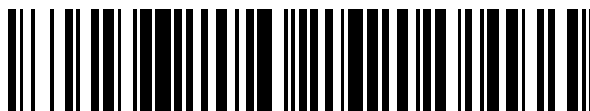


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 002**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/27** (2006.01)

**A61K 8/55** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2013 PCT/CN2013/077790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14205631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2013 E 13883847 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 3013309**

54 Título: **Composición para el cuidado bucal antimanchas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STRAND, ROSS;**  
**LI, YUJUN;**  
**ZHANG, YIQUN y**  
**LI, XIAOXIAO**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 662 002 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**

Composición para el cuidado bucal antimanchas

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para el cuidado bucal antimanchas que comprende una fuente de cinc y un compuesto de organofosfato tensioactivo. La presente invención se refiere también a un método para prevenir la formación de una mancha sobre la superficie de un diente o de otra superficie oral. La presente invención se refiere además a un método para demostrar la eficacia antimanchas de una composición para el cuidado bucal, y a un producto de demostración que comprende un sustrato recubierto con hidroxiapatito.

**Antecedentes de la invención**

Los productos para el cuidado bucal como, por ejemplo, dentífricos y colutorios se usan de forma cotidiana por los consumidores como parte de sus rutinas de higiene para el cuidado bucal. Los productos para el cuidado bucal se formulan para proporcionar ventajas tanto terapéuticas como de higiene cosmética. Las ventajas terapéuticas incluyen la prevención de la caries, que se obtiene de forma típica mediante el uso de diversas sales fluoruro; prevención de la gingivitis mediante el uso de agentes antimicrobianos como, por ejemplo, triclosano, cloruro de cetilpiridinio, fluoruro estannoso, citrato de cinc o aceites esenciales; y control de la hipersensibilidad mediante el uso de ingredientes tales como cloruro de estroncio, fluoruro estannoso o nitrato potásico. Las ventajas cosméticas incluyen el control de la placa y de la formación de cálculos, retirada y prevención de las manchas dentales, blanqueamiento dental, frescor del aliento, y mejoras globales en la impresión de tacto bucal que se pueden caracterizar en su conjunto como estética del tacto bucal. Por ejemplo, se han usado agentes como, por ejemplo, sales de tipo pirofosfato como agentes contra la formación de sarro y agentes poliméricos como, por ejemplo, polímeros fosforilados condensados, polifosfonatos, y polímeros carboxilados en composiciones para el cuidado bucal para proporcionar ventajas incluidos el acondicionamiento de la superficie dental y el control del sarro, la formación de manchas y el efecto astringente.

Las composiciones para el cuidado bucal que comprenden organofosfatos y citrato de cinc son conocidas en WO 2011/124573. GNPD, febrero 2010, 1241216, Pasta de dientes de flúor muestra una pasta de dientes que comprende citrato de cinc y lauril fosfato sódico. GNPD, abril 2010, 1277821, Pasta de dientes anticaries muestra una pasta de dientes que comprende citrato de cinc y ascorbil fosfato sódico. GNPD agosto 2012, 1862116, Colutorio multiactivo, describe un colutorio que comprende citrato de cinc y ascorbil fosfato sódico. GNPD agosto 2010, 1387753, Pasta de dientes, describe una pasta de dientes que comprende citrato de cinc e inositol fosfato.

WO 2011/031807 describe el uso de fosfatos orgánicos para modificar hidrófobamente las superficies dentales, lo que previene, p. ej. las manchas dentales.

US-2008/247973 describe organofosfatos con agentes para el cuidado bucal adicionales seleccionados de fluoruro, agentes antibacterianos o anticálculos, con efectos beneficiosos (p. ej. antimanchas) para la salud y el aspecto de los dientes. Entre los agentes antibacterianos se citan las sales de cinc. Las sales de cinc preferidas son el citrato de cinc y el lactato de cinc. En algunos ejemplos se utiliza el lactato de cinc.

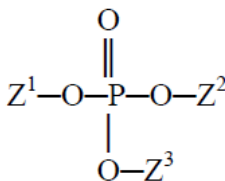
Las superficies de la cavidad oral están constantemente expuestas a factores endógenos y exógenos, que incluyen la placa bacteriana y ácidos, sustancias químicas como tensioactivos, abrasivos fuertes y sustancias activas para el cuidado bucal, ácidos de la dieta y agentes colorantes que afectan significativamente a la salud y al aspecto de la cavidad oral. Aun cuando los productos de higiene bucodental son generalmente útiles para la limpieza y la protección de la cavidad oral frente a estos factores, la exposición a corto plazo y la rápida eliminación de las sustancias activas de la cavidad oral minimiza los efectos a largo plazo de las sustancias activas contenidas en productos de higiene bucodental. Además, la composición de la saliva, las bacterias, y la abrasión de los tejidos blandos afectan de forma adicional a la retención de sustancias activas en la cavidad oral. Los problemas anteriores pueden afectar a muchos consumidores y se siguen buscando opciones de tratamiento y de prevención más eficaces.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que las composiciones que comprenden agentes que modifican de forma eficaz las superficies de los dientes y otras superficies de la cavidad oral para que sean hidrófobas, proporcionan protección frente a muchas condiciones no deseadas, que incluyen adhesión bacteriana, placa, sarro, caries, erosión, sensibilidad, manchas dentales y descamación. Las presentes composiciones también proporcionan ventajas de aspecto y textura incluidas brillo, suavidad y una sensación de dientes limpios.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal antimanchas que comprende:

- (a) un citrato de cinc dihidrato, y mezclas de los mismos, y  
 (b) un compuesto de organofosfato tensioactivo, en donde el compuesto de organofosfato tensioactivo está representado por la siguiente estructura general:



5 en donde  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  pueden ser idénticos o distintos, en donde al menos uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  es un resto orgánico seleccionado del grupo que consiste en alquilos y alquénilos lineales o ramificados de C1 - C22, sustituidos opcionalmente por uno o más grupos fosfato; alquilos y alquénilos alcoxilados C1 - C22; sacáridos; polisacáridos; polioles; y poliéteres.

10 Por tanto, se proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende una fuente de cinc y compuestos de organofosfato tensioactivos seleccionados, y el uso de estas composiciones para tratar y modificar superficies dentales y otras superficies de la cavidad oral. Cuando se aplica a superficies de la cavidad oral, la presente composición forma un recubrimiento sustancialmente hidrófobo sobre los compuestos de organofosfato tensioactivo sobre la superficie tratada. El compuesto de organofosfato se deposita sobre las superficies dentales y de las mucosas mediante enlaces o uniones formadas entre los grupos fosfato del compuesto y los sitios catiónicos en las superficies de destino. Se proporciona a la superficie tratada un mayor carácter hidrófobo, que entonces imparte múltiples ventajas de uso final a esa superficie, incluida la facilidad de limpieza; mayor retención de activos como el fluoruro sobre los dientes; y ventajas de protección de superficies, en concreto una mejor resistencia de los dientes a la adhesión bacteriana y de las biopelículas, a la desmineralización erosiva o a la disolución, a la sensibilidad y a las manchas, y la prevención de daños dentales procedentes de la exposición posterior a productos químicos erosivos como alimentos o bebidas ácidos. También se proporcionan ventajas de aspecto y textura incluidas suavidad, brillo y una sensación de dientes limpios. Los organofosfatos pueden utilizarse junto con uno o más materiales hidrófobos para aumentar adicionalmente la hidrofobicidad y/o para mejorar la funcionalidad del recubrimiento depositado sobre la superficie.

25 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

### 25 Breve descripción de los dibujos

30 Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que especialmente definen y reivindican de forma distintiva la invención, se cree que la invención se entenderá mejor a partir de las siguientes figuras. En las siguientes figuras, las Figuras 1 a 5 muestran la eficacia antimanchas de algunas realizaciones específicas.

### Descripción detallada de la invención

35 A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y cocientes utilizados en la presente memoria son en peso de composición total. Todos los porcentajes, cocientes y niveles de ingredientes citados en la presente memoria están basados en la cantidad real del ingrediente y no incluyen disolventes, cargas u otros materiales con los cuales se pueda combinar el ingrediente como un producto comercial, salvo que se indique lo contrario.

40 Todas las mediciones a las que se hace referencia en la presente memoria se llevan a cabo a una temperatura ambiente de 25 °C salvo que se indique lo contrario.

45 Los términos “composición oral” o “composición para el cuidado oral” se utilizan indistintamente en la presente memoria, y se refieren a un producto que durante el uso normal no se traga de forma intencionada para la administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que se retiene en la cavidad oral durante el tiempo suficiente para que entre en contacto sustancialmente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para fines de actividad oral. La composición bucal puede presentar diversas formas, incluidas pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel subgingival, colutorio, mousse, espuma, producto para dentaduras postizas, spray bucal, gominola, comprimido masticable o chicle. La composición de uso oral también puede incorporarse sobre tiras o películas para una aplicación o unión directa a las superficies orales.

50 El término “dentífrico”, en la presente memoria, incluye formulaciones de pasta, gel, líquido, polvo o comprimido, salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede presentar cualquier forma deseada como, por ejemplo, con rayas profundas, con rayas superficiales, con múltiples capas, con gel alrededor de una pasta, o combinaciones de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

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

El término “vehículo oralmente aceptable” se refiere a materiales seguros y eficaces y aditivos convencionales utilizados en composiciones para el cuidado bucal a los que colectivamente se hace referencia como “agentes de cuidado bucal” incluidos, aunque no de forma limitativa, una o más fuentes de ion fluoruro, agentes anticáculos o agentes antisarro, agentes antimicrobianos, agentes contra la sequedad de la boca, tampones, abrasivos como la sílice, sales bicarbonato de metal alcalino, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes refrescantes y otros estimulantes sensoriales, xilitol, y agentes colorantes.

Las sustancias activas y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden categorizarse o describirse en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o de su modo de acción o función presupuesto. Sin embargo, se debe entender que la sustancia activa y otros ingredientes útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones en la presente memoria están hechas por comodidad de uso y no está previsto que se limite a un ingrediente para la aplicación o aplicaciones especialmente citadas.

Como se utiliza en la presente memoria, se entenderá que los artículos que incluyen “un/a” cuando se usan en una reivindicación, se refieren a uno o más de aquello que se reivindica o que se describe.

En la presente memoria, los términos “comprenden”, “comprende”, “que comprende”, “incluyen”, “incluye”, “que incluye”, “contienen”, “contiene” y “que contiene” se entienden como no limitativos, es decir, se pueden añadir otras etapas y otras secciones que no afecten al resultado final. Los términos arriba indicados abarcan los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. No obstante, otras realizaciones también pueden ser preferidas en las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no se prevé que excluyan otras realizaciones del alcance de la invención.

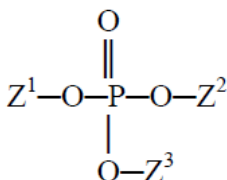
Según la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden un citrato de cinc dihidrato, y mezclas de los mismos, y uno o más compuestos de tipo organofosfato para proporcionar hidrofobicidad a dientes y a otras superficies bucales. Los compuestos de organofosfato tienen una alta afinidad en especial por la superficie dental y poseen suficiente propensión a la unión superficial como para desorber proteínas y permanecer fijadas sobre la misma. Los grupos fosfato del organofosfato se unen a los cationes, en concreto a los iones de calcio en dientes u otros sitios cargados positivamente, como los residuos de proteína en la superficie de las mucosas, y sirven para anclar la parte hidrófoba de la molécula a la molécula en la superficie, modificándola de este modo para que sea hidrófoba. Los grupos fosfato se unen fácilmente a superficies catiónicas y con carga mediante interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno o complejos, lo que da lugar a una fácil deposición del organofosfato tras la aplicación, formando un recubrimiento sobre la superficie tratada. Esta sólida unión da lugar a una mayor retención o durabilidad y persistencia del recubrimiento. La presente invención proporciona composiciones para el cuidado bucal que depositan un recubrimiento hidrófobo persistente sobre los dientes o sobre otra superficie oral que se mantiene allí durante un período de tiempo suficiente para suministrar la(s) ventaja(s) deseada, especialmente cuando el uso es repetido. De forma ventajosa, los presentes organofosfatos también pueden actuar como un vehículo para otros principios activos como por ejemplo, ingredientes antimicrobianos y cosméticos, especialmente aquellos que son de naturaleza hidrófoba, como la mayor parte de ingredientes de aroma y fragancia, liberando estos agentes en la superficie, donde pueden llevar a cabo su función prevista.

El recubrimiento hidrófobo persistente actúa como barrera protectora para evitar el acceso a las superficies dentales de bacterias, ácidos, partículas de comida, agentes colorantes, etc., y evitar que los principios activos depositados sobre la superficie se eliminen rápidamente. En particular, la naturaleza persistente del recubrimiento implica que se retiene durante más tiempo en la superficie tratada en vez de eliminarse fácilmente. La persistencia es importante porque permite una protección duradera y un contacto prolongado de los principios activos con la superficie tratada, mejorando con ello el blanqueado, la actividad antimicrobiana, la actividad anticaries, el sabor o la sensación refrescante, u otros efectos deseados en la superficie. Por ejemplo, una retención prolongada de los agentes antimicrobianos sobre las superficies orales producirá una reducción de los microorganismos orales, que son causantes de diferentes enfermedades dentales, incluidas gingivitis, periodontitis y placa dental, o están asociados a estas. Con respecto al suministro de fluoruro con un uso diario de la composición para el cuidado bucal como dentífrico o colutorio, el presente método de utilizar un recubrimiento hidrófobo persistente para retener el fluoruro que se ha depositado sobre la misma supone un medio para aumentar la remineralización y la absorción de fluoruro en los dientes, lo que refuerza la estructura del diente y reduce la pérdida de minerales y la caries. En otro ejemplo, el suministro y la retención de refrescantes sobre superficies bucales proporcionan una sensación en boca de frescor duradera.

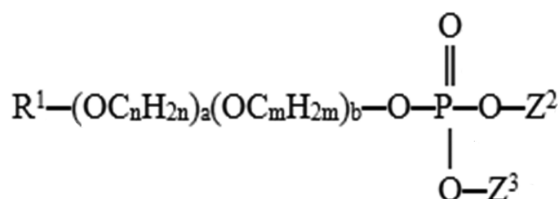
En un aspecto se proporcionan composiciones para el cuidado bucal, que comprenden un vehículo oralmente aceptable de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 35 %, alternativamente de aproximadamente 0,035 % a

aproximadamente 20 %, alternativamente de aproximadamente 0,035 % a aproximadamente 10 %, o alternativamente de 0,035 % a aproximadamente 5 %, o 0,125 % a 2,5 % en peso de la composición oral total de un compuesto de organofosfato, depositando las composiciones un recubrimiento hidrófobo persistente sobre las superficies bucales, en particular sobre los dientes El hecho de depositar un "recubrimiento hidrófobo persistente" sobre una superficie significa que aumenta el carácter hidrófobo de la superficie medido, por ejemplo, mediante un aumento del ángulo de contacto con el agua de la superficie de al menos aproximadamente 10 grados, y que el mayor carácter hidrófobo se mantiene durante un período de al menos aproximadamente 5 minutos y deseablemente más tiempo. Por ejemplo, el ángulo de contacto con el agua del esmalte dental después del tratamiento con una composición puede aumentar en aproximadamente 15 grados o más dependiendo de un número de factores, incluidas la naturaleza química y las características de solubilidad del organonofosfato, el pH, el estado del entorno oral, y las características de la superficie dental.

Ejemplos de compuestos de organofosfato adecuados son los mono, di o triésteres representados por la estructura general que sigue, en donde Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, siendo al menos Z<sup>1</sup> un resto orgánico preferiblemente seleccionado de un grupo alquilo, alquenoilo, alquilo alcoxilado o alquenoilo alcoxilado, lineal o ramificado, de 6 a 22 átomos de carbono o de 10 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; cada Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> representan ambos hidrógeno, metal alcalino, amonio, alquilamina protonada, alcanolamina protonada o un grupo Z<sup>1</sup>.



Entre los compuestos de organofosfato adecuados están los ésteres de fosfato alquil alcoxilados o alquenoil alcoxilados representados por la siguiente estructura:



en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo o alquenoilo lineal o ramificado de 6 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; n y m, son individualmente y por separado, 2 a 4; a y b, son individualmente y por separado, 0 a 20, a + b es al menos 1 y; Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, metal alcalino, amonio, alquilamina protonada o alquenoilamina protonada funcional tal como alcanolamina, o un grupo R<sup>1</sup>-(OC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)<sub>a</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>b</sub>-. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> será deseablemente un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono y a y b pueden ser cada uno no superior a 10 (a + b ≤ 10) para mantener el carácter hidrófobo general del organofosfato y el grado de hidrofobicidad impartido a la superficie.

Entre los ejemplos de compuestos de organofosfato se incluyen monoalquilfosfatos, dialquilfosfatos y trialquilfosfatos, o alquil-(poli)alcoxilfosfatos, tales como dodecilfosfato, laurilfosfato; laureth-1 fosfato; laureth-3 fosfato; laureth-9 fosfato; dilaurith-10 fosfato; trilaurith-4 fosfato; PEG-9 fosfato C12-18 y sales del mismo. Muchos son comercializados por proveedores como Croda; Rhodia; Nikkol Chemical; Sunjin; Alzo; Huntsman Chemical; Clariant y Cognis.

Organofosfatos especialmente útiles en la presente memoria son aquellos que son compatibles y estables con otros componentes de la composición para el cuidado bucal, como las fuentes de fluoruro y antimicrobianos como cloruro de cetilpiridinio (CPC), bromuro de domifeno e iones de metal como estannoso, cinc y cobre, permitiendo así formulaciones simples de una sola fase. Algo que es aún más importante, el agente de organofosfato no interferirá significativamente con la actividad de otras sustancias activas presentes en la composición, específicamente su fluoración, mineralización y actividades antimicrobianas.

En algunas realizaciones, los organofosfatos se utilizarán junto con uno o más materiales hidrófobos para aumentar adicionalmente la hidrofobicidad y/o para mejorar la funcionalidad del recubrimiento depositado sobre la superficie tratada. El recubrimiento hidrófobo sobre la superficie creada por el organofosfato permite la deposición de otro(s) material(es) hidrófobo(s) dando lugar a una mayor hidrofobicidad del recubrimiento y/o a la modificación del recubrimiento como, por ejemplo, en términos de continuidad y grosor. Un recubrimiento hidrófobo continuo proporcionaría una barrera protectora más eficaz, y rellenará eficazmente irregularidades, grietas y hendiduras en la superficie dental.

Materiales hidrófobos útiles de la presente memoria incluyen compuestos que son generalmente no polares e insolubles en agua, pero que pueden ser dispersables en agua. Por "insoluble en agua" se entiende en la presente memoria que el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,01 % o inferior a 25 °C. Materiales adecuados insolubles en agua o hidrófobos incluyen ceras y aceites hidrocarbonados de cadena larga como vaselina y cera microcristalina; compuestos grasos que incluyen alcoholes, éteres, ácidos y ésteres; polímeros de silicona; y polímeros orgánicos fluorados. Se ha sugerido la inclusión de dichos materiales en preparaciones de higiene bucal.

Por ejemplo, las composiciones de uso oral que contienen aceites de silicona como poldimetilsiloxanos (PDMS) se describen en la patente US-5.032.387; US-5.165.913; US-5.057.308, todas concedidas a Hill, y col., y en la US-5.422.098 concedida a Rolla y col. Sin embargo, los polímeros tipo PDMS generalmente no han sido utilizados con éxito para recubrir los dientes debido a la deficiente adhesión y retención de los PDMS sobre las superficies dentales. Para mejorar la adherencia de la silicona sobre las superficies se ha sugerido modificar la silicona mediante la adición de grupos funcionales tales como grupos carboxi, anhídrido, poliol y amino. Se ha sugerido el uso de estas siliconas modificadas para modificar diversas superficies; que incluyen fibras, textiles, cuero, cabello y piel, dientes, papel, plástico, madera, metal, vidrio, piedra y hormigón. Por ejemplo, las aminoalquil siliconas se describen en las patentes US-6.153.567; US-6.129.906 y US-6.024.891; siliconas que contienen grupos carboxi o anhídrido se describen en las patentes de atribución común US-7.025.950 y US-7.166.235.

Los materiales insolubles en agua o hidrófobos de uso en la presente memoria incluyen hidrocarburos de cadena larga, especialmente parafinas con una longitud de cadena de 16 o más átomos de carbono; ceras naturales de origen animal, vegetal o mineral como la cera de abeja, lanolina, esperma de ballena, y cera de carnauba; y polímeros etilénicos sintéticos como cera de polimetileno (Parafint), polibuteno y polisisobuteno. También son útiles diferentes polímeros orgánicos de flúor donde algunos o todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por flúor, incluidos, entre otros: politetrafluoroetileno (PTFE); polietilén-propileno fluorado (FEP); poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF); y poli(cloruro de vinilo) (PVF). Estos materiales hidrófobos y su uso en composiciones para el cuidado bucal se describen en las patentes US-5.665.333; US-5.888.480, US-5.961.958 y US-5.980.868, concedidas todas a Homola y col. Las composiciones para el cuidado bucal que contienen polibuteno describen p. ej. en US-6.514.484 y US-6.719.995 concedidas a Rajaiiah y col.

Los compuestos grasos adecuados como los descritos en la solicitud de atribución común US-2008/0081023, incluyen aquellos que tienen un grupo de cola hidrófobo R<sub>1</sub>, que es un alquilo, alquenilo (que contiene hasta 3 dobles enlaces), alquilo aromático, o un grupo alquilo ramificado de forma típica con una longitud de C<sub>12</sub>-C<sub>70</sub>. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo, alquenilo, o alquilo ramificado adecuados para los compuestos grasos de la presente invención incluyen laurilo, tridecilo, miristilo, pentadecilo, cetilo, heptadecilo, estearilo, araquidilo, behenilo, undecilenilo, palmitoleilo, oleilo, palmoleilo, linoleilo, linolenilo, araquidonilo, elaidilo, elaeostearilo, erucilo, isolaurilo, isotridecilo, isomiristal, isopentadecilo, petroselinilo, isocetilo, isoheptadecilo, isoestearilo, isoaraquidilo, isobehenilo, gadoleilo, brassidiol, y mezclas de los mismos de calidad técnica. El alquilo, alquenilo o cadenas de carbono ramificadas pueden ser de origen vegetal.

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

A continuación, se proporcionan ejemplos no limitativos de clases de compuestos a partir de los cuales se pueden seleccionar uno o más compuestos grasos adecuados para el uso en la presente invención.

a. Alcoholes grasos / éteres de alcohol graso alcoxilado según la fórmula siguiente:



en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; R<sub>2</sub> es una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y k es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

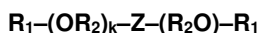
Los alcoholes grasos útiles en la presente memoria tienen de forma típica de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono, de forma alternativa, de aproximadamente 16 a aproximadamente 60 átomos de carbono. Estos alcoholes grasos pueden ser alcoholes de cadena lineal o ramificada y pueden ser saturados o insaturados. Los ejemplos no limitativos de alcoholes grasos adecuados incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol eicosílico, alcoholes C<sub>20</sub>-40, alcoholes C<sub>30</sub>-50, alcoholes C<sub>40</sub>-60, y mezclas de los mismos.

Los éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados incluyen productos de adición de 1 a 5 mol de óxido de etileno con un alcohol graso lineal que tiene de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono que son todos aductos obtenidos mediante los procesos de oxietilación industriales conocidos. Son también adecuados los condensados

de óxido de polietileno de alquil fenoles, por ejemplo, los productos de condensación de alquil fenoles que tienen un grupo alquilo que contiene de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono tanto en su configuración lineal como en su configuración ramificada, con óxido de etileno, en donde el óxido de etileno está presente en cantidades iguales a de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de óxido de etileno por mol de alquil fenol. Los éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados adicionales incluyen aquellos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto resultante de la reacción de productos del óxido de propileno y de la etilendiamina.

Los ejemplos no limitativos de éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados incluyen esteareth-2, beheneth-2, beheneth-5, beheneth-10, Pareth-3 C20-40, Pareth-10 C20-40, Pareth-3 C30-50, y Pareth-10 C30-50.

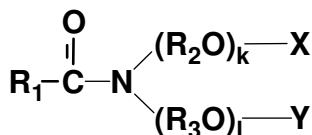
b. Éteres diácido graso según la siguiente fórmula:



en donde  $R^1$  es como se ha descrito anteriormente;  $R_2$  es una cadena de carbonos  $C_1-C_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo;  $k$  y  $l$  son cada uno independientemente un número, de manera que la suma ( $k + l$ ) tiene un valor que varía de 1 a 30; y  $Z$  es un éter (es decir,  $-O-$ ) o una amina (es decir,  $-NR_2-$ , en donde  $R_2$  es como se acaba de describir anteriormente).

Los ejemplos no limitativos de compuestos de diéteres grasos adecuados incluyen éter dicetilestearílico, éter dicetilestearil dioxietílico y N,N-bis(2-cetilestearil-oxietil)aminoetanol.

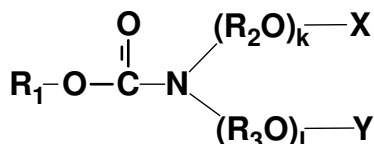
c. Amidas grasas / Alcanolamidas grasas / Amidas alcoxiladas grasas según la siguiente fórmula:



en donde  $R^1$  es como se ha descrito anteriormente;  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno independientemente una cadena de carbonos  $C_1-C_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo;  $k$  y  $l$  son cada uno independientemente un número, de manera que la suma ( $k + l$ ) tiene un valor que varía de 0 a 10; y  $X$  e  $Y$  se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, una cadena de carbono  $C_1-C_4$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono  $C_5-C_{50}$  unida mediante un enlace amina, éster, o éter.

Los ejemplos no limitativos de amidas grasas adecuadas, alcanolamidas grasas, o amidas alcoxiladas grasas incluyen cocoamida, cocoamida metil MEA, ácido glutámico cocoilo, erucamida, lauramida, oleamida, palmitamida, estearamida, erucamida de estearilo, behenamida DEA, behenamida MEA, cocoamida DEA, cocoamida MEA, cocoamida MIPA, estearamida-MIPA de hidroxietilo, bis-isoestearamida MEA de hidroxipropilo, bis-lauramida MEA de hidroxipropilo, hidroxiestearamida MEA, isostearamida DEA, isostearamida MEA, isostearamida MIPA, lauramida DEA, lauramida MEA, lauramida MIPA, miristamida DEA, miristamida MEA, miristamida MIPA, palmamida DEA, palmamida MEA, palmamida MIPA, palmitamida DEA, palmitamida MEA, PEG-20 cocoamida MEA, estearamida AMP, estearamida DEA, estearamida DEA-distearato, estearamida DIBA-estearato, estearamida MEA, estearamida MEA-estearato, estearamida MIPA, cocoamida PEG-2, cocoamida PEG-3, cocoamida PEG-4, cocoamida PEG-5, cocoamida PEG-6, cocoamida PEG-7, lauramida PEG-3, lauramida PEG-5, oleamida PEG-3, oleamida PEG-9, estearamida PEG-4, estearamida PEG-10, cocoamida PPG-2, cocoamida de hidroxietilo PPG-2, coco/isoestearamida de hidroxietilo PPG-2, ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4 y ceramida 5.

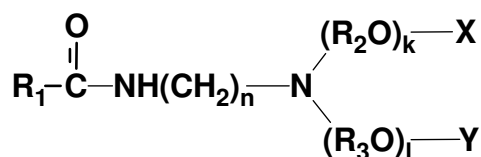
d. Carbamatos grasos según la fórmula siguiente:



en donde  $R^1$  es como se ha descrito anteriormente;  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno independientemente una cadena de carbonos  $C_1-C_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo;  $k$  y  $l$  son cada uno independientemente un número, de manera que la suma ( $k + l$ ) tiene un valor que varía de 0 a 10; y  $X$  e  $Y$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, una cadena de carbono  $C_1-C_4$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono  $C_5-C_{50}$  unida mediante un enlace amina, éster o éter.

Los ejemplos no limitativos de carbamatos grasos adecuados incluyen carbamato de cetilo, carbamato de estearilo, carbamato de estearilo PEG-2, carbamato de estearilo PEG-4 y carbamato de behenilo.

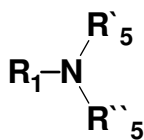
e. Alquilamido alquilaminas grasas según la siguiente fórmula:



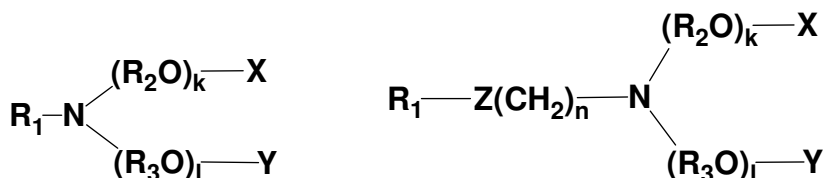
5 en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 0 a 10; X e Y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub> unida mediante un enlace amina, éster o éter; y n es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.

15 Los ejemplos no limitativos de compuestos de alquilamido-alquilaminas grasas incluyen estearamidoetildietanolamina, estearamidopropilmorfolina, estearamidopropildimetilamina estearato, estearamidopropildimetilamina, estearamidoetildietilamina, estearamidoetildietanolamina, isoestearamidomorfolina estearato behenamido-propildimetilamina, behenamido-propildietilamina, behenamidoetildietilamina, dimetilamina de cocoamidopropilo, behenamidoetildimetilamina, araquidamidopropildimetilamina, araquidamido-propildietilamina, araquidamidoetildietilamina, araquidamidoetildietilamina, y mezclas de los mismos.

20 f. Aminas grasas / Alcanolaminas grasas / Aminas alcoxladas grasas según las siguientes fórmulas:



25 en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; y R'<sub>5</sub> y R''<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno o una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo.



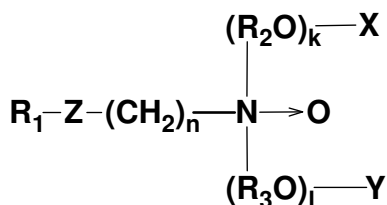
30 en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 0 a 10; X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub> unida mediante un enlace amina, éster o éter; n es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4; y Z es un éter (es decir, -O-) o una amina (es decir, -NH-).

35 Las aminas primarias, secundarias y terciarias grasas son útiles. Los compuestos de aminas alcoxladas grasas adecuados incluyen productos adicionales de óxido de etileno con una alquilamina grasa lineal que tiene de 12 a 60 átomos, todos ellos aductos que pueden obtenerse mediante procesos industriales conocidos y que están disponibles comercialmente.

40 Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de amina grasa y amina alcoxlada grasa incluyen dietilauramina, dicocoamina, dimetilcocoamina amina cetamina, estearamida, oleamida, behenamina, dietilbehenamina amina, dietilbehenamina, dibehenilamina N-laurildietanolamina, TEA-diricinoleato, TEA-lauril éter, dietilaminoetil PEG-5 cocoato, dietilaminoetil PEG-5 laurato, hidroxietil isosteariloxi isopropanolamina, cocoamina PEG-2, cocoamina PEG-5, cocoamina PEG-10, isodecilo-xipropilamina PEG-5, lauramina PEG-2, oleamina PEG-2, oleamina PEG-5, oleamina PEG-10, estearamina PEG-2, estearamina PEG-5, estearamina PEG-10, cocoamina PPG-2, seboamina hidrogenada PPG-2, seboamina PPG-2 y seboaminopropilamina PPG-3.

50 g. Óxidos de amina grasos según la fórmula siguiente:

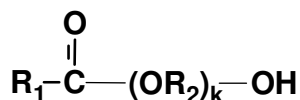




en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 0 a 10; X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub> unida mediante un enlace amina, éster o éter; Z es un enlace éter (es decir, -O-) o de amida (es decir, (i.e., -C(O)-NH-); y n es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. Según la convención conocida, la flecha de la fórmula anterior representa una unión semipolar.

Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de óxido de amina incluyen óxido de dimetil-dodecilamina, óxido de oleildi(2-hidroxietil)amina, óxido de dimetiltetradecilamina, óxido de di(2-hidroxietil)-tetradecilamina, óxido de dimetilhexadecilamina, óxido de behenamina, óxido de cocoamina, óxido de deciltetradecilamina, óxido de dihidroxietil-C12-15-alcoxipropilamina, óxido de dihidroxietilcocoamina, óxido de dihidroxietillauramina, óxido de dihidroxietilestearamina, óxido de dihidroxietilseboamina, óxido de amina de almendra de palma hidrogenada, óxido de seboamina hidrogenada, óxido de hidroxietil-hidroxipropil-C12-15-alcoxipropilamina, óxido de lauramina, óxido de miristamina, óxido de miristil-/cetil-amina, óxido de oleamidopropilamina, óxido de oleamina, óxido de palmitamina, óxido de lauramina PEG-3, óxido de trifosfonometilamina de potasio, óxido de estearamina, y óxido de seboamina.

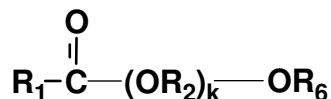
h. Ácido graso / ácido graso alcoxilado según la fórmula siguiente:



en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; R<sub>2</sub> es una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y k es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

Los ejemplos no limitativos de ácidos grasos y ácidos grasos alcoxilados adecuados incluyen ácido behénico, ácido hidroxialquil C10-40, ácido isoalquil C32-36, ácido de coco, ácido erúcico, ácido hidroxiesteárico, ácido láurico, ácido linólico, ácido mirístico, ácido oléico, ácido palmítico, behenato PEG-8, cocoato PEG-5, cocoato PEG-10, laurato PEG-2, laurato PEG-4, laurato PEG-6, laurato PEG-8, laurato PEG-9, laurato PEG-10, oleato PEG-7, estearato PEG-2, estearato PEG-3, estearato PEG-4, estearato PEG-5, estearato PEG-6, estearato PEG-7, estearato PEG-8, estearato PEG-9, estearato PEG-10, estearato poligliceril-2-PEG-4 estearato, isostearato PPG-2, y laurato PPG-9.

i. Ésteres grasos según la siguiente fórmula:

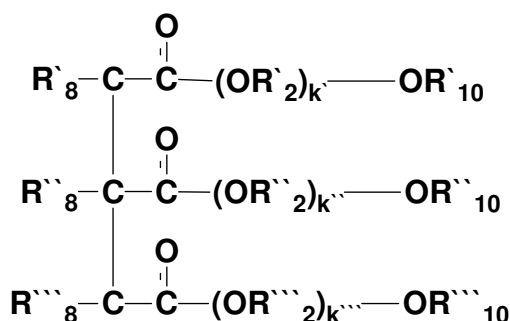


en donde R<sup>1</sup> es como se ha descrito anteriormente; R<sub>2</sub> es una cadena de carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5; y R<sub>6</sub> es una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> o un alquilcarbonilo (es decir, -C(O)-R<sub>7</sub>, en donde R<sub>7</sub> es una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>).

Estos ésteres grasos adecuados incluyen ésteres con cadenas de hidrocarbilo derivadas de ácidos o alcoholes grasos (p. ej., monoésteres, ésteres de alcohol polihidroxilado y ésteres de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos). Los radicales hidrocarbilo de los ésteres grasos de los mismos pueden incluir o tener unidos covalentemente a los mismos otras funcionalidades compatibles, como por ejemplo restos amidas y alcoxi (p. ej., enlaces tipo etoxi o éter, etc).

Ejemplos no limitativos de compuestos de ésteres grasos adecuados incluyen isoestearato de isopropilo, laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de dihexildecilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, lactato de cetilo, estearato de oleilo, oleato de oleilo, miristato de oleilo, acetato de laurilo, propionato de cetilo y adipato de oleilo.

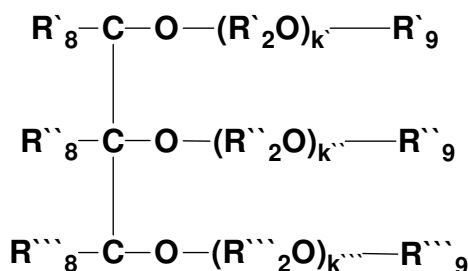
También se pueden seleccionar compuestos de tipo éster de ácido graso de la presente invención a partir de estos según la siguiente fórmula:



5 en donde R'<sub>8</sub>, R''<sub>8</sub>, y R'''<sub>8</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k', k'' y k''' son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k'+k''+k''') tiene un valor que varía de 0 a 15; R'<sub>10</sub>, R''<sub>10</sub>, y R'''<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y donde R'<sub>10</sub>, R''<sub>10</sub>, R'''<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o R<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> es como se define anteriormente, siempre que al menos uno de R'<sub>10</sub>, R''<sub>10</sub>, y R'''<sub>10</sub> sea un grupo R<sub>1</sub>.

10 Otros ésteres grasos adicionales adecuados son ésteres de dialquilo y de trialquilo de ácidos carboxílicos, tales como ésteres de ácidos dicarboxílicos de C<sub>4</sub> a C<sub>8</sub> (p. ej. de C<sub>1</sub> a C<sub>22</sub>, o de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, ésteres de ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico). Los ejemplos no limitativos específicos de ésteres de dialquilo y trialquilo y de ésteres de alqueno de ácidos carboxílicos incluyen estearato de isocetilesteáril, citrato de estearilo, citrato de diestearil y citrato de triestearilo.

Otros compuestos de tipo éster de ácido graso se representan mediante la siguiente fórmula:



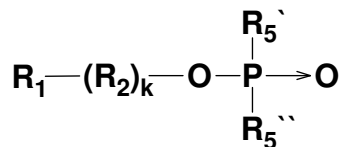
20 en donde R'<sub>2</sub>, R''<sub>2</sub>, y R'''<sub>2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; R'<sub>8</sub>, R''<sub>8</sub>, y R'''<sub>8</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o una cadena de carbono C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k', k'' y k''' son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k'+k''+k''') tiene un valor que varía de 0 a 15; y R'<sub>9</sub>, R''<sub>9</sub>, y R'''<sub>9</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilcarbonylo (es decir, -C(O)-R<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> es como se ha descrito anteriormente), siempre que al menos uno de R'<sub>9</sub>, R''<sub>9</sub>, y R'''<sub>9</sub> sea un grupo -C(O)-R<sub>1</sub>.

30 Otros ésteres grasos adecuados son aquellos conocidos como ésteres de alcohol polihídrico. Dichos ésteres de alcoholes polihidroxiados incluyen ésteres de alquilenglicol, tales como monoésteres y diésteres de ácido graso de etilenglicol, monoésteres y diésteres de ácido graso de dietilenglicol, monoésteres y diésteres de ácido graso de polietilenglicol, monoésteres y diésteres de ácido graso de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol, monoestearato de polipropilenglicol 2.000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, monoésteres y diésteres de ácido graso de glicerilo, poliésteres de ácido graso de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, poliéster de ácido graso de polioxietileno.

40 Otros ésteres grasos adicionales adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención son glicéridos, incluidos, aunque no de forma limitativa, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos. Para usar en las composiciones descritas en la presente memoria, ejemplos de glicéridos son los monoésteres, diésteres, y triésteres de glicerol y ácidos carboxílicos de cadena larga, tales como ácidos carboxílicos de C<sub>12</sub> a C<sub>22</sub>. Varios de estos tipos de materiales pueden obtenerse a partir de grasas vegetales y animales y de aceites, tales como aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de lanolina y aceite de soja. Los aceites sintéticos incluyen, aunque no de forma limitativa, gliceril-dilaurato de trioleína y triestearina.

45

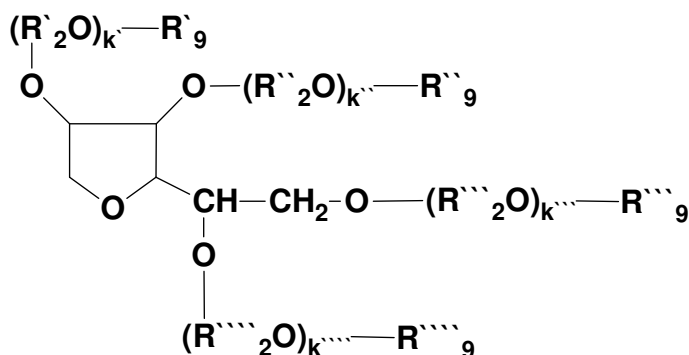
j. Compuestos de fósforo graso según la fórmula siguiente:



5 en donde  $\text{R}^1$  es como se ha descrito anteriormente;  $\text{R}_2$  es una cadena de carbonos  $\text{C}_1\text{-C}_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo;  $k$  es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5; y  $\text{R}_5$  es un hidrógeno o una cadena de carbonos  $\text{C}_1\text{-C}_4$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo. Según la convención conocida, la flecha de la fórmula anterior representa una unión semipolar.

10 Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de fósforo graso incluyen óxido de dodecildimetilfosfina, óxido de tetradecildimetilfosfina, óxido de tetradecilmetilfosfina, óxido de 3,6,9-trioxaoctadecildimetilfosfina, óxido de cetildimetilfosfina, óxido de 3-dodecox-2-hidroxi-propil-di (2-hidroxi-etil) fosfina, óxido de estearildimetilfosfina, óxido de cetiletilpropilfosfina, óxido de oleildietilfosfina, óxido de dodecildietilfosfina, óxido de tetradecildietilfosfina, óxido de dodecildipropilfosfina, óxido de dodecildi(hidroxi-etil)fosfina, óxido de dodecildi(2-hidroxi-etil)fosfina, óxido de tetradecilmetil-2-hidroxi-propilfosfina, óxido de oleildimetilfosfina, óxido de 2-hidroxi-dodecildimetilfosfina.

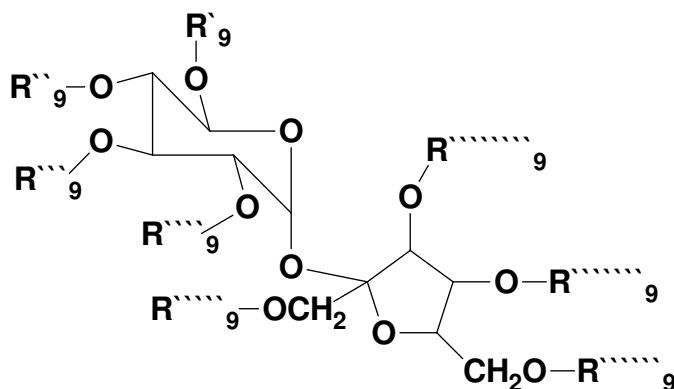
k. Derivados de grasos de sorbitán según la fórmula siguiente:



20 en donde  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}''_2$ ,  $\text{R}''''_2$  y  $\text{R}''''''_2$  son cada uno independientemente una cadena de carbono  $\text{C}_1\text{-C}_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo;  $\text{R}'_9$ ,  $\text{R}''_9$ ,  $\text{R}''''_9$ , y  $\text{R}''''''_9$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilcarbonilo (es decir,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$ , donde  $\text{R}_1$  es como se ha descrito anteriormente), siempre que al menos uno de  $\text{R}'_9$ ,  $\text{R}''_9$ ,  $\text{R}''''_9$ , y  $\text{R}''''''_9$  sea un grupo  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$ ; y  $k$ ,  $k''$ ,  $k''''$ , y  $k''''''$  son cada uno independientemente un número, de manera que la suma ( $k + k'' + k'''' + k''''''$ ) tiene un valor de 0 a 20.

30 Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de derivados de sorbitán graso incluyen cocoato de sorbitán PEG-20, isostearato de sorbitán PEG-2, isostearato de sorbitán PEG-5, isostearato de sorbitán PEG-20, laurato de sorbitán PEG-10, oleato de sorbitán PEG-3, oleato de sorbitán PEG-6, oleato de sorbitán PEG-20, estearato de sorbitán PEG-3, estearato de sorbitán PEG-4, estearato de sorbitán PEG-6, trisoestearato de sorbitán PEG-4, trisoestearato de sorbitán PEG-20, trioleato de sorbitán PEG-2, triestearato de sorbitán PEG-3, poligliceril-2-tetrahexanoato de sorbitán, caprilato de sorbitán, cocoato de sorbitán, disoestearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, diestearato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, olivato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquisoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquiostearato de sorbitán, estearato de sorbitán trisoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán y undecilenato de sorbitán.

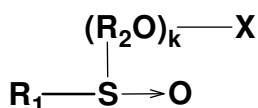
l. Poliésteres de sacarosa según la fórmula siguiente:



5 en donde  $R'_9$ ,  $R''_9$ ,  $R'''_9$ ,  $R''''_9$ ,  $R''''''_9$ ,  $R''''''''_9$ ,  $R''''''''''_9$ , y  $R''''''''''''_9$  son cada uno hidrógeno o alquilcarbonilo (es decir,  $-C(O)-R_1$ , donde  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente), siempre que al menos uno de  $R'_9$ ,  $R''_9$ ,  $R'''_9$ ,  $R''''_9$ ,  $R''''''_9$ ,  $R''''''''_9$ ,  $R''''''''''_9$ , y  $R''''''''''''_9$  sea un grupo  $-C(O)-R_1$ .

10 Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de poliéster de sacarosa incluyen cocoato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, diestearato de sacarosa, hexaerucato de sacarosa, hexaoleato/hexapalmitato/hexaestearato de sacarosa, hexapalmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, morierelato de sacarosa, miristato de sacarosa, octaacetato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, pentaerucato de sacarosa, polibehenato de sacarosa, polialgodonato de sacarosa, polilaurato de sacarosa, polilinooleato de sacarosa, polioleato de sacarosa, polipalmato de sacarosa, polisoyato de sacarosa, polistearato de sacarosa, ricinoleato de sacarosa, estearato de sacarosa, tetraestearato de sacarosa, tetrastearato triacetato de sacarosa, tribehenato de sacarosa, y tristearato de sacarosa.

15 m. Alquilsulfóxidos según la fórmula siguiente:



20 en donde  $R^1$  es como se ha descrito anteriormente;  $R_2$  es una cadena de carbonos  $C_1-C_5$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo;  $k$  es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 10; y  $X$  e  $Y$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o una cadena de carbono  $C_1-C_4$  que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo.

25 Ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de sulfóxido de alquilo incluyen metil sulfóxido de octadecilo, metil sulfóxido de 2-cetotridecilo, 2-hidroxietil sulfóxido de 3,6,9-triaoctadecilo, metil sulfóxido de dodecilo, 3-hidroxipropil sulfóxido de oleilo, metil sulfóxido de tetradecilo, metil sulfóxido de 3-metoxitridecilo, metil sulfóxido de 3-hidroxitridecilo y metil sulfóxido de 3-hidroxioctadecilo.

30 El material hidrófobo añadido en combinación con el organofosfato puede incorporarse al presente dentífrico, enjuague, limpiador de dentaduras postizas, goma de mascar y composiciones similares a de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, o de aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 5 % en peso. Pueden utilizarse cantidades superiores de hasta aproximadamente 90 % en el caso de geles orales tales como los geles de acabado o sellado para pintar encima o para no aclarar o los adhesivos para dentaduras postizas.

35 Evaluación de actividad de las composiciones

40 La presencia de determinados cotensioactivos, p. ej., lauril sulfato de sodio (SLS); cocamidopropil betaína (CAPB); y tergitol™ 15-S-9, también puede afectar al grado de hidrofobicidad impartido a la superficie. La hidrofobicidad puede reducirse; sin embargo, puede resultar ventajosa en algunas aplicaciones, por ejemplo al permitir una mejor penetración de sustancias activas solubles en agua como el fluoruro en la superficie del diente, mientras sigue proporcionando una protección suficiente de la superficie.

45 Un aumento de la concentración del organofosfato proporcionará generalmente una mayor hidrofobicidad de la superficie del diente con un aumento correspondiente de protección contra el ataque ácido.

Vehículos oralmente aceptables

Las composiciones pueden comprender componentes opcionales (que colectivamente reciben el nombre de vehículos o excipientes oralmente aceptables) que se describen en los siguientes párrafos junto con ejemplos no limitativos.

Estos materiales de vehículo oralmente aceptables incluyen uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para administración oral tópica. Por "compatible" se entiende que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interactuar de manera que prácticamente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición. Los excipientes o vehículos adecuados son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc.

#### Fuente de fluoruro

De forma típica hay presente una composición de ion fluoruro en dentífricos y otras composiciones orales en cantidades suficientes para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición para proporcionar eficacia anticaries. La fuente de ion fluoruro comprenderá de forma típica de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % o de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso de la composición. Como se ha descrito anteriormente, la prevención de la caries es un aspecto básico de la salud e integridad general de los dientes. Se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen iones fluoruro como fuentes de fluoruro solubles. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amina, monofluorofosfato sódico, fluoruro de indio y muchas otras.

En la patente de atribución común US-2008/0247973 A1, se comunica que los alquilfosfatos pueden afectar a la absorción de fluoruro. Los alquilfosfatos que crean superficies relativamente más hidrófobas proporcionan una buena protección superficial pero una absorción de fluoruro relativamente inferior a los alquilfosfatos que crean superficies menos hidrófobas, como alquilfosfatos que poseen grupos etoxi o contraiones polares grandes que los hacen relativamente más hidrófilos. En general, los organofosfatos relativamente más hidrófilos permiten una buena absorción de fluoruro y proporcionan ventajas de protección aceptables. Por tanto, la formulación de composiciones que comprenden organofosfatos y fluoruro puede requerir una selección cuidadosa de especies de organofosfato y/o ajustar la formulación para garantizar que se proporcionan ambas ventajas, de eficacia anticaries del fluoruro, y de protección de la superficie del organofosfato.

En una realización, un producto dentífrico dentro de un único recipiente comprende dos fases termodinámicamente estables pero separadas, la primera fase comprende una fuente de ion fluoruro en un vehículo acuoso y la segunda que comprende un compuesto de organofosfato en un vehículo no acuoso, en donde la fase de fluoruro se libera antes de la fase de organofosfato, de modo que los dientes se exponen al fluoruro antes que la exposición al organofosfato. La fase de fluoruro, al ser una fase acuosa, se disolvería en la boca más deprisa que en una fase no acuosa de organofosfato.

En otra realización, un producto dentífrico comprende al menos dos fases separadas contenidas en compartimentos separados de un dispensador. Un compartimento contiene una fase de fluoruro y otro compartimento contiene una fase de organofosfato. La composición de fase doble proporciona un medio para permitir la deposición del fluoruro en los dientes antes de la deposición del organofosfato. En una realización de una sola fase que contiene fluoruro y organofosfato conjuntamente, puede lograrse la liberación retardada del organofosfato, por ejemplo, encapsulando el organofosfato y activando la liberación del organofosfato mediante un cambio de pH, cizalla mecánica, dilución u otro mecanismo.

#### Agente antimicrobiano

Las presentes composiciones pueden incluir un agente antimicrobiano, tal como un agente antimicrobiano de amonio cuaternario para proporcionar eficacia bactericida, es decir, eficacia para destruir y/o alterar el metabolismo, y/o suprimir el crecimiento de microorganismos que ocasionan infecciones y enfermedades de la cavidad oral que se pueden tratar tópicamente tales como placa, caries, gingivitis, y enfermedad periodontal.

Los compuestos antimicrobianos de amonio cuaternario utilizados en las composiciones de la presente invención incluyen aquellos en los que uno o dos de los substitutos en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (p. ej., grupo alquilo o bencilo) tienen un número inferior de átomos de carbono, como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Ejemplos de agentes antimicrobianos de amonio cuaternario típicos son bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetilestearil amonio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metil-hexahidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de metil bencetonio y alcanos de bis[4-(R-amino)-1-piridinio]. Los compuestos de piridinio habitualmente utilizados incluyen el cetilpiridinio, o sales de haluro de tetradecilpiridinio (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro). Los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario pueden incluirse en las presentes composiciones en niveles de al menos aproximadamente 0,035 %, de forma típica de aproximadamente 0,045 % a aproximadamente 1,0 %, o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,10 % en peso.

Como se describe en la solicitud de titularidad compartida WO 05/072693, la biodisponibilidad y actividad de agentes antimicrobianos de amonio cuaternario se ve especialmente afectada negativamente por tensioactivos aniónicos, que son ingredientes comunes en formulaciones para el cuidado bucal. Por tanto, resulta especialmente sorprendente que algunos de los presentes compuestos tensioactivos y de organofosfato aniónicos

fueran compatibles con agentes antimicrobianos de amonio cuaternario tales como el CPC, en cuanto a que no se vieran afectadas de forma significativa la biodisponibilidad y la actividad antimicrobiana.

5 Las presentes composiciones pueden comprender una fuente de iones de metal que proporciona iones estannosos, iones cinc, iones cobre o mezclas de los mismos como el agente antimicrobiano. La fuente de iones metálicos puede ser un soluble o un compuesto moderadamente soluble de estannoso, cinc, o cobre con contra-iones inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos incluyen el fluoruro, cloruro, clorofluoruro, acetato, hexafluorocirconato, sulfato, tartrato, gluconato, citrato, malato, glicinato, pirofosfato, metafosfato, oxalato, fosfato, sales de carbonato y óxidos de estannoso, cinc, y cobre.

10 Se ha descubierto que los iones estannoso, cinc y cobre son eficaces en reducir la gingivitis, la placa, y la sensibilidad, y que ofrecen ventajas en la mejora del aliento. Una cantidad eficaz se define como de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 20.000 ppm ion de metal de la composición total, o de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 15.000 ppm. De forma típica, los iones metálicos están presentes en una cantidad de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 13.000 ppm o de aproximadamente 5000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Esta es la cantidad  
15 total de iones metálicos (estannoso, de cinc, de cobre y mezclas de los mismos) para su suministro a la superficie dental.

Las sales estannosas incluyen fluoruro estannoso y cloruro estannoso, utilizados de forma típica en dentífricos. Otras sales estannosas adecuadas incluyen el acetato estannoso, el tartrato estannoso y el citrato estannoso de sodio. Ejemplos de  
20 fuentes de iones de cinc adecuadas son óxido de cinc, sulfato de cinc, cloruro de cinc, citrato de cinc, lactato de cinc, gluconato de cinc, malato de cinc, tartrato de cinc, carbonato de cinc, fosfato de cinc y mezclas de los mismos. Se utilizan comúnmente el citrato de cinc y el lactato de cinc. Ejemplos de fuentes de iones de cobre adecuadas se indican en US-5.534.243. La fuente o fuentes de iones metálicos combinados estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 11 %, en peso de la composición final, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %. Las sales estannosas pueden estar presentes en una cantidad de  
25 aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, o de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición total. La cantidad de sales de cinc o cobre utilizada en la presente invención puede ser de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 4 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3,0 %.

30 En una realización específica, la fuente de cinc puede seleccionarse del grupo que consiste en citrato de cinc y cualquiera de sus formas hidratadas. En una realización específica, la fuente de cinc es citrato de cinc dihidrato.

En una realización específica, la presente composición para el cuidado bucal comprende de 0,01 %, 0,03 %, 0,05 %, 0,06 % o 0,08 % a 0,2 %, 0,5 %, 1 %, 1,8 % o 2,5 % en peso de citrato de cinc dihidrato. En una  
35 realización alternativa, la presente composición para el cuidado bucal comprende de 0,2 % o 0,5 % a 1 % o 1,8 % en peso de citrato de cinc dihidrato.

En otra realización específica, las presentes composiciones para el cuidado bucal comprenden citrato de cinc en una cantidad suficiente para proporcionar de 200 ppm, 500 ppm, 1000 ppm, 1800 ppm o 2500 ppm a 3000 ppm,  
40 3500 ppm, 4000 ppm, 5000 ppm o 6000 ppm de ion cinc.

Otros agentes antimicrobianos útiles en la presente memoria incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos tales como difeniléteres halogenados, compuestos fenólicos incluidos fenol y sus homólogos, monoalquil y polialquil halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, xilitol, compuestos bisfenólicos y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos  
45 y carbanilidas halogenadas. También resultan útiles las enzimas como agentes antimicrobianos, que incluyen endoglicosidasa, papaína, dextranasa, mutanasa y mezclas de las mismas. Los agentes antimicrobianos de uso común incluyen clorhexidina, triclosán, monofosfato de triclosán y aceites esenciales como el timol. Estos agentes pueden estar presentes a niveles de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1,5 %, en peso de la composición.

50 Agente anticáculos

Las presentes composiciones pueden incluir de forma opcional un agente anticáculos, como los iones pirofosfato proporcionados por sales de pirofosfato como pirofosfatos mono, di, y tetra-alcalimetálicos. Las especies utilizadas habitualmente son pirofosfato disódico dihidrógeno ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato ácido de sodio, pirofosfato  
55 tetrasódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) y pirofosfato tetrapotásico ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) en sus formas no hidratadas o hidratadas. La sal de pirofosfato puede estar presente en forma predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto. En algunas realizaciones, la cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 %. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes  
60 en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20 % del total de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, de forma típica inferior a aproximadamente 10 % del total de pirofosfato disuelto en la composición. La sal pirofosfato  
65 tetrasódico es una sal pirofosfato típica en estas composiciones, en forma de sal anhidra, en forma decahidratada, o en cualquier otra especie estable en forma sólida en las composiciones de dentífrico. La sal está

en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro, generalmente de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, en peso.

Los agentes opcionales que pueden utilizarse en lugar de, o junto con, la sal pirofosfato incluyen materiales conocidos como polifosfatos de cadena más larga (n=3 o más) que incluyen tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametáfosfato; polímeros aniónicos sintéticos, incluidos los poliacrilatos y los copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez®), además de, p. ej., ácido poliamino propanosulfónico (AMPS), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Otros principios activos

Otro principio activo adicional que se puede incluir en las presentes composiciones es una sustancia activa blanqueadora dental seleccionada de peróxidos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de sodio, peróxido de cinc y mezclas de los mismos. Un percarbonato utilizado habitualmente es el percarbonato sódico. Un persulfato común es el persulfato peroximonosulfato de potasio (también conocido como MPS y por los nombres comerciales Carat y Oxone).

Las fuentes de peróxido de uso común en formulaciones de dentífrico incluyen peróxido de calcio y peróxido de urea. Se utilizan de forma típica en formulaciones de colutorio el peróxido de hidrógeno y el peróxido de urea. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % de una fuente de peróxido, en peso.

Además del blanqueamiento, el peróxido también proporciona otras ventajas a la cavidad oral, incluido el tratamiento curativo y/o profiláctico de la caries, placa dental, gingivitis, periodontitis, mal aliento, úlceras aftosas recurrentes, irritaciones de dentadura postiza, lesiones ocasionadas por el uso de aparatos ortodóncicos, cirugía de postextracción y postperiodontal, lesiones orales traumáticas e infecciones de la mucosa, estomatitis herpética y similares.

Otro principio activo opcional que puede añadirse a las composiciones de la presente invención es un agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad como, por ejemplo, sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

Las presentes composiciones pueden incluir opcionalmente nutrientes, en especial aquellos que mejoren el estado de la cavidad oral, como minerales, vitaminas y aminoácidos. Aminoácidos útiles de la composición de la invención incluyen aminoácidos básicos tales como de arginina, lisina, histidina, sus sales y/o combinaciones de los mismos. Ejemplos de minerales incluyen calcio, fósforo, fluoruro, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. En particular las sales de calcio pueden incluirse en las presentes composiciones para proporcionar beneficios de mineralización y reforzamiento dental.

Una vez depositados sobre la superficie dental, el recubrimiento de organofosfato impediría que estos agentes activos sean eliminados rápidamente.

Agente persistente en los dientes

La presente invención puede incluir un agente persistente en los dientes como, por ejemplo, agentes tensioactivos poliméricos (PMSA), que son polielectrolitos, por ejemplo, aniones poliméricos, siempre que no afecten de forma significativa a las modificaciones hidrófobas deseadas en la presente memoria. Los PMSA contienen grupos aniónicos, p. ej., fosfato, fosfonato, carboxi, o mezclas de los mismos, y por lo tanto, tienen la capacidad de interactuar con entidades catiónicas o cargadas positivamente. Está previsto que el descriptor "mineral" indique que la actividad de superficie o persistencia del polímero va referida a las superficies minerales como, por ejemplo, los minerales de tipo fosfato cálcico en los dientes.

Los PMSA son útiles en las composiciones de la presente invención debido a su ventaja de prevención de manchas. Se cree que los PMSA proporcionan una ventaja de prevención de manchas debido a su reactividad o persistencia en las superficies minerales, resultando en la desorción de partes de proteínas de película adsorbidas no deseables, en particular las asociadas con los cuerpos coloreados de unión que manchan los dientes, con el desarrollo de cálculos y con la atracción de especies microbianas no deseadas. La retención de estos PMSA sobre los dientes puede también evitar que las manchas se acumulen debido a la disrupción de posiciones de uniones de cuerpos coloreados sobre las superficies dentales.

Se cree que la capacidad de los PMSA de unión a ingredientes de productos para el cuidado bucal, por ejemplo, iones estannoso y compuestos antimicrobianos catiónicos es también beneficiosa. Los PMSA proporcionarán también efectos de acondicionamiento de la superficie dental, lo que produce efectos deseados en las propiedades

termodinámicas de superficie y en las propiedades peliculares de la superficie, lo que transmite mejores propiedades estéticas de tacto limpio tanto durante como, lo que es más importante, después del aclarado o cepillado. Muchos de estos agentes poliméricos son también conocidos o se espera que proporcionen ventajas de control del sarro cuando se aplican a composiciones orales, proporcionando con ello una mejora tanto en el aspecto de los dientes como en la impresión táctil percibida por los consumidores.

Son ejemplos adecuados de dichos PMSA polielectrolitos como los polímeros fosforilados condensados; polifosfonatos; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con otros monómeros tales como, monómeros y aminoácidos etilénicamente insaturados o con otros polímeros tales como proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxiálquimetacrilati), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilenamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) y poli(bencilcloruro de vinilo); policarboxilatos y polímeros sustituidos con carboxi; y mezclas de los mismos. Entre los agentes tensioactivos minerales poliméricos adecuados se incluyen los polímeros de tipo alcohol sustituidos con carboxi descritos en US-5.292.501; US-5.213.789, US-5.093.170. US-5.009.882; y US-4.939.284; concedidas todas a Degenhardt y col., y los polímeros derivados de difosfonato en US-5.011.913, concedida a Benedict y col.; los polímeros aniónicos sintéticos incluidos poli(acrilatos) y copolímeros de anhídrido maleico o ácido y metil-vinil-éter (p. ej., Gantrez®), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col. El ácido poliacrílico modificado con difosfonato es un ejemplo. Los polímeros con actividad deben tener suficiente propensión a unirse a las superficies para poder desorber las proteínas de película y permanecer unidos a las superficies de esmalte. Para la unión a las superficies dentales, son eficaces los polímeros con funciones fosfato o fosfonato de cadena lateral o final, aunque pueden también ser eficaces otros polímeros con actividad de unión a minerales dependiendo de su afinidad en términos de adsorción.

Otros ejemplos de agentes tensioactivos minerales poliméricos que contienen fosfonato incluyen los polímeros de tipo difosfonato geminales descritos como agente anticálculos en US-4.877.603, concedida a Degenhardt y col.; copolímeros que contienen el grupo fosfonato descritos en US-4.749.758, concedida a Dursch y col. y GB-1.290.724 (ambas concedidas a Hoechst) y que son adecuados para usar en composiciones detergentes y composiciones limpiadoras; y los copolímeros y cotelómeros descritos como útiles para las aplicaciones que incluyen inhibición del sarro y de la corrosión, recubrimientos, cementos y resinas de intercambio iónico en US-5.980.776 concedida a Zakikhani y col. y US-6.071.434 concedida a Davis y col. Entre los polímeros adicionales se incluyen copolímeros solubles en agua de ácido vinilfosfónico y ácido acrílico y sales de los mismos descritos en GB-1.290.724 en la que los copolímeros contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 % en peso de ácido vinilfosfónico y de aproximadamente 90 % a aproximadamente 10 % en peso de ácido acrílico, más especialmente en la que los copolímeros tienen una relación de peso de ácido vinilfosfónico a ácido acrílico de 70 % de ácido vinilfosfónico a 30 % de ácido acrílico; de 50 % de ácido vinilfosfónico a 50 % de ácido acrílico; o de 30 % de ácido vinilfosfónico a 70 % de ácido acrílico. Otros polímeros adecuados incluyen los polímeros solubles en agua descritos por Zakikhani y Davis que se preparan copolimerizando los monómeros de difosfonato o de polifosfonato que tienen uno o más enlaces C=C insaturados (p. ej., ácido viniliden-1,1-difosfónico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etiliden-1,1-difosfónico) con, al menos, otro compuesto que tenga enlaces C=C insaturados (p. ej., monómeros de acrilato y metacrilato). Ejemplos de polímeros adecuados incluyen los polímeros de difosfonato/acrilato proporcionados por Rhodia con la designación ITC 1087 (PM promedio 3000-60.000) y Polymer 1154 (PM 6000-55.000).

Entre los PMSA útiles de la presente invención están los polifosfatos. Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Aunque los pirofosfatos (n=2) son técnicamente polifosfatos, polifosfatos particularmente útiles como PMSA son aquellos que tienen unos tres o más grupos fosfato, de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzca suficientes funciones fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, y afectan a la hidrofiliidad de las superficies. Ejemplos de sales de polifosfato inorgánicas incluyen tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametafosfato, entre otras. Los polifosfatos lineales se representan mediante la fórmula:  $XO(XPO_3)_nX$ , donde X es de forma típica sodio, potasio o amonio y n es un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Polifosfatos de cadena más larga comercializados que tienen un valor de n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21 en promedio incluyen los conocidos como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), y Glass H (n≈21) y son suministrados por FMC Corporation y Astaris. Los polifosfatos son susceptibles de experimentar hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua a pH ácido, especialmente a pH inferior a 5. Por tanto, los polifosfatos de cadena más larga son particularmente útiles, como Glass H. Se cree que, cuando experimentan hidrólisis, producen polifosfatos de cadena más corta que siguen siendo eficaces para depositarse sobre los dientes y que proporcionan una ventaja de prevención de manchas.

Pueden usarse otros compuestos polifosforilados además de, o en lugar del, polifosfato, en particular compuestos de inositol polifosforilados como, por ejemplo, ácido fítico, también conocido como mio-inositol 1,2,3,4,5,6-hexakis(dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico; mio-inositol pentakis(dihidrógeno fosfato); mio-inositol tetraquis(dihidrógeno fosfato), mio-inositol triquis(dihidrógeno fosfato), y un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sal de amonio de los mismos. En la presente memoria, el término "fitato" incluye ácido fítico y sus sales, así como otros compuestos de tipo inositol polifosforilados.

La cantidad de agente persistente en los dientes puede ser de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 35 % en peso de la composición de uso oral total. En las formulaciones de dentífrico, la cantidad es de forma típica de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % y, o de



aproximadamente 6 % a aproximadamente 20 %. En composiciones de colutorio, la cantidad de agente persistente en los dientes puede ser de aproximadamente 0,1 % a 5 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %.

Además de crear los efectos modificadores de superficie, el agente persistente en los dientes puede también ejercer la función de solubilizar las sales insolubles. Por ejemplo, se ha descubierto que Glass H solubiliza sales estannoso insolubles. Por lo tanto, en las composiciones que contienen fluoruro estannoso, por ejemplo, el Glass H contribuye a disminuir el efecto promotor de manchas que tienen los compuestos estannosos.

#### Agentes quelantes

Otro agente opcional es un agente quelante, también llamados secuestrantes como, por ejemplo, el ácido glucónico, el ácido tartárico, el ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes quelantes pueden formar complejos con el calcio que se encuentra en las paredes celulares de las bacterias. Los agentes quelantes también pueden atacar la placa eliminando calcio de los puentes de calcio, lo que ayuda a mantener esta biomasa intacta. Sin embargo, no es deseable utilizar un agente quelante que tenga una afinidad por el calcio demasiado elevada ya que esto puede provocar una desmineralización de los dientes, lo que iría en contra del objeto y la intención de la presente invención. Los agentes quelantes adecuados generalmente tendrán una constante de unión de calcio de aproximadamente  $10^1$  a  $10^5$  para proporcionar una limpieza mejorada con una formación de placa y de cálculos reducida. Los agentes quelantes también tienen la capacidad de formar complejos con iones metálicos y, por lo tanto, ayudar a prevenir sus efectos adversos sobre la estabilidad o aspecto de los productos. La quelación de iones como, por ejemplo, el hierro o el cobre, ayuda a retardar el deterioro oxidativo de los productos acabados.

Son ejemplos de agentes quelantes adecuados el gluconato y el citrato sódico o potásico; combinación de ácido cítrico/metal alcalino; tartrato disódico; tartrato dipotásico; tartrato sodio potásico; hidrogenotartrato de sodio; hidrógeno tartrato de potasio; polifosfatos de sodio, potasio o amonio, y mezclas de los mismos. El agente quelante se puede usar de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % o de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 2,5 %.

Otros agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Dichos materiales son bien conocidos en la técnica y se emplean en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metal alcalino (p. ej., potasio y sodio) solubles en agua parcialmente o totalmente neutralizadas. Son ejemplos de los mismos los copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable en relación 1:4 a 4:1, como metilviniléter (metoxietileno), que tienen un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y grado farmacéutico S-97 (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros policarboxilatos poliméricos incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, siendo comercializado el último, por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, PM. 10.000 y EMA de grado 61, y los copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metilo o metacrilato de hidroxietilo, acrilato de metilo o de etilo, isobutiviniléter o N-vinil-2-pirrolidona. Otros policarboxilatos poliméricos operativos incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etilviniléter; ácidos poliacrílico, poliitacónico y polimalleico; y oligómeros sulfoacrílicos con un PM de tan solo 1000, comercializados por Uniroyal ND-2.

#### Tensioactivos

Las presentes composiciones comprenderán también de forma típica tensioactivos, a los que comúnmente se alude también como agentes espumantes. Los tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables y hacen espuma en una amplia gama de pH. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfótero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Los tensioactivos o mezclas de tensioactivos preferidos son aquellos que son compatibles con el agente de organofosfato y otras sustancias activas presentes en la composición en la que no se ven comprometidas las actividades de estos componentes. Son ejemplos típicos tensioactivos aniónicos, como el alquilsulfato sódico, tensioactivos anfóteros, como la cocoamidopropil betaína y sus mezclas.

Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio (SLS) y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados incluyen los sarcosinatos, isetonatos y tauratos. Ejemplos de uso en la presente invención incluyen las sales de metal alcalino o de amonio de dichos tensioactivos, por ejemplo, las sales de sodio y las sales de potasio de los siguientes: lauroil sarcosinato, miristoil sarcosinato, palmitoil sarcosinato, esteroil sarcosinato, oleoil sarcosinato y lauril isetonato. Otros ejemplos de tensioactivos aniónicos son el lauril sulfoacetato de sodio, sodio, laurethcarboxilato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio. La presente composición comprenderá de forma típica un tensioactivo aniónico o una mezcla de los mismos a un nivel de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %.

Los tensioactivos anfóteros o de ion híbrido útiles en la presente invención incluyen derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo hidrosoluble aniónico, p. ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los tensioactivos de betaina adecuados incluyen decilbetaína o acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio), de coco o acetato de 2-(N-coco-N, N-dimetilamonio), miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc. Las amidobetainas vienen ilustradas por la cocoamidoetilbetaína, la cocoamidopropilbetaína (CAPB) y la lauramidopropilbetaína.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono como, por ejemplo, el cloruro de lauril trimetilamonio; cloruro de cetil piridinio; bromuro de cetil trimetilamonio; nitrito de coco alquiltrimetilamonio; fluoruro de cetil piridinio; etc. Determinados tensioactivos catiónicos también pueden actuar como agentes antimicrobianos en la presente memoria.

Tensioactivos no iónicos incluyen compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los Pluronic, condensados de poli(óxido de etileno) de alquilfenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga y mezclas de dichos materiales.

#### Abrasivos

Los abrasivos dentales pueden incluirse opcionalmente en las composiciones de la presente invención. Algunas composiciones contempladas en la presente memoria como geles dentales y geles de acabado preferiblemente estarán libres de abrasivos. Cuando está presente, el material abrasivo seleccionado tiene que ser compatible con otros componentes de la composición y no desgastará excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices que incluyen geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído, epóxidos entrecruzados, y poliésteres entrecruzados.

Los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos son especialmente útiles por sus ventajas únicas de excepcional limpieza y abrillantado dental sin deteriorar indebidamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, pueden tener un tamaño de partículas promedio en el intervalo entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 micrómetros, de forma típica de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitada o geles de sílice como los xerogeles de sílice. Entre los ejemplos se incluyen los xerogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, y materiales de sílice precipitada como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent®, especialmente las sílices que tienen la designación Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 y Zeodent® 129. Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de las sílices de los diversos grados de abrasión Zeodent® citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % en peso; las pastas dentífricas contienen de forma típica de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % de abrasivos. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

#### Sistema saborizante

El sistema saborizante se añade de forma típica a composiciones para el cuidado bucal para proporcionar una composición de sabor agradable y enmascarar eficazmente cualquier sabor y sensación desagradable debidos a determinados componentes de la composición tales como sustancias activas antimicrobianas o peróxido. Las composiciones con un gusto agradable mejoran el cumplimiento del usuario de los productos para el cuidado bucal prescritos o recomendados. El presente sistema de sabor comprenderá componentes de sabor tradicionales, en particular los que se ha descubierto que son relativamente estables en presencia de los activos y vehículos del producto para el cuidado bucal.

Ejemplos no limitativos de componentes de sabores incluyen saborizantes como aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, cassia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil -2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, anisaldehído, 3,4-metilendioxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, 2-metoxibenzaldehído, benzaldehído; cinamaldehído, hexilcinamaldehído, alfa-metilcinamaldehído, orto-metoxicinamaldehído, alfa-amilcinamaldehído propenilguaetol, heliotropina, 4-cis-heptenal, diacetilo, fenilacetato de metil-p-terc-butilo, mentol, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, alfa-irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de iso-amilo, butirato de iso-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol

feniletílico, alcohol bencílico, alfa-terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etilmaltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona,  $\beta$ -damascenona, ionona, gamma decalactona, gamma nonalactona, gamma undecalactona y mezclas de los mismos. Generalmente son aromatizantes adecuados los que contienen características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Los aromatizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

El sistema saborizante incluirá de forma típica un agente edulcorante. Los edulcorantes naturales solubles en agua adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monellina, esteviósidos y glicirrizina. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados incluyen sales de tipo sacarina solubles, es decir, sales de tipo sacarina sódica o cálcica, sales ciclamato, la sal sódica, amónica o cálcica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal potásica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma libre de ácidos de sacarina y similares. Otros edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes basados en dipéptidos, tales como edulcorantes derivados de ácido L-aspártico, que incluyen éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartamo), L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida hidratada, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofenil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-ciclohexileno(1-ciclohexileno)-alanina y similares. Se pueden utilizar edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales como un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa) conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sacaralosa, y edulcorantes basados en proteínas como, por ejemplo, *Thaumatococcus danielli* (Taumatina I y II). Las composiciones contienen de forma típica de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de edulcorante.

Los agentes refrescantes o de frescor de uso en el sistema saborizante incluyen una amplia variedad de materiales, como el mentol y sus derivados. Muchos refrescantes sintéticos se derivan de, o están relacionados estructuralmente con, el mentol, es decir, contienen la entidad ciclohexano, y se derivan con grupos funcionales que incluyen carboxamida, quetal, éster, éter y alcohol. Los ejemplos incluyen los compuestos de *p*-mentanocarboxamida, tales como N-etil-*p*-mentano-3-carboxamida, conocido comercialmente como "WS-3", y otros de la serie, tales como WS-5, WS-12 y WS-14. Ejemplos de ésteres de mentano carboxi incluyen WS-4 y WS-30. Un ejemplo de un refrigerante sintético de carboxamida que no se relaciona estructuralmente con el mentol es N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocida como WS-23. Ejemplos adicionales de refrescantes incluyen el 3-1-mentoxipropano-1,2-diol conocido como TK-10, isopulegol (con el nombre comercial Coolact P) y *p*-mentano-3,8-diol (con el nombre comercial Coolact 38D), todos ellos distribuidos por Takasago; acetal de mentona glicerol conocido como MGA; ésteres de mentilo, tales como acetato de mentilo, acetoacetato de mentilo, lactato de mentilo conocido como Frescolat®, suministrado por Haarmann y Reimer, y succinato de monomentilo bajo el nombre comercial Physcool de V. Mane. Se describe a las carboxamidas N-sustituidas de *p*-mentano adicionales útiles como poseedoras de una elevada potencia refrescante y un efecto sensorial de larga duración en WO 2005/049553A1 e incluyen por ejemplo, N-(4-cianometilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, suministradas por Givaudan bajo la designación de refrigerante G-180.

El sistema saborizante también puede incluir agentes de salivación, agentes de hidratación y humectación, y otros estimulantes sensoriales como agentes de calentamiento y agentes desensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %. Agentes de salivación adecuados incluyen Jambu®, suministrado por Takasago y Optaflow® de Symrise. Los agentes de hidratación incluyen polioles como eritritol. Los agentes desensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol. Los agentes de calentamiento incluyen etanol, pimentón y ésteres de nicotinato tales como nicotinato de bencilo.

#### Materiales de vehículo diversos

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería ser preferiblemente de bajo contenido en iones y exenta de impurezas orgánicas. El agua puede comprender hasta aproximadamente 99 % en peso de las composiciones acuosas de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

Las presentes composiciones en forma de pastas de dientes, dentífricos y geles incluirán de forma típica algunos materiales espesantes o aglutinantes para proporcionar una consistencia deseable. Los espesantes típicos incluyen polímeros de carboxivinilo, carragenato, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio e hidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábiga y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del espesante. Los agentes espesantes se utilizan de forma típica en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, en peso.

Las presentes composiciones pueden contener también una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino que puede desempeñar diversas funciones, incluida una función abrasiva, desodorante, tamponadora y ajustadora del pH. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato, es de uso habitual. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 % en peso de una sal de bicarbonato de metal alcalino.

El pH de las presentes composiciones puede ajustarse utilizando agentes tamponadores. Por ejemplo, se utilizan agentes tamponadores para ajustar el pH de composiciones acuosas como, por ejemplo, enjuagues bucales y soluciones dentales, de forma típica en un intervalo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. Los agentes tamponadores incluyen bicarbonato de sodio, fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, pirofosfato ácido de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio, y pueden incluirse a un nivel de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % en peso.

En una realización específica, la composición tiene un pH en el intervalo de 4, 5, 5,5, 6 o 6,5 hasta 7,5, 8, 9, 10 u 11.

También se puede añadir dióxido de titanio a las presentes composiciones como agente colorante u opacificante, de forma típica a un nivel de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 % en peso.

En las presentes composiciones pueden utilizarse poloxámeros. Un poloxámero se clasifica como un tensioactivo no iónico y puede también funcionar como agente emulsionante, aglutinante, estabilizador, y con otras funciones relacionadas. Los poloxámeros son polímeros de bloque difuncionales que terminan en grupos hidroxilo primarios con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a más de 15.000. Los poloxámeros se comercializan con el nombre comercial de Pluronic y Pluraflo por BASF incluidos Poloxamer 407 y Pluraflo L4370.

Otros agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen emulsionantes poliméricos como, por ejemplo, la serie Pemulen® comercializada por B.F. Goodrich, y que son, predominantemente, polímeros de ácido poliacrílico de elevado peso molecular útiles como emulsionantes para sustancias hidrófobas.

Otros agentes opcionales que se pueden utilizar incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas como coadyuvantes para proporcionar ventajas sensoriales positivas en los dientes. Un ejemplo es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. La copoliol dimeticona puede estar presente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 25 %, de forma típica de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso.

Las composiciones pueden contener de forma opcional un humectante, que por ejemplo sirve para evitar que las composiciones de pasta se endurezcan cuando se exponen al aire. Algunos humectantes también pueden transmitir un sabor dulce deseable y efectos de sensación en boca a la composición. Los humectantes adecuados para su uso en la presente memoria incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicol propilenglicol, y otros alcoholes polihídricos comestibles. El humectante puede comprender hasta aproximadamente 70 %, de forma típica de aproximadamente 5 % a 55 %, en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las presentes composiciones comprenderán un polietilenglicol de alto peso molecular (PM), también denominado de óxido de polietileno (PEO), que proporciona ventajas de hidratación de la boca y de humectación como las especies más habitualmente utilizadas de polietilenglicol de peso molecular relativamente más bajo (generalmente de aproximadamente 200 a aproximadamente 7000). Se ha encontrado que los PEO de alto peso molecular con PM de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 7.000.000 proporcionan unas excelentes ventajas de hidratación de la boca y contra una boca seca como se describe en la solicitud de titularidad compartida US-61/257.677. Los PEO de alto PM proporcionan la ventaja anti sequedad de la boca lubricando primero la boca. Esta lubricación o lubricidad, con el significado de ausencia de fricción entre elementos en contacto, proporciona el efecto opuesto al de sequedad. Además, los PEO de alto PM proporcionan una hidratación real de la boca al retener agua. Otros materiales que se han utilizado para tratar una boca seca y/o para lubricar la boca, como la carboximetilcelulosa, por ejemplo, no retienen el agua tan bien como los PEO de alto PM. Además, cuando se utilizan PEO de alto PM en combinación con humectantes de poliol (por ejemplo, glicerina, eritritol, xilitol, sorbitol, manitol), se logra un efecto sinérgico de mejor retención de la humedad, mejor que el de los PEO o polioles utilizados solos, o mejor que simplemente un efecto aditivo. Se cree que los PEO pueden proporcionar una mayor retención de humedad dado que los PEO de alto PM quedan retenidos en especial en los tejidos blandos de la boca y no se lavan fácilmente. En cambio, los humectantes de poliol habituales se eliminan rápidamente y se percibe su hidratación durante menos de cinco minutos. Los PEO se retienen en la boca mucho más tiempo y la percepción del consumidor de la ventaja de hidratación del PEO dura significativamente más tiempo que con los polioles. En combinación con el presente organofosfato, se cree que puede producirse una deposición mixta, en la que el PEO se entremezcla con el organofosfato sobre todo en la superficie dental. O puede depositarse una capa polietilenglicol sobre la capa de organofosfato o viceversa. Se ha descubierto que la combinación de PEO y organofosfato proporciona una mayor lubricidad y sensación de hidratación en contraposición a una boca seca. El óxido de polietileno de alto peso molecular puede estar presente por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5,0 %, en peso.

#### Método de uso

La presente invención también se refiere a métodos de uso para modificar los dientes y otras superficies bucales para que tengan un mayor carácter hidrófobo, transmitiendo con ello una protección de superficies, una mejor salud dental, estructura, ventajas de aspecto y textura incluida la protección contra la erosión, así como una o más de prevención de la caries y control de la actividad bacteriana en la cavidad oral, que causan condiciones no deseadas que incluyen la placa, cálculo dental, gingivitis, enfermedad periodontal y mal aliento. Las ventajas de

estas composiciones pueden aumentar a lo largo del tiempo cuando la composición se utiliza repetidamente. El método de uso del tratamiento de la presente memoria puede comprender poner en contacto las superficies del esmalte dental y la mucosa bucal con las composiciones para el cuidado bucal según la presente invención. El método puede comprender cepillar con un dentífrico o enjuagar con una suspensión acuosa de dentífrico o colutorio. Otros métodos incluyen poner en contacto el gel, el producto tópico para dentaduras postizas, pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa bucal del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal cuya superficie dental entra en contacto con la composición oral. La palabra animal incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad. Por ejemplo, un método de tratamiento puede incluir una persona que cepilla los dientes de un perro con una composición dentífrica.

La presente invención se refiere además a un método para demostrar la eficacia antimanchas de una composición para el cuidado bucal, que comprende los pasos:

- (a) adherir polvo de hidroxiapatito uniformemente sobre un sustrato;
- (b) sumergir al sustrato adherido con polvo de hidroxiapatito en una suspensión o solución acuosa de la composición para el cuidado bucal;
- (c) secar el sustrato sumergido; y
- (d) poner en contacto el sustrato seco con una suspensión o solución de tinte para observar el comportamiento de la mancha.

En una realización específica, la etapa (d) se lleva a cabo mediante el goteo de una gotícula de suspensión o solución de tinte en el sustrato seco para observar el comportamiento de la gotícula.

En una realización alternativa, la etapa (d) se lleva a cabo sumergiendo el sustrato seco en la suspensión de tinte o durante un determinado periodo de tiempo, sacando después el sustrato para observar la humectabilidad del sustrato sumergido.

La presente invención se refiere además al uso de un sustrato recubierto con hidroxiapatito para demostrar la eficacia antimanchas de una composición para el cuidado bucal.

La presente invención se refiere además a un producto de demostración que comprende un sustrato recubierto con hidroxiapatito.

La presente invención se refiere además al uso del hidroxiapatito en la preparación de un producto de demostración para demostrar la eficacia antimanchas de una composición para el cuidado bucal.

#### Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

En la Tabla 1 se presentan siete ejemplos de composiciones para el cuidado bucal. Todas las cantidades de los ingredientes se describen en porcentajes en peso (% en peso) salvo que se indique otra cosa. Las composiciones para el cuidado bucal se preparan del siguiente modo: añadir agua, humectantes, parte de aroma, colorante, tampón y sustancia activa a un tanque principal de mezcla a 35 °C, mezclando bien y asegurándose de que todos los ingredientes se hayan disuelto o dispersado bien; añadir agentes espesantes y edulcorante al tanque principal de mezcla, se mezcla y se homogeniza hasta que quede bien dispersa y homogénea; añadir sílice abrasiva y aglomerados de sílice, se mezcla y homogeniza hasta que esté bien dispersa y homogénea; desairear; añadir la solución de tensioactivo y el resto del sabor al tanque principal, mezclar y homogeneizar hasta homogeneidad; desairear; bombear y enfriar el lote a menos de 40 °C.

Tabla 1

| <b>Ingredientes</b>         | Ej. 1 | Ej. 2 | Ej. 3 | Ej. 4 | Ej. 5 | Ej. 6 | Ej. 7 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sorbitol                    | 28,35 | 28,35 | 28,35 | 28,35 | 28,35 | 28,35 | 28,35 |
| Carboximetilcelulosa sódica | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| Hidroxietilcelulosa         | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   |
| Carragenato                 | 0,5   | 0,5   | 0,5   | 0,5   | 0,5   | 0,5   | 0,5   |
| Sacarina sódica             | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   | 0,3   |
| Fluoruro sódico             | 0,24  | 0,24  | 0,24  | 0,24  | 0,24  | 0,24  | 0,24  |
| Citrato sódico dihidratado  | 0,27  | 0,27  | 0,27  | 0,27  | 0,27  | 0,27  | 0,27  |
| Citrato de cinc dihidratado | 0,79  | 0,79  | 0,79  | 0,79  | 0,79  | 1,866 | 0,062 |
| Sílice abrasiva             | 17    | 17    | 17    | 17    | 17    | 17    | 17    |

## ES 2 662 002 T3

|                                   |        |      |       |         |      |         |         |
|-----------------------------------|--------|------|-------|---------|------|---------|---------|
| Dedeceth-2 fosfato de sodio (MAP) | 0,125  | 0,25 | 0,5   | 0,9325  | 1,25 | 0,9325  | 0,9325  |
| Solución de laurilsulfato sódico  | 2,1    | 2,1  | 2,1   | 2,1     | 2,1  | 2,1     | 2,1     |
| Sabor                             | 1,2    | 1,2  | 1,2   | 1,2     | 1,2  | 1,2     | 1,2     |
| Colorante                         | 0,4    | 0,4  | 0,4   | 0,4     | 0,4  | 0,4     | 0,4     |
| Tratado con agua                  | 47,425 | 47,3 | 47,05 | 46,6175 | 46,3 | 45,5415 | 47,3455 |
| Total                             | 100    | 100  | 100   | 100     | 100  | 100     | 100     |

### Demostración de resistencia de manchas

- 5 Se utilizó polvo de gel de hidroxiapatita (HAP) Bio-Gel HTP de Bio-Rad Laboratories para obtener el sustrato de HAP para evaluar la resistencia de la mancha. Adherir el polvo de HAP uniformemente sobre una cinta transparente. Sumergir la cinta de HAP en la suspensión de pasta de dientes durante 10 min. Aclarar la cinta en agua tratada durante 10 segundos, y este paso es opcional. Secar la cinta a temperatura ambiente para el uso de demostración. Pueden utilizarse varios enfoques para comparar la resistencia de la mancha. Un enfoque es poner una gota de agua, o una solución de té o una solución de tinte sobre la superficie de la cinta tratada con HAP, y
- 10 comparando el ángulo de contacto, mantener la gotícula esférica o dispersar. Otro enfoque consiste en inclinar las cintas con un ángulo determinado, vertiendo a continuación líquido sobre las mismas viendo con qué rapidez se desliza la gotícula por la cinta del HAP. Las Figs. 1 a 5 muestran los resultados.
- 15 Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes, relaciones y proporciones se refieren al peso total de la composición. Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C), salvo que se indique lo contrario. Salvo que se indique lo contrario, todas las mediciones se realizan a 25 °C. Todos los niveles de un componente o composición se refieren al nivel activo de dicho componente o composición excluidas las impurezas, por ejemplo, disolventes residuales o subproductos, que pueden estar presentes en las fuentes comerciales.

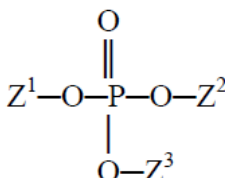
## REIVINDICACIONES

5 1. Una composición para el cuidado bucal que comprende:

(a) un citrato de cinc dihidrato, y

(b) un compuesto de organofosfato tensioactivo, en donde el compuesto de organofosfato tensioactivo está representado por la siguiente estructura general:

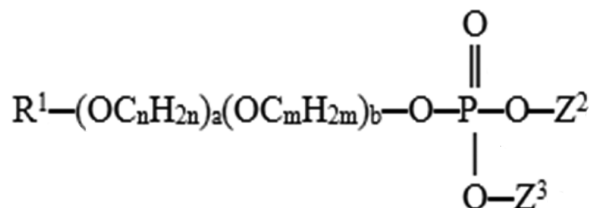
10



15 en donde  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  es un resto orgánico seleccionado del grupo que consiste en alquilos y alquenos lineales o ramificados de C1 - C22, sustituidos opcionalmente por uno o más grupos fosfato; alquilos y alquenos alcoxilados C1 - C22; sacáridos; polisacáridos; polioles; y poliéteres.

15

2. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en donde el compuesto de organofosfato tensioactivo está representado por la siguiente estructura general:



20

25 en donde  $R^1$  representa un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado que comprende de 6 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; n y m, individualmente y por separado, son de 2 a 4, y a y b individualmente y por separado, son de 0 a 20;  $Z^2$  y  $Z^3$  pueden ser idénticos o distintos, cada uno representa hidrógeno, metal alcalino, amonio, alquilamina o alcanolamina C1-C4 protonada o un grupo  $\text{R}^1-(\text{OC}_n\text{H}_{2n})_a(\text{OC}_m\text{H}_{2m})_b-$ .

25

3. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 2, en donde  $R^1$  es un grupo alquilo que comprende de 8 a 16 átomos de carbono; n y m son 2 o 3; y uno de a y b es al menos 3.

30

4. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en donde el compuesto de organofosfato tensioactivo está presente en una cantidad que oscila de 0,1 % a 2,5 % en peso de la composición.

5. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en donde el citrato de cinc dihidrato está presente en una cantidad suficiente para proporcionar de 200 ppm a 6000 ppm, preferiblemente de 2500 ppm a 3000 ppm de ion cinc.

35

6. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en donde la composición tiene un pH que oscila de 5 a 10, preferiblemente de 6,0 a 7,5.

40

7. La composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en un método para prevenir que una mancha se deposite sobre una superficie del diente u otras superficies orales, que comprende la etapa de administrar la composición a una cavidad oral del sujeto.

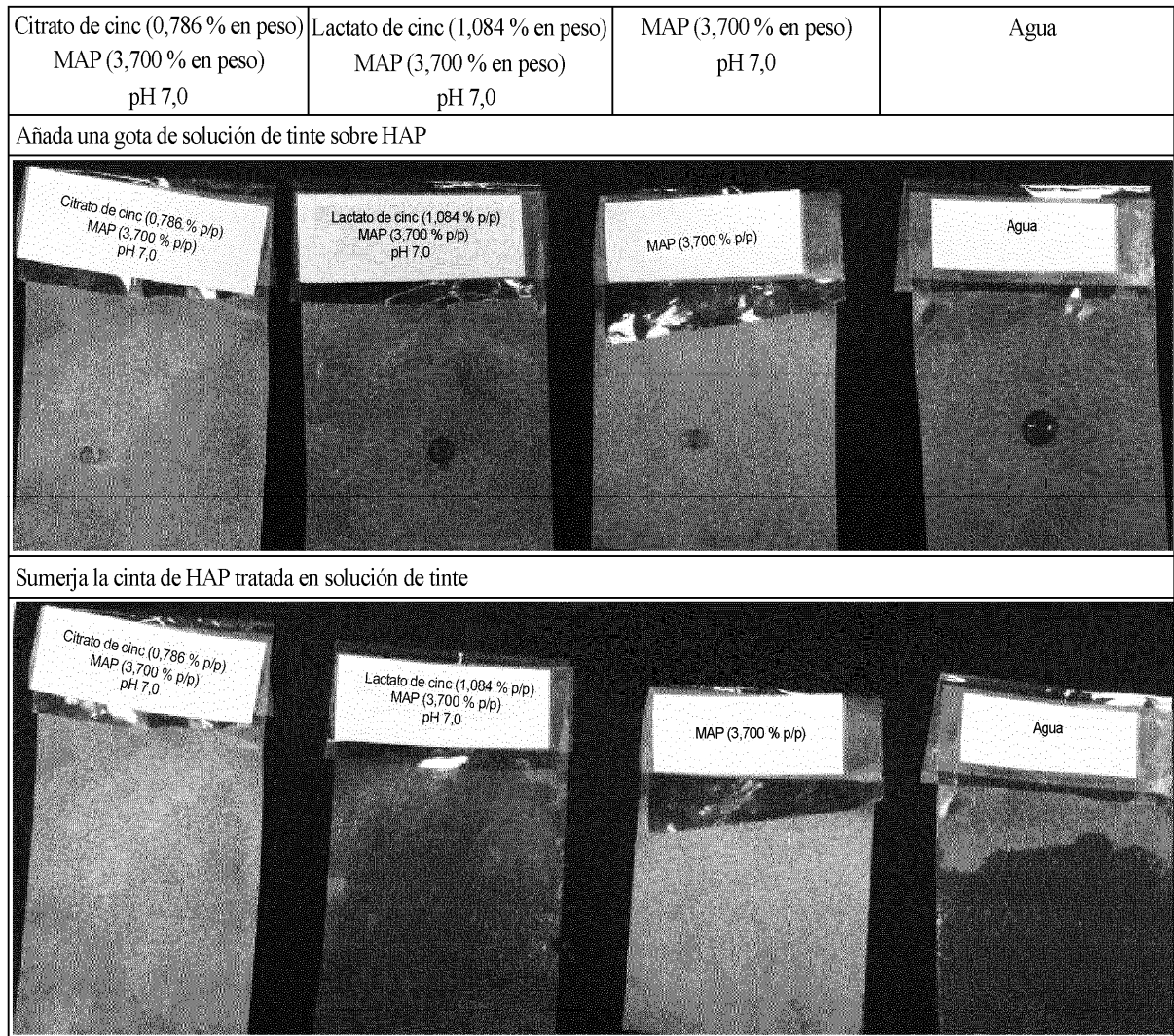


Fig. 1



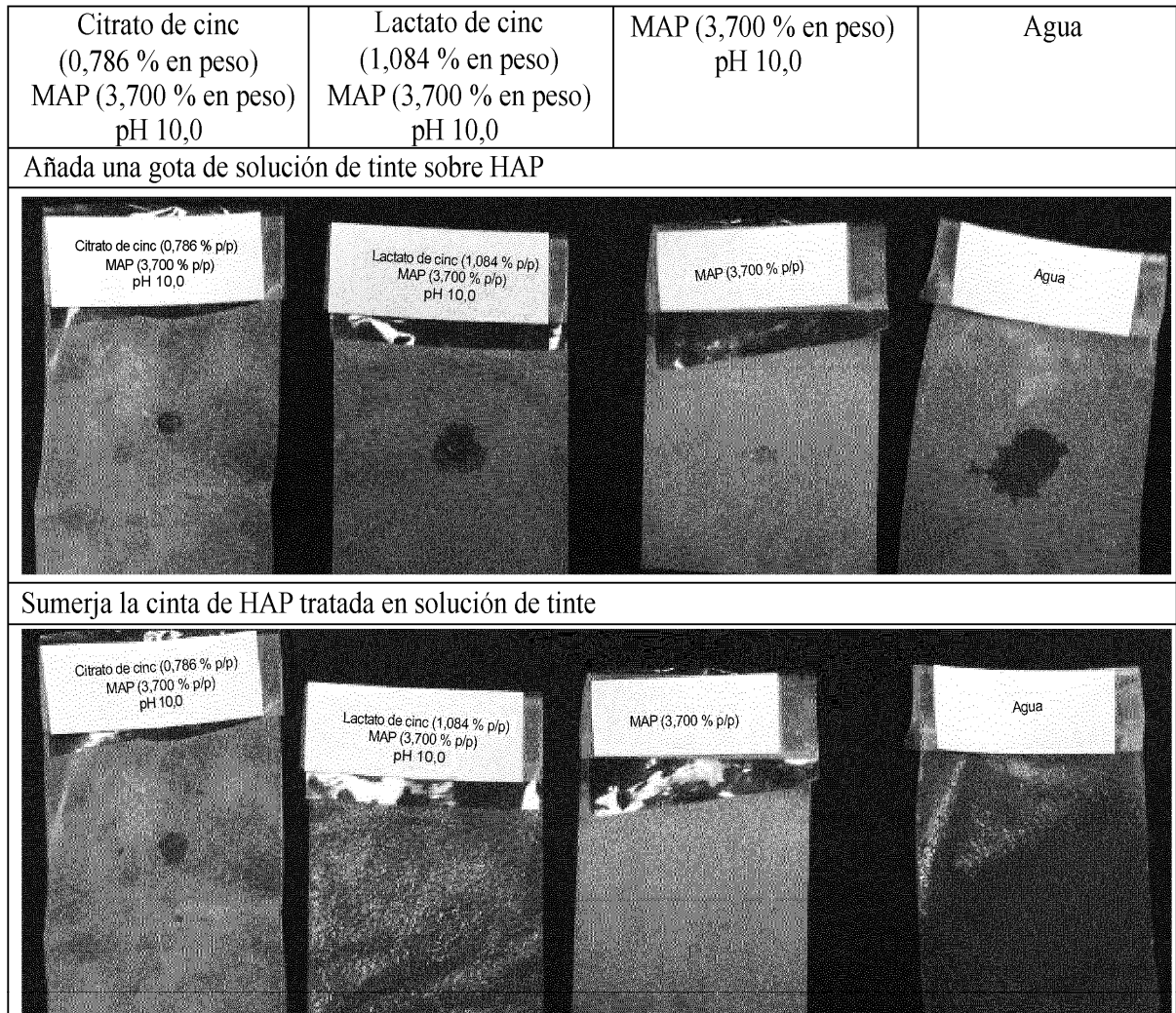


Fig. 2

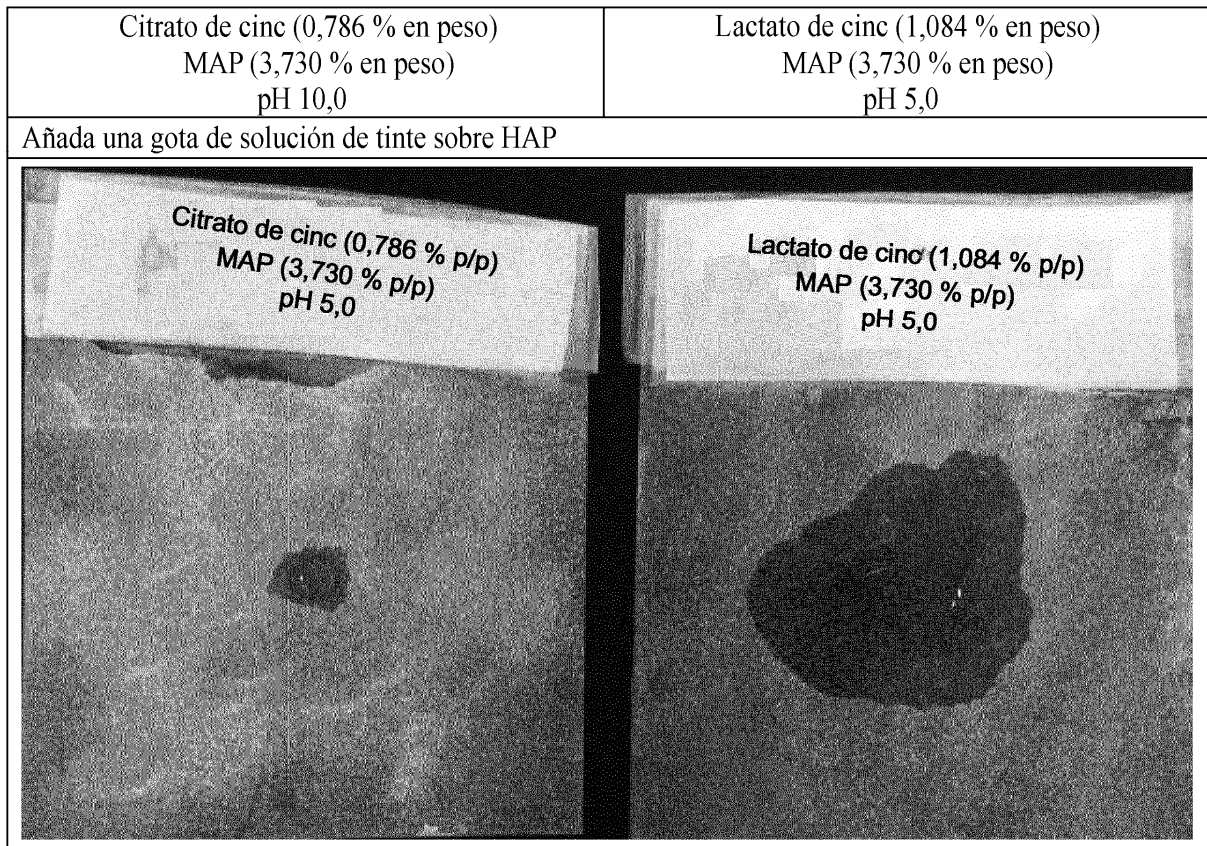


Fig. 3

Dosificación de MAP responde

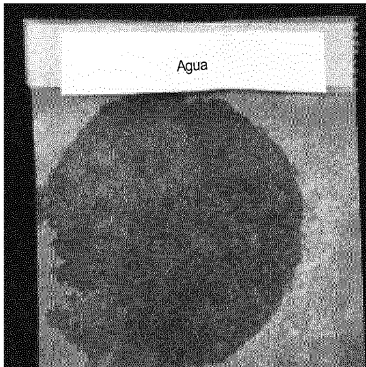
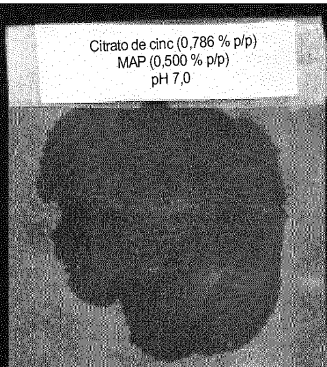
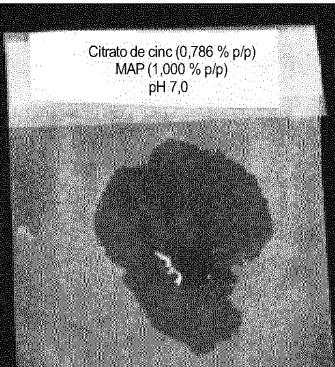
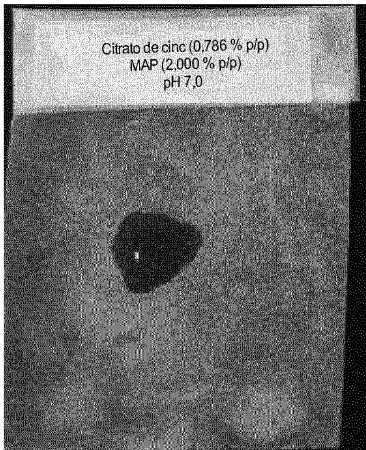
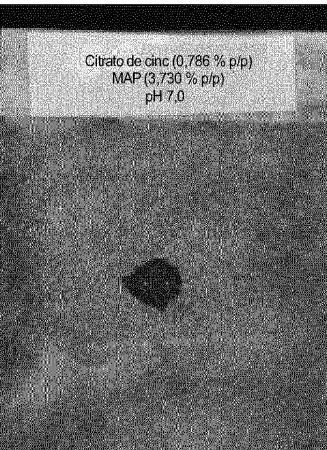
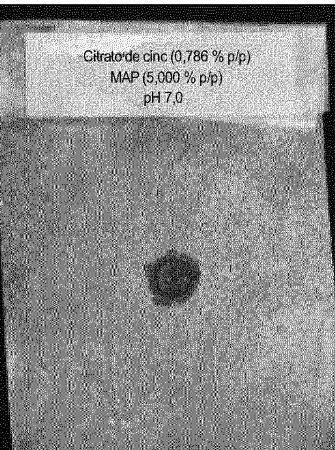
|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Agua</p>   | <p>Citrato de cinc (0,786 % en peso)<br/>MAP (0,500 % en peso)<br/>pH 7,0</p>       | <p>Citrato de cinc (0,786 % en peso)<br/>MAP (1,000 % en peso)<br/>pH 7,0</p>         |
|   |   |   |
| <p>Citrato de cinc (0,786 % en peso)<br/>MAP (2,000 % en peso)<br/>pH 7,0</p>       | <p>Citrato de cinc (0,786 % en peso)<br/>MAP (3,730 % en peso)<br/>pH 7,0</p>       | <p>Citrato de cinc (0,786 % en peso)<br/>MAP (5,000 % en peso)<br/>pH 7,0</p>         |
|  |  |  |

Fig. 4

Dosificación de MAP responde

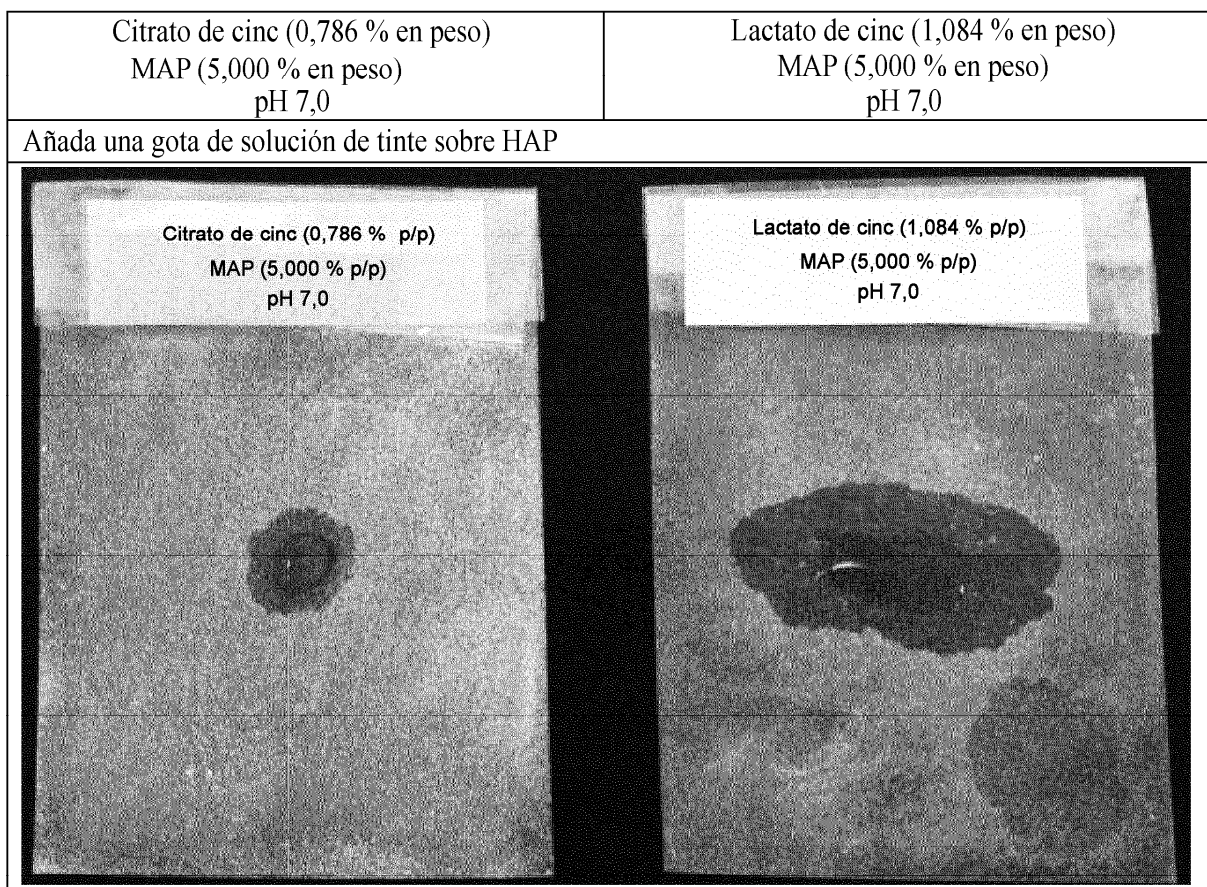


Fig. 5