

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 597**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/29** (2006.01)

**A61K 8/362** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2010 E 10251380 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2281547**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la sensibilidad dental**

30 Prioridad:

**03.08.2009 US 534649**

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

**02.04.2018**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.  
(100.0%)  
199 Grandview Road  
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**SHARMA, DEEPAK**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 661 597 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).

## Composiciones para el tratamiento de la sensibilidad dental

### Descripción

#### 5 Campo de la invención

La presente invención está relacionada con las composiciones para tratar la sensibilidad dental, las cuales tienen afinidad con la dentina y bloquean u ocluyen de forma eficaz los túbulos dentinarios.

#### 10 Antecedentes de la invención

Existen muchas personas que padecen sensibilidad dental y, a menudo, esta afección se denomina hipersensibilidad dentinaria, la cual es un problema habitual entre la población adulta. Se define como un dolor pasajero, que tiene su origen en la dentina expuesta -normalmente como respuesta a los estímulos químicos, térmicos, táctiles u osmóticos-, y que no puede explicarse por medio de otros defectos o patologías dentales. La erosión o desgaste de la superficie exterior del diente (el esmalte dental) y/o la recesión de las encías provocan a menudo una exposición de los túbulos dentinarios, lo que proporciona una vía entre la cavidad oral y las fibras nerviosas de la pulpa dental. Se ha demostrado 'in vivo' que existe un gradiente de presión en la dentina, el cual provoca un flujo de fluido hacia el exterior. Este flujo de fluido se ve alterado o aumenta en respuesta a algunos estímulos táctiles, térmicos (frío o calor) y osmóticos (altos niveles de azúcar, etc.), y se cree que esto provoca una respuesta mecano-receptora en las fibras nerviosas de la pulpa dental, algo que se siente o detecta como dolor. Los desensibilizantes nerviosos y los agentes oclusivos de los túbulos dentinarios se han usado para tratar la sensibilidad dental. Los consumidores que padecen sensibilidad dentinaria utilizan regularmente pastas dentífricas especiales que contienen nitrato de potasio y/o biovidrio, fosfato de calcio amorfo, etc. El oxalato de potasio es otro agente oclusivo (o agente ocluser) que se usa para tratar la sensibilidad dental. Sin embargo, ninguno de estos agentes oclusivos es completamente eficaz para paliar la sensibilidad dentinaria, ya que la oclusión efectiva de los túbulos dentinarios depende de diversas variables. Por lo tanto, existe una antigua necesidad de contar con composiciones para el tratamiento de la sensibilidad dental que tengan una afinidad mayor con la dentina y ocluyan eficazmente los túbulos dentinarios. US 3 988 434 A y US 4 224 310 describen composiciones dentífricas que contienen tetraacetato de etilendiamina de disodio de estroncio. US 5 874 066 A describe un método de dos pasos para tratar la hipersensibilidad dental.

### Resumen de la invención

Se ha descubierto que el objetivo previamente mencionado puede alcanzarse seleccionando compuestos específicos que proporcionan una barrera de protección para los dientes y/u ocluyen de forma efectiva los túbulos dentinarios expuestos, disminuyendo así la sensibilidad dental.

La presente invención proporciona una composición oral que comprende:

40 a) al menos un compuesto con la Fórmula I



45 donde: M<sup>1</sup> y M<sup>3</sup> son, de forma independiente, un metal monovalente o divalente; M<sup>2</sup> se selecciona de entre el titanio (Ti) y el óxido de titanio (Ti); y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de diácidos, triácidos y tetraácidos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; y

50 b) al menos un solvente oralmente aceptable; de manera que, básicamente, la composición carece de agua.

Además, las composiciones orales de la presente invención pueden contener:

55 un sabor, de manera opcional;  
un edulcorante, de manera opcional; y  
un 'buffer' o tampón de pH, de manera opcional;

de manera que la composición oral tiene un pH mayor que 2.0 o al menos de 2.0

60 Además, las composiciones orales de la presente invención pueden contener al menos un agente insensibilizante adicional.

65 Las composiciones orales de la presente invención pueden usarse en un método para tratar la sensibilidad dental, de manera que el método incluye el paso de aplicar la composición a los dientes sensibles realizando al menos dos aplicaciones continuas, de manera que las aplicaciones se realizan con una diferencia de no más de 12 horas (o menos de 12 horas).

Las composiciones orales de la presente invención también pueden usarse en un método para ocluir o bloquear los túbulos dentinarios de los dientes, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes, realizando al menos dos aplicaciones continuas, y poner en contacto los dientes y la composición durante al menos 10 segundos (o más), de manera que los túbulos quedan ocluidos en al menos un 5% o más.

Las composiciones orales de la presente invención también pueden usarse en un método para ocluir los túbulos dentinarios de los dientes, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes, realizando al menos dos aplicaciones continuas, y poner en contacto los dientes y la composición en presencia de calcio durante al menos 20 segundos, de manera que el compuesto forma un precipitado con el calcio en los dientes o en sus proximidades, y de manera que al menos un 30% (o más) del precipitado que se forma permanece en los dientes después de un tratamiento con sonidos (o sonicación) de 2 minutos.

Las composiciones orales de la presente invención también pueden usarse en un método para depositar un precipitado en los dientes y/o en los túbulos dentinarios de estos, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes, realizando al menos dos aplicaciones continuas, y poner en contacto los dientes y la composición en presencia de calcio durante al menos 20 segundos (o más), de manera que  $M^2$  está presente en el precipitado en una concentración de al menos un 5% del precipitado depositado (o más).

### Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 (Figure 1) es una imagen de microscopio electrónico de barrido de un fragmento o lámina de dentina dañada -o grabada- que se ha tomado después de 7 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de potasio y que muestra una precipitación mínima de oxalato sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión mínima de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 2 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 14 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de potasio y que muestra una precipitación mínima de oxalato sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión mínima de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 3 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 21 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de potasio y que muestra una precipitación mínima de oxalato sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión mínima de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 4 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 28 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de potasio y que muestra una precipitación mínima de oxalato sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión mínima de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 5 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 7 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de óxido de titanio y potasio y que muestra una precipitación considerable de oxalato de óxido de titanio sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión prácticamente completa de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 6 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 14 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de óxido de titanio y potasio y que muestra una precipitación considerable de oxalato de óxido de titanio sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión prácticamente completa de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 7 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 21 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de óxido de titanio y potasio y que muestra una precipitación considerable de oxalato de óxido de titanio sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión prácticamente completa de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 8 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 28 tratamientos con una formulación con un 0,5% de oxalato de óxido de titanio y potasio y que muestra una precipitación considerable de oxalato de óxido de titanio sobre la superficie de la lámina de dentina y/o una oclusión prácticamente completa de los túbulos dentinarios tras el tratamiento.

La Figura 9 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de un fragmento o lámina de dentina dañada que se ha tomado antes del tratamiento con una formulación que tiene los mismos ingredientes que las usadas para tratar las láminas de dentina de las Figuras 1-8, pero que no contiene oxalato de potasio u oxalato de óxido de titanio y potasio y que no muestra ningún cambio respecto a la precipitación sobre la superficie de la lámina de dentina y/o la oclusión de los túbulos dentinarios antes del tratamiento y después del tratamiento.

La Figura 10 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada que se ha tomado después de 28 tratamientos con una formulación que tiene los mismos ingredientes que las usadas para tratar las láminas de dentina de las Figuras 1-8, pero que no contiene oxalato de potasio u oxalato de óxido de titanio y potasio y que no muestra ningún cambio respecto a la precipitación sobre la superficie de la lámina de dentina y/o la oclusión de los túbulos dentinarios antes del tratamiento y después del tratamiento.

La Figura 11 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada a la que se le han aplicado 28 tratamientos con una formulación que contiene un 0,5% de oxalato de potasio (Formulación B) y que después se ha sometido a sonicación durante 2 minutos usando un sonicador o aparato de sonicación con pulsos normales.

La Figura 12 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una lámina de dentina dañada a la que se le han aplicado 28 tratamientos con una formulación que contiene un 0,5% de oxalato de óxido de titanio y potasio (Formulación D) y que después se ha sometido a sonicación durante 2 minutos usando un sonicador con pulsos normales. La comparación de las imágenes de láminas de dentina de las Figuras 11 y 12 con las respectivas imágenes tras un tratamiento de 28 días, como se muestra en las Figuras 4 y 8, ilustra la mayor estabilidad de los precipitados producidos por la formulación de oxalato de óxido de titanio y potasio con respecto a la formulación de oxalato de potasio.

### Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la presente invención pueden contener, incluir o comprender, básicamente, los elementos esenciales y las limitaciones de la invención que se describe en el presente documento, así como cualquiera de los ingredientes, componentes o limitaciones adicionales u opcionales.

A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes, partes, proporciones e intervalos se basan en el peso total de la composición de la presente invención. En lo concerniente a los ingredientes descritos, dichos pesos se basan en los niveles activos y, por lo tanto, a menos que se especifique lo contrario no incluyen los portadores o subproductos que pueden estar presentes en los materiales disponibles comercialmente.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'cantidad segura y eficaz' hace referencia a una cantidad de un compuesto o composición, como un tópico o componente activo, que es suficiente para producir un beneficio significativo, como, por ejemplo, la insensibilización o desensibilización dental, pero que es lo suficientemente baja como para no provocar graves efectos secundarios, es decir, para proporcionar un ratio o proporción razonable de beneficio/riesgo, en base al buen juicio de un especialista cualificado.

Tal y como se utilizan en el presente texto, los términos 'ocluido' u 'oclusión' hacen referencia a que las aberturas expuestas en o dentro de los túbulos dentinarios están parcialmente, considerablemente o completamente obstruidas.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un compuesto con la Fórmula I:



donde:  $M^1$  y  $M^3$  son, de forma independiente, un metal monovalente o divalente;  $M^2$  se selecciona de entre el titanio (Ti) y el óxido de titanio (Ti); y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de diácidos, triácidos y tetraácidos  $C_2-C_6$ ; opcionalmente, diácidos o triácidos  $C_2-C_4$ ; opcionalmente, diácidos o triácidos  $C_2-C_3$ ; u, opcionalmente, diácidos  $C_2$ .

Los ejemplos de metales monovalentes adecuados incluyen -pero no se limitan a- Na, K y Li; opcionalmente, Na o K; u, opcionalmente, K.

Los ejemplos de metales divalentes adecuados incluyen -pero no se limitan a- Mg, Ca, Sr, Ba y Zn; opcionalmente, Mg, Ba y Zn; u, opcionalmente, Mg.

En algunas realizaciones,  $M^1$  y/o  $M^3$  se seleccionan independientemente de un grupo que se compone de Na, K y Li. Opcionalmente, tanto  $M^1$  como  $M^3$  son K.

$M^2$  es Ti u óxido de Ti.

Los ejemplos de diácidos adecuados incluyen -pero no se limitan a- ácido oxálico, ácido succínico, ácido metilsuccínico, ácido diglicólico, ácido glutárico (por ejemplo, pentanodioico), ácido 3,5,5-trimetilpentanodioico, ácido hexanodioico, ácido 3,5,5-trimetilhexanodioico, ácido 2,4,4-trimetilhexanodioico, ácido decanodioico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido 1,4-ciclohexanodicarboxílico, ácido ciclohexano-1,4-diacético, ácido

maleico, ácido citracónico, ácido itacónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tereftálico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido hidroxisuccínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido sebácico y ácido tartárico; opcionalmente, ácido oxálico y ácido succínico; u, opcionalmente, ácido oxálico.

5 Los ejemplos de triácidos adecuados incluyen -pero no se limitan a- el ácido cítrico.

Los ejemplos de tetraácidos adecuados incluyen -pero no se limitan a- ácido 1,1,2,2-etanotetracarboxílico; ácido 1,1,2,3-propanotetracarboxílico; ácido 1,1,4,4-butanotetracarboxílico; ácido 1,2,4,5-bencenotricarboxílico y ácido etilendiaminotetraacético; u, opcionalmente, ácido 1,1,2,2-etanotetracarboxílico.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I se selecciona de un grupo que se compone de oxalato de óxido de titanio y potasio ('KTO') (también denominado 'oxalato de titanio potasio'), citrato de óxido de titanio y potasio, oxalato de titanio y calcio, y oxalato de titanio, calcio y potasio; opcionalmente, oxalato de óxido de titanio y potasio ('KTO') y citrato de óxido de titanio y potasio; u, opcionalmente, oxalato de óxido de titanio y potasio ('KTO').

15 Las composiciones de la presente invención incluyen, basándose en el peso total de la composición, entre un 0,01% y un 10,0%, opcionalmente, entre un 0,1% y un 7,0% u, opcionalmente, entre un 1% y un 5,0% de al menos un compuesto de la Fórmula I.

20 Las composiciones de la invención incluyen un solvente o disolvente oralmente aceptable. Los solventes oralmente aceptables incluyen -pero no se limitan a- etanol; n-propanol; o alcoholes polihídricos como glicerina, sorbitol y polietilenglicol; y cualquier mezcla de estos compuestos; y pueden estar presentes en concentraciones de entre un 0,1% y un 99,9%, opcionalmente, entre un 1% y un 90%, u, opcionalmente, entre un 10% y un 75% del solvente oralmente aceptable.

25 Las composiciones de la presente invención básicamente carecen de agua. Tal y como se usa en el presente documento, 'básicamente carece(n) de' quiere decir que tienen menos de un 5%, opcionalmente, menos de un 3%, opcionalmente, menos de un 1%, opcionalmente, menos de un 0,5%, y, opcionalmente, cero (o anhidro/a).

30 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención tienen un pH de al menos 2, opcionalmente, entre 2.5 y 7.0, opcionalmente, entre 3.5 y 6.0, u, opcionalmente, entre 3.2 y 4.5.

35 En algunas realizaciones, el pH de las composiciones de la presente invención puede amortiguarse usando sistemas convencionales de ácido/sal. Los sistemas de amortiguación ('buffers') habituales incluyen ácido fosfórico y sales de fosfato sódico, o ácido cítrico y citrato de sodio. Las combinaciones de ácido/sal ácida que son adecuadas para usarse en la presente invención incluyen ácido cítrico/citrato de sodio; ácido fosfórico/fosfato sódico, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio; ácido acético/acetato sódico; ácido succínico/succinato de sodio; ácido aconítico/aconitato de sodio y ácido benzoico/benzoato de sodio en cantidades de hasta un 1% en peso (p/p) de la composición, opcionalmente, entre un 0,05% y un 0,75% en peso de la composición y, opcionalmente, entre un 40 0,1% y un 0,5% en peso de la composición.

#### Componentes opcionales

45 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen además otros agentes para insensibilizar el diente. Los ejemplos de agentes adicionales de desensibilización dental incluyen -pero no se limitan a- citrato de potasio, cloruro de potasio, nitrato de potasio, ácido cítrico, sales de ácido cítrico, cloruro de estroncio y mezclas de estos compuestos. También son útiles para la presente invención los materiales de vidrio bioactivo que se describen en las patentes de Estados Unidos 5735942; 5891233; 6086374; 6244871; 6338751 y 6365132; y los fosfopéptidos que se describen en las patentes de Estados Unidos 5015628; 5981475; 6448374; y 6780844.

50 En algunas realizaciones, el agente adicional de desensibilización dental es nitrato de potasio. En algunas realizaciones, la concentración del agente adicional de desensibilización dental es de entre un 0,1% y un 10%, opcionalmente, entre un 0,1% y un 8%, y, opcionalmente, entre un 1% y un 7% del peso de la composición.

55 Las fuentes de iones de fluoruro son muy conocidas para su uso en composiciones para el cuidado bucal como compuestos activos anticaries y también pueden incorporarse en las composiciones de la presente invención. Los iones de fluoruro se incluyen con este propósito en diversas composiciones para el cuidado bucal, especialmente pastas de dientes. Las patentes que desvelan estas pastas de dientes incluyen las Patentes de Estados Unidos 3538230; 3689637; 3711604; 3911104; 3935306; y 4040858.

60 La aplicación de iones de fluoruro al esmalte dental sirve para proteger los dientes del deterioro. Puede emplearse una gran variedad de materiales ricos en iones de fluoruro como fuentes de fluoruro soluble para composiciones instantáneas. Los ejemplos de materiales ricos en iones de fluoruro se encuentran en Briner et al., Patente de EE. UU. nº 3,535,421, presentada el 20 de octubre de 1970; y Widder et al., Patente de EE. UU. nº 3,678,154, presentada el 18 de julio de 1972. En algunas realizaciones, las fuentes de iones de fluoruro adecuadas para usarse en la presente invención incluyen fluoruro de estaño, monofluorofosfato, fluoruro de sodio, fluoruro de

65

potasio y fluoruro de amonio. En otras realizaciones, se incluye fluoruro de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención proporcionan entre 500 ppm y 10 000 ppm, y, opcionalmente, entre 100 y 3000 ppm, de iones de fluoruro en las soluciones acuosas que entran en contacto con la superficie dental.

5 Los fosfatos también son útiles para las composiciones de la presente invención. Los fosfatos incluyen pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y mezclas de estos compuestos. Los pirofosfatos son de los productos más conocidos para el cuidado dental. Los iones de pirofosfato que se administran en los dientes derivan de las sales de pirofosfato. Las sales de pirofosfato que son útiles para la presente composición incluyen las sales de pirofosfato metálico dialcalino, las sales de pirofosfato metálico tetraalcalino y mezclas de estos compuestos. El pirofosfato de dihidrógeno de disodio ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), el pirofosfato de tetrasodio ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) y el pirofosfato de tetrapotasio ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), en sus formas hidratadas y deshidratadas, son las formas preferidas. En algunas realizaciones, el pirofosfato es una sal de pirofosfato de tetrasodio.

15 Las sales de pirofosfato se describen con más detalle en Kirk & Othmer, 'Encyclopedia of Clinical Technology', 3ª Edición, Volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982). Los agentes anticálculos adicionales incluyen los pirofosfatos o los polifosfatos desvelados en la Patente de EE. UU. 4590066; los poliácridatos y otros policarboxilatos como los desvelados en las Patentes de EE. UU. 3429963; 4304766; y 4661341; los poliepoxisuccinatos como los desvelados en la Patente de EE. UU. 4846650; el ácido etilendiaminotetraacético que se desvela en la Patente del Reino Unido nº 490,384, con fecha de 15 de febrero de 1937; el ácido nitrilotriacético y los compuestos relacionados que se desvelan en la Patente de EE. UU. nº 3678154; los polifosfonatos que se desvelan en las Patentes de EE. UU. 3737533; 3988443; y 4877603. En algunas realizaciones, los fosfatos incluyen pirofosfatos de sodio y potasio; tripolifosfato de sodio; difosfonatos, como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato, 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato, y difosfonatos de alquilo lineales; fosfatos tricálcicos; ácidos carboxílicos lineales; citrato de zinc y sodio; y mezclas de estos fosfatos. En algunas realizaciones, el fosfato es fosfato tricálcico más laurilsulfato de sodio, tal y como se describe en US 20080187500 A1, publicada el 7 de agosto de 2008 por Karlinsey, Robert L.

25 Cuando se incorporan en las composiciones de la presente invención, los fosfatos pueden estar presentes con concentraciones de entre un 0,01% y un 10%, opcionalmente, entre un 0,1% y un 7% y, opcionalmente, entre un 0,5% y un 5%.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención también incluyen aceites esenciales. Los aceites esenciales son aceites aromáticos volátiles que son sintéticos o se derivan de las plantas mediante destilación, expresión o extracción. Normalmente, los aceites esenciales portan el aroma o el sabor de la planta de la que se han obtenido. Si se usan en las composiciones de la presente invención, los aceites esenciales proporcionan una actividad contra la gingivitis. Algunos de estos aceites esenciales también actúan como agentes saborizantes. Los aceites esenciales de la presente invención incluyen -pero no se limitan a- timol, mentol, metilsalicilato (aceite de gaulteria) y eucaliptol.

40 El timol, también conocido por la fórmula química 5-metil-2-(1-metiletil)fenol, se obtiene del aceite esencial de *Thymus vulgaris* Labiatae y *Monarda punctata* Labiatae. El timol es un polvo blanco y cristalino con un aroma y un sabor aromáticos. El timol es soluble en solventes orgánicos, pero sólo es ligeramente soluble en agua desionizada.

45 El mentol se aísla principalmente del aceite de *Mentha arvensis*. En su forma comercial, el mentol está disponible en cristales de L-mentol obtenidos por medio de un proceso que incluye enfriar el aceite. La destilación fraccionada de aceite de menta que normalmente contiene entre un 40% y un 65% de mentol también supone otra fuente importante de mentol. También están disponibles las fuentes sintéticas de L-mentol.

50 El eucaliptol se deriva del árbol de eucalipto. Con un aroma alcanforado y un sabor refrescante, este aceite esencial se combina a menudo con otros aceites esenciales como el mentol en formulaciones dulces con efectos medicinales. Las combinaciones de mentol y eucaliptol se usan ampliamente. Los usos particularmente preferidos de las combinaciones de mentol y eucaliptol incluyen, de acuerdo con la presente invención, los dentífricos como las pastas de dientes o los geles dentales.

55 El metilsalicilato es el ingrediente principal de muchos aceites esenciales, y constituye alrededor de un 99% de la gaulteria (*Gaultheria procumbens*) y el abedul dulce (*Betula lenta*). El metilsalicilato, que tiene un refrescante aroma distintivo, se usa ampliamente en enjuagues bucales, gomas de mascar y otras preparaciones orales farmacéuticas.

60 Las cantidades de aceites esenciales que pueden usarse en las composiciones de la presente invención son de entre un 0,001% y un 1% de timol, entre un 0,001% y un 1% de metilsalicilato, entre un 0,001% y un 15% de mentol y entre un 0,001% y un 1% de eucaliptol, de manera que estas cantidades son clínicamente eficaces para combatir la gingivitis. De manera opcional, una composición de acuerdo con la presente invención contiene alrededor de un 0,064% de timol, alrededor de un 0,060% de metilsalicilato, alrededor de un 0,042% de mentol y alrededor de un 0,092% de eucaliptol, de manera que estas cantidades son clínicamente eficaces para combatir la

gingivitis.

Alternativamente o además de los aceites esenciales, las composiciones de la presente invención también pueden incluir una cantidad antimicrobiana eficaz de un agente antimicrobiano seleccionado de un grupo que se compone de polifenoles (por ejemplo, triclosán), sales de zinc, fluoruro de estaño, clorhexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilanilida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC), octenidina, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidina, preparaciones de nicina, agentes iónicos de zinc/estaño, antibióticos como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol, y análogos y sales de los aceites esenciales previamente mencionados, incluyendo eugenol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, catecol, peróxido de hidrógeno, sales metálicas de clorito o cualquier combinación de todos los compuestos anteriores.

También pueden usarse mezclas de los agentes previamente mencionados.

Las composiciones de la invención también pueden contener un surfactante seleccionado de entre los aniónicos, no iónicos, anfotéricos, betaína, catiónicos y mezclas de estos. Los surfactantes aniónicos adecuados incluyen alquilsulfatos, alquiletersulfatos, sulfosuccinatos, isetonatos, acilamidas, alquiletercarboxilatos y alquifosfatos, de manera que el grupo alquilo tiene entre 6 átomos de carbono y 30 átomos de carbono. Los surfactantes catiónicos adecuados incluyen cloruro de cetilpiridinio. La cantidad total de surfactante(s) que es adecuada para usarse en las composiciones de la presente invención es -basándose en el peso total de la composición total- de entre un 1% y un 50%, opcionalmente, entre un 5% y un 40% u, opcionalmente, entre un 8% y un 25%.

Los tipos de surfactantes no iónicos que son adecuados para usarse en la presente invención incluyen alcoholes ácidos grasos o etoxilatos de amida, etoxilatos de monoglicérido, etoxilatos de éster de sorbitán y alquiloglicósidos. Estos surfactantes no iónicos pueden emplearse en la composición de la presente invención en una cantidad -basándose en el peso total de la composición- de entre un 0,0% y un 30%, por ejemplo, entre un 0,1% y un 20%, y entre un 0,1% y un 15%.

Las clases o tipos de surfactantes que son adecuados para usarse en la presente invención incluyen alquilimino-dipropionatos, alquilanfoglicinatos (mono o di), alquilanfopropionatos (mono o di), alquilanfoacetatos (mono o di), ácidos N-alkil-β-aminopropiónicos, alquilpoliamino carboxilatos e imidazolin fosforiladas. Estos surfactantes anfotéricos pueden emplearse en la composición de la presente invención en una cantidad -basándose en el peso total de la composición- de entre un 0,1% y un 20%, por ejemplo, entre un 0,1% y un 15%, y entre un 0,1% y un 10%.

Los tipos de betaínas que son adecuados para la presente invención incluyen alquibetaínas, alquilamidobetaínas, alquilsultaínas y alquilamidossultaínas, de manera que el grupo alquilo tiene entre 6 átomos de carbono y 30 átomos de carbono, y de manera que es preferible que tenga entre 10 y 14 átomos de carbono. Estos surfactantes de betaína pueden emplearse en la composición de la presente invención en una cantidad -basándose en el peso total de la composición de higiene- de entre un 0,1% y un 15%, por ejemplo, entre un 0,1% y un 10%, y entre un 0,1% y un 8%.

Los tipos de surfactantes catiónicos que son adecuados para la presente invención incluyen los alquilos cuaternarios (mono, di o tri), bencilos cuaternarios (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio), ésteres cuaternarios, etoxilados cuaternarios, alquilaminas y mezclas de estos compuestos, de manera que el grupo alquilo tiene entre 6 átomos de carbono y 30 átomos de carbono, preferiblemente entre 8 y 22 átomos de carbono. Estos surfactantes catiónicos pueden emplearse en la composición de la presente invención en una cantidad -basándose en el peso total de la composición- de entre un 0,01% y un 20%, opcionalmente, entre un 0,05% y un 15%, y, opcionalmente, entre un 0,1% y un 10%.

Las composiciones de la presente invención también pueden incluir -de forma no exclusiva- uno o más ingredientes opcionales, incluyendo los agentes espesantes, humectantes y quelantes, y aditivos como saborizantes, conservantes y similares.

Los agentes espesantes disponibles comercialmente, que pueden conferir a las composiciones la viscosidad apropiada, son adecuados para usarse en la presente invención. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen (de forma no exclusiva): mono o diésteres de 1) polietilenglicol con la fórmula: HO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>z</sub>H, donde z es un número entero de 3 a 200; y ácidos grasos que contienen entre 16 y 22 átomos de carbono; ésteres de ácidos grasos de polioles etoxilados; derivados etoxilados de mono y diésteres de ácidos grasos y glicerina; hidroxialquielcelulosa; alquielcelulosa; hidroxialquiel alquielcelulosa; y mezclas de estos compuestos. Los espesantes preferidos incluyen éster de polietilenglicol y, más preferiblemente, diestearato PEG-150, que está disponible de la mano de Stepan Company, de Northfield, Illinois (Estados Unidos), o Comiel, de Bolonia, Italia, con el nombre comercial 'PEG 6000 DS'.

En algunas realizaciones, los agentes espesantes pueden incluirse en las composiciones de la presente

invención en concentraciones de entre un 0,01% y un 10%, opcionalmente, entre un 0,1% y un 5%, u, opcionalmente, entre un 0,2% y un 2,0%.

Los humectantes disponibles comercialmente son adecuados para usarse en la presente invención debido a sus propiedades humectantes, además de su uso como solventes potenciales, tal y como se ha explicado previamente. El humectante puede estar presente en una cantidad de entre un 0% y un 10%, preferiblemente entre un 0,5% y un 5% y, más preferiblemente, entre un 0,5% y un 3%, basándose en el peso general de la composición. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen (de forma no exclusiva): 1) polioles líquidos solubles en agua seleccionados de un grupo que se compone de glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol y mezclas de estos compuestos; 2) polialquilenglicol con la fórmula: HO-(R"O)<sub>b</sub>-H, donde R" es un grupo alquileo que tiene entre 2 y 3 átomos de carbono y b es un número entero entre 2 y 10; 3) éter de polietilenglicol de metilglucosa con la fórmula CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-OH, donde c es un número entero entre 5 y 25; 4) urea; y 5) mezclas de estos compuestos, de manera que la glicerina es el humectante preferido.

En algunas realizaciones, los humectantes pueden incluirse en las composiciones de la presente invención en concentraciones de entre un 0,1% y un 40%, opcionalmente, entre un 1,0% y un 30%, u, opcionalmente, entre un 5% y un 25%.

En algunas realizaciones, pueden incorporarse agentes quelantes a las composiciones de la presente invención. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que tienen la capacidad de proteger y conservar las composiciones de la presente invención. Opcionalmente, además de su uso potencial como tetraácido en los compuestos de la Fórmula I, el ácido tetraacético de etilendiamina ('EDTA') puede usarse como agente quelante. En algunas realizaciones, el agente quelante es EDTA de tetrasodio, disponible comercialmente de la mano de Dow Chemical Company, de Midland, Michigan, Estados Unidos, con el nombre comercial 'Versene 100XL', y puede estar presente en una cantidad -basándose en el peso total de la composición- de entre un 0% y un 0,5% y, opcionalmente, entre un 0,05% y un 0,25%.

Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio y polisorbato, y están presentes en la composición en una cantidad -basándose en el peso total de la composición- de entre un 0% y un 0,2% y, preferiblemente, entre un 0,05% y un 0,10%.

Las composiciones de la presente invención pueden ser enjuagues bucales, elixires bucales, dentífricos, pastas como pastas de dientes, polvos como polvos dentales, geles, comprimidos, pastillas, microcápsulas, espráis, esmaltes o tiras (como las tiras de remineralización desveladas en la publicación de patente de EE. UU. 20070128130 de Kropt et al., publicada el 7 de junio de 2007, o tiras blanqueadoras dentales con peróxido y sin peróxido como las que se desvelan en la publicación de patente de EE. UU. 20080003248 de Georgiades et al., publicada el 3 de enero de 2008, y la patente de EE. UU. 6949240 de Sagel et al., presentada el 27 de septiembre de 2005), revestimientos para estas tiras o bandas y similares. Tal y como se ha mencionado previamente, las composiciones de la presente invención también pueden aplicarse por medio de dispositivos de cuidado dental, incluyendo cepillos de dientes, 'pics' o películas dentales, hilo dental, seda dental, espráis dentales o pulverizadores y plumas dentales, tal y como se describe en la publicación de patente de EE. UU. 20080044363 de Montgomery, publicada el 21 de febrero de 2008.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles como revestimiento o como impregnantes para impregnarse en los dispositivos médicos seleccionados del grupo que incluye los cepillos de dientes (manuales o eléctricos), las cerdas de los cepillos de dientes, el hilo dental, los 'pics' o películas dentales y similares. Las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles como revestimientos o impregnantes para los materiales de componentes dentales, empastes dentales y similares.

Método de uso de las composiciones de la presente invención

La invención que se desvela de forma ilustrativa en el presente documento puede ponerse en práctica sin utilizar un componente, ingrediente o paso que no se desvele específicamente en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican en los dientes sensibles realizando al menos dos aplicaciones consecutivas, opcionalmente, al menos 7 aplicaciones consecutivas (o más), u, opcionalmente, 14 (o alrededor de 14) aplicaciones consecutivas, u opcionalmente, 21 (o alrededor de 21) aplicaciones consecutivas, u opcionalmente, 28 (o alrededor de 28) aplicaciones consecutivas.

Cuando se aplica a un diente (o dientes) sensible, en algunas realizaciones se deja que la composición permanezca en contacto con los dientes sensibles durante al menos 10 segundos (o más), opcionalmente, 20 (o alrededor de 20) segundos, opcionalmente, 30 (o alrededor de 30) segundos, opcionalmente, 50 (o alrededor de 50) segundos, u, opcionalmente, 60 (o alrededor de 60) segundos.

En algunas realizaciones, el tiempo transcurrido entre dos aplicaciones consecutivas no debe ser de más de 12 horas (o menos), opcionalmente, de 8 horas (o alrededor de 8 horas), opcionalmente, de 4 horas (o alrededor de 4 horas), opcionalmente, de 2 horas (o alrededor de 2 horas), u, opcionalmente, de una hora (o alrededor de una

hora).

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a los dientes sensibles de tal manera que los compuestos de la Fórmula I forman depósitos de precipitados con el calcio disponible sobre los dientes de manera que al menos un 5% (o más) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos, opcionalmente, un 25% (o alrededor de un 25%) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos, opcionalmente, un 40% (o alrededor de un 40%) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos, opcionalmente, un 60% (o alrededor de un 60%) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos, opcionalmente, un 75% (o alrededor de un 75%) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos, opcionalmente, un 85% (o alrededor de un 85%) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos, u, opcionalmente, un 95% (o alrededor de un 95%) de los túbulos dentinarios quedan ocluidos.

En algunas realizaciones, el M<sup>2</sup> de la Fórmula I está presente en el depósito de precipitado formado por los compuestos de la Fórmula 1 y calcio en una concentración de al menos un 5% (o más), opcionalmente, un 10% (o alrededor de un 10%), opcionalmente, un 20% (o alrededor de un 20%), u, opcionalmente, un 35% (o alrededor de un 35%).

Una vez que se forma en los dientes, la estabilidad del depósito de precipitado (o depósitos de precipitados) que contiene los compuestos de la Fórmula I y calcio es tal que al menos un 5% (o más), opcionalmente, un 30% (o alrededor de un 30%), opcionalmente, un 35% (o alrededor de un 35%), opcionalmente, un 50% (o alrededor de un 50%), opcionalmente, un 75% (o alrededor de un 75%), u, opcionalmente, un 90% (o alrededor de un 90%) de los depósitos permanecen en los dientes después de aplicar una sonicación durante 2 minutos (o alrededor de 2 minutos) usando un ultrasonicador CD-4800 (Digital Professional Ultrasonic Cleaner [CD-4800], fabricado por Best and More Electronics [Shenzen] Co., Ltd., China) con pulsos normales de alrededor de 42KHz. Con estos pulsos, normalmente el sonicador proporciona una fuerza mayor que la que se usa habitualmente con un cepillo de dientes manual o eléctrico. Tal y como se usa en el presente documento, la frase 'depósito(s) de precipitado(s)' hace referencia al depósito que se forma en los dientes y/o que ocluye los túbulos de los dientes mediante la precipitación de los compuestos de la Fórmula I, con la presencia de calcio, en los fluidos de la cavidad oral después de aplicar las composiciones que contienen los compuestos de la Fórmula I, tal y como se desvela en la presente solicitud. La formación de depósitos de precipitado con los compuestos de la Fórmula I también puede producirse o facilitarse añadiendo calcio por separado a la cavidad oral, en forma de sales de calcio solubles en agua, antes o después de añadir las composiciones de la presente invención que contienen los compuestos de la Fórmula I. Los ejemplos de las sales de calcio solubles en agua que son adecuadas incluyen -pero no se limitan a- cloruro de calcio, nitrato de calcio, bromuro de calcio y calcio dihidrogenofosfato, y mezclas de estos compuestos. La cantidad de sal de calcio soluble en agua debe superar -en una base molar- la cantidad de los compuestos de la Fórmula I proporcionados por las composiciones de la presente invención. A continuación se ofrecen diversos ejemplos para ilustrar con más detalle la naturaleza de la invención y la forma de llevarla a cabo.

### Ejemplos

Las composiciones de la presente invención, tal y como se describen en los siguientes ejemplos, ilustran realizaciones específicas de las composiciones de la presente invención, pero no se pretende que sean limitativas.

#### Preparación de las formulaciones de referencia para enjuagues bucales

Se prepararon las formulaciones líquidas de referencia para enjuagues bucales y se analizó la eficacia de oclusión de la dentina que mostraron las formulaciones de oxalato de óxido de titanio y potasio (KTO). El método de preparación fue el siguiente:

En un recipiente para preparar formulaciones, se añadió agua, KTO, ácido benzoico y poloxámero, y se mezclaron hasta que se disolvieron. Cuando el poloxámero se hubo disuelto, se añadieron el alcohol, n-propanol, sorbitol y agua, seguidos de benzoato de sodio, y después se mezclaron hasta que se disolvieron. Se comprobó el pH y se determinó que era de alrededor de 4.2.

A la mezcla de la formulación anterior se añadió mentol, timol, eucaliptol y metilsalicilato, y se mezclaron hasta que la mezcla fuera homogénea. Cuando se formó una solución homogénea, se añadió sacarina de sodio y FDC verde #3 (1% de solución, pureza regulada). Se mezcló la formulación hasta que fuera homogénea. El pH final de la formulación fue de 4.2.

La composición de las formulaciones líquidas de referencia para enjuagues bucales se describe en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	A	B	C	D	E
	% en peso				
Alcohol USP	22,653	22,653	22,653	22,653	22,653
Mentol USP	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
Timol NF	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
Metilsalicilato NF	0,066	0,066	0,066	0,066	0,066
Eucaliptol USP	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
n-Propanol	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
Sabor de menta (N&A)	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085
Poloxámero 407	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
Ácido benzoico USP	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Benzoato de sodio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Oxalato de potasio (KO)	0,100	0,5	0,000	0,000	0,000
Oxalato de óxido de titanio y potasio	0,000	0,000	0,100	0,500	0,000
Sacarina de sodio USP	0,117	0,117	0,117	0,117	0,117
FD&C verde #3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Solución de sorbitol USP	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
Agua purificada USP	55,885	55,485	55,885	55,485	55,985
TOTAL	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2

#### Preparación de muestras de dentina y saliva artificial

La eficacia de oclusión de la dentina (o eficacia para ocluir la dentina) que mostraron los compuestos y formulaciones de KTO de la presente invención se demostró del siguiente modo:

Se obtuvieron fragmentos o láminas de dentina (pulidas y sin marcar o dañar) de la mano de 'Dental product testing, Division of Thermametric technologies Inc.', Indianápolis, Indiana, Estados Unidos. Los fragmentos de dentina se lustraron o tallaron para eliminar por completo la capa de suciedad (o capa de detritos, formada al cortar la dentina o el esmalte) humedeciendo los fragmentos de dentina en un 6% de ácido cítrico durante 2 minutos; después, se aplicó un enjuague y una sonicación en agua desionizada.

Se adquirió oxalato de potasio (KO) de la mano de Fluka, San Luis, Misuri (Estados Unidos) (lote#:430462/1). Se adquirió dihidrato de oxalato de óxido de titanio y potasio (KTO) de la mano de Sigma, San Luis, Misuri (Estados Unidos) (lote#: 51740).

La saliva artificial se preparó usando un equipo convencional y unos protocolos o procedimientos que se usan de forma rutinaria en los laboratorios, con una composición que se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2

	Ingredientes	Concentración
	Cloruro de sodio	0,381 g/L
5	Dihidrato de cloruro de calcio	0,213 g/L
	Dihidrógeno fosfato de potasio	0,738 g/L
10	Cloruro de potasio	1,114 g/L
	Mucina gástrica	2,20 g/L
15	PH = 7.0	

### Prueba de comparación y análisis

Todas las muestras de fragmentos de dentina lustrada (o grabada) (10 en total) se distribuyeron al azar y se dividieron en cinco grupos de tratamiento. Se realizó una microscopía electrónica de barrido ('SEM', por sus siglas en inglés) y un análisis químico de superficie usando una espectroscopia de dispersión de electrones ('EDS', por sus siglas en inglés) para monitorizar la oclusión de los túbulos y la deposición superficial producidas por las formulaciones de KTO. Los cinco grupos de tratamiento fueron los siguientes:

- Grupo 1: tratado con la formulación de referencia A
- Grupo 2: tratado con la formulación de referencia B
- Grupo 3: tratado con la formulación de referencia C
- Grupo 4: tratado con la formulación de referencia D
- Grupo 5: tratado con la formulación de referencia E (es decir, sin KTO ni KO)

El régimen de tratamiento de los grupos 1-5 fue el siguiente:

- 1) Tratar las muestras de fragmentos de cada grupo con 20 ml de las respectivas formulaciones de tratamiento durante 30 segundos (agitar mientras tanto).
- 2) Enjuagar las muestras de fragmentos de cada grupo con agua desionizada durante 1 minuto.
- 3) Sumergir las muestras de fragmentos en la composición de saliva artificial entre los tratamientos (no se aplicaron más de dos tratamientos al día)
- 4) Repetir los pasos 1-3 en un total de 28 tratamientos
- 5) Las muestras de dentina se analizaron mediante SEM y/o EDS después de 7, 14, 21 y 28 tratamientos. Antes del análisis, los fragmentos se enjuagaron con agua desionizada durante 3 minutos y se secaron con aire caliente para el análisis mediante SEM.

Los datos obtenidos a partir del análisis de las 2 muestras de fragmentos por grupo (Fragmento 1 y Fragmento 2) mediante la EDS se resumen a continuación en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3

EDS después de 7 tratamientos						
Formulación		S (%)	K (%)	P (%)	Ca (%)	Ti (%)
A	Fragmento 1	39,0	5,4	12,5	43,1	X
	Fragmento 2	37,9	6,2	13,5	42,4	X
B	Fragmento 1	16,9	9,3	17,2	56,6	X
	Fragmento 2	17,7	9,7	18,0	54,6	X

5	C	Fragmento 1	5,7	12,0	21,7	34,6	26,0
		Fragmento 2	4,6	12,4	19,6	35,2	28,2
10	D	Fragmento 1	X	11,6	28,0	28,3	32,1
		Fragmento 2	X	12,5	25,7	33,3	28,5
15	E	Fragmento 1	48,2	X	13,0	38,8	X
		Fragmento 2	47,7	X	13,2	39,1	X

20

**Tabla 4**

EDS después de 14 tratamientos							
Formulación		S (%)	K (%)	P (%)	Ca (%)	Ti (%)	
30	A	Fragmento 1	30,6	8,4	12,5	48,5	X
		Fragmento 2	29,5	9,0	11,3	50,2	X
35	B	Fragmento 1	6,8	13,5	16,0	60,5	X
		Fragmento 2	8,7	15,4	18,4	57,5	X
40	C	Fragmento 1	1,8	10,2	27,4	26,3	26,7
		Fragmento 2	2,1	11,7	29,4	25,8	28,4
45	D	Fragmento 1	X	18,7	22,1	26,4	32,8
		Fragmento 2	X	20,9	17,7	30,0	31,4
50	E	Fragmento 1	47,5	X	13,6	38,9	X
		Fragmento 2	48,1	X	12,7	39,2	X

55 Después de 7 tratamientos, las muestras tratadas con un 0,5% de KTO (formulación de referencia D) mostraron la mayor afinidad con la superficie de la dentina dañada o marcada, algo que resulta evidente debido a la reducción del porcentaje de azufre detectada en la lectura con la EDS (el espectro de la superficie de la dentina dañada mostró normalmente entre un 45-50% de azufre). El porcentaje de azufre detectado se redujo a medida que el azufre de la superficie de la dentina se cubría u ocultaba mediante la deposición superficial producida por los tratamientos con la formulación con KTO. Si bien no desapareció por completo, el porcentaje de azufre detectado se redujo drásticamente en la muestra tratada con un 0,1% de KTO (formulación de referencia C). Después de 14 tratamientos, el porcentaje de azufre detectado siguió siendo bajo en la muestra tratada con un 0,5% de KTO (formulación de referencia D) y se redujo incluso de forma más significativa en la muestra tratada con un 0,1% de KTO (formulación de referencia C).

65

La microscopía electrónica de barrido (SEM) realizada a estas muestras sugirió el comienzo o formación de

precipitación superficial sobre la superficie de la dentina en el caso de las muestras con la formulación de referencia D, y el grado de oclusión de los túbulos aumentó con el número de tratamientos.

Se realizó un análisis con la SEM, una graduación o clasificación por imágenes y un cálculo del porcentaje de oclusión de los túbulos para obtener una comparación semicuantitativa de la eficacia que tenían las diferentes formulaciones con respecto a la oclusión de los túbulos dentinarios. Los métodos y los cálculos para analizar los datos de la SEM, obtener la clasificación por imágenes y calcular el porcentaje de oclusión de los túbulos se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos que se describen en West NX, Addy, M, Hughes, J (1998), 'J. Oral Rehabil.', 25, 885 y se confirmaron por medio de los métodos descritos por Lee SY, Kwon HK, Kim BI (2008), 'J. Oral Rehabil.', 35, 847. Basándose en los análisis previamente descritos de los datos de la SEM, se determinó el porcentaje de oclusión de los túbulos para las formulaciones de referencia A-E en los tratamientos 7, 14, 21 y 28, y se resume en la Tabla 5.

**Tabla 5**

Porcentaje de oclusión de los túbulos				
Formulación	Tratamiento 7	Tratamiento 14	Tratamiento 21	Tratamiento 28
A	5%	15%	25%	40%
B	20%	35%	45%	60%
C	25%	35%	55%	75%
D	40%	65%	85%	>99%
E	0%	5%	5%	5%

Se realizó una comparación para analizar los datos del pretratamiento (antes de los tratamientos) y el postratamiento mediante micrografía por barrido electrónico en diferentes momentos del ciclo de tratamiento y con diferentes concentraciones de KTO, tal y como se ilustra en la Tabla 5 y en las Figuras 1-4 (tratamiento con KO), 5-8 (tratamiento con KTO), y 9-10 (tratamiento sin oxalato), lo que demostró claramente la existencia de una mayor precipitación superficial, que provocaba un aumento eficaz de la oclusión de los túbulos.

Determinación de la sustantividad de los depósitos de precipitado formados

Se llevó a cabo el siguiente procedimiento para determinar la sustantividad (o capacidad del precipitado para permanecer sobre la superficie dental) del precipitado de KTO depositado en las muestras de fragmentos de dentina durante el ciclo de tratamientos. Los fragmentos de dentina tratados con la formulación de referencia B (0,5% de KO) y la formulación de referencia D (0,5% de KTO) en 28 tratamientos se sometieron a sonicación durante 2 minutos (o alrededor de 2 minutos) usando un ultrasonificador CD-4800 con pulsos normales (alrededor de 42 KHz). La comparación de las imágenes de los fragmentos sonicados (Figuras 11 y 12) con las respectivas imágenes de 28 días

Imágenes del tratamiento, tal y como se representa en las Figuras 4 y 8, demuestra que el KTO produjo depósitos de precipitado que eran más resistentes a la sonicación (alrededor de un 92% del precipitado producido por el KTO permaneció en el fragmento de muestra) que los precipitados producidos por el KO (alrededor de un 38% del precipitado producido por el KO permaneció en el fragmento de muestra), lo cual indica que los depósitos de precipitado producidos por el KTO proporcionan una mayor estabilidad en comparación con los depósitos de precipitado producidos por el KO. Sin veros limitados por la teoría, se cree que esta mejora en la estabilidad de los depósitos de precipitado producidos por los compuestos de la Fórmula I no sólo proporciona un mayor grado de desensibilización dental, también proporciona una desensibilización dental más duradera.

Las Tablas 6 y 7 proporcionan unos ejemplos de referencia (F-O) que ilustran algunos ejemplos adicionales de enjuagues bucales de las composiciones desveladas. Los ejemplos de referencia F-O pueden prepararse de la forma descrita para los ejemplos A-E anteriores.

Tabla 6

Ingrediente	F	G	H	I	J
	% en peso				
Alcohol USP	22,653	22,653	22,653	22,653	22,653
Mentol USP	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
Timol NF	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
Metilsalicilato NF	0,066	0,066	0,066	0,066	0,066
Eucaliptol USP	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
n-Propanol	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
Sabor de menta (N&A)	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085
Poloxámero 407	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
Ácido benzoico USP	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Benzoato de sodio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Citrato de óxido de titanio y potasio	0,100	0,5	-	-	-
Oxalato de titanio y calcio	-	-	0,100	0,500	-
Oxalato de óxido de titanio y potasio					2,000
Sacarina de sodio USP	0,117	0,117	0,117	0,117	0,117
FD&C verde #3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Solución de sorbitol USP	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
Agua purificada USP	55,885	55,485	55,885	55,485	53,485
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2

**Tabla 7**

Ingrediente	K	L	M	N	O
	% en peso				
Alcohol USP	22,653	22,653	22,653	22,653	22,653
Mentol USP	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
Timol NF	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
Metilsalicilato NF	0,066	0,066	0,066	0,066	0,066
Eucaliptol USP	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
Sabor de menta (N&A)	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085
Poloxámero 407	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
Ácido benzoico USP	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Benzoato de sodio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Oxalato de óxido de titanio y potasio	0,100	0,500	0,5	1,0	2,0
Nitrato de potasio	2,4	2,4	3,0	3,0	3,0
Sacarina de sodio USP	0,117	0,117	0,117	0,117	0,117
FD&C verde #3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Solución de sorbitol USP	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
Agua purificada USP	53,210	52,810	52,210	52,710	51,710
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2

La Tabla 8 proporciona unos ejemplos de referencia (P-R) que ilustran algunos ejemplos de los dentífricos de las composiciones desveladas y el ejemplo S ilustra un ejemplo de un dentífrico de la presente invención. Los ejemplos de referencia P-R y el ejemplo S pueden prepararse usando tecnología convencional de mezcla de dentífricos. El ejemplo S ilustra una realización de un dentífrico anhidro de la presente invención.

**Tabla 8**

Ingrediente	P	Q	R	S
	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Agua	15,00	12,50	10,00	--

ES 2 661 597 T3

Glicerina 99,7% USP	23,00	23,00	23,00	28,00
Carboximetilcelulosa de sodio	0,60	0,60	0,60	0,60
Sorbitol (70%)	24,96	24,96	24,96	24,96
Sacarina de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20
Sucralosa	0,80	0,80	0,80	0,80
Fluoruro de sodio	0,24	0,24	0,24	0,24
Sílice hidratado	20,00	20,00	20,00	20,00
Nitrato de potasio	0,00	5,00	5,00	5,00
Oxalato de titanio y potasio (KTO)	5,00	2,50	5,00	5,00
Sílice amorfo sintético	6,50	6,50	6,50	6,50
Lauroil sarcosinato de sodio	1,00	1,00	1,00	1,00
Lauril glucósido	1,00	1,00	1,00	1,00
Cocamidopropil betaína	0,50	0,50	0,50	0,50
Sabor	1,20	1,20	1,20	1,20
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00

**Reivindicaciones**

1. Una composición oral, que comprende:  
 a) al menos un compuesto con la Fórmula I;

5



donde:  $M^1$  y  $M^3$  son, de forma independiente, un metal monovalente o divalente;  $M^2$  se selecciona de entre el titanio (Ti) y el óxido de titanio (Ti); y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de diácidos, triácidos y tetraácidos  $C_2-C_6$ ; y

10

- b) al menos un solvente oralmente aceptable;  
 de manera que, básicamente, la composición carece de agua.

15

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende:  
 c) al menos un agente insensibilizante adicional.

3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, de manera que  $M^1$  y  $M^3$  son, de forma independiente, un metal monovalente que se selecciona de un grupo que se compone de Na, K y Li.

20

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, de manera que  $M^1$  y  $M^3$  son K.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, de manera que el compuesto de la Fórmula I se selecciona de un grupo que se compone de oxalato de óxido de titanio y potasio ('KTO'); oxalato de titanio y calcio; citrato de óxido de titanio y potasio; oxalato de titanio, calcio y potasio; y mezclas de estos compuestos.

25

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, de manera que el compuesto de la Fórmula I es oxalato de óxido de titanio y potasio.

30

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, de manera que el compuesto de la Fórmula I es citrato de óxido de titanio y potasio.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, de manera que la composición es un enjuague bucal, un elixir bucal, un dentífrico, una pasta, un polvo, un gel, un comprimido, una pastilla, una tira -o banda-, una microcápsula o un revestimiento para tiras.

35

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, de manera que la composición es un revestimiento o un impregnante para dispositivos médicos seleccionados de un grupo que incluye los cepillos de dientes, las cerdas de los cepillos de dientes, el hilo o seda dental y los 'pics' dentales (o películas dentales).

40

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, de manera que el agente insensibilizante adicional se selecciona de un grupo que se compone de citrato de potasio, cloruro de potasio, nitrato de potasio, ácido cítrico, sales de ácido cítrico, cloruro de estroncio, materiales de vidrio bioactivo, fosfopéptidos y mezclas de estos compuestos.

45

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para usarse en un método para tratar los dientes sensibles, de manera que el método incluye el paso de poner en contacto los dientes sensibles y la composición durante al menos 10 segundos.

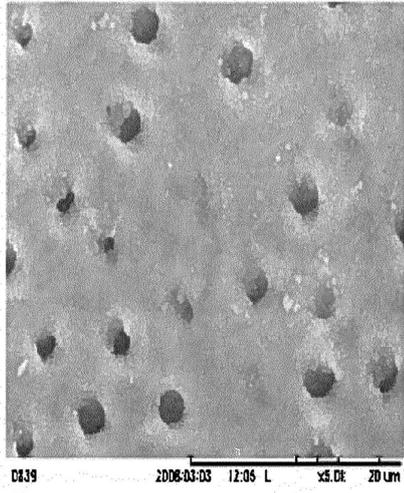
50

55

60

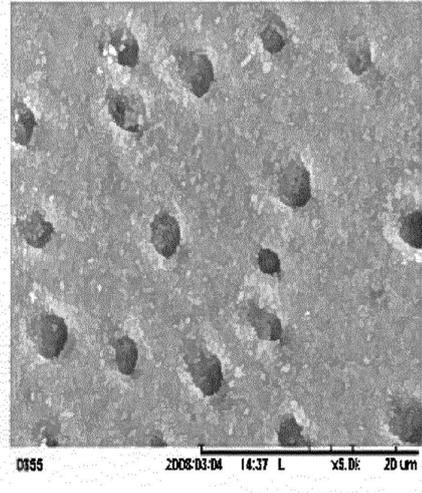
65

**Figura 1**



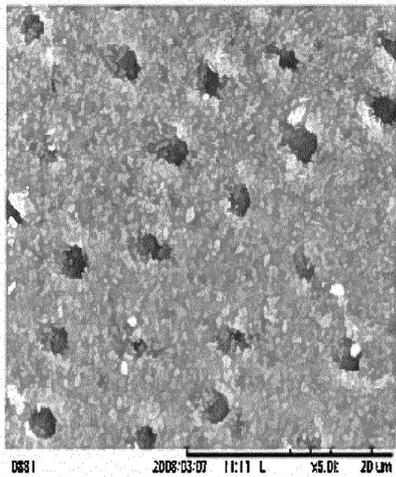
7 Tratamientos

**Figura 2**



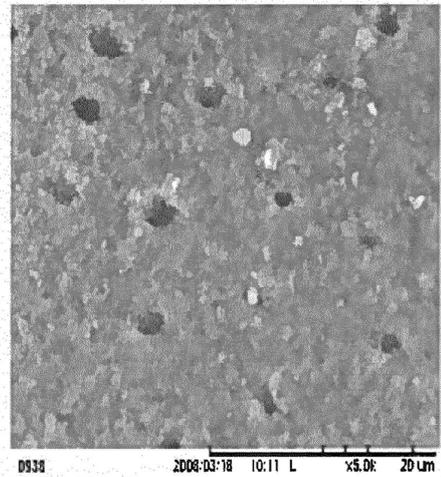
14 Tratamientos

**Figura 3**



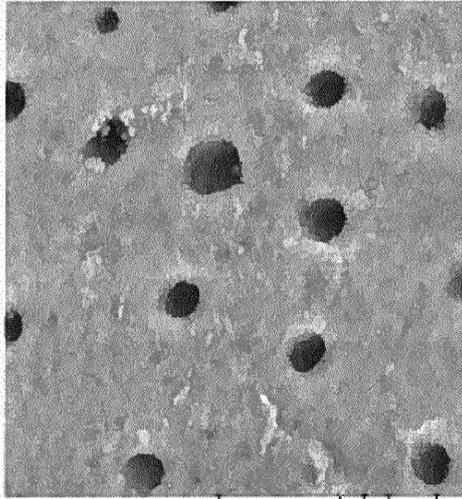
21 Tratamientos

**Figura 4**



28 Tratamientos

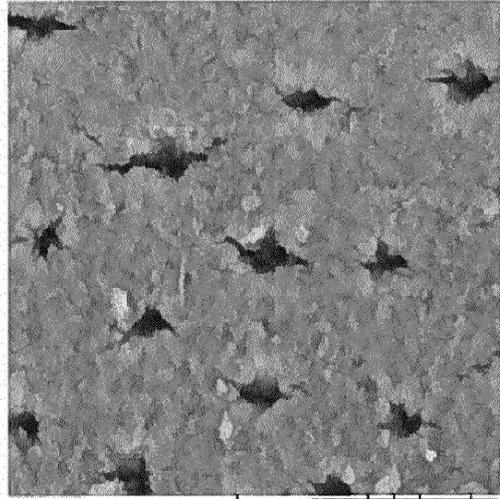
**Figura 5**



D845 2008-03-03 12:30 L x5.0k 20 um

7 Tratamientos

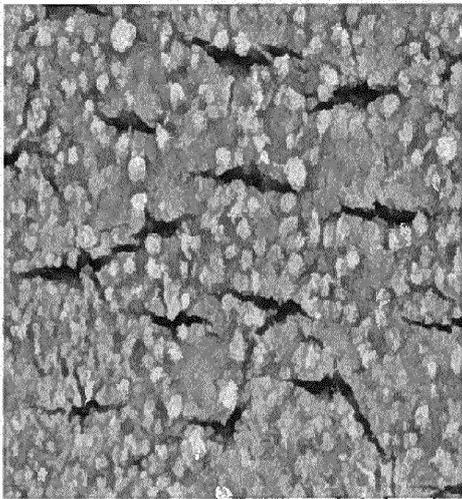
**Figura 6**



D863 2008-03-04 15:11 L x5.0k 20 um

14 Tratamientos

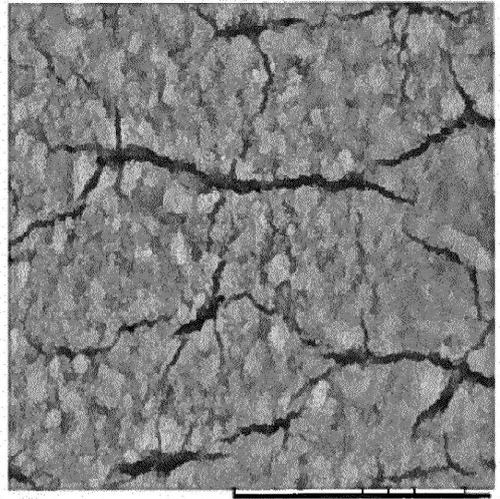
**Figura 7**



D889 2008-03-07 11:43 L x5.0k 20 um

21 Tratamientos

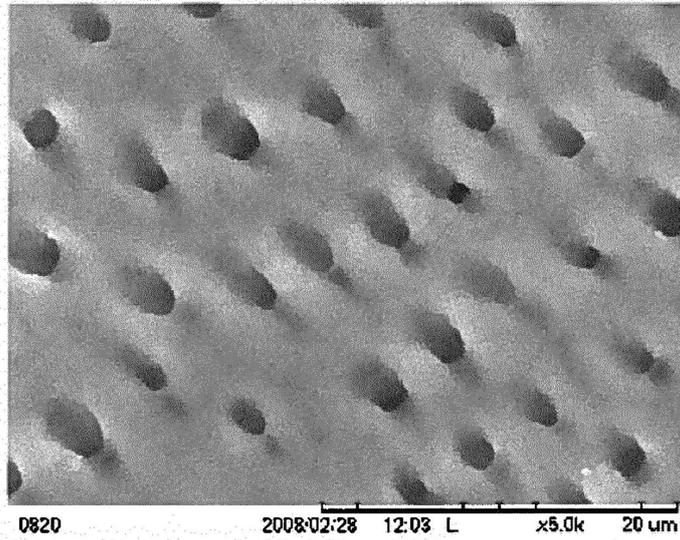
**Figura 8**



D944 2008-03-18 10:38 L x5.0k 20 um

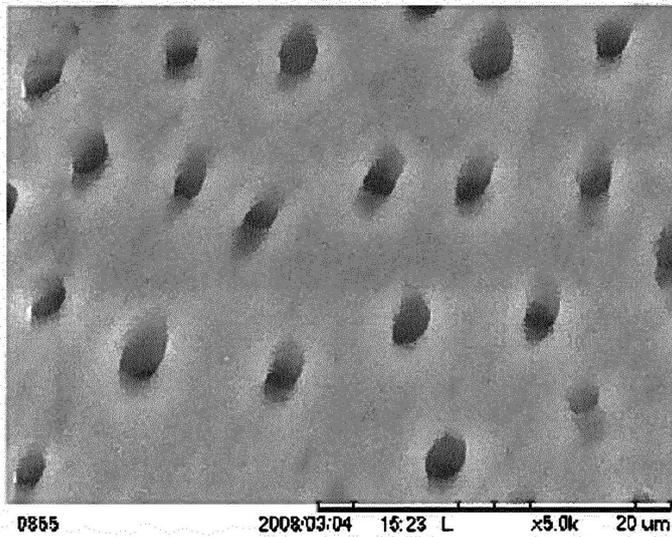
28 Tratamientos

**Figura 9**



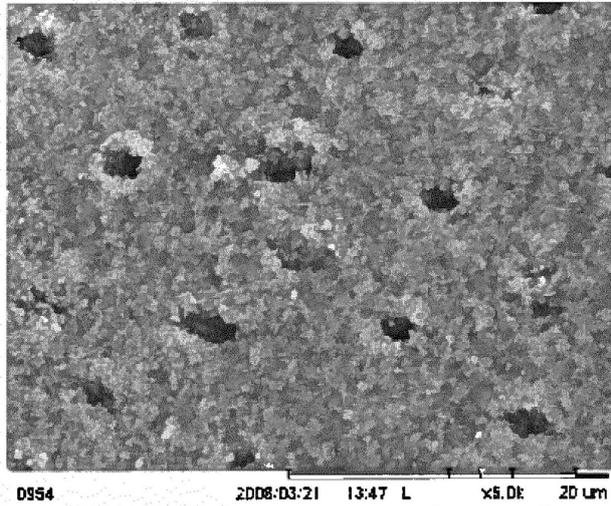
Dentina dañada o marcada antes del tratamiento con la formula E

**Figura 10**



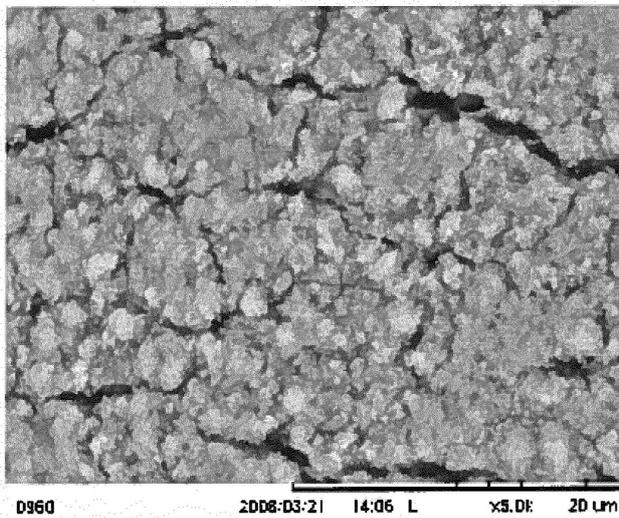
Dentina dañada después de 28 tratamientos con la formulación E

**Figura 11**



Dentina dañada tratada con la formulación B en tratamientos después de 2 minutos de sonicación

**Figura 12**



Dentina dañada tratada con la formulación D en 28 tratamientos después de 2 minutos de sonicación