

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 871**

51 Int. Cl.:

A61K 8/21 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2009 PCT/EP2009/066473**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10066655**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09768364 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2373280**

54 Título: **Uso novedoso**

30 Prioridad:

09.12.2008 GB 0822434

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE
(UK) IP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CORCORAN-HENRY, RUTH;
DATTANI, SOHA;
FOWLER, CHRISTABEL y
PATEL, GEETA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 634 871 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

Uso novedoso

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición de cuidado bucal que comprende un sistema polimérico triple y una fuente de iones fluoruro para combatir (es decir ayudar a prevenir, inhibir y/o tratar) la erosión dental y/o el desgaste dental. Tales composiciones se usan también para combatir la caries dental.

Antecedentes de la invención

- 10 El mineral dental está compuesto predominantemente por hidroxiapatita cálcica, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, que puede estar sustituida parcialmente con aniones tales como carbonato o fluoruro y cationes tales como cinc o magnesio. El mineral dental también puede contener fases minerales distintas de la apatita como por ejemplo fosfato octacálcico y carbonato cálcico.

- 15 La pérdida dental puede producirse como resultado de la caries dental, que es una enfermedad multifactorial en la que los ácidos bacterianos tales como el ácido láctico producen la desmineralización sub-superficial que no se remineraliza completamente, provocando una pérdida progresiva del tejido y finalmente la formación de cavidades. La presencia de una biopelícula de placa es un requisito previo para la caries dental y las bacterias acidógenas tales como *Streptococcus mutans* pueden volverse patógenas cuando los niveles de carbohidratos fácilmente fermentables, tales como sacarosa, están elevados durante periodos de tiempo prolongados.

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

- 25 La erosión dental (es decir, la erosión por ácidos o el desgaste por ácidos) es un fenómeno superficial que implica desmineralización y en última instancia la disolución completa de la superficie dental por ácidos que no son de origen bacteriano. Lo más habitualmente el ácido será de origen dietético, tales como el ácido cítrico de la fruta o de las bebidas carbonatadas, el ácido fosfórico de las bebidas de cola y el ácido acético tal como el de la vinagreta. La erosión dental también puede estar provocada por contacto repetido con el ácido clorhídrico (HCl) producido en el estómago, que puede entrar en la cavidad bucal por una respuesta involuntaria como por ejemplo el reflujo gastroesofágico, o a través de una respuesta inducida como por ejemplo la que puede encontrarse en los que padecen bulimia.

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

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

hacer que la superficie de la dentina sea mucho más susceptible al desgaste. Además, la hipersensibilidad de la dentina empeora al ir aumentando el diámetro de los túbulos expuestos, y dado que el diámetro de los túbulos aumenta al ir avanzando hacia la interfaz odontoblastos/pulpa, el desgaste progresivo de la dentina puede producir un aumento de la hipersensibilidad, especialmente en los casos en los que el desgaste de la dentina es rápido.

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

Se ha reivindicado que una mayor ingesta de ácidos de la dieta y el apartarse de los tiempos formales de las comidas, han venido acompañados de un aumento en la incidencia de la erosión dental y el desgaste dental. En vista de esto, las composiciones para el cuidado bucal que ayudan a evitar la erosión dental y el desgaste dental serían ventajosas.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que la presencia de un sistema polimérico triple constituido por goma xantana, carboximetilcelulosa y copovidona en una composición de cuidado bucal que comprende una fuente de iones fluoruro potencia la eficacia de los iones fluoruro contra la erosión dental.

- 15 Las composiciones bucales que comprenden dicho sistema polimérico triple se describen en el documento WO 2006/013081 (Glaxo Group Ltd) para su uso en el tratamiento o alivio de los síntomas de la xerostomía al lubricar e hidratar la cavidad bucal. Tales composiciones pueden contener una fuente de iones fluoruro como agente contra la caries. No hay sugerencias sobre que esas composiciones puedan combatir la erosión dental o de que el sistema polimérico triple pueda mejorar la eficacia de los iones fluoruro contra la erosión dental.

- 20 Van der Reijden y col (Caries Res., 1997, 31, 216-23) describen un abanico de experimentos *in vitro* con composiciones sustitutivas de la saliva que contienen agentes espesantes para investigar sus propiedades protectoras de la caries, entre otros el efecto sobre la desmineralización y remineralización del esmalte *in vitro*. Se describe el efecto de un abanico de materiales poliméricos sobre la disolución de los cristales de hidroxiapatita en ácido acético 50 mM a pH 5,0 y un experimento de ciclos de pH en el que el esmalte bovino se expone a un tampón de desmineralización (pH 4,8) y a un tampón de remineralización (pH 7,0) que contiene una variedad de polímeros disueltos. Estos experimentos sugieren que algunos polímeros entre otros goma xantana y carboximetilcelulosa pueden reducir la desmineralización del esmalte *in vitro* y se sugiere que esto puede producirse por la formación de una capa polimérica adsorbida sobre la superficie del esmalte proporcionando protección contra los ataques de ácido.

- 30 El documento WO 00/13531 (SmithKline Beecham) describe el uso de diversos materiales poliméricos modificadores de la viscosidad como inhibidores de la erosión dental en composiciones ácidas para la administración bucal como por ejemplo bebidas ácidas o composiciones ácidas para el cuidado bucal. Los ejemplos de polímeros incluyen goma xantana, carboximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

- 35 El papel de ciertos materiales poliméricos en la protección contra la erosión dental se describe en el documento WO 2004/054529 (Procter & Gamble) que reivindica un procedimiento de protección contra la erosión dental que comprende administrar una composición de cuidado bucal que comprende un agente tensioactivo mineral polimérico (es decir un polielectrolito como por ejemplo un polifosfato, un policarboxilato o ciertos polímeros con sustituciones carboxi), en el que el agente tensioactivo mineral polimérico es sustancial a los dientes y deposita una capa que protege los dientes de la erosión inmediatamente después del uso y durante al menos una hora después. Se sugiere que tales composiciones de cuidado bucal pueden comprender opcionalmente una fuente de iones fluoruro, aunque no se enseña que la presencia de un agente tensioactivo mineral polimérico pueda potenciar la eficacia de los iones fluoruro en la protección contra la erosión dental. También se sugiere que tales composiciones bucales puedan comprender diversos agentes espesantes entre otros goma xantana y carboximetilcelulosa. No se sugiere que dichos agentes espesantes sean sustanciales para los dientes ni que puedan proteger los dientes contra la erosión dental.

Schaad y col (Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 1994; 83,; 285 - 292) describen la inhibición de la disolución de la hidroxiapatita en polvo por los polímeros aniónicos adsorbidos y sugiere que algunos de estos pueden ser agentes poderosos para prevenir la disolución del esmalte o de tejidos óseos.

- 50 El documento EP-A-691124 (Sara Lee) describe productos de cuidado bucal que comprenden un copolímero de N-vinilpirrolidona y ácido acrílico, que se dice producen una mejor captación del fluoruro del esmalte por el esmalte dental. En la página 11, se describe la eficacia relativa de la captación de fluoruro de diversas formulaciones que contienen diferentes agentes espesantes, cuyos agentes espesantes incluyen carboximetilcelulosa, una combinación de goma xantana y un carbopol, una combinación de goma xantana y un copolímero de N-vinilpirrolidona y ácido acrílico y una combinación de goma xantana y un copolímero de un metilviniléter y ácido o anhídrido maleico.

La patente francesa n.º 2755010 (Sara Lee) describe un producto de cuidado bucal que contiene fluoruro que comprende una combinación de goma xantana y un polímero de vinilo carboxilado, combinación que se dice que potencia la eficacia del fluoruro contra el deterioro dental.

Sumario de la invención

En un primer aspecto la presente invención proporciona una composición de cuidado bucal para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental que comprende una fuente de iones fluoruro y un sistema polimérico triple que consiste en goma xantana, carboximetilcelulosa y copovidona.

- 5 El sistema polimérico triple ayuda a retener el fluoruro sobre la superficie dental aumentando así la remineralización de los dientes y aumentando la resistencia de los dientes a los ácidos, proporcionando así una mejor protección de la superficie contra los efectos de la erosión dental que el fluoruro solo.

En consecuencia, las composiciones de la presente invención son útiles para potenciar la eficacia de los iones fluoruro contra la erosión dental y/o el desgaste dental. Tales composiciones pueden tanto ayudar a proteger como volver a endurecer el esmalte contra los efectos de los ácidos alimentarios.

Tales composiciones también son útiles contra las caries dentales.

Descripción detallada de la invención

La goma xantana puede estar presente en una cantidad del 0,001 al 1,0 % en peso de la composición total, por ejemplo del 0,005 al 0,5 % o del 0,005 al 0,1 % en peso de la composición total.

- 15 La carboximetilcelulosa para su uso en la invención está en forma de la sal sódica es decir carboximetilcelulosa sódica. La carboximetilcelulosa puede estar presente en una cantidad del 0,02 al 20 % en peso de la composición total, por ejemplo del 0,04 al 10 % o del 0,1 al 1,0 % en peso de la composición total.

La copovidona (que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, específicamente un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una proporción de 3:2 en masa) puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso de la composición total, por ejemplo del 0,2 al 10 % o del 0,5 al 5 % en peso de la composición total.

Los ejemplos de una fuente de iones fluoruro para su uso en la presente invención incluyen un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro sódico, un monofluorofosfato de metal alcalino tal como monofluorofosfato sódico, fluoruro estannoso o un fluoruro de amina en una cantidad que proporcione de 25 a 3500 ppm de iones fluoruro, preferentemente de 100 a 1500 ppm. Una fuente de fluoruro adecuada es un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro sódico, por ejemplo la composición puede contener del 0,05 al 0,5 % en peso de fluoruro sódico, por ejemplo el 0,1 % en peso (que equivale a 450 ppm de iones fluoruro), el 0,205 % en peso (que equivale a 927 ppm de iones fluoruro), el 0,2542 % en peso (que equivale a 1150 ppm de iones fluoruro) o el 0,315 % en peso (que equivale a 1426 ppm de iones fluoruro).

25 Las composiciones de la presente invención contendrán agentes de formulación apropiados tales como abrasivos, tensioactivos, agentes espesantes, humectantes, agentes saborizantes, agentes tamponantes, agentes edulcorantes, agentes opacificantes o colorantes, conservantes y agua, que se seleccionan de los que se usan convencionalmente en la técnica de las composiciones para el cuidado bucal para tales fines. Los ejemplos de estos agentes se describen en el documento WO 2006/013081 (Glaxo Group Ltd) y en el documento WO 2004/054529 (Procter & Gamble).

Pueden incluirse agentes activos adicionales para el cuidado bucal en las composiciones de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un agente desensibilizador Para tratar la hipersensibilidad de la dentina. Los ejemplos de agentes desensibilizadores incluyen un agente para bloquear los túbulos o un agente desensibilizador nervioso y sus mezclas, por ejemplo tal como se describe en el documento WO 40 02/15809. Los agentes desensibilizadores preferidos incluyen una sal de estroncio como por ejemplo cloruro de estroncio, acetato de estroncio, o nitrato de estroncio o una sal de potasio, como por ejemplo citrato potásico, cloruro potásico, bicarbonato potásico, gluconato potásico y especialmente nitrato potásico.

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

45 La presente invención proporciona una composición de colutorio que comprende una fuente de iones fluoruro y un sistema polimérico triple como se ha definido anteriormente en el presente documento para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental.

La fuente de iones fluoruro puede estar presente en la composición de colutorio en una cantidad hasta la máxima permitida por la normativa para cualquier mercado particular. Por ejemplo según la normativa de la UE, un colutorio puede contener hasta 125 mg de fluoruro iónico por cada envase de producto. En los EE.UU., un colutorio para uso sin receta no puede contener más de 225 ppm de fluoruro. Generalmente, la composición de colutorio comprende de 100 a 1500 ppm de iones fluoruro, por ejemplo de 150 a 1000 ppm o de 200 a 600 ppm como por ejemplo 225 ppm o 450 ppm de iones fluoruro.

En una composición tal de colutorio, la fuente de iones fluoruro puede ser un fluoruro de metal alcalino, tal como fluoruro sódico.

De forma adecuada la composición de colutorio comprende goma xantana en una cantidad del 0,005 al 0,02 % en peso de la composición total.

- 5 De forma adecuada la composición de colutorio comprende carboximetilcelulosa en una cantidad del 0,1 al 0,4 % en peso de la composición total.

De forma adecuada la composición de colutorio comprende copovidona en una cantidad del 0,5 al 1,5 % en peso de la composición total.

- 10 Dicha composición de colutorio puede usarse de forma ventajosa junto con una pasta de dientes con fluoruro, en particular con una pasta de dientes con fluoruro de eficacia mejorada, por ejemplo del tipo que se describe en el documento WO2006/100071, que se incorpora al presente documento por referencia, y de forma adecuada comprende un fluoruro de metal alcalino como fuente de fluoruro, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo iónico suave que es metilcocoilaurato de metilsodio o una mezcla de los mismos como tensioactivo, y un abrasivo dental de silicio como abrasivo, teniendo la composición un valor de abrasividad dentinaria relativa (RDA) de 20 a 60 y un pH en el intervalo de 6,5 a 7,5 y estando libres de un tampón de ortofosfato, una sal soluble en agua de un sulfato de alquilo C₁₀₋₁₈ y una sal de calcio.
- 15

- En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención comprende una pauta de cuidado bucal para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental que comprende usar a diario la composición de colutorio de la presente invención y una pasta de dientes con fluoruro. De forma adecuada, el colutorio y la pasta de dientes con fluoruro se usan cada uno al menos dos veces al día en la pauta de cuidado bucal de la presente invención.
- 20

Para mejorar el cumplimiento del consumidor, la presente invención también proporciona un kit de cuidado bucal para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental que comprende una composición de colutorio de la presente invención, una pasta de dientes con fluoruro e instrucciones para su uso en una pauta de cuidado bucal de la presente invención.

- 25 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mezclando los ingredientes en las cantidades relativas apropiadas en cualquier orden que sea conveniente y si fuera necesario ajustando el pH para dar un valor deseado, por ejemplo de 4,0 a 9,5, por ejemplo de 5,5 a 9,0, tal como de 6,0 a 8,0 o de 6,5 a 7,5.

- La presente invención también proporciona un procedimiento para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición como se ha definido anteriormente en el presente documento a un individuo que lo necesite.
- 30

La presente invención también proporciona el uso de una fuente de iones fluoruro y un sistema polimérico triple constituido por goma xantana, carboximetilcelulosa y copovidona en la fabricación de una composición de cuidado bucal para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental.

La invención se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos.

35 **Ejemplo 1**

Espectrometría de masas de iones secundarios dinámicos (DSIMS)

- La espectrometría de masas de iones secundarios dinámicos es una técnica semicuantitativa que permite obtener un perfil elemental rápido de profundidad con una resolución de profundidad a escala nanométrica y sensibilidad de partes por billón y mapas químicos con detalle submicrométrico. La DSIMS se ha empleado anteriormente para investigar la composición del esmalte y para determinar el grado de incorporación de fluoruro a las superficies del esmalte humano. En este estudio, se investigó el efecto de la presencia del sistema polimérico triple sobre la incorporación de fluoruro a superficies de esmalte humano que contienen lesiones artificiales erosivas usando DSIMS. En este experimento, el sistema polimérico triple estaba constituido por el 0,75 % de copovidona, el 0,2 % de carboximetilcelulosa y el 0,01 % de goma xantana, todos en peso de la composición total.
- 40

- 45 Se pulieron muestras de esmalte humano embebidas en resina de medidas ~2x2 mm, hasta que estuvieron lisas usando lija de carburo de silicio de grano 1200 y 2400. Las muestras después se dividieron entre cuatro grupos de tratamiento (n=5): i) agua desionizada, ii) el sistema polimérico triple en agua desionizada iii) solución de fluoruro a 300 ppm (fuente de fluoruro = fluoruro sódico) y iv) el sistema polimérico triple en fluoruro a 300 ppm (fuente de fluoruro = fluoruro sódico), cada solución de tratamiento con un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,5 a 7,0. Se crearon lesiones por erosión artificial en el esmalte sumergiendo las muestras durante 5 minutos en una solución al 1,0% de ácido cítrico, a pH 3,8. Después de lavar posteriormente el esmalte con agua desionizada, las muestras se agitaron en una de las soluciones que se describen anteriormente durante 1 minuto. Se llevó a cabo una etapa final de lavado (usando agua desionizada) antes de realizar el análisis por DSIMS. La cantidad de fluoruro incorporada en el esmalte/mantenida sobre el esmalte se determinó usando DSIMS. Inicialmente se usó el modo de
- 50

perfil de profundidad para determinar la concentración relativa de fluoruro en los primeros micrómetros de la superficie. Después de esto, las muestras se seccionaron verticalmente y después se embebieron en resina epoxi y se pulieron. Las secciones transversales resultantes se chaparon con oro y se examinó la distribución del fluoruro por DSIMS obteniendo imágenes del esmalte a una profundidad de ~200 μm . Se tomaron datos de múltiples áreas (de tamaño de 200 μm x 160 μm y 100 μm x 80 μm) de cada muestra.

En la Figura 1 se muestran imágenes de las secciones transversales representativas de las muestras de esmalte. Las muestras tratadas sólo con agua o con el sistema polimérico triple en agua no mostraron indicios de fluoruro en las muestras, a ninguna profundidad (no se muestran datos). Las muestras tratadas con la solución de fluoruro sola, o con la solución de fluoruro que contenía el sistema polimérico triple mostraron una banda que contenía fluoruro en la superficie de esmalte, de aproximadamente 60 μm de profundidad en ambos casos (Figura 1a y b). Sin embargo, el esmalte tratado con el sistema polimérico triple y fluoruro contenía sustancialmente más fluoruro en los 6 μm superiores de la superficie del tejido (Figuras 1a y b) que el esmalte tratado con fluoruro solo. Véase la Figura 1 que ilustra imágenes por espectrometría de masas de iones secundarios dinámicos de secciones transversales de esmalte humano tras la exposición a soluciones que contienen concentraciones iguales de fluoruro sódico a) en presencia del sistema polimérico triple b) en ausencia del sistema polimérico triple.

Ejemplo 2

Interferometría de luz blanca (3DP)

La técnica de la interferometría de luz blanca proporciona una rápida visualización de la topografía superficial y determinación de los parámetros de rugosidad en modo de contacto donde puede obtenerse la resolución de la altura a escala nanométrica. En este estudio, se controlaron los efectos de una exposición a erosión artificial sobre el esmalte humano usando interferometría de luz blanca. Se investigó la influencia del pretratamiento del esmalte con una solución que contenía el sistema polimérico triple sólo y combinado con fluoruro. En este experimento, el sistema polimérico triple estaba constituido por un 0,75 % de copovidona, un 0,2 % de carboximetilcelulosa y un 0,01 % de goma xantana, todos en peso de la composición total.

Las muestras de esmalte humano se pulieron y se dividieron entre cuatro grupos de tratamiento ($n = 5$): i) agua desionizada, ii) fluoruro a 300 ppm (fluoruro sódico) iii) sistema polimérico triple en fluoruro a 300 ppm y iv) sistema polimérico triple en agua desionizada, donde cada solución de tratamiento tenía un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,5 a 7,0. Las muestras se incubaron durante 1 minuto en las soluciones de tratamiento y posteriormente se lavaron con agua desionizada. Antes de la exposición a ácido, las superficies de muestra se cubrieron parcialmente con cinta, para proporcionar un punto de referencia para permitir cuantificar las pérdidas de volumen de tejido. Durante la fase de erosión, las muestras se sumergieron en solución al 1,0 % de ácido cítrico, a pH 3,8 durante 5 minutos. La topografía superficial de las muestras se investigó usando un interferómetro de luz blanca ADE PhaseShift MicroXAM. Se tomaron datos de múltiples áreas (de tamaño de 200 μm x 160 μm y 100 μm x 80 μm) de cada muestra. Después de quitar la cinta protectora de las muestras, se realizaron mediciones adicionales para determinar si se había producido una pérdida de volumen de tejido durante el experimento.

Los resultados del estudio se resumen en los Gráficos 1 y 2. La medición de S_a (rugosidad de la superficie) y S_z (altura en diez puntos) para el esmalte tratado con agua desionizada mostró que la exposición a ácido aumentaba significativamente la rugosidad superficial de las muestras (Figura 2). Sin embargo, el análisis de las muestras que habían sido tratadas con soluciones que contenían fluoruro y/o el sistema polimérico triple mostró que estas soluciones de pretratamiento proporcionaban protección contra los cambios superficiales observados tras el pretratamiento solo con agua. El esmalte tratado con el sistema polimérico triple combinado con fluoruro presentaba los valores más bajos de S_a , lo que sugiere un efecto protector adicional de estos dos agentes cuando se emplean combinados comparado con cualquiera de los dos agentes solos (Gráfico 1).

Las mediciones realizadas posteriormente del perfil en el límite entre el área tratada y el área cubierta con la cinta mostraron que la pérdida de volumen de tejido de las muestras tratadas con las diversas soluciones reflejaba la tendencia de los valores de rugosidad superficial detallados anteriormente (Gráfico 2). La mayor pérdida de tejido media se midió en las muestras tratadas solo con agua desionizada y fue de aproximadamente 20 μm . La pérdida de tejido media para las muestras tratadas con la solución que contenía el sistema polimérico triple solo fue de aproximadamente 2,5 μm , y el de las muestras tratadas con soluciones que contenían fluoruro solo o una combinación de fluoruro y el sistema polimérico triple era inferior a 1 μm (Gráfico 2).

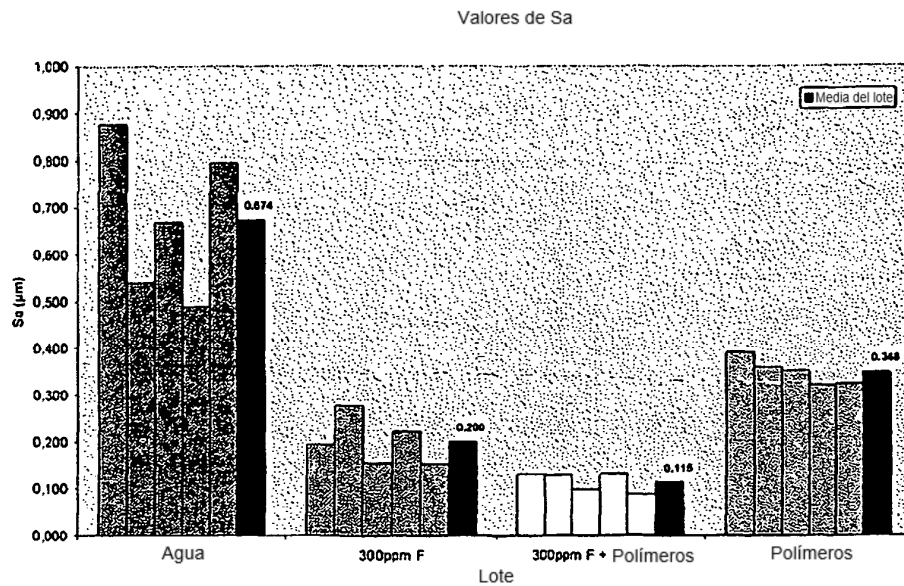


Gráfico 1. Valores de rugosidad superficial media para el esmalte expuesto a ácido cítrico tras el tratamiento con diversas soluciones.

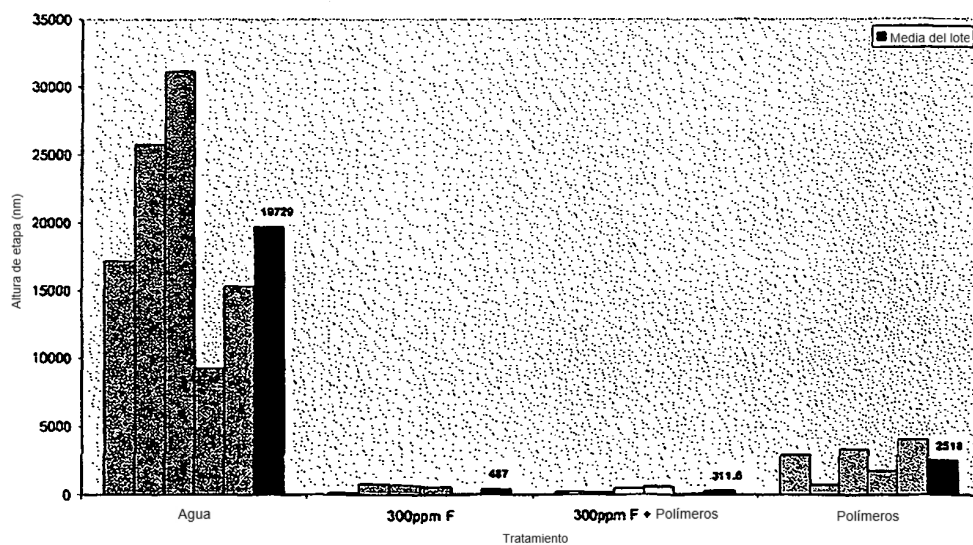


Gráfico 2. Valores de diferencia de altura media para el esmalte expuesto a ácido cítrico tras el tratamiento con diversas soluciones.

Ejemplo 3

Reendurecimiento del esmalte reblandecido por el ácido

- 5 Se prepararon lesiones por erosión artificial en esmalte humano pulido montado sobre resina acrílica. Las lesiones se prepararon poniendo en contacto las muestras montadas durante 30 minutos en una solución al 1,0% p/p de ácido cítrico, a pH 3,8. La dureza inicial de cada muestra erosionada se determinó usando un Microindentador Struers Duramin, provisto de un indentador de diamante Vickers. Los valores de dureza se expresaron en términos de número de dureza Vickers (VHN). Se aplicó una carga de 1,961 N a las muestras, con un tiempo de permanencia de 20 segundos. Las muestras después se distribuyeron al azar y se dividieron en 4 grupos de tratamiento (n=6).

Se introdujeron seis muestras de esmalte en una de dos formulaciones de colutorio, agua o una suspensión agitada de 1:3 p/p preparada con una pasta de dientes enriquecida con fluoruro (1450 ppmF), durante 120 s. La pasta de dientes enriquecida con fluoruro se describe en el documento WO2006/100071 y se comercializa con la marca Sensodyne Pronamel. Las dos formulaciones de colutorio eran Colgate Plax Sensitive (225 ppmF) y ProRinse (450

ppmF), es decir, el colutorio de prueba que se usa en la presente invención del tipo que se describe en el documento WO 2006/013081, y que tiene un pH de 7,0 y que comprende 0,1 % de fluoruro sódico y un sistema polimérico triple constituido por 0,75 % de copovidona, 0,2 % de carboximetilcelulosa y 0,01 % de goma xantana, todos en peso de la composición total. En el estudio se incluyó el grupo de tratamiento con pasta de dientes Sensodyne Pronamel como referencia para proporcionar validez al estudio. Después se retiraron las muestras y se introdujeron en saliva artificial sin mucina. Se determinó el reendurecimiento de las muestras usando microindentación después de 24 horas y 48 horas. Se obtuvieron seis indentaciones para cada muestra en cada tiempo.

Los resultados del estudio de reendurecimiento se resumen en el Gráfico 3. Los valores para la dureza del esmalte se han normalizado en base a los obtenidos después del reblandecimiento con ácido del esmalte. Así, los datos en tiempos posteriores reflejan el reendurecimiento del esmalte. Todas las muestras de esmalte reendurecidas durante el periodo en el que están expuestas a saliva artificial y al tratamiento con formulación de colutorio o con pasta de dientes Sensodyne Pronamel produjeron un reendurecimiento estadísticamente superior al tratamiento con agua en ambos tiempos. Además, después de 24 horas de remineralización, el tratamiento con pasta de dientes Sensodyne Pronamel o con ProRinse produjo un reendurecimiento estadísticamente mayor que el colutorio Colgate Plax Sensitive. Sin embargo, después de 48 horas de incubación en la saliva artificial, no se produjeron diferencias entre el grado de remineralización tras el tratamiento con ninguna de las dos formulaciones de colutorio ni de dentífrico.

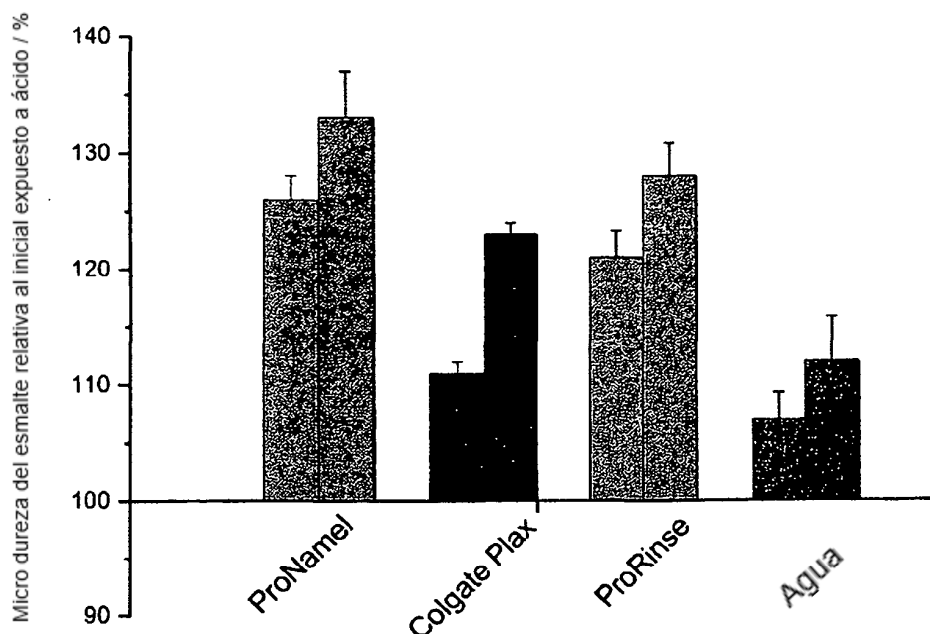


Gráfico 3. Reendurecimiento de las lesiones de erosión artificial en esmalte humano durante 48 horas después del tratamiento con formulaciones de colutorio (o pasta de dientes Sensodyne Pronamel).

Ejemplo 4

Protección contra los efectos de la erosión con ácido

El estudio realizado suponía exponer el esmalte humano a ácido cítrico al 1 % (pH 3,8), después de un tratamiento de 2 minutos con una de las dos formulaciones de colutorio enumeradas anteriormente (empleadas en el estudio de reendurecimiento), agua o pasta de dientes Sensodyne Pronamel. Las muestras se lavaron con agua entre los tratamientos y la exposición al ácido. Los tiempos de erosión con ácido investigados eran 10, 20 y 30 minutos, y se realizaron mediciones de la microdureza en cada tiempo, después de lavar las muestras cuidadosamente con agua destilada de nuevo. Se obtuvieron seis indentaciones para cada muestra de esmalte en todos los tiempos. Cada tratamiento se realizó en seis muestras individuales.

Los resultados del estudio de reblandecimiento se resumen en el Gráfico 4. Los valores de la dureza del esmalte se han normalizado en base a los valores de microdureza inicial individual, por lo tanto, los datos de los tiempos posteriores reflejan el reblandecimiento del esmalte. Después de 10 minutos de exposición a ácido, la formulación de Prorinse proporcionó una protección estadísticamente mayor contra el reblandecimiento de la superficie del

- 5 esmalte que ninguno de los otros tratamientos. Después de 20 minutos de exposición a ácido, los tratamientos con el colutorio Prorinse y la pasta de dientes Sensodyne Pronamel produjeron un reblandecimiento estadísticamente menor del esmalte que el tratamiento con agua, pero direccionalmente menos reblandecimiento que el tratamiento con el colutorio Colgate Plax Sensitive. En el tiempo de erosión de 30 minutos, la formulación colutorio Prorinse proporcionó una protección estadísticamente mayor contra el reblandecimiento de la superficie que el tratamiento con agua, y una protección direccionalmente mayor contra el reblandecimiento que el colutorio Colgate Plax Sensitive.

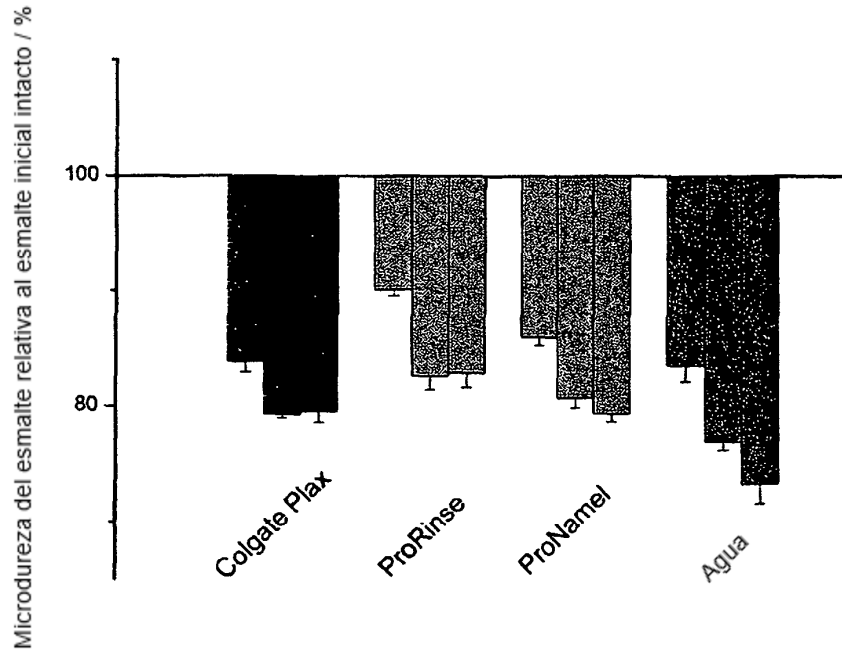


Gráfico 4. Valores de micro dureza relativa para esmalte humano expuesto a ácido cítrico después del tratamiento con formulaciones de colutorio (o pasta de dientes Sensodyne Pronamel).

REIVINDICACIONES

1. Una composición de cuidado bucal en forma de un colutorio para su uso para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental que comprende una fuente de iones fluoruro y un sistema polimérico triple constituido por goma xantana, carboximetilcelulosa y copovidona.
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la fuente de iones fluoruro es un fluoruro de metal alcalino.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que la goma xantana está presente en una cantidad del 0,001 al 1,0 % en peso de la composición total.
- 10 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que la carboximetil celulosa está presente en una cantidad del 0,02 al 20 % en peso de la composición total.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que la copovidona está presente en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso de la composición total.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende un agente desensibilizante.
- 15 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el agente desensibilizante es una sal de estroncio o una sal de potasio.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso a diario junto con una pasta de dientes con fluoruro en un régimen de cuidado bucal para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental.
- 20 9. Un kit de cuidado bucal para combatir la erosión dental y/o el desgaste dental que comprende una composición de colutorio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una pasta de dientes con fluoruro e instrucciones para su uso en una pauta de cuidado bucal.

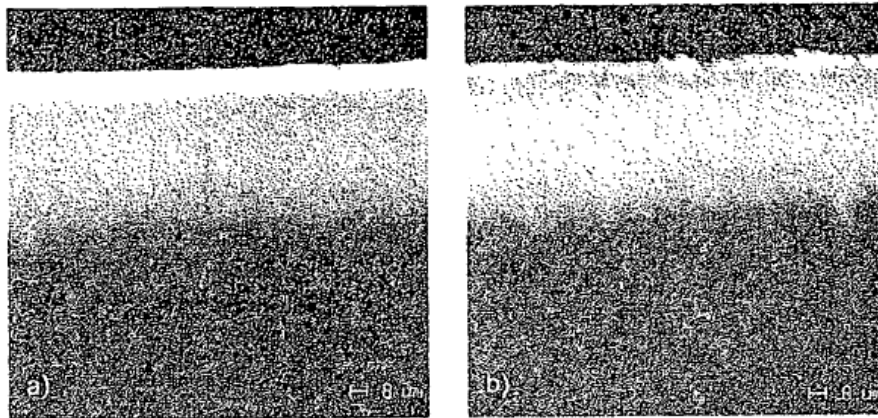


Figura 1