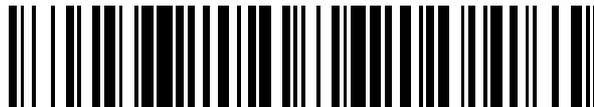


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 352**

51 Int. Cl.:

A61K 8/25 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2010 PCT/US2010/038837**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10148097**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010 E 10790123 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2442872**

54 Título: **Óxidos metálicos compatibles con los cationes o composiciones para el cuidado oral que contienen los óxidos metálicos**

30 Prioridad:

16.06.2009 US 187433 P

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

14.03.2018

73 Titular/es:

**W. R. GRACE & CO.-CONN (100.0%)
7500 Grace Drive
Columbia, MD 21044-4098, US**

72 Inventor/es:

MILLER, JAMES GEORGE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 659 352 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

Óxidos metálicos compatibles con los cationes o composiciones para el cuidado oral que contienen los óxidos metálicos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un óxido metálico modificado compatible con los cationes, y a un proceso de fabricación y uso del óxido metálico modificado en composiciones para el cuidado oral. En particular, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado oral que contienen un óxido metálico modificado compatible con los cationes y un agente antibacteriano catiónico, y a procesos de fabricación y uso de dichas composiciones, estando el óxido metálico de la invención estrictamente limitado a una partícula de sílice.

10

Antecedentes de la invención

15

Las composiciones para el cuidado oral, por ejemplo, los dentífricos, suelen contener una sustancia abrasiva para la limpieza mecánica controlada y el pulido de los dientes. Las partículas de óxido metálico, por ejemplo, de sílice, se suelen usar como un abrasivo en composiciones para el cuidado oral. Por ejemplo, la acción abrasiva de la sílice se usa para eliminar la película de los dientes en el dentífrico. La mayoría de las sílices convencionales usadas en los dentífricos tienen superficies con carga negativa.

20

Existe un mayor deseo de incorporar agentes antimicrobianos a las composiciones para el cuidado oral con el fin de controlar el mal olor y/u otra acción terapéutica. El cloruro de cetilpiridinio ("CPC") se suele usar como un agente antimicrobiano para este fin. El CPC es un compuesto cargado catiónicamente ("positivamente"). En general, se entiende que la acción antimicrobiana del CPC se debe a su capacidad para unirse a fracciones proteicas cargadas aniónicamente ("negativamente") en las células bacterianas presentes en la boca. Este mecanismo de fijación del CPC produce una interrupción de la función celular normal de las bacterias y contribuye a la prevención de la formación de placa y otras acciones bacterianas.

25

Un problema encontrado en el uso del CPC en composiciones para el cuidado oral ha sido que el CPC tiende a unirse indiscriminadamente a superficies cargadas negativamente. Por ejemplo, las partículas de óxido metálico, por ejemplo, partículas de sílice, que se suelen usar en composiciones para el cuidado oral como un abrasivo, tienen una superficie cargada negativamente y pueden unirse a CPC. Una vez unido a las partículas de óxido metálico u otros ingredientes conjuntos cargados negativamente, el CPC generalmente no está disponible para realizar cualquier acción antimicrobiana significativa.

35

Varias publicaciones de patentes han descrito composiciones y procesos de preparación de composiciones para el cuidado oral compatibles con el CPC.

Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 6.355.229 describe una formulación de dentífrico compatible con el CPC que contiene cloruro de hidroxipropiltrimonio de guar. El complejo de guar tiene una mayor afinidad por unirse a especies cargadas negativamente que el CPC. Se une preferentemente a los componentes aniónicos dejando el CPC libre para unirse a la placa.

40

El documento WO2004/073539A desvela una sílice precipitada que comprende partículas de sílice porosas que tienen un área superficial acumulativa para todos los poros que tienen diámetros superiores a 500 Å de menos de 8 m²/g y un porcentaje de compatibilidad del CPC superior al aproximadamente 55 %. El producto de sílice precipitada está bien adaptado a su uso en dentífricos que contienen CPC, ya que el CPC no se une al producto de sílice de baja área superficial.

45

Todavía existe la necesidad en la industria de óxidos metálicos que se puedan usar junto con agentes antimicrobianos catiónicos tales como el CPC en composiciones orales sin el deterioro de las respectivas funciones de ninguno de los ingredientes. La presente invención satisface estas necesidades y otras, como resultará muy evidente a partir de la siguiente divulgación.

50

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que se puede resolver el problema de la incompatibilidad entre el óxido metálico y las moléculas catiónicas en las formulaciones para el cuidado oral mediante el uso de un componente de óxido metálico modificado, compatible con las moléculas catiónicas. Inesperadamente, se ha encontrado que el tratamiento de partículas de óxido metálico cargadas negativamente, tales como la sílice, con una molécula de vitamina esencial altera suficientemente la carga superficial de las partículas de óxido metálico para proporcionar una carga sustancialmente positiva sobre la superficie en la partícula de óxido metálico tratada. La superficie de óxido metálico tratada con vitamina cargada positivamente minimiza la adsorción o la reacción con el CPC y otros ingredientes cargados positivamente usados normalmente en las composiciones para el cuidado oral, potenciado así la disponibilidad tanto de agentes antibacterianos como de partículas de óxido metálico para realizar sus respectivas

65

funciones previstas en las composiciones para el cuidado oral.

El óxido metálico modificado compatible con los cationes se forma mediante la inmovilización, por ejemplo, haciendo reaccionar y/o adsorbiendo, una molécula de vitamina directamente sobre la superficie de una partícula de óxido metálico cargada de superficie negativa. La partícula de sílice tratada con vitamina de la invención es particularmente útil como agente abrasivo o espesante compatible con cationes en las composiciones para el cuidado oral, por ejemplo, dentífricos, que comprenden CPC y otros agentes antibacterianos catiónicos. Las composiciones para el cuidado oral que comprenden el óxido metálico tratado con vitamina de la invención y uno o más agentes antibacterianos activos catiónicos proporcionan los beneficios de una mayor compatibilidad con riesgos mínimos para la seguridad asociados con la lixiviación de los componentes de las composiciones para el cuidado oral durante el uso o consumo humano.

Por consiguiente, una ventaja de la presente invención es proporcionar un material de sílice cargado en superficie negativo que sea compatible con el CPC y otros agentes antibacterianos catiónicos.

También es un aspecto de la presente divulgación proporcionar nuevas composiciones para el cuidado oral que comprendan óxidos metálicos compatibles con cationes.

También es una ventaja de la presente invención proporcionar nuevas composiciones para el cuidado oral que comprendan sílice compatible con los cationes.

Otro aspecto de la presente divulgación es proporcionar composiciones para el cuidado oral que comprendan un óxido metálico compatible con cationes y un agente antibacteriano catiónico, por ejemplo, CPC, en las que se reduzca al mínimo la reacción del óxido metálico y el agente antibacteriano.

Otra ventaja más de la presente invención es proporcionar composiciones para el cuidado oral que comprendan una sílice compatible con los cationes y un agente antibacteriano catiónico, por ejemplo, CPC, en las que se reduzca al mínimo la reacción de la sílice y el agente antibacteriano.

También es una ventaja de la presente invención proporcionar un método de preparación de una composición para el cuidado oral que comprenda sílice cargada en superficie negativa modificada con vitamina y un agente antibacteriano catiónico, por ejemplo, CPC, en la que se reduzca al mínimo la reacción del óxido metálico y el agente antibacteriano.

Otra ventaja más de la presente invención es proporcionar procesos de uso de composiciones en procesos de acuerdo con la presente invención.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen a continuación con más detalle.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a un óxido metálico compatible con cationes que es particularmente útil en las composiciones para el cuidado oral que contienen moléculas cargadas positivamente, en particular, agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, CPC. El óxido metálico compatible con cationes se forma mediante la unión de una molécula de vitamina adecuada sobre la superficie de las partículas de óxido metálico para proporcionar una carga esencialmente positiva sobre la superficie de las partículas de óxido metálico. Para los fines de la presente invención, la expresión "carga esencialmente positiva" se usa en el presente documento para indicar una carga positiva suficiente para repeler y/o reducir al mínimo la reacción con las moléculas catiónicas.

Las partículas de óxido metálico adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen partículas de cualquier óxido metálico que tenga una superficie cargada negativamente en las condiciones de uso. Por lo general, el óxido metálico tendrá un punto isoeléctrico inferior a 8, preferentemente, inferior a 5 y lo más preferentemente inferior a 3. Los óxidos metálicos adecuados incluyen, pero sin limitación, un óxido metálico seleccionado del grupo que consiste en sílice, titanio, circonio, alúmina de sílice y mezclas de los mismos. La expresión "alúmina de sílice" se usa en el presente documento para incluir una alúmina de sílice amorfa o alúmina de sílice cristalina tal como zeolitas.

La superficie de las partículas de óxido metálico cargadas negativamente se fabrica esencialmente positiva mediante el tratamiento del óxido metálico para inmovilizar una molécula de vitamina deseada sobre la superficie de las partículas de óxido metálico. Para los fines de la invención, el término "inmovilizar" se usa para indicar que la vitamina se adsorbe sobre o reacciona químicamente con la superficie de las partículas de óxido metálico. El tratamiento con vitamina del óxido metálico altera la carga negativa sobre la superficie del óxido metálico a una carga esencialmente positiva. La presencia de la carga positiva sobre la superficie del óxido metálico tratada potencia la compatibilidad catiónica repeliendo y/o reduciendo al mínimo la reacción con moléculas catiónicas, es decir, moléculas que tienen una carga positiva.

Aunque no se conoce el mecanismo exacto de unión de la vitamina a la superficie del óxido metálico, existe la

hipótesis de que la molécula de vitamina puede unirse químicamente a la superficie del óxido metálico mediante la reacción de un grupo alcohol de la molécula de vitamina con el grupo hidroxilo de superficie de la superficie del óxido metálico para formar un enlace éster. Otro mecanismo de unión puede ser la adsorción física de la molécula de vitamina sobre la superficie de óxido metálico debido a la naturaleza polar de la molécula de vitamina.

Las partículas de óxido metálico comprenden partículas de sílice. Para los fines de la presente invención, la expresión "partículas de sílice" se usa en el presente documento para indicar sílice finamente dividida, partículas primarias de sílice, agregados de sílice (es decir, agrupamientos unitarios de una pluralidad de partículas primarias de sílice) y aglomerados de sílice (es decir, agrupamientos unitarios de una pluralidad de agregados de sílice), individualmente o en combinaciones de los mismos.

Las partículas de sílice útiles en la presente invención pueden ser cualquier partícula de sílice que tenga suficiente integridad mecánica para potenciar la eliminación de la película en una composición para el cuidado oral. Por lo general, las partículas de sílice útiles en la presente invención tienen un área superficial BET en el intervalo de aproximadamente $1 \text{ m}^2/\text{g}$ a aproximadamente $200 \text{ m}^2/\text{g}$, preferentemente de aproximadamente $10 \text{ m}^2/\text{g}$ a aproximadamente $50 \text{ m}^2/\text{g}$, y tamaños medios de aglomerados en el intervalo de aproximadamente $1 \text{ }\mu\text{m}$ a aproximadamente $20 \text{ }\mu\text{m}$, preferentemente de aproximadamente $3 \text{ }\mu\text{m}$ a aproximadamente $15 \text{ }\mu\text{m}$.

Las sílices útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, sílice amorfa natural, por ejemplo, tierra de diatomeas; o sílice amorfa sintética, por ejemplo, sílice precipitada o gel de sílice, tal como un xerogel de sílice, o mezclas de los mismos. Los grados preferidos de sílices amorfas sintéticas son aquellos para los que el proceso de fabricación se controla cuidadosamente de modo que el nivel de impurezas aniónicas, en particular, de sulfato y silicato a partir de sulfato de sodio y silicato de sodio, respectivamente, se mantiene al mínimo. Como alternativa, o además, el nivel de impurezas aniónicas puede reducirse al nivel requerido lavando cuidadosamente la sílice con, por ejemplo, agua desionizada o destilada. En una realización preferida de la invención, la sílice es sílice precipitada.

Las sílices útiles en la presente invención se pueden preparar como precipitados o geles a partir de silicato y ácido mediante medios convencionales, recogiendo el producto de sílice en bruto y luego lavándose con agua, preferentemente, agua desionizada, hasta que la conductividad de los lavados sea inferior a $200 \text{ microsiemen/cm}$, preferentemente, inferior a $100 \text{ microsiemen/cm}$, y luego secándose y, si es necesario, triturándose, dando los tamaños de partícula deseados. Como alternativa, a un lavado inicial del producto en bruto con agua, hasta que los lavados tengan una conductividad inferior a $2.000 \text{ microsiemen/cm}$, le puede seguir un lavado con un ácido o un ácido acuoso, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido nítrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido cítrico, hasta que la sílice tenga un pH inferior a 8, preferentemente, inferior a 6 y 7,6.

Las moléculas de vitamina útiles en la presente invención incluyen cualquier molécula de vitamina que se pueda inmovilizar sobre la superficie de una partícula de óxido metálico cargada negativamente para formar una carga esencialmente positiva sobre la superficie de la partícula de óxido metálico. En una realización preferida de la invención, la molécula de vitamina se inmoviliza sobre la partícula de óxido metálico, por ejemplo, una partícula de sílice, adsorbiendo la vitamina directamente sobre la superficie de la partícula o haciendo reaccionar la vitamina directamente con la superficie de la partícula. Las vitaminas adecuadas incluyen, por ejemplo, vitamina B, vitamina M (ácido fólico), vitamina U y sus sales y derivados. El término "vitamina B" se usa en la presente invención para indicar vitaminas de la familia de las vitaminas B tales como vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B4 (adenina), vitamina B6 (piridoxina) y sus sales.

En una realización preferida de la presente invención, la vitamina es una vitamina B. Lo más preferentemente, la vitamina es una vitamina B seleccionada del grupo que consiste en vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, sus sales, y mezclas de las mismas.

De acuerdo con la presente invención, la vitamina se inmoviliza sobre la superficie de las partículas de óxido metálico mediante el contacto del óxido metálico cargado en superficie negativo con la vitamina deseada usando técnicas convencionales. En una realización de la invención, las partículas de óxido metálico se suspenden en una solución acuosa, preferentemente, en agua, que contiene una concentración de la vitamina deseada suficiente para proporcionar una carga esencialmente positiva sobre la superficie del óxido metálico tratado. Preferentemente, la solución acuosa contiene una concentración del aproximadamente $0,01 \%$ en peso a totalmente saturada de la vitamina en función de la solubilidad inherente de la vitamina en la solución acuosa. Por ejemplo, cuando la vitamina es vitamina B1, la concentración varía del aproximadamente $0,01 \%$ en peso al aproximadamente 50% en peso; cuando la vitamina es vitamina B6, la concentración varía del aproximadamente $0,01 \%$ en peso al aproximadamente 23% en peso. Las partículas de óxido metálico se ponen en contacto con la solución acuosa de vitamina durante un tiempo y a una temperatura que sean suficientes para hacer reaccionar o adsorber una cantidad de la vitamina lo suficiente para proporcionar una carga positiva o esencialmente positiva sobre la superficie de las partículas de óxido metálico. Preferentemente, las partículas de óxido metálico se ponen en contacto con la solución acuosa de vitamina durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 72 horas y a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente $98 \text{ }^\circ\text{C}$.

A continuación, normalmente se filtra la suspensión de óxido metálico tratado y se lava para eliminar los residuos.

Después del lavado, se seca la torta de filtro durante un tiempo y a una temperatura suficientes para eliminar el agua y formar un polvo de partículas de óxido metálico tratadas, normalmente a una temperatura que varía de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 4 horas. Opcionalmente, las partículas de óxido metálico secas se trituran por medios convencionales, por ejemplo, molienda de aire o molienda mecánica, hasta un tamaño de partícula deseado, por ejemplo, inferior a 20 micrómetros, preferentemente, inferior a 15 micrómetros.

Como alternativa, se pueden formar las partículas de óxido metálico modificado con vitaminas dispensando en primer lugar las partículas de óxido metálico en una solución acuosa, preferentemente agua, para formar una suspensión y, posteriormente, añadiendo una cantidad suficiente de la vitamina a la suspensión para dispersar por completo la vitamina y proporcionar la concentración deseada de vitamina en la suspensión. Tras ello, se mezcla la suspensión que contiene vitaminas durante un tiempo y a una temperatura suficientes para hacer reaccionar y/o adsorber una cantidad de la vitamina suficiente para proporcionar una carga positiva o esencialmente positiva en la superficie de las partículas de óxido metálico, por ejemplo, de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 98 °C durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 72 horas. A continuación, se filtran las partículas de óxido metálico tratadas con vitamina obtenidas, se lavan, se secan y, opcionalmente, se trituran hasta un tamaño de partícula deseado.

Otro método de inmovilización de las moléculas de vitamina en la superficie de las partículas de óxido metálico incluye la impregnación de las partículas de óxido metálico con una solución que contiene vitamina, preferentemente, una solución acuosa, hasta llenar parcial o completamente los poros de las partículas de óxido metálico. Preferentemente, la solución que contiene vitamina tiene una concentración del aproximadamente 0,01 % en peso hasta completamente saturada de la vitamina dependiendo de la solubilidad inherente de la vitamina en el medio de solución. Posteriormente, se seca el material de óxido metálico impregnado para eliminar el exceso de agua. Opcionalmente, se suspende el material de óxido metálico seco en agua, se filtra y se lava para eliminar el exceso de solución de vitamina. A continuación, el material de óxido metálico se seca y, opcionalmente, se tritura como se ha descrito en el presente documento anteriormente, obteniéndose un tamaño de partícula deseado.

También pertenece al alcance de la presente invención afectar al tratamiento de las partículas de óxido metálico con las moléculas de vitamina durante el proceso de fabricación para producir el óxido metálico. Por ejemplo, se puede realizar el tratamiento de partículas de sílice con la molécula de vitamina durante la preparación convencional de las sílices normalmente usadas en una composición para el cuidado oral. Durante la preparación de una sílice precipitada, por ejemplo, se forma una suspensión acuosa que contiene la sílice. La vitamina, o una solución acuosa de la misma, se incorpora a la suspensión acuosa de sílice y se mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar una carga esencialmente positiva sobre la superficie de las partículas de sílice, por ejemplo, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 98 °C durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 72 horas. Tras ello, la suspensión de sílice tratada se lava, se filtra, se seca y, opcionalmente, se tritura como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

En general, el óxido metálico tratado con vitamina contiene una concentración de la vitamina deseada suficiente para proporcionar una carga superficial esencialmente positiva sobre el óxido metálico. Por lo general, cuando el óxido metálico es sílice, la concentración de vitamina en la sílice variará del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 10,0 % en peso, preferentemente del aproximadamente 0,015 al aproximadamente 5,0 % en peso, lo más preferentemente del aproximadamente 0,5 a 1 % en peso de la composición de sílice total.

Las composiciones para el cuidado oral contempladas para la incorporación del óxido metálico compatible con los cationes de la presente invención incluyen, por ejemplo, dentífricos, gomas de mascar y enjuagues bucales, y similares. El término "dentífrico" significa productos para el cuidado oral en general, tales como, sin pretender limitar, pastas dentales, polvos dentales y cremas dentales.

Las partículas de sílice tratadas con vitamina de la invención también pueden tener una utilidad y una aplicación de limpieza más amplia, que incluye, por ejemplo, un agente limpiador o depurador de metal, cerámica o porcelana.

Preferentemente, las composiciones para el cuidado oral de acuerdo con la invención comprenden sílice particulada y un agente antibacteriano catiónico, en las que las partículas de sílice comprenden en su superficie una molécula de vitamina en una cantidad suficiente para proporcionar una carga esencialmente positiva sobre la superficie de las partículas de sílice. Se ha demostrado que la presencia de las moléculas de vitamina aumenta notablemente la compatibilidad de la sílice con los agentes antibacterianos catiónicos, en particular, con el CPC, como se demuestra mediante la prueba de compatibilidad definida en los ejemplos que se presentan a continuación.

Para los fines de la presente invención, el término "% de compatibilidad con CPC" se usa para indicar el porcentaje molar del CPC disponible en solución tras poner en contacto 3 g de sílice tratada con vitamina con 27 g de solución de CPC al 0,3 % en peso durante 7 días a 60 °C (140 °F). La concentración molar se determina midiendo el máximo de absorbancia UV a 259 nm usando un espectrómetro UV-Visible. En general, la sílice tratada con vitamina tiene un % de compatibilidad con CPC del al menos 10 %, preferentemente del al menos 50 %; lo más preferentemente del al menos 60 %. Se cree que una compatibilidad con CPC es indicativa de la compatibilidad con agentes

antibacterianos catiónicos en general. Preferentemente, el % de compatibilidad con CPC del óxido metálico tratado con vitamina varía del aproximadamente 10 % al aproximadamente 100 %; lo más preferentemente, del aproximadamente 20 % al aproximadamente 80 %.

5 Las composiciones para el cuidado oral que incorporan el producto de óxido metálico tratado con vitamina descrito anteriormente en la presente memoria comprenden preferentemente el CPC en una cantidad antimicrobiana eficaz. Esta cantidad puede variar, dependiendo de otros ingredientes de la formulación y las limitaciones impuestas tras su uso por las autoridades reguladoras (por ejemplo, la FDA), pero, en general, la cantidad variará del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 1 % en peso, preferentemente del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 0,75 % en peso, lo más preferentemente del aproximadamente 0,25 al 0,50 % en peso.

10 El CPC se usa en el presente documento como representante de un agente antibacteriano catiónico. La invención contempla cualquier agente antimicrobiano catiónico adecuado. Otros agentes antibacterianos catiónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, clorhexidina y gluconato de clorhexidina; cloruro de benzalconio (BZK); cloruro de bencetonio (BZT); bromuro de Domiphen y sales metálicas tales como cloruro, citrato o gluconato de cinc, y cloruro y fluoruro de estaño. Si están presentes, los agentes antibacterianos catiónicos adicionales, en general, comprenden hasta aproximadamente el 2 % en peso de las composiciones para el cuidado bucal. Preferentemente, los agentes antibacterianos comprenden del aproximadamente 0,01 al 1 % en peso, lo más preferentemente, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 0,75 % en peso de la composición para el cuidado oral.

15 Opcionalmente, se pueden incluir otros aditivos comúnmente usados o beneficiosos en las composiciones para el cuidado oral en la formulación para el cuidado oral. Un vehículo farmacéuticamente aceptable para los componentes de las composiciones orales que contienen el producto de sílice de la presente invención es opcional y puede ser cualquier vehículo adecuado para su uso en la cavidad oral de un ser humano u otro animal de sangre caliente. Dichos vehículos incluyen, pero sin limitación, los componentes convencionales de pastas dentales, polvos dentales, pastas de profilaxis, pastillas, gomas y similares, y se describen más detalladamente a continuación.

20 Opcionalmente, se pueden añadir agentes aromatizantes a las composiciones para el cuidado oral. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de menta piperita, aceite de menta verde, aceite de sazafrán y aceite de clavo de olor, canela, anetol, mentol y otros compuestos aromatizantes de este tipo para añadir notas afrutadas, notas especiadas, etc. Estos agentes aromatizantes consisten químicamente en mezclas de aldehídos, cetonas, ésteres, fenoles, ácidos y alcoholes alifáticos, aromáticos y otros alcoholes.

25 Los agentes edulcorantes que se pueden usar incluyen aspartamo, acesulfamo, sacarina, dextrosa, levulosa y ciclamato sódico. En general, los agentes aromatizantes y edulcorantes se usan a niveles del aproximadamente 0,005 % al aproximadamente 2 % en peso de las composiciones para el cuidado oral.

30 Opcionalmente, se puede añadir un compuesto de suministro de fluoruro hidrosoluble y presentar en las composiciones para el cuidado oral en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ión fluoruro en la composición a 25 °C y/o cuando se usa para el uso previsto, del aproximadamente 0,0025 % al aproximadamente 5,0 % en peso, preferentemente del aproximadamente 0,005 % al aproximadamente 2,0 % en peso, para proporcionar eficacia anticaries adicional. Se puede emplear una amplia variedad de materiales productores de iones fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las presentes composiciones. Se encuentran ejemplos de materiales productores de iones de fluoruro adecuados en la patente de los EE.UU. n.º 3.535.421 y la patente de EE.UU. n.º 3.678.154, incorporándose ambas en la presente memoria por referencia. Las fuentes representativas de iones fluoruro incluyen: fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio y muchos particularmente preferidos, así como mezclas de los mismos.

35 El agua también está presente en las composiciones para el cuidado oral en cantidades que dependen del uso pretendido de las composiciones. Por ejemplo, el agua empleada en la preparación de pastas dentales adecuadas preferentemente debe desionizarse y estar libre de impurezas orgánicas. En general, el agua comprende del aproximadamente 2 % al 50 %, preferentemente del aproximadamente 5 % al 20 % en peso, de las composiciones de pasta de dientes. Estas cantidades de agua incluyen el agua libre que se añade más la que se introduce con otros aditivos y materiales, tales como un humectante.

40 Puede ser necesario añadir algún material espesante o aglutinante a las composiciones para el cuidado oral, dependiendo del uso previsto. Por ejemplo, en la preparación de pastas dentales, a menudo se requiere un material espesante y aglutinante para proporcionar una consistencia y tixotropía deseables. Los agentes espesantes preferidos son polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietilcelulosa y sales hidrosolubles de éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica y carboximetilhidroxietilcelulosa sódica. También se pueden usar gomas naturales tales como goma karaya, goma de xantano, goma arábiga y goma tragacanto. En general, se pueden usar agentes espesantes en una cantidad del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 5,0 % en peso de la composición total.

45 También se pueden usar espesantes de sílice en las composiciones para el cuidado oral, no obstante, siempre que la sílice se trate con una vitamina como se describe en la presente invención. Los espesantes de sílice típicos

incluyen, pero sin limitación, sílice precipitada, geles de sílice y sílice pirogénica. En general, los espesantes de sílice se pueden añadir a un nivel del aproximadamente 5 % al aproximadamente 15 % en peso.

También suele ser deseable incluir algún material humectante en una composición para el cuidado oral, por ejemplo, pasta de dientes, para evitar que se endurezca. Los humectantes adecuados incluyen glicerina (glicerol), sorbitol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol y polipropilenglicol, hidrolizados de almidón hidrogenado, xilitol, lactitol, jarabe de maíz hidrogenado y otros alcoholes polihídricos comestibles, usados solos o como mezclas de los mismos. En general, se pueden añadir humectantes adecuados a un nivel del aproximadamente 15 % al aproximadamente 70 % en peso.

Opcionalmente, se pueden añadir agentes quelantes a las composiciones para el cuidado oral de la invención, tales como sales de metal alcalino de ácido tartárico y ácido cítrico, o sales de metal alcalino de pirofosfatos o polifosfatos.

También se pueden añadir otros ingredientes opcionales y adyuvantes de composiciones para el cuidado oral, por ejemplo, dentífricos tales como los descritos en la patente de EE.UU. n.º 5.676.932 y en Pader, M., "Oral Hygiene Products and Practice", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988, por ejemplo, según lo necesario o deseado. Estos otros adyuvantes, aditivos y materiales opcionales que pueden añadirse a las composiciones para el cuidado oral de la presente invención incluyen, por ejemplo, agentes espumantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), detergentes o tensioactivos, agentes colorantes o blanqueadores (por ejemplo, dióxido de titanio, colorantes FD & C), conservantes (por ejemplo, benzoato de sodio, metilparabeno), agentes quelantes, agentes antimicrobianos y otros materiales que pueden usarse en composiciones para el cuidado oral. Los aditivos opcionales, si están presentes, en general, están presentes en pequeñas cantidades tales como no superiores al aproximadamente 6 % en peso cada uno.

En todos los casos, los ingredientes usados en las formulaciones para el cuidado oral, tales como las gomas espesantes, los agentes espumantes y similares, se seleccionan para que sean compatibles con los agentes terapéuticos y aromatizantes.

Se puede aplicar una cantidad segura y eficaz de las composiciones de la presente invención para su uso en un animal de sangre caliente, preferentemente un ser humano, de varias maneras convencionales. En general, las composiciones de la presente invención se aplican por vía tópica al tejido mucosal de la cavidad oral, al tejido gingival de la cavidad oral y/o a la superficie del diente, para reducir los niveles de microorganismos orales no deseados que residen encima. Por ejemplo, se puede bañar el tejido gingival o mucosal en el líquido y/o este generado por el cepillado de los dientes con un dentífrico (por ejemplo, pasta de dientes, gel dental o polvo dental) que comprende las composiciones de la presente invención. Otros métodos de aplicación de las composiciones de la invención en el tejido de la mucosa gingival y la superficie del diente son evidentes para los expertos en la materia dependiendo del uso deseado.

Para ilustrar mejor la presente invención y las ventajas de la misma, se proporcionan los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos se dan como ilustraciones específicas de la invención reivindicada. Sin embargo, debe entenderse que la invención no está limitada a los detalles específicos expuestos en los siguientes ejemplos.

Todas las partes y los porcentajes en los ejemplos, así como el resto de la memoria descriptiva son en peso a menos que se especifique lo contrario.

Además, cualquier intervalo de números citado en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones, tal como el que representa un determinado conjunto de propiedades, unidades de medida, condiciones, estados físicos o porcentajes, pretende incorporar literalmente en el presente documento de forma expresa por referencia o de otro modo cualquier número que se encuentre dentro de dicho intervalo, incluyendo cualquier subconjunto de números dentro de cualquier intervalo así citado.

Ejemplos

Para los siguientes ejemplos, se obtuvo la compatibilidad con el CPC del material de sílice no tratado y tratado usando el siguiente procedimiento: se colocan en un recipiente de centrifugación de plástico 3,0 g de sílice junto con 27,0 g de una solución de CPC al 0,3 % en peso. Se selló el recipiente con un tapón, y se mezcló el contenido del recipiente y se colocó en un horno a una temperatura de 54,4 °C a 60 °C (130 °F a 140 °F). Tras un período de tiempo deseado (de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 8 días), se retiró la mezcla del horno, se enfrió y se centrifugó a 10.000 rpm durante 10 minutos. Se extrajo cuidadosamente una muestra (1.000 g) del líquido transparente formado sobre la capa de sílice sólida en el recipiente de centrifugación y se diluyó a 20:1 con DI (1.000 g de líquido transparente en 19.000 g de agua DI). A continuación, se analizó la solución para determinar su absorbancia a 259 nm usando un espectrofotómetro UV-visible Shimadzu UV-1601 en cubetas de cuarzo coincidentes con una longitud de trayectoria de 1 cm. El CPC tiene un máximo de absorbancia UV característico a 259 nm. Se usó este máximo de absorbancia UV para determinar la concentración del CPC restante libre en solución. El valor de absorbancia típico para un CPC al 0,3 % en peso diluido a 20:1 de referencia obtenido a 259

(sin presencia de sílice) es de 1,87. El porcentaje de CPC que permanece libremente en solución después de calentar en presencia de sílice, definido como el % de compatibilidad con CPC, se calculó como se muestra a continuación:

$$5 \quad \% \text{ de compatibilidad con CPC} = 100 \times (\text{absorbancia de la solución de muestra a } 259 \text{ nm})/1,78$$

Ejemplo 1

10 Se colocaron 3,0 g de una sílice precipitada y 27,0 g de solución de CPC al 0,3 % en peso en un recipiente de centrifugación de plástico. Las propiedades de la sílice precipitada fueron las siguientes: APS de 11 micrómetros, 31 m²/g de área superficial, volumen de poro de N₂ de 0,1 cm³/g. Se selló el recipiente con un tapón y se mezcló el contenido, y luego se colocó en un horno a 60 °C (140 °F). Tras 6 días, se sacó la mezcla del horno, se enfrió y se centrifugó a 10.000 rpm durante 10 minutos. Se extrajo cuidadosamente una muestra de 1.000 g del líquido transparente formado sobre la capa de sílice sólida en el recipiente de centrifugación y se diluyó a 20:1 mediante combinación con 19.000 g de agua DI. La solución resultante se transfirió a una cubeta de cuarzo de 1 cm y los resultados se registraron en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Tiempo (a 60 °C [140 °F])	Absorbancia UV (259 nm)	Compatibilidad con CPC (Ads 259 nm/1,78) x 100
6 días	0,0	0 %

20 Se midió la absorbancia de la solución a 259 nm. Estos resultados indican que todas las moléculas de CPC cargadas positivamente han sido adsorbidas por la sílice no tratada y que no están disponibles libremente en solución.

Ejemplo 2

25 Se disolvió HCl de tiamina (18 g) en 18,6 g de agua DI en un matraz Erlenmeyer de 50 ml cubierto con un vidrio de reloj. Se añadió sílice precipitada (4,0 g), que tenía las siguientes propiedades: APS de 11 micrómetros, 31 m²/g de área superficial, volumen de poro de N₂ de 0,1 cm³/g, y se calentó la mezcla mientras se agitaba a ~98 °C. Después de 1 hora, se filtró la mezcla en caliente y se lavó 3 veces con porciones de 50 ml de H₂O. Se secó el sólido aislado en una placa de porcelana a 120 °C durante la noche. El ensayo del porcentaje de compatibilidad con CPC del sólido resultante se registra en la siguiente Tabla 2.

TABLA 2

Tiempo (a 54,4 °C [130 °F])	Absorbancia UV (259 nm)	Compatibilidad con CPC (Ads 259 nm/1,78) x 100
2 h	1,224	69 %
3 días	1,122	63 %
7 días	1,115	63 %

35 Como se muestra en la Tabla 2, el 69 % del CPC estaba disponible en solución después de 2 horas. Lo que es impresionante es que, sin embargo, tras 3 y 7 días, respectivamente, el 63 % del CPC era soluble y estaba disponible libremente en solución, lo que indicaba que el CPC no se había absorbido sustancialmente en la superficie de la sílice tratada con tiamina.

Ejemplo 3

40 Se disolvió HCl de tiamina (20 g) en 20 g de agua DI en un matraz Erlenmeyer de 125 ml cubierto con un vidrio de reloj. Se añadieron 10,0 g de sílice precipitada (10,0 g), que tenía las siguientes propiedades: APS de 11 micrómetros, 31 m²/g de área superficial, volumen de poro de N₂ de 0,1 cm³/g, y se calentó la mezcla mientras se agitaba a ~98 °C. Después de 7 horas, se filtró la mezcla en caliente y se lavó 4 veces con porciones de 100 ml de H₂O. Se secó el sólido aislado en una placa de porcelana a 120 °C durante la noche. El ensayo del porcentaje de compatibilidad con CPC del sólido resultante se registra en la siguiente Tabla 3:

50

TABLA 3

Tiempo (a 60 °C [140 °F])	Absorbancia UV (259 nm)	Compatibilidad con CPC (Ads 259 nm/1,78) x 100
3 h	1,122	63 %
8 días	0,917	52 %

Como se muestra claramente en la Tabla 3, el 52 % del CPC era libremente soluble y disponible en solución después de 8 días.

5

Ejemplo 4

Se disolvió HCl de tiamina (1,94 g de HCl de tiamina en 18,4 g de agua DI) gota a gota a 20 g de sílice precipitada (que tenía las siguientes propiedades: APS de 11 micrómetros, 31 m²/g de área superficial, volumen de poro de N₂ de 0,1 cm³/g) en un vaso de precipitados de 50 ml. Se agitó la mezcla con una espátula hasta que se formó una consistencia de pasta uniforme. Se transfirió el material a una placa de porcelana y se secó a 120 °C durante 4 horas. Se suspendió el material seco en 100 ml de agua DI y se filtró usando un embudo Buchner. A continuación, se lavó la torta húmeda con 3 porciones de 100 ml de H₂O DI y se dejó en aire seco en el filtro. El ensayo del porcentaje de compatibilidad con CPC del sólido resultante se registra en la siguiente Tabla 4.

10

15

TABLA 4

Tiempo (a 54,4 °C [130 °F])	Absorbancia UV (259 nm)	Compatibilidad con CPC (Ads 259 nm/1,78) x 100
1 día	1,095	62 %
7 días	1,142	64 %

Como se muestra en la Tabla 4, el porcentaje de compatibilidad con el CPC fue del 62 % después de 1 día a 54,4 °C (130 °F) y del 64 % tras 7 días a 54,4 °C (130 °F). Estos resultados evidenciaron que el CPC no fue absorbido por la sílice tratada con tiamina, y que era soluble y disponible en solución.

20

Ejemplo 5

Se disolvió piridoxina (2,02 g) en 18,11 g de agua DI en un matraz Erlenmeyer de 125 ml cubierto con un vidrio de reloj. Se añadieron 4,03 g de sílice precipitada (que tenía las siguientes propiedades: APS de 11 micrómetros, 31 m²/g de área superficial, volumen de poro de N₂ de 0,1 cm³/g) y se calentó la mezcla mientras se agitaba a ~98 °C. Tras calentar durante 6 horas, se filtró la mezcla en caliente y se lavó 4 veces con porciones de 100 ml de H₂O. Se secó el sólido aislado en una placa de porcelana a 120 °C durante la noche. El ensayo del porcentaje de compatibilidad con CPC del sólido resultante se registra en la siguiente Tabla 5.

25

30

Tabla 5

Tiempo (a 54,4 °C [130 °F])	Absorbancia UV (259 nm)	Compatibilidad con CPC (Ads 259 nm/1,78) x 100
7 días	1,12	63 %

Como se muestra en la Tabla 5, el porcentaje de compatibilidad del CPC fue del 63 % tras 7 días a 60 °C (140 °F). Estos resultados indican que tras 7 días, el 63 % del CPC no fue absorbido por la sílice tratada con piridoxina, siendo soluble y libremente disponible en la solución.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un óxido metálico compatible con los cationes que comprende una partícula de óxido metálico que tiene una carga superficial negativa, en el que la partícula de óxido metálico es una partícula de sílice, y una molécula de vitamina inmovilizada en la superficie de la partícula de óxido metálico en una cantidad suficiente para proporcionar una carga positiva en la superficie de la partícula de óxido metálico, en el que la cantidad de molécula de vitamina inmovilizada en la superficie de la partícula de óxido metálico varía del 0,01 al 10,0 % en peso del óxido metálico, en el que la molécula de vitamina se inmoviliza directamente sobre la superficie de la partícula de óxido metálico siendo adsorbida directamente sobre la superficie de la partícula de óxido metálico o haciéndose reaccionar químicamente de forma directa con la superficie de la partícula de óxido metálico.
- 10
- 15 2. El óxido metálico compatible con los cationes de la reivindicación 1, en el que la molécula de vitamina se selecciona del grupo que consiste en vitamina B, vitamina M, vitamina U, sus sales y derivados, y mezclas de las mismas.
3. El óxido metálico compatible con los cationes de la reivindicación 2, en el que la molécula de vitamina es una vitamina B.
- 20 4. El óxido metálico compatible con los cationes de la reivindicación 3, en el que la vitamina B se selecciona del grupo que consiste en vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, sus sales y mezclas de las mismas.
5. Una composición para el cuidado oral que comprende:
- 25 (1) una cantidad antibacteriana eficaz del 0,01 al 1,0 % en peso de la composición para el cuidado oral de al menos un agente antibacteriano catiónico; y
- (2) al menos una partícula de óxido metálico, en el que la partícula de óxido metálico es una partícula de sílice, y que tiene al menos una molécula de vitamina inmovilizada en la superficie de la partícula de óxido metálico en una cantidad suficiente para repeler o reducir al mínimo la reacción del óxido metálico con dicho al menos un agente antibacteriano catiónico, en el que la cantidad de molécula de vitamina inmovilizada en la superficie de la partícula de óxido metálico varía del 0,01 al 10,0 % en peso del óxido metálico, en el que la molécula de vitamina se inmoviliza directamente sobre la superficie de la partícula de óxido metálico siendo adsorbida directamente sobre la superficie de la partícula de óxido metálico o haciéndose reaccionar químicamente de forma directa con la superficie de la partícula de óxido metálico.
- 30
- 35 6. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 5, en la que el agente antibacteriano catiónico es cloruro de cetilpiridinio (CPC).
7. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 5, en la que la molécula de vitamina se selecciona del grupo que consiste en vitamina B, vitamina M, vitamina U, sus sales y derivados, y mezclas de las mismas.
- 40 8. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 7, en la que la molécula de vitamina es una vitamina B.
9. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 8, en la que la vitamina B se selecciona del grupo que consiste en vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, sus sales y mezclas de las mismas.
- 45 10. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 5, en la que la composición está en forma seleccionada entre dentífricos, gomas de mascar, enjuagues bucales y mezclas de los mismos.
- 50 11. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 10, en la que la composición es un dentífrico seleccionado del grupo que consiste en pastas de dientes, polvos dentales, cremas dentales y mezclas de los mismos.
12. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 5 que comprende además al menos un material seleccionado del grupo que consiste en agentes espesantes, blanqueadores, agentes abrasivos, aromatizantes, humectantes, detergentes, tensioactivos, compuestos suministradores de fluoruro, agentes desensibilizantes y mezclas de los mismos.
- 55 13. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 5 que comprende además al menos un material edulcorante.
- 60 14. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 5 que comprende además al menos un agente antibacteriano catiónico adicional.
- 65 15. El óxido metálico compatible con los cationes de la reivindicación 1, en el que la partícula de sílice tiene un % de compatibilidad con el CPC de al menos el 10 %.