosfopéptidos de caseína que contienen el motivo de secuencia agrupada Ser(P) tienen una marcada capacidad de estabilizar fosfato cálcico en solución. Las soluciones que contienen 0,1% peso/volumen α_{s1} (59-79) [1] a diversos valores de pH, concentraciones de calcio y de fosfato, pero fuerzas iónicas constantes se pueden utilizar para caracterizar la interacción del péptido con fosfato cálcico. Se ha descubierto que el péptido se une como máximo a 24 unidades calcio y 16 fosfato por molécula, como se describe en WO 98/40406.

El documento de referencia WO 98/40406 describe que $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_{1,87}(\text{HPO}_4)_{0,2}\text{X}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ es la fase de ACP estabilizada por α_{s1} (59-79). El péptido (PP) se une a agrupaciones de ACP en formación produciendo una solución metaestable que evita el crecimiento de ACP hasta el tamaño crítico requerido para la nucleación y la precipitación. Por ejemplo, como se describe en WO 98/40406 la unión de α_{s1} (59-79) a ACP da lugar a la formación de complejos coloidales con la fórmula unitaria $[\alpha_{s1}(59-79)(\text{ACP})_8]_n$, donde n es igual o superior a uno. Es probable que la forma predominante sea $n = 6$, ya que α_{s1} (59-79) reticulado con glutaraldehído en presencia de ACP pasa como un hexámero en electroforesis de gel de poliacrilamida.

La concentración de PP-ACP en la composición de la presente invención depende del tipo de composición (p. ej., pasta de dientes, enjuague bucal, etc.) utilizada para aplicar al tejido gingival/mucosal y/o los dientes debido a posibles diferencias de eficacia de la composición que entra en contacto con el tejido y los dientes y debido también a la cantidad de composición generalmente utilizada. La concentración también puede depender del grado de enfermedad o afección tratada.

En una realización, el enjuague bucal o pulverizadores bucales para aplicar a la cavidad oral tienen una concentración de PP-ACP en el intervalo de 0,01% a 20%, en otra realización de 0,04% a 4%, de 0,075% a 3% en otra realización y de 0,5% a 2,5%, en peso de la composición, en incluso otra realización.

Para los dentífricos (incluidas pastas de dientes y geles dentales) y los geles no abrasivos, la concentración de PP-ACP está en el intervalo de 0,01% a 20%, en otra realización de 0,1% a 10%, en peso de la composición, siendo de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 5% en otra realización, y de 0,2% a 2,5%, en peso de la composición, en otra realización.

Fuente de ion fluoruro

La presente invención también incluye una fuente de ion fluoruro, con iones de fluoruro libres. Proporcionados por fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio y monofluorofosfato sódico. El fluoruro de sodio es el ion fluoruro libre en otra realización. La patente US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col., y la patente US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col., describen dichas sales entre otras.

La presente composición puede contener de 50 ppm a 3500 ppm, en otra realización de 200 ppm a 3000 ppm, y en otra realización de 500 ppm a 2800 ppm, y en incluso otra realización de 850 ppm a aproximadamente 1100 ppm, de iones de fluoruro libres.

Agente quelante de calcio

Las composiciones y métodos de la presente invención comprenden de 0,001% a 20% en peso de la composición de un quelante de calcio; en otra realización el quelante de calcio es inferior al 5%, en otra realización de 0,1% a 5%, en incluso otra realización de 0,5% a 3%, en peso de la composición, en donde los quelantes de calcio se seleccionan del grupo que consiste en ácido tartárico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; ácido cítrico y sales del mismo tales como citratos de metal alcalino; fuente de iones pirofosfato; polifosfatos (p. ej., tripolifosfato, hexametáfosfato); difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP); y mezclas de los mismos.

En otra realización el quelante de calcio se selecciona del grupo que consiste en citrato sódico, citrato potásico, tartrato disódico, tartrato dipotásico, fuente de ion pirofosfato, tartato sódico y potásico, hidrogenotartrato disódico, hidrogenotartrato potásico, dihidrogenopirofosfato disódico, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, y mezclas de los mismos.

Pirofosfato/Polifosfato

Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, incluidos pirofosfato y tripolifosfato, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se incluyen los polifosfatos "vítreos" lineales que tienen la fórmula:



en donde X es sodio, potasio o hidrógeno y n es, por término medio, de aproximadamente 6 a aproximadamente 125. Por ejemplo, los polifosfatos son fabricados por FMC Corporation, que se conocen comercialmente como Sodaphos (n=6), Hexaphos (n=13) y Glass H (n=21). En una realización Hexaphos y Glass H son los quelantes de calcio en la composición de la presente invención. Los polifosfatos se pueden utilizar solos o en combinación.

La fuente de ion pirofosfato es generalmente de una sal pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son pirofosfato disódico dihidrogenado ($Na_2H_2P_2O_7$), pirofosfato tetrasódico ($Na_4P_2O_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($K_4P_2O_7$) en sus formas no hidratadas e hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0% de iones de pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, en otra realización de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% y, en otra realización, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 5%, en peso. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente inferior a aproximadamente 10% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición. La sal pirofosfato tetrasódico es la sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones dentífricas. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro y es generalmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, en otra realización de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10% y, en incluso otra realización, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

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

Las fuentes de fosfato y pirofosfato se describen en más detalle en la *Encyclopedia of Chemical Technology* de Kirk y Othmer, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982), incorporada como referencia en la presente memoria en su totalidad, incluidas todas las referencias incorporadas en dicha publicación de Kirk y Othmer.

El pH de la composición final es generalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 12, en otra realización el pH es de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, en otra realización el pH es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 9. El pH se mide mediante un método conocido para la medición del pH de un dentífrico o formulación de enjuague, utilizando electrodos de pH con patrones de pH conocidos.

Vehículo oral tópico

5 “Vehículo oral tópico farmacéuticamente aceptable” o “vehículo oral tópico” en la presente memoria significa uno o más diluyentes de cargas sólidas o líquidas compatibles o sustancias encapsulantes adecuadas para la administración oral tópica. El término “compatible”, en la presente memoria, significa que los componentes de la composición pueden ser mezclados sin interacciones que prácticamente reducirían la estabilidad y/o eficacia de tratamiento o prevención de condiciones del cuidado bucal tales como la caries por parte de la composición, de acuerdo con las composiciones y métodos de la presente invención.

10 Los vehículos de la presente invención pueden incluir los componentes de pasta de dientes habituales y convencionales (incluidos geles y geles para aplicación subgingival), enjuagues bucales, pulverizadores bucales, como se describe más detalladamente a continuación.

15 La elección del vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en que la composición se va a introducir en la cavidad oral. Si se va a utilizar una pasta de dientes (incluidos geles dentales, etc.), se escoge un “vehículo para pasta de dientes” como se describe, por ejemplo, en US-3.988.433, concedida a Benedict, cuya descripción se ha incorporado como referencia en la presente memoria (por ejemplo, materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, humectantes, saborizantes y agentes edulcorantes, etc.). Si se va a utilizar un enjuague bucal, entonces se elige un “vehículo para enjuague bucal”, según se describe en, p. ej., en US- 3.988.433, concedida a Benedict (por ejemplo, agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc.). De forma similar, si se utiliza un pulverizador bucal, entonces se escoge un “vehículo para pulverizador bucal”. Si va a utilizarse una bolsita, entonces se elige un “vehículo para bolsitas” (p. ej., bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes). Si se va a utilizar un gel subgingival (para suministrar sustancias activas en el interior de la bolsa periodontal o alrededor de la misma), entonces se elige un “vehículo para gel subgingival” según se describe, p. ej., en US- 5.198.220, Damani, concedida el 30 de marzo de 1993, P&G, US-5.242.910, Damani, concedida el 7 de septiembre de 1993, P&G, que se han incorporado como referencia en la presente memoria. Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc.

30 Las composiciones preferidas de la presente invención están en forma de dentífricos, tales como pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles dentales incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%), un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries adicionales (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10% de agente anticaries adicional) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%). Los polvos dentales, lógicamente, contienen prácticamente en su totalidad componentes no líquidos.

40 Otras composiciones preferidas de la presente invención son geles no abrasivos, incluidos geles subgingivales, que generalmente incluyen un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%) y pueden comprender un agente anticaries adicional (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10% de agente anticaries adicional) y un agente antisarro (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%).

50 Otras composiciones preferidas en la presente invención son los colutorios, incluidos los pulverizadores bucales. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de: agua (de aproximadamente 45% a aproximadamente 95%), etanol (de aproximadamente 0% a aproximadamente 25%), un humectante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 7%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%). Dichos colutorios y pulverizadores bucales también pueden incluir uno o más de un agente anticaries adicional (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente de agente anticaries adicional) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%).

60 Otras composiciones preferidas de la presente invención son soluciones dentales. Los componentes de tales soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%), conservante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agente espesante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 5%), agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y tensioactivo (de 0% a aproximadamente 5%).

65 Tipos de vehículos que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención, junto con ejemplos específicos no limitativos, son:

Abrasivos

Los abrasivos dentales útiles en los vehículos bucales tópicos de las composiciones de la presente invención incluyen materiales muy distintos. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición de interés y no erosionar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices que incluyen geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones son las resinas en forma de partículas polimerizadas termoendurecibles como se describe en US-3.070.510, concedida a Cooley & Grabenstetter el 25 de diciembre de 1962. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehidos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehidos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados. También se pueden usar mezclas de abrasivos.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y 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 precipitada o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538.230, concedida a Pader y col. el 2 de marzo de 1970, y US-3.862.307, concedida a DiGiulio el 21 de enero de 1975, ambas incorporadas como referencia en la presente memoria en su totalidad. Son preferidos los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También son preferidos los materiales de sílice precipitada como los comercializados por la J. M. Huber Corporation con el nombre comercial Zeodent®, especialmente la sílice con la designación Zeodent 119®. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas de dientes de la presente invención se describen más detalladamente en la patente US-4.340.583, concedida el 29 de julio de 1982. El abrasivo en las composiciones de pasta dentífrica descritas en la presente memoria está generalmente presente a un nivel de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso de la composición. Preferiblemente, las pastas dentífricas contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivo, en peso de la composición.

Una sílice precipitada especialmente preferida es la sílice descrita en US-5.603.920, concedida el 18 de febrero de 1997; US-5.589.160, concedida el 31 de diciembre de 1996; US-5.658.553, concedida el 19 de agosto de 1997; US-5.651.958, concedida el 29 de julio de 1997, concedidas a Procter & Gamble Co e incorporadas todas como referencia en la presente memoria en su totalidad.

Pueden utilizarse mezclas de abrasivos. Todas las patentes anteriores referidas a materiales abrasivos dentales se han incorporado como referencia en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención generalmente están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas dentífricas preferiblemente contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución, pulverizador bucal, enjuague bucal y gel no abrasivo de la presente invención de forma típica no contienen abrasivo.

Agentes de formación de jabonaduras (tensioactivos)

Son agentes de formación de jabonaduras adecuados los que son razonablemente estables y forman espuma en un intervalo amplio de pH. Los agentes de formación de jabonaduras incluyen detergentes no iónicos, detergentes aniónicos, detergentes anfóteros, detergentes catiónicos, detergentes de ion híbrido, detergentes sintéticos y mezclas de los mismos. Muchos tensioactivos no iónicos y anfóteros adecuados se describen en US-3.988.433, concedida a Benedict; US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977, y muchos tensioactivos no iónicos adecuados se describen en US-3.959.458, concedida a Agrícola y col. el 25 de mayo de 1976, ambas incorporadas como referencia en la presente memoria en su totalidad.

a.) Tensioactivos no iónicos y tensioactivos anfóteros

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 tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (comercializados con el nombre Pluronic), ésteres de sorbitán polioxietilenados (comercializados con el nombre Tweens), alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) y alquilfenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno y el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno y alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales.

Los tensioactivos anfóteros útiles en la presente invención pueden describirse, en términos generales, como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en donde 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 betaínas, especialmente cocamidopropil betaína. También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos anfóteros.

La presente composición puede comprender de forma típica un tensioactivo no iónico, tensioactivo anfótero o una combinación de tensioactivo no iónico y anfótero, cada uno a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 5%, en otra realización de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4% y en incluso otra realización de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% en peso.

b.) Tensioactivos aniónicos

Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato sódico 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 dodecilbencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. La presente composición puede comprender un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 9%, en otra realización de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 7% y, en incluso otra realización, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso.

Agentes espesantes

Al preparar pastas dentífricas o geles, es necesario añadir un agente espesante para proporcionar una consistencia deseable a la composición, para proporcionar las características de liberación deseables con el uso, para proporcionar estabilidad durante el almacenamiento, y para proporcionar estabilidad de la composición, etc. Los agentes espesantes preferidos son polímeros carboxivinílicos, carragenato, hidroxietilcelulosa, laponita y sales solubles en agua de éteres de celulosa como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilhidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del espesante.

Los agentes espesantes pueden incluir, sin embargo, salvo compuestos poliméricos de tipo poliéter, p. ej., polietileno u óxido de polipropileno (PM de 300 a 1.000.000), terminalmente protegidos con grupos alquilo o acilo que contienen de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono.

Una clase preferida de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un alquiléter de pentaeritrol o un alquiléter de sacarosa o carbómeros. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como la serie Carbopol®. Los carbopoles especialmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956 y mezclas de los mismos.

Los copolímeros de monómeros de lactida y glicólida, en los que el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 120.000 (promedio), son útiles para suministrar sustancias activas a los sacos periodontales o alrededor de los sacos periodontales en forma de "vehículo subgingival de tipo gel". Estos polímeros se describen en US-5.198.220, Damani, concedida el 30 de marzo de 1993, P&G, US-5.242.910, Damani, concedida el 7 de septiembre de 1993, P&G, y US-4.443.430, Mattei, concedida el 17 de abril de 1984, las cuales se han incorporado todas como referencia en la presente memoria.

Pueden utilizarse agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 6%, en otra realización de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 5%, en peso de la composición total de pasta o gel dentífrico. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

Humectantes

Otro componente opcional de los vehículos orales tópicos de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan al ser expuestas al aire y para proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta de dientes. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

Agentes saborizantes y edulcorantes

Los agentes saborizantes también pueden ser añadidos a las composiciones. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de clavo de olor, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, timol, linalol, cinamaldehído glicerol acetal conocido como CGA, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

Los agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales de ciclamato, especialmente ciclamato de sodio y sacarina de sodio y mezclas de los mismos. Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de estos agentes, en otra realización de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Además de agentes saborizantes y edulcorantes, se pueden utilizar refrescantes, agentes salivantes, agentes térmicos y agentes insensibilizantes como ingredientes opcionales en composiciones de la presente invención. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, en otra realización de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

El refrigerante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos productos se incluyen carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los refrigerantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxamida de paramentano como, por ejemplo, N-etil-p-mentan-3-carboxamida, comercializados como "WS-3", o N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23," y mezclas de los mismos. Otros refrigerantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido como TK-10 y fabricado por Takasago, glicerolacetato de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann y Reimer, y lactato de mentilo, conocido como Frescolat® y fabricado por Haarmann and Reimer. Los términos "mentol" y "mentilo" en la presente memoria incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. TK-10 se describe en US-4.459.425, concedida a Amano y col. el 10/07/1984. WS-3 y otros agentes se describen en US-4.136.163, concedida a Watson y col. el 23 de enero de 1979; la descripción de ambas se ha incorporado como referencia en la presente memoria en su totalidad.

Los agentes de salivación preferidos en la presente invención incluyen Jambu®, fabricado por Takasago. Los agentes de calentamiento preferidos incluyen pimentón y ésteres de nicotinato como el benzilnicotinato. Los agentes insensibilizantes preferidos incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol.

Agente antisarro

Si el quelante de calcio no es un pirofosfato o polifosfato, entonces, de forma opcional, las composiciones de la presente invención pueden incluir pirofosfato o polifosfato como agente anticálculo tales como los descritos anteriormente en la presente memoria.

Los agentes opcionales que se pueden usar en lugar o junto con la sal de pirofosfato incluyen los materiales conocidos como polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliacrilatos y copolímeros de anhídrido o de ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., cuya descripción se ha incorporado como referencia en la presente memoria en su totalidad; así como p. ej., el ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej., tripolifosfato; hexametáfosfato), difosfonatos (por ejemplo, EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Sal bicarbonato de metal alcalino

La presente invención también puede incluir una sal bicarbonato de metal alcalino. Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato sódico alimentario, es la sal bicarbonato de metal alcalino preferida. 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.

Vehículos varios

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería ser preferiblemente de bajo contenido en iones y exenta de impurezas orgánicas. La cantidad de agua es generalmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% y, en otra realización, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, en peso de la composición de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

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 generalmente comprende de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones dentífricas.

5 Los agentes antimicrobianos antiplaca también pueden estar de forma opcional presentes en las composiciones orales. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, triclosán, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, como se describe en el Índice Merck, 11^a ed. (1989), pág. 1529 (entrada n.º 9573), en US-3.506.720, y en la solicitud de patente europea N.º 0.251.591 de Beecham Group, PLC, publicada el 7 de enero de 1988; clorhexidina (Índice Merck, n.º 2090), alexidina (Índice Merck, n.º 222); hexetidina (Índice Merck, n.º 4624); sanguinarina (Índice Merck, n.º 8320);
 10 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 tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol; y análogos y sales de los anteriores agentes antiplaca antimicrobianos. Cuando están
 15 presentes, los agentes antimicrobianos y antiplaca comprenden generalmente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones de la presente invención.

En las composiciones bucales de la presente invención puede haber también agentes antiinflamatorios. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos como aspirina, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los agentes antiinflamatorios comprenden generalmente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso de la composición de la presente invención. Ketorolac se describe en US-5.626.838, publicada el 6 de mayo de 1997, incorporada como referencia en la presente memoria en su totalidad.

25 Otros agentes opcionales incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos que se utilizan en forma de sus ácidos libres o parcialmente o, preferiblemente, totalmente neutralizados en forma de sus sales de metal alcalino (p. ej., potasio y, preferiblemente, sodio) solubles en agua o de sus sales de amonio solubles en agua y se encuentran descritos en US-4.152.420, concedida a Gaffar, US-3.956.480, concedida a Dichter y col., US-4.138.477, concedida a Gaffar, US-4.183.914, concedida a Gaffar y col., US-4.906.456, concedida a Gaffar y col., las cuales se han
 30 incorporado como referencia en la presente memoria en su totalidad. Se prefieren los copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable en una relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno) de un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500.000), A.N. 119 (P.M. 250.000) y preferiblemente grado farmacéutico S-97 (P.M. 70.000), de GAF Corporation.

35 La presente invención puede también comprender de forma opcional antagonistas H-2 selectivos, incluidos compuestos descritos en US-5.294.433, Singer y col., concedida el 15 de marzo de 1994, que se ha incorporado como referencia en la presente memoria en su totalidad.

40 *Uso de la composición*

La presente invención también se refiere a un método de recristalización y/o remineralización de esmalte y/o dentina en humanos o animales inferiores que lo necesiten, administrando una cantidad eficaz de las composiciones de la presente invención descritas anteriormente en la presente memoria, a la cavidad oral
 45 mediante métodos de aplicación descritos a continuación.

Se puede aplicar una cantidad segura y eficaz de las composiciones de la presente invención de forma tópica al tejido mucoso de la cavidad bucal, al tejido gingival de la cavidad bucal y/o a la superficie de los dientes, para el tratamiento o
 50 prevención de las afecciones de la cavidad bucal mencionadas anteriormente, de diversas formas convencionales. Por ejemplo, el tejido gingival o mucosal puede aclararse con una solución (p. ej., enjuague bucal, pulverizador bucal); o en un dentífrico (p. ej., pasta de dientes, gel dental o polvo dental), el tejido gingival/mucosal y/o los dientes se bañan en el líquido y/o espuma generada por el cepillado de los dientes. Otros ejemplos no limitativos incluyen aplicar un gel o pasta no abrasiva directamente al tejido gingival/mucosal o a los dientes con o sin un aparato para el cuidado bucal descrito más adelante en la presente memoria. Los métodos preferidos de uso de las composiciones de la presente
 55 invención son mediante aclarado con una solución de enjuague bucal y mediante cepillado con un dentífrico.

Para el método de tratamiento de enfermedades o afecciones de la cavidad bucal, incluida la caries, se aplica preferiblemente una cantidad segura y eficaz de las presentes composiciones al tejido gingival/mucosal y/o los dientes (por ejemplo, mediante lavado con un enjuague bucal, aplicando directamente un gel no abrasivo con o sin un dispositivo,
 60 aplicando un dentífrico o un gel dental con un cepillo dental, etc.) preferiblemente durante como mínimo aproximadamente 10 segundos, en otra realización de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 10 minutos, en incluso otra realización de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 60 segundos. El método a menudo comprende la expectoración de la mayor parte de la composición después de este contacto. La frecuencia de este contacto es preferiblemente de aproximadamente una vez por semana a aproximadamente cuatro veces al día, en otra realización de
 65 aproximadamente tres veces por semana a aproximadamente tres veces al día, en incluso otra realización de aproximadamente una vez al día a aproximadamente dos veces al día. La duración de este tratamiento de forma típica es

de aproximadamente un día a toda la vida. Para determinadas enfermedades o afecciones bucales la duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad o de la afección oral tratada, la forma de administración utilizada y la respuesta del paciente al tratamiento. Si se desea una administración a las bolsas periodontales, se puede administrar un colutorio a la bolsa periodontal utilizando una jeringa o un dispositivo de inyección de agua. Estos dispositivos son conocidos para el experto en la técnica. Los dispositivos de este tipo incluyen "Water Pik" de Teledyne Corporation. Después de la irrigación, el sujeto puede desplazar el enjuague por la boca para cubrir también la parte dorsal de la lengua y otras superficies de la encía y la mucosa. Además puede cepillarse con pasta de dientes, gel no abrasivo, gel dental, etc., sobre la superficie de la lengua y otros tejidos de la encía y la mucosa de la cavidad bucal. La duración de este tratamiento de forma típica es de aproximadamente un día a toda la vida. El sujeto puede repetir la aplicación según sea necesario. La duración del tratamiento es preferiblemente de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 3 meses, aunque puede ser más corta o más larga dependiendo de la gravedad de la afección objeto del tratamiento, la forma de liberación en particular utilizada y la respuesta del paciente al tratamiento.

Las composiciones de esta invención son útiles para su aplicación tanto a personas como a otros animales inferiores (p. ej. animales de compañía, de zoo o domésticos).

Los siguientes ejemplos no limitativos también describen realizaciones preferidas dentro del ámbito de la presente invención.

Todos los porcentajes utilizados en la presente memoria son en peso de la composición, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se preparan mediante procesos convencionales mezclando los siguientes productos:

% p/p de composición

Ingrediente	1	2	3	4
Sorbitol (sol. al 70%)	31,239	31,739	31,989	32,469
Agua purificada USP	25,152	25,152	25,152	25,152
Sílice (precipitada)	22,000	22,000	22,000	22,000
Glicerina	8,000	8,000	8,000	8,000
Solución de laurilsulfato sódico	4,000	4,000	4,000	4,000
Polietilenglicol 300	1,000	1,000	1,000	1,000
Fluoruro sódico, USP	0,243	0,243	0,243	0,243
Dióxido de titanio, rutilo	0,525	0,525	0,525	0,525
Goma xantano	0,475	0,475	0,475	0,475
Carboximetilcelulosa sódica	0,500	0,500	0,500	0,500
Sacarina sódica	0,286	0,286	0,286	0,286
Pirofosfato sódico	2,400	2,400	2,400	1,600
Pirofosfato tetrasódico	2,180	2,180	2,180	1,750
Sabor	1,000	1,000	1,000	1,000
Fosfopéptido de caseína-Fosfato cálcico amorfo ¹	1,000	0,500	0,250	1,000

¹ PP-ACP en donde el PP se deriva de un digesto trípico de caseína y tiene la secuencia de T1, T2, T3, o T4 y ACP tiene la fórmula: $[Ca_3(PO_4)_{1,87}(HPO_4)_{0,2} \times H_2O]$ en la que $x \geq 1$.

% p/p de composición

Ingrediente	5	6	7	8	9
Sorbitol (sol. al 70%)	32,969	33,219	33,619	34,119	34,369
Agua purificada USP	25,152	25,152	25,152	25,152	25,152
Sílice (precipitada)	22,000	22,000	22,000	22,000	22,000
Glicerina	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
Solución de laurilsulfato sódico	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Polietilenglicol 300	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Fluoruro sódico, USP	0,243	0,243	0,243	0,243	0,243
Dióxido de titanio, rutilo	0,525	0,525	0,525	0,525	0,525
Goma xantano	0,475	0,475	0,475	0,475	0,475
Carboximetilcelulosa sódica	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

ES 2 606 367 T3

Sacarina sódica	0,286	0,286	0,286	0,286	0,286
Pirofosfato sódico	1,600	1,600	1,050	1,050	1,050
Pirofosfato tetrasódico	1,750	1,750	1,150	1,150	1,150
Sabor	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Fosfopéptido de caseína-Fosfato cálcico amorfo ¹	0,500	0,250	1,000	0,500	0,250

¹ PP-ACP donde el PP se deriva de un digesto trípico de caseína y tiene la secuencia de

Las formulaciones de los Ejemplos 1-9 son a pH 7.

- 5 Los niveles de fluoruro anteriores representan niveles (% en peso de la composición) de producto recién preparado. Las formulaciones de los Ejemplos 1-9 se almacenan durante 30 días, 60 días, 90 días, 1 año, o 2 años (en condiciones aceleradas, p. ej. a 40 °C, o en condiciones ambientales), y a continuación los niveles de fluoruro en las composiciones se miden mediante uno de los métodos descritos anteriormente en la presente memoria. A final del intervalo de almacenamiento, los niveles de fluoruro de la composición envejecida no son
- 10 más de un 20% inferiores al nivel de fluoruro del producto recién preparado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende:
 - 5 (a) una cantidad segura y eficaz de PP-ACP, en donde PP es un fosfopéptido que contiene el motivo de secuencia agrupada –Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- y ACP es fosfato cálcico amorfo;
 - (b) una cantidad segura y eficaz de una fuente de ion fluoruro seleccionada de fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, y monofluorofosfato sódico;
 - 10 (c) de 0,001% a 20% en peso de la composición de un quelante de calcio en donde el quelante de calcio se selecciona de ácido tartárico y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, fuente de ion pirofosfato, polifosfato, difosfonatos y mezcla de los mismos; y
 - 15 (d) un vehículo oral tópico, farmacéuticamente aceptable;
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el nivel de PP-ACP es de 0,1% a 10% en peso de la composición, preferiblemente de 0,2% a 2% en peso de la composición.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1, en donde el quelante de calcio se selecciona de citrato sódico, citrato potásico, tartrato disódico, tartrato dipotásico, tartrato sódico potásico, hidrógeno tartrato disódico, hidrógeno tartrato potásico, fuente de ion pirofosfato, dihidrógeno pirofosfato disódico, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, y mezclas de los mismos, preferiblemente el quelante de calcio es una fuente de ion pirofosfato.
- 25 4. La composición de la reivindicación 1, en donde el nivel de quelante de calcio es de 0,1% a 5% en peso de la composición.
5. La composición de la reivindicación 1, en donde la fuente de ion fluoruro proporciona fluoruro libre a un nivel de aproximadamente 850 ppm a aproximadamente 1150 ppm de iones de fluoruro libres.
- 30 6. La composición de la reivindicación 1, en donde el PP incluye la secuencia de aminoácidos seleccionada de:
 - 35 [1] Gln⁵⁹-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys⁷⁹. $\alpha_{s1}(59-79)$ (T₁)
 - [2] Arg¹-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg²⁵. $\beta(1-25)$ (T₂)
 - [3] Asn⁴⁶-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys⁷⁰. $\alpha_{s2}(46-70)$ (T₄)
 - 40 [4] Lys¹-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys²¹. $\alpha_{s2}(1-21)$ (T₃)
7. La composición de la reivindicación 1, en donde el ACP es una forma amorfa de fosfato cálcico que tiene la fórmula: $Ca_3(PO_4)_{1,87}(HPO_4)_{0,2}xH_2O$ en la que $x \geq 1$.
- 45 8. Un método de mantenimiento de los niveles de fluoruro en una composición para el cuidado bucal que comprende una cantidad segura y eficaz de PP-ACP de la reivindicación 1, una cantidad segura y eficaz de una fuente de ion fluoruro seleccionada de fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, y monofluorofosfato sódico, y un vehículo oral tópico y farmacéuticamente aceptable, añadiendo, a la composición, una cantidad segura y eficaz de un quelante de calcio, en donde el quelante de calcio se selecciona de ácido tartárico y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, fuente de ion pirofosfato, polifosfato, difosfonatos, y mezclas de los mismos.
- 50