

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 802**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61K 8/04** (2006.01)

**A61K 8/46** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2009 PCT/US2009/038379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09120854**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2009 E 09724277 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2254548**

54 Título: **Proceso para preparar composiciones orales que contienen redes de gel**

30 Prioridad:

**28.03.2008 US 72201**

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

**22.01.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DECKNER, GEORGE, ENDEL y  
LEBLANC, MICHAEL, JUDE**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 650 802 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**

Proceso para preparar composiciones orales que contienen redes de gel

5 La presente invención se refiere a una composición dentífrica que contiene una red de gel y a un proceso para formar la red de gel.

**Antecedentes de la invención**

10 La reología de la composición para el cuidado oral, particularmente dentífricos, es muy desafiante para la formulación. La composición no debe ser demasiado espesa, de tal manera que se pueda dispensar fácilmente desde el tubo pero suficientemente espesa para permanecer sobre un cepillo de dientes sin hundirse en las cerdas. La viscosidad de la composición de uso oral debe permanecer estable en el tiempo sin continuar espesándose para que la composición de uso oral permanezca fácil de dispensar durante el período de validez. Una vez que se ha dispensado desde un recipiente, 15 la composición de uso oral no debe ser fibrosa o pegajosa como para que sea complicada de utilizar por un usuario. La composición de uso oral debe también dispersarse fácilmente en la boca y crear espuma. Se desea también que la composición de uso oral no se adhiera a un fregadero o deje residuos sólidos secos duros difíciles de eliminar. Además de equilibrar la viscosidad y la reducción de la viscosidad por cizallamiento para formular la reología aceptable, la composición de uso oral debe ser también estable y mantener los principios activos, tales como fluoruro, disponibles.

20 Además del anterior requisito para la composición de uso oral deseado por un usuario, se desea también que la composición de uso oral sea relativamente fácil de procesar. La composición de uso oral debe tener la reología y la estabilidad en almacenamiento deseadas como se ha descrito anteriormente, pero también ser suficientemente viscosa para introducir rápidamente la composición de uso oral en un recipiente. Se desea también que el proceso no requiera equipamiento especial y que el tiempo de procesamiento no sea largo. Se desea también que el proceso sea económico. De forma típica, las composiciones de uso oral se espesan con espesantes poliméricos. Los espesantes poliméricos pueden requerir una etapa de hidratación que puede limitar la flexibilidad del procesamiento y producir problemas de aireación. Se desea también que el sistema de espesamiento de una composición de uso oral sea de coste bajo y comprenda ingredientes comúnmente disponibles.

25 Basándose en lo anterior, existe una necesidad continua de sistemas de espesamiento o estructuración mejorados para las composiciones de uso oral. Existe también la necesidad de procesos económicos y convenientes en la preparación de composiciones de uso oral. Las redes de gel se conocen principalmente de la técnica anterior, p. ej., WO2003/101418A1 o WO2008/055816A1, pero ninguna técnica existente proporciona todas las ventajas y beneficios de la presente invención.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención se dirige a una composición dentífrica que contiene una red de gel y a un proceso para preparar la composición de uso oral. La composición de uso oral que comprende la red de gel se produce en un proceso en dos etapas. La primera etapa del proceso es formar una dispersión anfifílica grasa. La dispersión comprende una o más sustancias anfifílicas grasas que es un alcohol graso seleccionado del grupo que consiste en alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol eicosílico, alcoholes C20-40, alcoholes C30-50, alcoholes C40-60, y mezclas de los mismos o que es un éter de alcohol graso alcóxilado, estando seleccionado del grupo que consiste en esteareth-2, beheneth-2, beheneth-5, beheneth-10, Pareth-3 C20-40, Pareth-10 C20-40, Pareth-3 C30-50, y Pareth-10 C30-50, y mezclas de los mismos, disolventes, y 45 tensioactivos dispersantes con un peso molecular de entre 500 Daltons y 130 kilo Daltons que comprenden polivinilpirrolidona alquilada, monoalquil ésteres de la sal de sodio de poli(metil vinil éter/ácido maleico), copolímero de isobutileno/etilmaleimida/hidroxietilo, (3-dimetilaminopropil)-metacrilamida/cloruro de 3-methacriloilamidopropil-lauril-dimetil-amonio, cetil hidroxil etil celulosa, inulina lauril carbamida, y combinaciones de los mismos. La sustancia anfifílica grasa se calienta a una temperatura suficiente para permitir la emulsión de la sustancia anfifílica grasa que está al menos 5 °C por encima de la temperatura de fusión de dicha sustancia anfifílica grasa para formar una dispersión anfifílica grasa con el tensioactivo dispersante y el disolvente. Una vez que se forma la dispersión anfifílica grasa, puede enfriarse rápidamente o dejarse enfriar a temperatura ambiente. Se puede añadir opcionalmente un material supresor a la dispersión anfifílica grasa para ayudar a restringir el 50 hinchamiento de la sustancia anfifílica grasa. La segunda etapa es formar la composición de uso oral. La dispersión anfifílica grasa se añade al resto de los materiales en la composición de uso oral y a lauril sulfato de sodio como tensioactivo de hinchamiento. Una vez que se añade el tensioactivo de hinchamiento, se forma una red de gel. El resto de los materiales en la composición de uso oral puede añadirse antes, al mismo tiempo, o después que se añade el tensioactivo de hinchamiento. Puede ser deseable añadir el tensioactivo de hinchamiento en última instancia para que no se forme la red de gel hasta el final del proceso. Este proceso permite que se forme la red de gel sin calentar el tensioactivo de hinchamiento o los materiales de vehículos orales.

65 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica después de leer la presente descripción.

**Descripción detallada de la invención**

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que describen especialmente y reivindican claramente la invención, se cree que la presente invención será mejor comprendida a partir de la siguiente descripción.

5 Todos los porcentajes, partes y relaciones se basan en el peso total de las composiciones de la presente invención, salvo que se indique lo contrario. Todos estos pesos al pertenecer a ingredientes enumerados están basados en el nivel de sustancia activa y, por consiguiente, no incluyen disolventes o subproductos que pudieran estar incluidos en materiales comerciales, salvo que se indique lo contrario. El término “porcentaje en peso” puede denotarse como “% en peso” en la presente memoria.

Todos los pesos moleculares en la presente memoria son peso molecular promedio en peso expresado como gramos/mol, salvo que se indique lo contrario.

15 En la presente memoria, “que comprende” significa que pueden añadirse otras etapas y otros ingredientes que no afecten al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”. Las composiciones y los métodos/procesos de la presente invención pueden comprender, consistir en y esencialmente consistir en los elementos y limitaciones esenciales de la invención descritos en la presente memoria, así como cualquiera de los ingredientes, componentes, etapas o limitaciones adicionales u opcionales descritos en la presente memoria.

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

25 El término “composición oral” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para entrar en contacto sustancialmente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición de uso oral de la presente invención puede presentarse en varias formas, en las que se incluye la pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel líquido, gel subgingival, espuma, mousse, crema o producto para dentadura postiza. La composición de uso oral puede ser también un enjuague espesado por una red de gel. La composición de uso oral también puede incorporarse sobre tiras o películas para una aplicación o unión directa a las superficies orales.

35 El término “dentífrico”, como se usa en la presente memoria, significa formulaciones en forma de pasta, gel, crema, polvo, o líquido salvo que se indique lo contrario, usadas para limpiar las superficies de la cavidad oral. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede estar en cualquier forma deseada tales como rayas pronunciadas, superficie rayada, multicapas, con el gel rodeando la pasta, o cualquier combinación de los mismos. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

40 El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo, envase o recipiente adecuado para dispensar las composiciones de cuidado bucal.

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

50 El término “polímero” en la presente memoria incluye materiales ya sean fabricados por polimerización de un tipo de monómero o por polimerización de dos (*es decir*, copolímeros) o más tipos de monómeros.

55 El término “soluble en agua” en la presente memoria significa que el material es soluble en agua en la presente composición. En general, el material debería ser soluble a 25 °C a una concentración de 0,1 % en peso del disolvente en agua, preferiblemente al 1 %, más preferiblemente al 5 %, y más preferiblemente al 15 % o más.

60 El término “tensoactivo”, como se usa en la presente memoria significa un tensoactivo diferente de una sustancia anfifílica grasa. Se relacionan a continuación diversos tipos de tensoactivos adecuados. Existen tensoactivos dispersantes de sustancias anfifílicas grasas y tensoactivos de hinchamiento. Existirá al menos un tensoactivo dispersante de sustancia anfifílica grasa y al menos un tensoactivo de hinchamiento en la red de gel. Puede existir un tensoactivo adicional en la composición de uso oral.

65 Las composiciones de uso oral de la presente invención se forman en un proceso en dos etapas. La primera etapa es preparar la dispersión anfifílica grasa. La dispersión comprende una o más sustancias anfifílicas grasas como se especifica en la presente memoria, disolventes, y tensoactivos dispersantes de sustancias anfifílicas grasas como se especifica en la presente memoria. La sustancia anfifílica grasa se calienta para permitir la formación de la dispersión. Una vez formada, la dispersión se enfría preferiblemente antes de combinar con los diferentes materiales. Una vez que se añade el tensoactivo

de hinchamiento a la dispersión anfífilica grasa, se forma una red de gel. Los materiales de vehículos orales se añaden de forma típica antes, con, o después que se añade el tensioactivo de hinchamiento. Puede desearse añadir el tensioactivo de hinchamiento tras la mayoría de los materiales de vehículos orales de tal manera que la composición de uso oral no desarrolle viscosidad hasta el final del proceso de preparación. La composición de red resultante comprende una fase de red de gel dispersa y una fase de vehículo oral. A simple vista, la fase de red de gel dispersa y la fase de vehículo oral no se pueden distinguir. Las fases son inmiscibles entre sí. Cada uno de los componentes esenciales, así como los componentes preferidos u opcionales, se describe en detalle a partir ahora de la presente memoria.

#### A. Dispersión anfífilica grasa y red de gel

Las composiciones de uso oral resultantes de la presente invención comprenden una fase de red de gel dispersa que comprende una sustancia anfífilica grasa. Como se utiliza en la presente memoria, el término "red de gel" hace referencia a una fase cristalina sólida laminar o vesicular que comprende, al menos, una sustancia anfífilica grasa como se especifica más adelante, al menos un tensioactivo de hinchamiento como se especifica más adelante, y un disolvente como se especifica a continuación. La fase laminar o vesicular comprende bicapas hechas de una primera capa que comprende la sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo de hinchamiento alternante con una segunda capa que comprende el disolvente. Para que se forme la fase cristalina laminar, la sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo de hinchamiento deben estar dispersados con el disolvente. El término "cristalina sólida", en la presente memoria, se refiere a la estructura de la fase laminar o vesicular que se forma a una temperatura inferior a la temperatura de fusión de cadena de la capa en la red de gel que comprende la sustancia anfífilica o las varias sustancias anfífilicas. La temperatura de fusión de la cadena se puede medir mediante calorimetría de barrido diferencial, un método que se describe en los Ejemplos siguientes.

La red de gel en la composición de uso oral puede usarse para proporcionar estructura a la composición de uso oral. La estructura proporcionada por la red de gel proporciona las propiedades reológicas o viscosidad deseadas espesando la composición de uso oral. La estructura puede proporcionarse sin necesidad de agentes espesantes poliméricos, pueden usarse espesantes poliméricos u otros agentes, además de la estructura de gel, para proporcionar estructura a la composición de uso oral.

De forma general, las redes de gel se describen en más detalle por G.M. Eccleston, "Functions of Mixed Emulsifiers and Emulsifying Waxes in Dermatological Lotions and Creams", *Colloids and Surfaces A: Physicochem. and Eng. Aspects* 123-124 (1997) 169-182; y por G.M. Eccleston, "The Microstructure of Semisolid Creams", *Pharmacy International, Vol. 7*, 63-70 (1986).

De acuerdo con esta realización de la presente invención, la red de gel de la presente invención se prepara en un proceso en dos etapas. La primera etapa es formar una dispersión anfífilica grasa. La dispersión anfífilica grasa comprende una sustancia anfífilica grasa como se especifica en la presente memoria, un tensioactivo dispersante como se especifica en la presente memoria y un disolvente. Se desea que el hinchamiento de la sustancia anfífilica grasa esté controlado (sea reducido) en la dispersión para ayudar a mantener la viscosidad de la dispersión baja. La viscosidad de la dispersión baja debe estar por debajo de 200 BKU. Preferiblemente, la dispersión anfífilica grasa disminuirá la viscosidad fácilmente tal como se determina por el valor del rendimiento. La dispersión puede tener una mayor viscosidad si es capaz de dar como resultado un valor que sea capaz de bombearse. Sin quedar vinculado por teoría alguna se cree que la dispersión anfífilica grasa se estructura mediante la interacción partícula-partícula y el empaquetamiento de la fase interna. La sustancia anfífilica grasa se calienta hasta un nivel en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C. El tensioactivo dispersante y el disolvente se añaden a la sustancia anfífilica grasa fundidos para formar la dispersión anfífilica grasa. Esta dispersión puede enfriarse hasta un nivel en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C, por ejemplo, haciendo pasar la mezcla por un intercambiador de calor. Otros métodos de permitir que la dispersión se enfríe incluyen camisas de enfriamiento, mezclado, o tiempo adicional en que la dispersión se deja que llegue lentamente a temperatura ambiente. De forma alternativa, se pueden añadir materiales adicionales a una temperatura del enfriador a la dispersión que ayudarán al enfriamiento de la dispersión. No se requiere que la dispersión anfífilica grasa esté enfriada, pero puede ser ventajoso en el procesamiento. Se puede producir también una etapa de molienda cuando se prepara la dispersión anfífilica grasa. Si se desea, el enfriamiento y la molienda pueden producirse simultáneamente.

La sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo dispersante de sustancia anfífilica grasa y el disolvente forman una dispersión anfífilica con hinchamiento limitado. La dispersión anfífilica grasa se añade a continuación al resto de materiales de la composición de uso oral y al tensioactivo de hinchamiento que permite que la sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo de hinchamiento formen una red de gel estable. Se desea maximizar el hinchamiento del alcohol graso en esta etapa cuando se forma la red de gel. Los materiales de la composición de uso oral pueden añadirse en cualquier momento durante el proceso.

Los métodos alternativos o medios adicionales para preparar la dispersión incluyen la sonicación y/o molienda de la sustancia anfífilica grasa, el tensioactivo dispersante de sustancia anfífilica grasa y/o el disolvente, mientras se calientan estos componentes, para reducir el tamaño de partículas de la fase de sustancia anfífilica grasa fundida. Esto da como resultado un aumento en la superficie específica de la dispersión anfífilica grasa. También, puede desearse la sonicación y/o la molienda de la dispersión anfífilica grasa formada con el tensioactivo de hinchamiento para hinchar la sustancia anfífilica grasa para ayudar a la formación de la red de gel.

Se forma una dispersión laminar equilibrada ("ELD") en la composición de uso oral final. La ELD es una fase laminar o vesicular dispersa resultante del componente de la red de gel que se equilibra sustancialmente con los vehículos orales y otros componentes opcionales.

5 La presencia de la red de gel en la composición de uso oral en la forma de ELD se puede confirmar por medios conocidos para un experto en la técnica, tales como el análisis por rayos X, microscopio óptico, microscopio electrónico y calorimetría de barrido diferencial. Los métodos de análisis por rayos X y calorimetría de barrido diferencial se describen en los Ejemplos siguientes.

10 En una realización de la presente invención, la relación de peso de la sustancia anfifílica grasa al tensioactivo de hinchamiento en el componente de red de gel es superior a aproximadamente 1:5, preferiblemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 100:1, y más preferiblemente, más de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, e incluso más preferiblemente más de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

#### 15 1. Anfifilo grasa

El componente de red de gel de la presente invención comprende, al menos, una sustancia anfifílica grasa como se especifica en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, "sustancia anfifílica grasa" se refiere a un compuesto que tiene un grupo final hidrófobo de  $R_1$  como se define a continuación y un grupo de cabeza hidrófilo que no convierte al compuesto en soluble en agua (inmiscible), en donde el compuesto también tiene una carga neutra neta al pH de la composición de uso oral. El término "soluble en agua", como se utiliza en la presente memoria, significa que el material es soluble en agua en la presente composición. En general, el material debería ser soluble a 25 °C a una concentración de 0,1 % en peso del disolvente agua, preferiblemente al 1 %, más preferiblemente al 5 %, más preferiblemente al 15 %.

25 La sustancia anfifílica grasa de la presente invención puede caracterizarse como un compuesto que tiene un balance hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 6 o menos. El HLB, como se usa en la presente memoria, es el HLB convencional según Griffin, J. Soc. Cosm. Chem., vol. 5, 249 (1954). Si se usa una mezcla de sustancias anfifílicas grasas, se desea que la mezcla tenga un HLB de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. Por tanto, una sustancia anfifílica grasa que tiene un HLB por encima de 6 puede utilizarse si se mezcla con otra sustancia anfifílica grasa que tenga un HLB inferior. En la formación de la dispersión anfifílica grasa se desea un HLB bajo con el fin de que no se forme la fase laminar con el tensioactivo dispersante. El HLB inferior significa que las sustancias anfifílicas grasas no serán solubles en el disolvente y se reducirá el hinchamiento de las sustancias anfifílicas grasas.

35 Las composiciones orales de la presente invención comprenden sustancias anfifílicas grasas en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, en peso de la composición de uso oral final. En algunos ejemplos, la cantidad de sustancias anfifílicas grasas en la composición de uso oral es de aproximadamente 2 % a 8 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %. Basándose en la cantidad de sustancia anfifílica grasa en la composición de uso oral final, se puede determinar a continuación cuánta sustancia anfifílica grasa se añade a la dispersión anfifílica grasa y cuánta dispersión anfifílica grasa se añade a la composición de uso oral. Normalmente la sustancia anfifílica grasa está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, preferiblemente de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 %, en peso de la dispersión anfifílica grasa. En algunos ejemplos, la cantidad de sustancia anfifílica grasa en la dispersión anfifílica grasa es de aproximadamente 30 % a aproximadamente 55 %. La cantidad de sustancia anfifílica grasa se escogerá teniendo en cuenta la formación de la red de gel y la composición de la formulación para uso oral. Por ejemplo, una composición de uso oral que contiene bajas cantidades de agua puede necesitar aproximadamente 1 % de una sustancia anfifílica grasa mientras que una composición de uso oral con cantidades superiores de agua puede requerir 6 % o más de una sustancia anfifílica grasa.

De acuerdo con la presente invención, las sustancias anfifílicas grasas adecuadas, o las mezclas adecuadas de dos o más sustancias anfifílicas grasas, tienen preferiblemente un punto de fusión de al menos aproximadamente 40 °C. En algunas realizaciones, se prefiere que el punto de fusión sea al menos de aproximadamente 50 °C o más de aproximadamente 55 °C o más de aproximadamente 60 °C. El punto de fusión, como se usa en la presente memoria, puede medirse mediante un método convencional del punto de fusión, como se describe en la U.S. Pharmacopeia, USP-NF Capítulo general <741> "Melting range or temperature". El punto de fusión de una mezcla de dos o más materiales se determina mezclando los dos o más materiales a una temperatura por encima de los puntos de fusión respectivos, y a continuación, permitir que se enfríe la mezcla. Si el material compuesto resultante es un sólido homogéneo por debajo de aproximadamente 45 °C, entonces la mezcla tiene un punto de fusión adecuado para uso en la presente invención. Una mezcla de dos o más sustancias anfifílicas grasas, en donde la mezcla comprende al menos una sustancia anfifílica grasa que tiene un punto de fusión individual de menos de aproximadamente 45 °C es todavía adecuada para el uso en la presente invención con la condición de que el punto de fusión del material compuesto de la mezcla sea al menos de aproximadamente 45 °C.

65

Las sustancias anfífilas grasas adecuadas tienen un grupo final hidrófobo de  $R_1$ . Como se usa en la presente memoria,  $R_1$  es un grupo alquilo, alqueno (que contiene hasta 3 dobles enlaces), alquilo aromático, o alquilo ramificado de longitud  $C_{12}$ - $C_{70}$ . Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo, alqueno, o alquilo ramificado adecuados para las sustancias anfífilas grasas de la presente invención incluyen laurilo, tridecilo, miristilo, pentadecilo, cetilo, heptadecilo, estearilo, araquidilo, behenilo, undecilenilo, palmitoleilo, oleilo, palmoleílo, linoleílo, linolenilo, araquidonilo, elaidilo, elaeostearilo, erucilo, isolaurilo, isotridecilo, isomiristal, isopentadecilo, petroselinilo, isocetilo, isoheptadecilo, isoestearilo, isoaraquidilo, isobehenilo, gadoleílo, brassidiol, y las mezclas de los mismos de calidad técnica.

Como se usa en la presente memoria,  $R_1$  también puede ser un grupo alquilo ramificado preparado mediante condensación alcalina de alcoholes para dar isoalcoholes ramificados de peso molecular más elevado. Estos isoalcoholes ramificados se denominan en la técnica alcoholes Guerbet.

$R_1$  puede ser alquilo, alqueno o cadenas de átomos de carbono ramificadas de origen vegetal, tales como germen de trigo, girasol, semillas de uva, sésamo, maíz, albaricoque, ricino, aguacate, oliva, soja, almendra dulce, palma, colza, semillas de algodón, avellana, macadamia, karité, jojoba, alfalfa, amapola, semillas de calabaza, sésamo, pepino, grosella negra, onagra, mijo, cebada, quinoa, centeno, cártamo, nuez de Bancul, flor de la pasión o aceite de rosa mosqueta, y manteca de karité.

Las sustancias anfífilas adecuadas tienen también un grupo de cabeza hidrófilo que no hace al compuesto soluble en agua, tal como en los compuestos que tienen un HLB de 6 o menos. Los ejemplos no limitativos de clases de compuestos que tienen dicho grupo de cabeza hidrófilo incluyen alcoholes grasos, alcoholes grasos alcoxilados, fenoles grasos, fenoles grasos alcoxilados, amidas grasas, amidas grasas alcoxiladas, aminas grasas, alquilamidoalquilaminas grasas, aminas alcoxiladas grasas, carbamatos grasos, óxidos de amina grasos, ácidos grasos, ácidos grasos alcoxilados, diésteres grasos, ésteres de sorbitán grasos, ésteres de azúcar grasos, ésteres de tipo metilglucósido, glicol ésteres grasos, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, ésteres grasos de poliglicerina, alquil gliceril éteres, ésteres de ácido graso de tipo propilenglicol, colesterol, ceramidas, ceras de silicona grasas, amidas de glucosa grasas, y fosfolípidos.

Para formar el componente de la red de gel de la presente invención, se pueden seleccionar compuestos o combinaciones anfífilas grasas individuales de dos o más compuestos anfífilos grasos diferentes. A continuación, se proporciona ejemplos no limitativos de clases de compuestos a partir de los cuales se pueden seleccionar una o más sustancias anfífilas grasas adecuadas para el uso en la presente invención.

#### a. Alcoholes grasos / Éteres de alcoholes grasos alcoxilados

Se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de alcoholes grasos o compuestos de éteres de alcoholes grasos alcoxilados según la siguiente fórmula:



en donde  $R^1$  es como se ha descrito anteriormente;  $R_2$  es una cadena de carbonos  $C_1$ - $C_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y  $k$  es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

Los alcoholes grasos útiles en la presente memoria son aquellos que tienen de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 16 a aproximadamente 60 átomos de carbono. Estos alcoholes grasos pueden ser alcoholes de cadena lineal o ramificada y pueden ser saturados o insaturados. Los ejemplos de alcoholes grasos adecuados según la presente invención incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquídico, alcohol behenílico, alcohol eicosílico, alcoholes C20-40, alcoholes C30-50, alcoholes C40-60, y mezclas de los mismos.

Los éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados incluyen productos de adición de 1 a 5 mol de óxido de etileno con un alcohol graso lineal que tiene aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono que son todos aductos obtenidos mediante los procesos de oxietilación industriales conocidos. Son también adecuados los condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles, por ejemplo, los productos de condensación de alquil fenoles que tienen un grupo alquilo que contiene de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono tanto en su configuración lineal como en su configuración ramificada, con óxido de etileno, en donde el óxido de etileno está presente en cantidades iguales a de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de óxido de etileno por mol de alquil fenol. Los éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados adicionales incluyen aquellos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto resultante de la reacción de productos del óxido de propileno y de la etilendiamina.

Los ejemplos de éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados según la presente invención incluyen esteareth-2, beheneth-2, beheneth-5, beheneth-10, Pareth-3 C20-40, Pareth-10 C20-40, Pareth-3 C30-50, y Pareth-10 C30-50.

En una realización, se prefiere una combinación de alcoholes grasos tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico. La relación de alcohol cetílico a alcohol estearílico puede ser de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 y en algunas realizaciones 1:1.

## b. Otras sustancias anfífilas grasas

Las sustancias anfífilas grasas pueden ser éteres digrasos, amidas grasas incluyendo alcanolamidas grasas y amidas alcoxladas grasas, carbamatos grasos, alquilamido alquilaminas grasas, aminas grasas incluyendo alcanolaminas grasas y aminas alcoxladas grasas, óxidos de amina grasos, ácidos grasos o ácidos grasos alcoxlados, ésteres grasos, derivados de sorbitán graso de compuestos fosforosos grasos, poliésteres de sacarosa, alquil sulfóxidos, y combinaciones de los mismos.

## 2. Tensioactivo dispersante de sustancia anfífilica grasa

El tensioactivo dispersante de sustancia anfífilica grasa se selecciona dependiendo de las sustancias anfífilas grasas utilizadas. El tensioactivo dispersante debe ser soluble en agua o soluble en el disolvente seleccionado. El tensioactivo dispersante se añade para emulsionar o dispersar las sustancias anfífilas grasas, pero no induce la formación en fase laminar. El tensioactivo dispersante debe reducir eficazmente la tensión superficial y/o estabilizar estéricamente la dispersión separando físicamente las partículas. Los tensioactivos dispersantes adecuados deben tener un peso molecular de al menos aproximadamente 500 Daltons. El peso molecular no debe exceder de 130 kiloDaltons o la viscosidad de la dispersión anfífilica grasa sería demasiado elevada. Los tensioactivos dispersantes adecuados incluyen muchos polímeros solubles en agua no alcoxlados tales como polivinilpirrolidona alquilada, tal como polivinilpirrolidona butilada comercializada como "Ganex P904" por ISP Corp.; sal de sodio de monoalquil ésteres del poli(metil vinil éter/ácido maleico), incluyendo sal de sodio del monobutiléster del ácido poli(etil vinil maleico) tales como las incluidas en el producto comercializado como "Easy-Sperse" por ISP Corp.; copolímero de isobutileno/etilmaleimida/hidroxietilo, tal como el incluido en el producto comercializado como "Aquafix FX64" por ISP Corp.; cloruro de (3-dimetilaminopropil)-metacrilamida/3-methacriloilamidopropil-lauril-dimetil-amonio, tal como el incluido en el producto comercializado como "Styleze W20" por ISP Corp. Los tensioactivos dispersantes incluyen polímeros modificados hidrofóbicamente. Los polímeros modificados hidrofóbicamente de forma típica trabajarán estabilizando estéricamente la dispersión y separando físicamente las partículas. Los polímeros modificados hidrofóbicamente adecuados incluyen cetil hidroxil etil celulosa tales como Natrosol Plus comercializado por Hercules e inulina lauril carbamida, tal como Inutec SP1 comercializada por Orafit Bio Based Chemicals. Los tensioactivos dispersantes preferidos deberían tener excelentes datos de seguridad para la utilización de la composición de uso oral. El tensioactivo dispersante anfífilico graso está presente de forma típica en la dispersión anfífilica grasa en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 %, preferiblemente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, y normalmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %. La cantidad de tensioactivo dispersante en la composición de uso oral final es de forma típica, dependiente de la cantidad de sustancia anfífilica grasa en la dispersión y la cantidad deseada de sustancia anfífilica grasa en la composición final. Normalmente, el tensioactivo dispersante estará presente en la composición de uso oral en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, normalmente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %, en peso de la composición de uso oral final. Los tensioactivos dispersantes preferidos incluyen cetil hidroxil etil celulosa, inulina lauril carbamida, y polivinilpirrolidona butilada, monobutil éster de la sal de sodio del ácido poli (metil vinil maleico) y las combinaciones de los mismos.

## 3. Disolventes

La dispersión anfífilica grasa de la presente invención también comprende disolventes, tales como agua u otros disolventes adecuados. La concentración de disolvente en la dispersión anfífilica grasa debe estar controlada ya que si estuviera presente una concentración demasiado alta, se puede producir el hinchamiento y/o la formación de la fase laminar. No se desea formar fases laminares en la dispersión anfífilica grasa y se desea limitar la cantidad de hinchamiento para mantener la viscosidad baja.

Un disolvente está de forma típica presente en la composición de uso oral final. De forma típica, se añade con el tensioactivo de hinchamiento. El tensioactivo de hinchamiento y el disolvente adicional pueden contribuir conjuntamente al hinchamiento de la sustancia anfífilica grasa. Esto, a su vez, da lugar a la formación y a la estabilización de la red de gel. Además de conformar la red de gel, el disolvente puede ayudar a evitar que la composición de dentífrico se endurezca debido a la exposición al aire y proporcionar una sensación húmeda en la boca. El disolvente, como se usa en la presente memoria, se refiere a disolventes adecuados que pueden usarse en lugar de o junto con agua en la formación de la red de gel de la presente invención.

Los disolventes adecuados que se van a usar en la dispersión anfífilica grasa y la composición de uso oral para la presente invención incluyen agua, alcoholes polihidroxilados comestibles como, glicerina, diglicerina, triglicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, eritritol, polietilenglicol, propilenglicol, y combinaciones de los mismos. Son disolventes preferidos el sorbitol, la glicerina, el agua, y combinaciones de los mismos. Se puede requerir agua dependiendo de la sustancia anfífilica grasa específica seleccionada. Para las fórmulas con un bajo contenido de agua, el agua puede no ser el disolvente utilizado en la formación de la dispersión anfífilica grasa ya que el agua puede utilizarse mejor en otras partes de la fórmula. El disolvente está de forma típica presente en la dispersión anfífilica grasa en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 85 %, de forma típica, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 % y, normalmente, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 80 %, en peso de la

dispersión anfífilica grasa. En algunas realizaciones, el disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente 40 % a aproximadamente 65 % en peso de la dispersión anfífilica grasa.

5 Las composiciones de uso oral de la presente invención comprende disolventes como parte de la fase de red de gel en una cantidad adecuada para lograr una red de gel cuando se combina con la sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo de hinchamiento según la presente invención. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención comprenden, como parte de la fase de red de gel al menos aproximadamente 0,05 % de un disolvente, en peso de la composición de champú. El disolvente puede estar presente en la composición de uso oral en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 95 %, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 %.

#### 4. Materiales supresores

15 Se puede desear añadir un material supresor a la dispersión anfífilica grasa. La función del agente supresor es suprimir el hinchamiento de la sustancia anfífilica grasa mientras está en la dispersión y antes de que se mezcle con el tensioactivo de hinchamiento. El material supresor ayudará a mantener la viscosidad baja y ayudará a evitar la formulación en fase laminar. Los materiales supresores incluyen cualquier material que ayude a controlar el hinchamiento de la sustancia anfífilica grasa. Los materiales específicos incluyen materiales polares solubles e insolubles con constantes dieléctricas de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 y de forma típica de aproximadamente 6 a aproximadamente 13. Los materiales adecuados incluyen aceites polares tales como aceites aromatizantes, y refrigerantes, sales, y combinaciones de los mismos. El material supresor se añade opcionalmente a la dispersión anfífilica grasa. El material supresor puede añadirse en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 10 %, normalmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 8 %, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición oral final.

#### 25 5. Tensioactivo de hinchamiento

El componente de red de gel de la presente invención también comprende lauril sulfato de sodio como un tensioactivo de hinchamiento. Como se usa en la presente memoria, "tensioactivo de hinchamiento" se refiere a uno o más tensioactivos que se combinan con la dispersión anfífilica grasa para formar la red de gel de la presente invención. No se pretende que el tensioactivo de hinchamiento esté presente en la dispersión anfífilica grasa pre-preparada, y puede desearse que la dispersión anfífilica grasa esté esencialmente exenta de tensioactivos de hinchamiento. El tensioactivo de hinchamiento es, de forma típica, soluble en agua o miscible en el disolvente o vehículo oral. El tensioactivo de hinchamiento puede estar caracterizado como un compuesto que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 6 o más y normalmente de aproximadamente 8 a aproximadamente 30. El HLB, como se usa en la presente memoria, es el HLB convencional según Griffin, J. Soc. Cosm. Chem., vol. 5, 249 (1954). Preferiblemente, el tensioactivo será razonablemente estable y espumará a lo largo de un amplio ángulo de pH.

Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden un tensioactivo de hinchamiento como parte de la fase de red de gel en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición de uso oral. En algunas realizaciones, se utiliza una solución diluida de tensioactivo en agua. En una realización, la cantidad de tensioactivo se escoge en función del nivel de formación de espuma deseado en la composición de uso oral y de la irritación causada por el tensioactivo. Una vez que se selecciona el nivel de tensioactivo, entonces, se selecciona el nivel de sustancia anfífilica grasa que forma una red de gel. Por ejemplo, en las composiciones de uso oral con un elevado nivel de disolventes, puede requerirse una mayor cantidad de sustancia anfífilica grasa mientras que en las composiciones de uso oral con un bajo nivel de disolventes o agua, puede seleccionarse un bajo nivel de sustancia anfífilica grasa.

Los tensioactivos de hinchamiento adecuados incluyen tensioactivos aniónicos, de ion híbrido, anfóteros, catiónicos y no iónicos. En la presente memoria, se prefieren los tensioactivos aniónicos. Los tensioactivos de hinchamiento pueden ser una combinación de más de un tipo de tensioactivos, tales como, tensioactivo aniónico, no iónico y de ion híbrido.

Los tensioactivos aniónicos 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. Los tensioactivos aniónicos preferidos para uso como tensioactivos de hinchamiento de la presente invención incluyen lauril sulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, cocoil metil taurato de sodio, monoglicérido sulfato de sodio, cetearil sulfato de sodio, cocoil glicinato de potasio, lauril fosfato de sodio, lauril lactilato de sodio, lauril sulfoacetato de sodio, lauril glutamato de sodio, lauril isetionato de sodio, laureth carboxilato de sodio, dodecil bencenosulfonato de sodio, y combinaciones de los mismos. Según la presente invención, lauril sulfato de sodio se usa como un tensioactivo de hinchamiento. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos en la patente US-3.959.458, concedida a Agrícola y col. el 25 de mayo de 1976.

Los tensioactivos no iónicos incluyen los definidos ampliamente como compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (hidrófilo en la naturaleza) con un compuesto orgánico hidrófobo el cual puede ser alifático o alquilo aromático en la naturaleza. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen ésteres de sorbitán polioxietilenado (comercializado con el nombre comercial Tweens), aceite de ricino



hidrogenado polioxil 40, alcoholes grasos etoxilados, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfaínas terciarias de cadena larga, lauril glucósido (comercializado con el nombre comercial Plantaren 1200 UP) y dialquil sulfóxidos de cadena larga. Los tensioactivos no iónicos adecuados con un HLB de 7 o más incluyen laurato de sacarosa, cocoato de sacarosa, estearato de sacarosa; Steareth 20, 21, o 100, y Monoestearato de sorbitán PEG 20 (comercialmente disponible como Tween 60).

Los tensioactivos anfóteros adecuados como agentes de hinchamiento pueden describirse, ampliamente, 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 aniónico soluble en agua, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, tales como cocamidopropil betaína, lauril dimetil betaína (comercializado con el nombre comercial Macat LB), cetil dimetil betaína, y cocoanfodiacetato. Los tensioactivos anfóteros y los tensioactivos no iónicos adicionales se pueden encontrar en Gieske y col., Patente US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos adecuados incluyen cloruro de cetil piridinio, cocoamidopropil PG fosfato de cloruro de dimonio (fosfolípido CDM), miristilamidopropil PG fosfato de cloruro de dimonio (Fosfolípido PTM), estearamidopropil PG fosfato de cloruro de dimonio (Fosfolípido SV), cloruro de esteapirio (Catemol WPC), y otros materiales catiónicos adecuados.

Puede añadirse otro tensioactivo de hinchamiento o tensioactivo de cualquier tipo a la fase de vehículo oral de la composición de uso oral. Este tensioactivo puede no ser parte de la red de gel y no participa en la formación de la estructura de la red de gel. El tensioactivo en la fase de vehículo oral puede proporcionar una espumación mejorada o un perfil de espumamiento diferente. El tensioactivo añadido a la fase de vehículo oral puede ayudar también a modificar la viscosidad y a cambiar la expresión del aroma.

## B Materiales de vehículo oral

Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden un material de vehículo oral. Las composiciones comprenden un vehículo oral a un nivel de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, en peso de la composición. Los vehículos orales contenidos en esta fase están ampliamente descritos como cualquier material en la composición de uso oral que no se usa para formar la red de gel. La fase de vehículo oral puede denominarse como fase volumétrica o fase de disolvente. Los vehículos orales se definen ampliamente para incluir materiales tales como materiales abrasivos u otros materiales no solubles, que son sólidos (que pueden describirse mediante determinados análisis como no estando en una fase particular). Los vehículos orales incluyen sustancias activas y no activas cosméticas o terapéuticas.

Son bien conocidos los vehículos orales adecuados para la preparación de la composición oral. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad, beneficios deseados, etc.

### 1. Sustancias activas cosméticas o terapéuticas

La composición dentífrica puede comprender también sustancias activas cosméticas y/o terapéuticas adecuadas. Dichas sustancias activas incluyen cualquier material generalmente considerado seguro para usar en la cavidad oral y que proporcione cambios en el aspecto general y/o en la salud de la cavidad oral, incluidos, aunque no de forma limitativa, agentes anticáculos, fuentes de ion fluoruro, fuentes de ion estannoso, agentes blanqueantes, agentes antimicrobianos, agentes antiplaca, agentes antiinflamatorios, nutrientes, antioxidantes, agentes antivirales, agentes analgésicos y anestésicos, antagonistas H-2, y mezclas de los mismos. Si está presente, el nivel de la sustancia activa cosmética y/o terapéutica en la composición de uso oral es, en una realización de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 %, en otra realización de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 %, y en otra realización de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, en peso de la composición de uso oral.

La siguiente es una lista no limitativa de las sustancias activas que pueden usarse en la presente invención.

#### a) Ion fluoruro

La presente invención comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de tipo fluoruro (p. ej., soluble en agua). El ion fluoruro está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición a 25 °C, y/o en una realización puede usarse a niveles de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % en peso, en otra realización de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso, para proporcionar eficacia anticaries. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Se describen ejemplos de materiales que proporcionan ion fluoruro adecuados en US-3.535.421, y US-3.678.154. Las fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amina, monofluorofosfato de sodio y muchas otras. En una realización, la composición de dentífrico comprende fluoruro estannoso o fluoruro sódico, así como mezclas de los mismos.

#### b) Agente anticáculos

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden comprender también un agente anticáculos que, en una realización, puede estar presente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 50 %, en peso de la composición dentífrica, en otra realización está presente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 25 % y, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %. El agente anticáculos puede seleccionarse del grupo que consiste en polifosfatos (incluidos los pirofosfatos) y sales de los mismos; ácido poliamino propano sulfónico (AMPS) y sales del mismo; poliolefin sulfonatos y sales de los mismos; polivinil fosfatos y sales de los mismos; poliolefin fosfatos y sales de los mismos; difosfonatos y sales de los mismos; ácido fosfonoalcano carboxílico y sales del mismo; polifosfonatos y sales de los mismos; polivinil fosfonatos y sales de los mismos; poliolefin fosfonatos y sales de los mismos; polipéptidos; y mezclas de los mismos. En una realización, las sales son sales de metal alcalino. Los polifosfatos son generalmente utilizados como sus sales de metal alcalino solubles en agua total o parcialmente neutralizadas tales como sales de potasio, sodio, amonio, y mezclas de las mismas. Las sales de polifosfato inorgánicas incluyen tripolifosfato de metal alcalino (p. ej., sodio), tetrapolifosfato, diácido de dialquilmetal (p. ej., disodio), monoácido de trialquilmetal (p. ej., trisodio), hidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato de sodio, hexametafosfato de metal alcalino (p. ej., sodio), y mezclas de las mismas. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En una realización los polifosfatos son los fabricados por FMC Corporation, conocidos comercialmente como Sodaphos ( $n \approx 6$ ), Hexaphos ( $n \approx 13$ ), y Glass H ( $n \approx 21$ , hexametafosfato de sodio), y mezclas de los mismos. Las sales pirofosfato útiles en la presente invención incluyen sales pirofosfato de metal alcalino, pirofosfato de di-potasio o sodio, tri-potasio o sodio y mono-potasio o sodio, pirofosfato de metal dialcalino, pirofosfato de metal tetraalcalino y mezclas de los mismos. En una realización, la sal de pirofosfato se selecciona del grupo que consiste en pirofosfato trisódico, dihidrógeno pirofosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato dipotásico, pirofosfato tetrasódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato tetrapotásico ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), y mezclas de los mismos. Los poliolefin sulfonatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono, y sales de los mismos. Los poliolefin fosfonatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polivinil fosfonatos incluyen el ácido polivinil fosfónico. Los difosfonatos y las sales de los mismos incluyen ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, iones de ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, ácido azociclohexano-2,2-difosfónico, ácido azociclopentano-2,2-difosfónico, ácido N-metilazociclopentano-2,3-difosfónico, EHDP (ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico), AHP (ácido azocicloheptano-2,2-difosfónico), etano-1-amino-1,1-difosfonato, diclorometano-difosfonato, etc. El ácido fosfonoalcanocarboxílico o sus sales de metal alcalino incluyen PPTA (ácido fosfonopropanotricarboxílico), PBTA (ácido fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico), cada uno de ellos como ácido o en forma de sus sales de metal alcalino. Los poliolefin fosfonatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polipéptidos incluyen los ácidos poliaspártico y poliglutámico.

#### c) Ion estannoso

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluir una fuente de ion estannoso. Los iones estannosos pueden ser proporcionados a partir de fluoruro estannoso y/o de otras sales estannosas. Se ha descubierto que el fluoruro estannoso ayuda a reducir la gingivitis, la placa y la sensibilidad y a mejorar las ventajas de aliento. El ion estannoso proporcionado en una composición dentífrica proporcionará eficacia al sujeto que utilice la composición dentífrica. Aunque la eficacia podría incluir ventajas diferentes a la reducción de la gingivitis, la eficacia se define como una cantidad perceptible de reducción *in situ* del metabolismo de placa. Las formulaciones que proporcionan esta eficacia, de forma típica incluyen un nivel estannoso proporcionado por el fluoruro estannoso y/o por otras sales estannosas que varían de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 15.000 ppm de iones estannosos en la composición dentífrica total. El ion estannoso está presente en una cantidad de aproximadamente 4000 ppm a aproximadamente 12.000 ppm, en una realización de aproximadamente 5000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Otras sales estannosas incluyen carboxilatos estannosos orgánicos tales como acetato estannoso, gluconato estannoso, oxalato estannoso, malonato estannoso, citrato estannoso, etilenglicóxido estannoso, formiato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso, tartrato estannoso, y similares. Otras fuentes de ion estannoso incluyen haluros estannosos tales como cloruro estannoso, bromuro estannoso, yoduro estannoso y cloruro estannoso dihidratado. En una realización la fuente de ion estannoso es el fluoruro estannoso y en otra realización es el cloruro estannoso dihidratado. Las sales estannosas combinadas pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 11 %, en peso de las composiciones dentífricas. Las sales estannosas pueden, en una realización, estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 7 %, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, y en otra realización de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición dentífrica.

#### d) Agente blanqueante

Puede incluirse un agente blanqueante como sustancia activa en las composiciones de dentífrico de la presente invención. Las sustancias activas adecuadas para el blanqueo se seleccionan del grupo que consiste en peróxidos de metal alcalino y en peróxidos de metal alcalinotérreo, cloritos de metal, perboratos incluidos monohidratos y tetrahidratos, perfosfatos, percarbonatos, peroxiácidos, y persulfatos como, por ejemplo, persulfatos de amonio, potasio, sodio y litio, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de carbamida, peróxido de magnesio, peróxido de cinc, peróxido de estroncio y mezclas de los mismos. En una realización el compuesto tipo peróxido es peróxido de carbamida. Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito sódico y clorito potásico. Otras sustancias blanqueadoras adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. En una realización el clorito es clorito sódico. En otra realización el percarbonato es percarbonato sódico.

En una realización los persulfatos son oxonas. El nivel de estas sustancias depende del oxígeno o cloro disponibles, respectivamente, que la molécula sea capaz de proporcionar para blanquear la mancha. En una realización los agentes blanqueantes pueden estar presentes a niveles de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 40 %, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, en otra realización de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, y en otra realización de aproximadamente 4 % a aproximadamente 7 %, en peso, de la composición dentífrica. La composición de red de gel puede contener un agente blanqueante o peróxido o puede estar contenida en la fase de vehículo oral. La red de gel puede ayudar en la estabilización de los peróxidos.

#### e) Agente antimicrobiano

En las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluirse agentes antimicrobianos. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa: 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, conocido habitualmente como triclosano; 8-hidroxiquinolina y sus sales; compuestos de cobre II, incluidos, aunque no de forma limitativa, cloruro de cobre (II), sulfato de cobre (II), acetato de cobre (II), fluoruro de cobre (II) e hidróxido de cobre (II); ácido ftálico y sus sales incluidas, aunque no de forma limitativa, las descritas en US- 4.994.262, incluidos ftalato de magnesio monopotasio; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; yodo; sulfonamidas; bisbiguanidas; sales fenólicas; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de niacina; agentes de ion cinc o estannoso; nistatina; extracto de pomelo; extracto de manzana; aceite de tomillo; timol; antibióticos tales como, por ejemplo, augmentine, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina, cloruro de cetilpiridinio, y clindamicina; análogos y sales de los anteriores; salicilato de metilo; peróxido de hidrógeno; sales de metal de clorito; y mezclas de todos los anteriores. Se pueden utilizar sales de cinc solubles e insolubles, tales como citrato de cinc, óxido de cinc, lactato de cinc, y otras especies de cinc como un agente antimicrobiano o un agente antiplaca o para otros diversos beneficios. Los componentes antimicrobianos pueden estar presentes de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %, en peso de la composición dentífrica. En otra realización, los agentes antimicrobianos comprenden generalmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso, de las composiciones dentífricas de la presente invención.

#### f) Agente antiplaca

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluir un agente antiplaca tal como sales estannosas, sales de cobre, sales de estroncio, sales de magnesio o una copoliol dimeticona. La copoliol dimeticona se selecciona de alquil C12 - C20 copoliol dimeticonas y mezclas de los mismos. En una realización, la copoliol dimeticona es copoliol cetildimeticona comercializada con el nombre comercial Abil EM90. La copoliol dimeticona, en una realización, puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 25 %, en otra realización de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % y, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,5 % en peso de la composición dentífrica.

#### g) Agente antiinflamatorio

En las composiciones de dentífrico de la presente invención también puede haber presentes agentes antiinflamatorios. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), oxicamos, salicilatos, ácido propiónico y fenamatos. Estos AINE incluyen, aunque no de forma limitativa, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, ketoprofeno, fenoprofeno, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido mefenámico, oxifenbutazona, fenilbutazona y acetaminofeno. El uso de AINE tal como ketorolac se ha reivindicado en US-5.626.838. En ella se describen los métodos para prevenir y/o tratar carcinoma de células escamosas primario y recurrente de la cavidad oral o la orofaringe mediante administración tópica a la cavidad oral o la orofaringe de una cantidad eficaz de un AINE. Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados incluyen corticoesteroides tales como la fluccinolona y la hidrocortisona.

#### h) Nutrientes

Los nutrientes pueden mejorar el estado de la cavidad y se pueden incluir en las composiciones dentífricas de la presente invención. Los nutrientes incluyen minerales, vitaminas, suplementos nutricionales orales, suplementos nutricionales entéricos y mezclas de los mismos. Los minerales útiles incluyen calcio, fósforo, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. Las vitaminas pueden ser incluidas con minerales o utilizadas independientemente. Las vitaminas adecuadas incluyen vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y mezclas de los mismos. Los suplementos nutricionales orales incluyen aminoácidos, lipótrofos, aceite de pescado, y mezclas de los mismos. Los aminoácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina o L- carnitina y mezclas de los mismos. Los lipótrofos incluyen, aunque no de forma limitativa, colina, inositol, betaína, ácido linoleico, ácido linolénico, y mezclas de los mismos. El aceite de pescado contiene grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (N-3), ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. Los suplementos nutricionales enterales incluyen, aunque no de forma limitativa, productos proteicos, polímeros de glucosa, aceite de maíz, aceite de cártamo y triglicéridos de cadena media. Minerales, vitaminas, suplementos nutricionales orales y suplementos nutricionales enterales se

describen más detalladamente en Drug Facts and Comparisons (hoja informativa del servicio de información farmacológica), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., EE. UU, © 1997, págs. 3-17 y 54-57.

5 i) Antioxidantes

Los antioxidantes se consideran generalmente útiles en las composiciones de dentífrico. Los antioxidantes se describen en textos como, por ejemplo, Cadenas and Packer, The Handbook of Antioxidants, © 1996 de Marcel Dekker, Inc. Antioxidantes útiles en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenoides, vitamina A, flavonoides y polifenoles, antioxidantes herbales, melatonina, aminoindoles, ácido lipoico y mezclas de los mismos.

15 i) Agentes analgésicos y anestésicos

También puede haber presentes en las composiciones de dentífrico de la presente invención agentes contra el dolor o agentes desensibilizantes. Los analgésicos son agentes que alivian el dolor actuando a nivel central para aumentar el umbral del dolor sin alterar la consciencia u otras modalidades sensoriales. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa: cloruro de estroncio; nitrato potásico; fluoruro sódico; nitrato sódico; acetanilida; fenacetina; acetofán; tiorfán; espiradolina; aspirina; codeína; tebaína; levorfenol; hidromorfona; oximorfona; fenazocina; fentanilo; buprenorfina; butafanol; nalbufina; pentazocina; hierbas naturales como, por ejemplo, gallaritas; Asarum; Cubebina; Galanga; scutellaria; Liangmianzhen; y Baizhi. Los agentes anestésicos o analgésicos tópicos tales como acetaminofeno, salicilato de sodio, salicilato de trolamina, lidocaína y benzocaína también pueden estar presentes. Estos analgésicos activos se describen detalladamente en Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, cuarta edición, volumen 2, Wiley-Interscience Publishers (1992), págs. 729-737.

25 k) Antagonistas H-1 y H-2

La presente invención puede también, de forma opcional, comprender antagonistas H-1 y H-2 selectivos incluidos los compuestos descritos en US-5.294.433.

30 l) Sustancias activas antivirales

Las sustancias activas antivirales en la presente invención incluyen todas las sustancias activas conocidas que se usan de forma rutinaria para tratar las infecciones víricas. Dichas sustancias activas antivirales se describen en *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Company, ©1997, págs. 402(a)-407(z). Ejemplos específicos incluyen sustancias activas antivirales descritas en US-5.747.070, concedida el 5 de mayo de 1998. Dicha patente describe el uso de sales estannosas para el control vírico. Las sales estannosas y otras sustancias activas antivirales se describen con más detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Tercera Edición, Volumen 23, Wiley-Interscience Publishers (1982), págs. 42-71. Las sales estannosas que se pueden usar en la presente invención incluirían carboxilatos estannosos orgánicos y haluros estannosos inorgánicos. Aunque se pueden usar fluoruros estannosos, de forma típica solo se utilizan junto con otros haluros estannosos o uno o más carboxilatos estannosos u otro agente terapéutico.

40 m) Quelantes

Los agentes quelantes son capaces de acomplejar el calcio encontrado en las paredes celulares de las bacterias y pueden también romper la placa al eliminar calcio de los puentes de calcio que ayudan a mantener esta biomasa intacta. Los agentes quelantes adecuados incluyen ácido tartárico y las sales del mismo, ácido cítrico y citratos de metales alcalinos, pirofosfatos solubles, policarboxilatos poliméricos aniónicos, y combinaciones de los mismos.

45 n) Agentes antierosión

Las presentes composiciones contienen opcionalmente agentes antierosión tales como los descritos en el documento US-6.685.920 de titularidad compartida. La erosión dental es una pérdida permanente de sustancia dental de la superficie por la acción de sustancias químicas tales como abrasivos ásperos y ácidos, en oposición a la desmineralización subsuperficial o caries producida por acción bacteriana. Los agentes antierosión descritos en el anterior tienen afinidad por la superficie dental. Estos agentes, bien se unen a la superficie dental, o forman compuestos o complejos insolubles sobre la superficie dental, conformando de esta forma una película o recubrimiento protector sobre la superficie dental. Como resultado de estos recubrimientos protectores, los dientes quedan provistos de una resistencia y protección notables contra los desafíos que representa la erosión dental durante periodos amplios de tiempo tras el uso de la composición que contiene estos agentes. Los agentes antierosión útiles incluyen agentes tensoactivos minerales poliméricos tales como polímeros fosforilados condensados; polifosfonatos; policarboxilatos y polímeros sustituidos con carboxi; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con monómeros etilénicamente insaturados, aminoácidos, o con otros polímeros seleccionados de proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxiálquilmecacrilato), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato), poli(amida), poli(etilenammina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) o poli(bencilcloruro de vinilo); y mezclas de los mismos. También, los agentes antierosión útiles son iones metálicos seleccionados de estannoso, cinc y cobre, que depositan sobre el diente una película o precipitado

muy insoluble de compuestos o complejos formados a partir de la reacción de los iones metálicos con otros ingredientes de la composición oral y/o componentes de la superficie del esmalte.

o) Sustancias activas adicionales

Otras sustancias activas adecuadas para su uso en la presente invención pueden incluir, aunque no de forma limitativa, insulina, esteroides, materiales naturales, remedios derivados de hierbas y otras plantas. De forma adicional, también pueden incluirse agentes antigingivitis o para el cuidado de las encías conocidos en la técnica. De forma opcional, pueden también incluirse componentes que transmitan una sensación de limpieza a los dientes. Estos componentes pueden incluir, por ejemplo, bicarbonato sódico o Glass-H. También, se sabe que, en determinadas formas de terapia, pueden ser útiles combinaciones de dichos agentes arriba mencionados para obtener un efecto óptimo. Por consiguiente, por ejemplo, un agente antimicrobiano y un agente antiinflamatorio pueden ser combinados en una única composición de dentífrico para proporcionar una eficacia combinada. Se pueden usar también otros ingredientes, tales como materiales que proporcionan beneficios antisensibilidad.

Los agentes opcionales para ser utilizados incluyen materiales tan conocidos como polímeros aniónicos sintéticos, incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, así como, p. ej., el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), el citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej. tripolifosfato; hexametáfosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos. De forma adicional, la composición de dentífrico puede incluir un vehículo polímero como, por ejemplo, los descritos en US-6.682.722 y US-6.589.512 y las solicitudes US-10/424.640 y US-10/430.617.

2. Vehículos orales adicionales

a) Agentes tamponantes

Las composiciones de uso oral pueden contener un agente tamponante. Los agentes tamponantes, como se usa en la presente memoria, se refieren a agentes que pueden utilizarse para ajustar el pH de las composiciones de uso oral a un intervalo de aproximadamente pH 3.0 a aproximadamente pH 10. Los agentes tamponadores incluyen hidróxidos de metal alcalino, hidróxido amónico, compuestos de amonio orgánico, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol, y mezclas de los mismos. Los agentes tamponadores específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, benzoato sódico, ácido benzoico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de carbonato de metal alcalino, carbonato sódico, imidazol, sales pirofosfato, ácido cítrico y citrato sódico. Los agentes tamponantes se utilizan a un nivel de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición oral.

b) Materiales de pulido abrasivo

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

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 Pader y col. US-3.538.230, concedida el 2 de marzo de 1970, y en DiGiulio, US-3.862.307, concedida el 21 de enero de 1975. Son preferidos los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También preferidos son los materiales de sílice precipitada tales como los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial "Zeodent", especialmente la sílice con la denominación "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. También se describen productos abrasivos de sílice en las patentes concedidas a Rice US-5.589.160; US-5.603.920; US-5.651.958; US-5.658.553; y US-5.716.601. El abrasivo en las composiciones de uso oral descritas en la presente memoria está generalmente presente a un nivel de

aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % en peso de la composición. Preferiblemente, las composiciones de uso oral contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % de abrasivo, en peso de la composición oral.

5 c) Dióxido de titanio

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 la composición.

10 d) Agentes colorantes

También se pueden añadir agentes colorantes a la presente composición. El agente colorante puede estar en forma de solución acuosa, preferiblemente 1 % de agente colorante en una solución de agua. También pueden usarse pigmentos, agentes exfoliantes, polvos de carga, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, oxiclورو de bismuto, óxido de cinc, y otros materiales capaces de crear un cambio visual en las composiciones de uso oral. Las soluciones de color y otros agentes generalmente comprenden de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

20 e) Componentes aromatizantes

Los componentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de menta verde, aceite de clavo de olor, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, cassia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, esencia de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, etilvainillina, heliotropina, cis-4-heptenal, diacetilo, acetato de metil-para-terc-butilfenilo, arándano rojo, chocolate, té verde y mezclas de los mismos. Los agentes refrescantes también pueden formar parte del sistema saborizante. Los agentes refrescantes adecuados para las composiciones de la presente invención incluyen agentes de tipo parametano-carboxamida como, por ejemplo, la N-etil-p-metano-3-carboxamida (conocida comercialmente como WS-3, WS-23, WS-5), MGA, TK-10, Physcool, y mezclas de los mismos. Pueden usarse agentes de salivación, agentes de calentamiento, agentes de adormecimiento, y otros materiales opcionales para transmitir una señal mientras se usa la composición de uso oral. Una composición de sabor se usa, generalmente, en las composiciones para el cuidado bucal a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición para el cuidado bucal. Preferiblemente, la composición saborizante, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 4 %, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, en peso de la composición.

35 f) Agentes edulcorantes

También se pueden añadir agentes edulcorantes a las composiciones. Estos incluyen sacarina, dextrosa, sacarosa, lactosa, xilitol, maltosa, levulosa, aspartamo, ciclamato sódico, D-triptófano, dihidrocalconas, acesulfamo, sucralosa, neotamo, y mezclas de los mismos. Asimismo, se pueden incorporar diversos agentes colorantes a la presente invención. Los agentes edulcorantes se utilizan generalmente en las pastas dentífricas a niveles de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

g) Agentes espesantes

45 Aunque la composición oral de la presente invención se estructura o espesa por la red de gel, se pueden utilizar agentes de espesamiento adicionales, tales como espesantes poliméricos. En algunas realizaciones, la mayoría del estructurante de la composición oral procede de la red de gel. En otras realizaciones, la mayoría del estructurante puede ser de un agente espesante polimérico proporcionando la red de gel un estructurante adicional a la composición oral.

50 Los agentes espesantes adecuados preferidos son polímeros de carboxivinilo, carragenato, hidroxietilcelulosa, laponita y sales solubles en agua de éteres de celulosa como la carboximetilcelulosa de sodio y la carboximetil-hidroxietilcelulosa 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. Se conocen algunas sílices espesantes adecuadas y se utilizan en las composiciones de uso oral. Los agentes espesantes pueden incluir 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.

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

65 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; US-5.242.910; y US-4.443.430.

Pueden utilizarse agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 15 %, o de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 6 %, en otra realización de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición de uso oral total. La composición oral puede estar esencialmente exenta de agentes espesantes si se estructura o espesa por la red de gel. En otras realizaciones, una pequeña cantidad de un agente espesante, tal como de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % puede utilizarse en combinación con la red de gel. La cantidad específica de agente espesante se seleccionará basándose en la reología y función deseadas de la red de gel.

#### h) Humectante

Un humectante puede evitar que la composición de dentífrico se endurezca cuando queda expuesta al aire y proporcionar una sensación de humedad en la boca. Se requiere un disolvente en la red de gel. Puede añadirse un humectante o disolvente adicional a la fase del vehículo oral. Los humectantes adecuados para la presente invención incluyen agua, alcoholes polihidroxilados comestibles como, por ejemplo, glicerina, sorbitol, xilitol, butilenoglicol, polietilenglicol, propilenglicol, y combinaciones de los mismos. Sorbitol, glicerina, agua, y combinaciones de los mismos son humectantes preferidos. El humectante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 95 %, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 %. La fase de vehículo oral puede prepararse también sin un humectante. La composición de uso oral estructurada con una red de gel en vez de un espesante polimérico típico, o con niveles bajos de espesantes poliméricos, puede no requerir un humectante o puede permitir bajos niveles de humectantes. La composición de uso oral con la red de gel proporcionará de forma típica una sensación en boca húmeda y/o no llegará a secarse cuando se expone al aire. Una composición de red de gel podría estar exenta de humectantes o anhídrida para el uso como una composición adhesiva de una dentadura.

#### i) Tensioactivos

Un tensioactivo adicional diferente del tensioactivo dispersante y del tensioactivo de hinchamiento puede añadirse a la fase de vehículo oral de la composición oral. Este puede ser el mismo tensioactivo que se añade a la fase de red de gel o un tensioactivo diferente. Un tensioactivo puede ayudar en la limpieza o espumación de la composición oral. Se han descrito anteriormente los tensioactivos adecuados.

#### C. Proceso para preparar una composición oral

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una composición oral de la presente invención. El proceso para preparar una composición oral comprende formar una red de gel procedente de una dispersión anfifílica grasa. Son muchas las ventajas de este método de formar una red de gel a partir de una dispersión anfifílica grasa pre-preparada que tiene controlado o limitado el hinchamiento sobre el proceso típico de formar una red de gel. Esto permite la premezcla del material anfifílico graso que se va a formar antes del procesamiento que proporciona flexibilidad y reducción adicionales en los tiempos de preparación. La sustancia anfifílica grasa contenida en la dispersión anfifílica grasa es la única parte de la composición oral que necesita calentarse a medida que se puede añadir el tensioactivo de hinchamiento a la dispersión anfifílica grasa a cualquier temperatura debido al tensioactivo dispersante. Esto reduce la energía total necesaria para preparar la composición de uso oral como una cantidad muy pequeña de materiales necesaria para calentarse. De forma adicional, los materiales que no son estables al calor o que pueden ser afectados negativamente por el calor pueden añadirse a la formulación.

La dispersión anfifílica grasa se forma calentando la sustancia anfifílica grasa y opcionalmente el tensioactivo dispersante y el disolvente, hasta una temperatura suficiente para permitir el emulsionamiento de la sustancia anfifílica grasa, de forma típica al menos aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura de fusión de la sustancia anfifílica grasa. La dispersión anfifílica grasa puede enfriarse por debajo de la temperatura de fusión de la sustancia anfifílica grasa. Pueden añadirse opcionalmente los ingredientes del vehículo oral en cualquier momento a la dispersión anfifílica grasa durante el proceso tal como antes del calentamiento, durante el calentamiento, antes del enfriamiento, o después del enfriamiento. Puede desearse añadir materiales supresores a esta dispersión.

En la presente invención, la dispersión anfifílica grasa de la presente invención puede prepararse calentando la sustancia anfifílica grasa a un nivel de al menos 5 °C por encima de la temperatura de fusión de la sustancia anfifílica grasa. Si se usa más de una sustancia anfifílica grasa, la dispersión debería calentarse al menos 5 °C por encima de la temperatura de fusión de la sustancia anfifílica grasa con la temperatura de fusión más elevada. Preferiblemente, la sustancia anfifílica grasa se calienta 10 °C por encima de la temperatura de fusión más elevada de la sustancia anfifílica grasa. El calentamiento puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C, de forma típica de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C. El tensioactivo dispersante y el disolvente se pueden añadir a la sustancia anfifílica grasa a la vez que no se permite que se forme la dispersión anfifílica grasa. Los materiales pueden mezclarse durante el calentamiento, tras el calentamiento, durante el enfriamiento, y tras el enfriamiento. Mezclar o proporcionar cizallamiento reduce el tamaño de partículas de la suspensión anfifílica grasa fundida. En una realización, la suspensión anfifílica grasa se calienta y a continuación se homogeneiza durante 1 minuto. Tras calentarse, la mezcla

puede enfriarse a un nivel en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C. dependiendo del tamaño del lote, equipo, materiales específicos, y tiempo, la dispersión anfifílica grasa puede enfriarse mezclando solo, en un baño de hielo, o pasando la mezcla a través de un intercambiador de calor. Enfriar rápidamente, tal como alrededor o más de 1 grado por minuto, puede ayudar a ajustar el tamaño de partículas y/o hacer el tamaño de partículas más consistente. En un método alternativo, la dispersión anfifílica grasa se calienta y se forma y aunque está aún a una temperatura alta, se puede añadir el tensioactivo de hinchamiento y el disolvente. Puede desearse en algunos procesos añadir la dispersión anfifílica grasa mientras que está caliente y mientras que es fácil de bombear. Si se desea, la dispersión anfifílica grasa puede prepararse algunas horas o días antes de tiempo y almacenarse antes de preparar la composición de uso oral final.

En una realización, la dispersión anfifílica grasa se añade al resto de los materiales del vehículo oral, incluyendo los disolventes adicionales, y a continuación se añade finalmente el tensioactivo de hinchamiento para formar la red de gel. La suspensión anfifílica grasa y el tensioactivo de hinchamiento interactúan para formar una red de gel cristalina. Los materiales del vehículo oral adicional pueden añadirse durante la formación de la dispersión anfifílica grasa, después que se forma la dispersión, con el tensioactivo de hinchamiento, y/o después que se ha añadido el tensioactivo de hinchamiento. De forma típica, se desea que el tensioactivo de hinchamiento no se añada en primer lugar a la dispersión anfifílica grasa ya que se vuelve demasiado viscoso y duro de procesar. Preferiblemente, el tensioactivo de hinchamiento no se añade a la dispersión anfifílica grasa antes de que se mezcle la dispersión con materiales del vehículo oral adicionales y la dispersión anfifílica grasa está exenta del tensioactivo de hinchamiento. Se pueden añadir un tensioactivo de hinchamiento y la premezcla de disolvente a la dispersión anfifílica grasa o añadirse en primer lugar el disolvente y otros materiales para el cuidado oral.

La sonicación y/o la molienda de la sustancia anfifílica grasa, el tensioactivo dispersante, y el disolvente, antes, a la vez, o después de que estos componentes se calienten ayudará en la reducción adicional del tamaño de partículas de la fase anfifílica grasa fundida. Esto da como resultado un aumento en el área superficial de la fase anfifílica grasa y una viscosidad reducida. El aumento en el área superficial de la dispersión anfifílica grasa permite también que el tensioactivo de hinchamiento y el disolvente interactúen con la dispersión anfifílica grasa. Otra variación adecuada en la preparación de la red de gel incluye el calentamiento y la mezcla de la sustancia anfifílica grasa y el tensioactivo dispersante en primer lugar, y a continuación añadir la mezcla al disolvente para formar la dispersión anfifílica grasa.

La red de gel puede utilizarse por sí misma para estructurar o espesar la composición oral para proporcionar la reología deseada. La red de gel puede utilizarse también en combinación con otros materiales espesantes. Pueden desearse otros materiales espesantes poliméricos para ayudar en la estabilidad de la temperatura de reología de la composición oral. Los espesantes poliméricos pueden contribuir o no a la reología a temperatura ambiente. La red de gel puede formularse para producir un dentífrico que tiene una reología que permite que se suspendan los sólidos y otras partículas, se dispensen fácilmente desde un recipiente, levantado sobre la cabeza de un cepillo de dientes una vez que se dispensa el dentífrico, baja o nula astringencia cuando se dispensa, facilidad de dispersión en la boca, y otras propiedades reológicas deseadas de un dentífrico.

La viscosidad del dentífrico es de forma típica de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 BKU, de aproximadamente 8 a aproximadamente 50 BKU y normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 BKU tal como se determina en el momento en el que se envasó el dentífrico. La viscosidad del dentífrico puede aumentar hasta 200 BKU tras el envasado y antes del uso, particularmente si se incluyen espesantes poliméricos en el dentífrico. Como se usa en la presente memoria, BKU es la unidad de la viscosidad. El viscosímetro es un viscosímetro Brookfield, Modelo ½ RVT (1/2 de fuerza del resorte), con un soporte "Heliopath" de Brookfield. El husillo es un husillo con forma de T de "serie E" convencional. El viscosímetro se coloca en el soporte Heliopath y se nivela mediante los niveles de burbuja. Se conecta el husillo de tipo E, y el viscosímetro se ajusta a 2,5 RPM mientras está en funcionamiento. Se mide la viscosidad después de 1 minuto y la temperatura es constante a 25 °C. La composición dentífrica tendrá una reología aceptable, buena textura, aspecto estético agradable, y un peso específico desgasificado de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,8 y puede ser de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,6.

#### D. Métodos de uso

Las composiciones de la presente invención se usan de una manera convencional para limpiar los dientes. Generalmente, un método de utilizar un dentífrico para limpiar los dientes comprende aplicar la composición de la presente invención a un cepillo de dientes, cepillar los dientes durante un periodo de tiempo, y a continuación enjuagar el dentífrico de la boca. De forma típica, se usa de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 gramos de pasta de dientes.

#### Ejemplos no limitativos

Las composiciones de uso oral ilustradas en los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de las composiciones de uso oral de la presente invención, aunque no deben ser consideradas como limitativas de las mismas. El experto en la materia puede realizar otras modificaciones sin abandonar la intención y el ámbito de esta invención.

Aunque las composiciones de uso oral son el centro de esta solicitud, el método en dos etapas de producir redes de gel formando en primer lugar una dispersión anfifílica grasa podría utilizarse en otras áreas del producto. Las áreas de producto adecuadas incluirían cualquier producto que contenga una red de gel. Los ejemplos son champús,



## ES 2 650 802 T3

acondicionadores, colorantes para el cabello, potenciadores de tejidos, suavizantes para el tejido, detergentes líquidos, jabones líquidos para vajillas, para lavar vajillas a mano o en un lavavajillas, composiciones para el cuidado personal para limpiar o humectar, cuidado de la piel, lavados corporales, y otros productos similares.

### 5 Ejemplos de composiciones de uso oral

Los siguientes Ejemplos ilustran realizaciones específicas de las composiciones de uso oral que utilizan redes de gel.

10 En los Ejemplos 1 - 5 se forma una dispersión anfifílica grasa en la Etapa 1. Los materiales de la Etapa 1 se combinan en un recipiente de mezcla, se mezclan y calientan a de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C. Puede desearse calentar solo la sustancia anfifílica grasa y a continuación añadirse los materiales restantes de la Etapa 1. Los materiales se mezclan durante 1 minuto en un homogeneizador ultrasónico vibra cell de 750 watt de Sonics and Materials, Inc. La dispersión anfifílica grasa se enfría rápidamente mezclando a aproximadamente 25 - 30 °C. La dispersión anfifílica grasa se añade a continuación a los materiales en la Etapa 2. Se forma una red de gel una vez que se añade el tensioactivo de hinchamiento. El aroma puede añadirse en la Etapa 1 de la misma forma que el material supresor puede añadirse en la Etapa 2, o puede añadirse como el ingrediente final para minimizar la pérdida de compuestos volátiles.

Ejemplos 1 – 4:

20 Paso 1: Los materiales de la dispersión anfifílica grasa se relacionan en porcentaje en peso de la dispersión anfifílica grasa.

<b>Ingredientes</b>	<b>Ejemplo 1</b>	<b>Ejemplo 2</b>	<b>Ejemplo 3</b>	<b>Ejemplo 4</b>	<b>Ejemplo 5</b>
Alcohol cetílico	20	20	20	0	20
Alcohol estearílico	20	20	20	35	20
Monoestearato de glicerilo (40 % de mono)	0	0	0	5	0
Agua	58,5	59,5	59,5	64,5	0
Glicerina	0	0	0	0	59,5
Ganex P904	1,5	0	0	0	0
Inutec SP1	0	0,5	0	0	0
Natrusol Plus	0	0	0,5	0,5	0,5

25 Etapa 2: Los materiales de la composición de uso oral se relacionan en porcentaje en peso de la composición final.

<b>Ingredientes</b>	<b>Ejemplo 1</b>	<b>Ejemplo 2</b>	<b>Ejemplo 3</b>	<b>Ejemplo 4</b>	<b>Ejemplo 5</b>
Dispersión anfifílica grasa procedente de la anterior	9,5 %	7,5 %	15 %	11 %	3,75 %
Glicerina (a 99,7 %)	38,00 %	64,95 %		44 %	35,546 %
Sorbitol (a 70 %)	0	0	20,0 %	0	0
Polifosfato Glass H	0	0	0	0	13 %
Laurilsulfato de sodio (a 28 %)	3,00 %	3,50 %	5,00 %	7,00 %	2,5 %
Agua	25,45	0	16,7	25,28	0
Fluoruro sódico	0,24 %	0,24 %	0	0,24 %	0
Fluoruro estannoso	0	0	0	0	0,454 %
Lactato de cinc dihidratado	0	0	0	0	2,5 %
Gluconato sódico	0	0	0	0	0,65 %
PEG-300	0	0	0	0	7 %
Propilenglicol	0	0	0	0	7 %
Monofluorofosfato disódico (MFP)	0	0	0,80 %	0	0
Carbonato de calcio (piedra caliza molida 2531)	0	0	40,00 %	0	0
Sílice	17,00 %	17,00 %	0	5,00 %	25 %
Pirofosfato sódico	1,00 %	1,00 %	0	0	0
Pirofosfato tetrasódico	3,85 %	3,85 %	1,00 %	6,00 %	0
Sacarina sódica	0,46 %	0,46 %	0,50 %	0,48 %	0,5 %
Dióxido de titanio	0,50 %	0,50 %	0	0	0
Fosfato trisódico	0	0	0	0	1,1 %
Aroma de menta piperita	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %

Se midió la viscosidad de la dispersión anfífilica grasa 24 horas después que se preparara y almacenara a temperatura ambiente. Se midió también la viscosidad de la dispersión anfífilica grasa cuando se coloca en agua con una dispersión anfífilica grasa al 15 % y una solución de lauril sulfato de sodio al 5 % a las 24 horas. Como se usa en la presente memoria, Pa.s (cps) es la unidad de la viscosidad. El viscosímetro es un viscosímetro Brookfield, Modelo ½ RVT (1/2 de fuerza del resorte), con un soporte “Heliopath” de Brookfield. El husillo es un husillo con forma de T de “serie E” convencional. El viscosímetro se coloca en el soporte Heliopath y se nivela mediante los niveles de burbuja. Se conecta el husillo de tipo E, y el viscosímetro se ajusta a 2,5 RPM mientras está en funcionamiento. Se midió la viscosidad después de 30 segundos y la temperatura es constante a 25 °C.

Viscosidad	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Dispersión anfífilica grasa	370 Pa.s (370.000 cps)	50 Pa.s (50.000 cps)	50 Pa.s (50.000 cps)

En otros ejemplos, se puede formar un dentífrico concentrado. El dentífrico concentrado se estructura mediante una red de gel. Tras el envasado, un disolvente, preferiblemente agua, podría añadirse al dentífrico concentrado para formar dentífrico con unos niveles típicos de sustancias activas y reología para el cepillado. En determinadas formulaciones, una composición para el cuidado oral estructurada por una red de gel retiene una estructura homogénea cuando se diluye con cantidades en exceso de agua u otros disolventes. Esto está en contraste con las composiciones de uso oral espesadas poliméricas típicas. El dentífrico concentrado puede formularse para contener dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, o más de la cantidad de sustancias activas o materiales sólidos como en las composiciones dentífricas típicas. El dentífrico concentrado puede diluirse antes del uso o durante el uso.

Se puede usar más de una composición de red de gel en una composición de uso oral. Se pueden usar dos o más composiciones de redes de gel para proporcionar estructura a la composición de uso oral. De manera alternativa, una composición de red oral se puede usar para proporcionar estructura a la composición de uso oral y una segunda red de gel para ayudar en la administración de un material, tal como un aroma. Se pueden desear también dos o más composiciones de redes de gel para conseguir determinadas apariencias visuales tal como productos a rayas o multicolores. Puede desearse tener más de una composición de red de gel en una composición para el cuidado oral para proporcionar estabilidad de color, administración del aroma o incorporar materiales incompatibles. La composición de red de gel puede también ayudar a secuestrar aromas u otros materiales orgánicos grandes para diversos tipos de expresiones de aromas. La composición de red de gel puede ayudar también en la administración de materiales catiónicos, aniónicos, hidrófobos, insolubles, o solubles o combinaciones de los mismos. Esto puede ser beneficioso en la administración de materiales incompatibles. La composición de red de gel puede ayudar también a dirigir la administración, liberación, o administración extendida de materiales tales como sustancias activas, aromas, u otros materiales por motivos estéticos u otros beneficios.

#### Métodos y ejemplos analíticos

Los siguientes métodos se usan para identificar redes de gel.

#### Método de calorimetría de barrido diferencial

La temperatura de fusión de cadena de la capa en la red de gel que comprende la una o más sustancias anfífilicas grasas (*es decir*, la temperatura de transición de fusión para la red de gel) puede obtenerse utilizando calorimetría de barrido diferencial según el siguiente método. Utilizando un equipo de DSC modelo Q100 de TA Instruments, se introducen aproximadamente 50 mg de la premezcla de red de gel o la composición de uso oral final que contiene la red de gel en una cesta de DSC de acero inoxidable de alto volumen. La muestra, junto con una cesta de referencia vacía, se introduce en el instrumento. Las muestras se analizan usando el siguiente programa de condiciones/temperatura: Purga de nitrógeno, equilibrar a 5,00 °C hasta que se alcanza una isoterma durante 2,00 min. Aumentar la temperatura a una velocidad de 3,00 °C/min hasta 90,00 °C. Cada muestra se analiza por duplicado. Los datos resultantes de la DSC se analizan con el programa informático de análisis TA Instruments Universal.

El uso de la DSC para medir la temperatura de transición de fusión de los geles de red se describe además por T. de Vringer y col., *Colloid and Polymer Science*, vol. 265, 448-457 (1987); y H.M. Ribeiro y col., *Intl. J. of Cosmetic Science*, vol. 26, 47-59 (2004).

#### Método de análisis de rayos X

La dispersión de rayos x de ángulo pequeño (“SAXS”) como se usa para resolver estructuras periódicas en mesofase es esencialmente una técnica de difracción de rayos x. Se usa junto con la difracción de rayos x de ángulo amplio (“WXR”) para caracterizar estructuras de agregados tales como micelas, redes de gel, lamelas, cristales líquidos hexagonales y cúbicos. Las diferentes mesofases que muestran estructuras periódicas se pueden caracterizar por las posiciones relativas (separación *d*) de sus reflexiones como se derivan de la ecuación de Bragg ( $d = \lambda / 2 \text{Sen} \theta$ ) donde *d* representa la separación interplanar,  $\lambda$  la longitud de onda de la radiación y  $\theta$  el ángulo de dispersión (difracción).

5 La fase de red de gel de lamela unidimensional se caracteriza por la relación de las separaciones interplanares  $d_1/d_1$ ,  $d_1/d_2$ ,  $d_1/d_3$ ,  $d_1/d_4$ ,  $d_1/d_5$  que tienen los valores 1:2:3:4:5 etc. en la región SAXS (orden de intervalo largo) y una o dos reflexión(ones) invariantes en la región WXR (intervalo corto) centradas alrededor de 3,5 y 4,5 Å en un fondo de halo grande. Otras mesofases (p. ej., hexagonales o cúbicas) tendrán relaciones de separación de característicamente diferentes.

10 Se recogieron los datos de WXR en el modo transmisión en un difractor STADI-P de Stoe equipado con un detector sensible a la posición de la placa de imagen. El espécimen se situó entre dos películas Mylar en soporte de muestras y se colocó en la trayectoria del haz de rayos x. El detector IP tiene un ángulo sólido de aproximadamente  $120^\circ 2\theta$  y registra haces de rayos x difractados simultáneamente. Los datos se recogieron y analizaron utilizando el software XPOW.

15 Se recogieron los datos de SAXS en un generador de ánodo giratorio Rigaku con un filamento de foco fino equipado con un detector de área 2-dimensional HI-STAR de Bruker-AXS. La instalación tiene una cámara evacuada, que aloja el espécimen, unida a un tubo evacuado que conduce al detector para reducir la dispersión de aire. El soporte de la muestra de espécimen consiste en placas de cobre con pequeñas cavidades rectangulares para mantener el material de tipo fluido y permitir también la transmisión del haz de rayos x. Las aberturas de las cavidades se sellan con ventanas de kapton para proporcionar un entorno al vacío exento de fugas. Los datos 2-D se integraron azimutalmente y se redujeron a intensidad frente al vector dispersión ( $\mathbf{q}$ ) o su  $\mathbf{d}$  equivalente mediante una combinación de software GADDS y con módulos de software caseros implementando técnicas conocidas sobre la plataforma Igor.

20 Las dimensiones y valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Sino que, salvo que se indique lo contrario, debe considerarse que cada dimensión significa tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como "40 mm" significa "aproximadamente 40 mm".

25

**REIVINDICACIONES**

1. Un dentífrico para la limpieza de dientes en donde el dentífrico se puede conseguir mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 5 a) preparar una dispersión anfifílica grasa que comprende las etapas de:
- i) proporcionar
- 10 una sustancia anfifílica grasa que es un alcohol graso seleccionado del grupo que consiste en alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol eicosílico, alcoholes C20-40, alcoholes C30-50, alcoholes C40-60, y mezclas de los mismos o que es un éter de alcohol graso alcoxilado, estando seleccionado del grupo que consiste en esteareth-2, beheneth-2, beheneth-5, beheneth-10, Pareth-3 C20-40, Pareth-10 C20-40, Pareth-3 C30-50, y Pareth-10 C30-50, y mezclas de los mismos,
- 15 un tensioactivo dispersante con un peso molecular de entre 500 Daltons y 130 kilo Daltons que comprende polivinilpirrolidona alquilada, monoalquil ésteres de la sal de sodio de poli(metil vinil éter/ácido maleico), copolímero de isobutileno/etilmaleimida/hidroxietilo, (3-dimetilaminopropil)-metacrilamida/cloruro de 3-methacriloilamidopropil-lauril-dimetil-amonio, cetil hidroxil etil celulosa, inulina lauril carbamida, y combinaciones de los mismos y disolvente; y
- 20 ii) calentar dicha sustancia anfifílica grasa a una temperatura suficiente para permitir el emulsionamiento de dicha sustancia anfifílica grasa que está al menos 5 °C por encima de la temperatura de fusión de dicha sustancia anfifílica grasa para formar una dispersión anfifílica grasa con el tensioactivo dispersante y el disolvente;
- 25 b) añadir dicha dispersión anfifílica grasa a laurilsulfato de sodio como tensioactivo de hinchamiento, y
- 30 c) añadir materiales de vehículo oral, incluida una cantidad segura y eficaz de un compuesto fluoruro, en la etapa a), después de la etapa a) en la etapa b) y/o después de la etapa b).
- 35 2. Un dentífrico según la reivindicación 1, en donde la polivinilpirrolidona alquilada es polivinilpirrolidona butilada.
3. Un dentífrico según la reivindicación 1, en donde el monoalquil éster de la sal de sodio del poli(metil vinil éter/ácido maleico) es el monobutiléster de la (sal de sodio del poli[metil vinil maleico]).
- 40 4. Un dentífrico según la reivindicación 1, en donde el tensioactivo dispersante comprende cetil hidroxil etil celulosa, inulina lauril carbamida, y polivinilpirrolidona butilada, mono butil éster de la (sal de sodio del ácido poli[metil vinil maleico]) y combinaciones de los mismos.
- 45 5. Un dentífrico según la reivindicación 1, en donde la red de gel no se forma en la dispersión anfifílica grasa hasta después que se añade el laurilsulfato de sodio.
6. Un dentífrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dispersión anfifílica grasa se enfría por debajo de la temperatura de fusión de la cadena de dicha sustancia anfifílica grasa antes de que se mezcle con el laurilsulfato de sodio en la etapa b).
- 50 7. Un dentífrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde algunos vehículos orales se combinan con dicha dispersión anfifílica grasa antes de añadir el laurilsulfato de sodio a dicha dispersión anfifílica grasa.
- 55 8. Un dentífrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde algunos vehículos orales se añaden después de la etapa a).
9. Un dentífrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se añade un material supresor a la dispersión anfifílica grasa.
- 60 10. Un dentífrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde después de que dicha dispersión anfifílica grasa se prepara, no se produce un calentamiento adicional durante la preparación de dicha composición oral.
- 65 11. Un dentífrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

a) la dispersión anfífilica grasa comprende:

- i) una o más sustancias anfífilicas grasas seleccionadas del grupo que consiste en alcohol cetílico y alcohol estearílico y combinaciones de los mismos;
- ii) uno o más tensioactivos dispersantes seleccionados del grupo que consiste en cetil hidroxil etil celulosa, inulina lauril carbamida, polivinilpirrolidona butilada, y combinaciones de las mismas;
- iii) uno o más disolventes; y
- iv) opcionalmente, un material supresor,

y se forma por calentamiento y mezcla.

12. Un dentífrico según la reivindicación 11, en donde

- i) la una o más sustancias anfífilicas grasas está presente en una cantidad de 15 % a 60 % en peso de la dispersión anfífilica grasa;
- ii) el uno o más tensioactivos dispersantes está presente en una cantidad de 0,05 % a 5 % en peso de la dispersión anfífilica grasa;
- iii) el uno o más disolventes está presente en una cantidad de 35 % a 80 % en peso de la dispersión anfífilica grasa; y
- iv) el material supresor está presente en una cantidad de 0 % a 10 % en peso de la dispersión anfífilica grasa.