

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 383**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01)
A61K 8/86	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01)
A61K 8/33	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2013 PCT/US2013/046928**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13192463**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013 E 13732795 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2863863**

54 Título: **Reducción de manchas dentales derivadas de agentes antimicrobianos catiónicos**

30 Prioridad:

21.06.2012 US 201213529044

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

26.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCOTT, DOUGLAS, CRAIG y
RAMJI, NIRANJAN**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 683 383 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

Reducción de manchas dentales derivadas de agentes antimicrobianos catiónicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que contienen un agente para eliminar o reducir las manchas dentales, específicamente las manchas derivadas de agentes antimicrobianos catiónicos usados en las composiciones para el cuidado bucal para reducir las bacterias orales y tratar enfermedades o afecciones mediadas por bacterias de la cavidad oral, que incluyen placa dental, caries, cálculos, gingivitis, enfermedad periodontal y mal aliento.

Antecedentes de la invención

Los materiales catiónicos que poseen actividad antimicrobiana se han usado en composiciones orales para combatir las bacterias bucales y prevenir y tratar afecciones causadas por bacterias en la cavidad oral, tales como la formación de placa dental y cálculos. La formación de placa dental y del sarro y la incapacidad de frenar su proliferación son la principal causa de caries dental, gingivitis, enfermedad periodontal y pérdida dental. La placa dental es una matriz mixta de bacterias, células epiteliales, leucocitos, macrófagos y otros exudados orales. Las bacterias comprenden aproximadamente tres cuartas partes de la matriz de la placa. Cualquier muestra de placa dental podría contener hasta 400 variantes de microorganismos diferentes. Esta mezcla incluye bacterias aerobias y anaerobias, hongos, virus y protozoos. Esta matriz de microorganismos y exudado oral se sigue expandiendo y se une a otros crecimientos de placa situados en las proximidades. Las bacterias sintetizan levanos y glucanos de la sacarosa que se encuentra en la cavidad oral proporcionando energía para los microorganismos. Estos glucanos, levanos y microorganismos forman un esqueleto adhesivo para una proliferación continua de placa. El cálculo dental, o sarro como se le denomina a veces, es un depósito que se forma sobre la superficie de los dientes en el margen gingival. El sarro maduro consta de una parte inorgánica compuesta en gran medida por fosfato cálcico dispuesto en una estructura reticular cristalina de hidroxiapatita similar a la del hueso, esmalte y dentina. También está presente una parte orgánica que consiste en células epiteliales descamadas, leucocitos, sedimento salivar, residuos de alimentos y diferentes tipos de microorganismos. Al desarrollarse la placa, esta puede adherirse más fácilmente a las superficies relativamente irregulares tales como las proporcionadas por el sarro. Los cálculos y la placa junto con factores de comportamiento y ambientales dan lugar a la formación de manchas dentales que afectan negativamente al aspecto estético de los dientes. Los factores ambientales y de comportamiento que contribuyen a la tendencia al manchado de los dientes incluyen el uso regular de productos que contienen sustancias químicas o cuerpos de color tales como café, té, cola o tabaco y el uso de productos bucales que promueven manchas, tales como los que contienen agentes antimicrobianos catiónicos.

Entre los más comunes de los agentes antimicrobianos catiónicos conocidos por causar manchas dentales se hallan los compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio y fuentes de iones metálicos, tales como fluoruro estannoso y cloruro estannoso. El potencial de manchado dental de estos materiales catiónicos ha sido documentado desde hace mucho tiempo. Entre los muchos enfoques que han sido sugeridos para la reducción y el control de manchas de los dientes y blanquear los dientes se halla el uso de blanqueadores u oxidantes tales como el peróxido. Prácticamente, los blanqueadores actúan oxidando los cuerpos de color y las manchas existentes. Sin embargo, los blanqueadores añadidos a los productos para el cuidado bucal están presentes, de forma típica, a bajas concentraciones debido a los límites de estabilidad y seguridad. A estas bajas concentraciones, los blanqueadores tales como el peróxido, generalmente son ineficaces para controlar las manchas y blanquear los dientes. Además, los blanqueadores no actúan ejerciendo una función de prevención de la captación de manchas.

Persiste la necesidad de productos para el cuidado bucal que proporcionen una mejor limpieza e higiene general y al mismo tiempo controlen el manchado del diente. En US-3.937.807 describe, por ejemplo, un compuesto de bisbiguanida persistente que inhibe la formación de placa y caries y un compuesto de amino carboxilato específico que inhibe la tendencia del compuesto de bisbiguanida para producir manchas en las superficies bucales. Se han identificado ahora tecnologías químicas que pueden reducir eficazmente las manchas dentales derivadas de agentes antimicrobianos catiónicos tales como CPC. Una sal de pirofosfato, por ejemplo, reduce la formación de manchas de CPC (EP0059012A2) así como manchas de iones estannosos si la composición está prácticamente exenta de una fuente de iones calcio (WO1993/007850A1). Además, las sales de pirofosfato se pueden combinar con poliglicerol de dodecanodiol u otros tensioactivos basados en glicerol (FR2727860A1). Estos agentes químicos no implican el uso de blanqueadores u oxidantes y, por lo tanto, no comprometen la biodisponibilidad de los agentes antimicrobianos catiónicos ni, por lo tanto, su potencia antimicrobiana.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, una combinación de un agente antimicrobiano catiónico seleccionado de una o una mezcla de sales de amonio cuaternario que son compuestos de piridinio que causan manchas dentales y un agente antimanchas que comprende al menos dos materiales diferentes de los siguientes grupos químicos:

Grupo 1. agentes aniónicos, que tienen un peso molecular de 15.000 o inferior y se seleccionan de una sal pirofosfato; ácido fítico o sal del mismo; D-fructosa-1-6-bifosfato; D-ribosa-5-fosfato; fosfato de dihidroxiacetona; D-eritrosa-4-fosfato; fosfato de glicerol; fosfato de creatina; D-ribosa-5-fosfato; D-fructosa-6-fosfato; D-xilosa-5-fosfato; gliceraldehído-3-fosfato; α -D-glucosa-6-fosfato; α -D-glucosa-1-fosfato; uridina-5-fosfato; fosfato de ascorbilo; dextrano de carboximetilo; sulfato de dextrano; carboximetil hidroxipropilcelulosa; carboximetil metilcelulosa o carboximetil almidón

Grupo 2. aldehídos, cetonas y otros compuestos con carbonilo reactivo y

Grupo 3. tensioactivos etoxilados no iónicos que comprenden alcoholes lineales etoxilados que tienen 18 o más carbonos en la cadena de alcohol, 35 o más unidades etoxi y un peso molecular promedio de aproximadamente 2000 a aproximadamente 15.000.

Los ejemplos de aldehídos del grupo 2, cetonas y otros compuestos de carbonilo reactivo son 4-metoxibenzaldehído (anisaldehído); 1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (heliotropina); 3,4-Dimetoxibenzaldehído (veratraldehído); 3-metil-1,2-ciclopentadiona; formiato de fenetilo, acetofenona; fenilacetaldéhído; 4-metilacetofenona; *p*-toluacetaldéhído; 3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (isoforona); γ -undecalactona; o *p*-metilcinnamaldehído.

Los ejemplos de tensioactivos etoxilados no iónicos del grupo 3 son alcoholes lineales etoxilados tales como aquellos en donde el número de carbonos en la cadena de alcohol es de entre aproximadamente 18 a 55, las unidades etoxi en peso son al menos 80 % y el peso molecular promedio del polímero es de aproximadamente 2000 a aproximadamente 5000.

Los ejemplos de agente antimicrobiano catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio y cloruro de N-tetradecil-4-etil-piridinio.

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.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra la reacción entre un aldehído y una proteína de la saliva mediante formación de tioacetal.

La Fig. 2 es un resumen de los protocolos utilizados en los modelos de manchado *in vitro* de película de HAP y de diente bovino.

Descripción detallada de la invención

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

Todos los porcentajes y los cocientes utilizados a continuación son en peso de la composición total, salvo que se indique de otra manera. 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. Todas las mediciones a las que se hace referencia en la presente memoria se llevan a cabo a aproximadamente 25 °C salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, “que comprende” significa que se pueden añadir otras etapas y otros componentes que no afectan al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en.”

En la presente memoria, la palabra “incluye”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

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.

El término “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal puede presentar diversas formas, incluidas pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel subgingival, enjuague bucal, mousse, espuma, producto para dentaduras postizas, spray bucal, gominola, comprimido masticable o goma de mascar. La composición para el cuidado bucal también puede incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a la superficie oral.

El término “dentífrico”, en la presente memoria, significa formulaciones en pasta, gel o líquido, 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 estar en cualquier forma deseada tales como rayas pronunciadas, superficie rayada, multicapas, con el gel rodeando la pasta, o cualquier combinación de los mismos. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar composiciones tales como dentífricos.

El término “enjuague bucal”, como se utiliza en la presente memoria, incluye formulaciones líquidas conocidas en la industria como enjuagues bucales o enjuagues dentales, pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación.

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

Los términos “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “vehículo oralmente aceptable” o “excipientes” incluyen materiales seguros y eficaces y aditivos convencionales tales como los usados en composiciones para el cuidado bucal incluidos, aunque no de forma limitativa, fuentes de ion fluoruro, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes anticálculos o antisarro, agentes desensibilizantes, fuentes de peróxidos, materiales abrasivos, tales como la sílice, agentes tamponadores, sales de bicarbonato de metal alcalino, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes antimanchas, agentes persistentes en los dientes, dióxido de titanio, xilitol, aceites esenciales, un refrescante, agentes edulcorantes u otros agentes de percepción y agentes colorantes.

El término “aceites esenciales”, como se usa en la presente memoria, se refiere a aceites volátiles destilados o exprimidos de plantas y constituyentes de estos aceites volátiles. Los aceites esenciales típicos y sus principales constituyentes son los obtenidos, por ejemplo, del tomillo (timol, carvacrol), orégano (carvacrol, terpenos), limón (limoneno, terpineno, felandreno, pineno, citral), hierba limón (citral, metilheptenona, citronelal, geraniol), flor de azahar (linalol, β -pineno, limoneno), naranja (limoneno, citral), anís (anetol, safrol), clavo (eugenol, acetato de eugenilo, cariofileno), rosa (geraniol, citronelol), romero (borneol, ésteres de bornilo, alcanfor), geranio (geraniol, citronelol, linalol), lavanda (acetato de linalilo, linalol), citronela (geraniol, citronelol, citronelal, canfeno), eucalipto (eucaliptol); menta piperita (mentol, ésteres de mentilo), menta verde (carvona, limoneno, pineno); gaulteria (salicilato de metilo), alcanfor (safrol, acetaldehído, alcanfor), laurel (eugenol, mirceno, cavicol), canela (cinamaldehído, acetato de cinamilo, eugenol), árbol del té (terpinen-4-ol, cineol), y hoja de cedro (α -tuyona, β -tuyona, fenchona). Los aceites esenciales son ampliamente utilizados en perfumería y como saborizantes, medicina y disolventes [véase *Encyclopedia of Chemical Technology* de Kirk Othmer, 4ª edición y el índice Merck, 13ª edición].

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, 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 se han realizado por comodidad de uso y no se pretende limitarlas a un ingrediente para la aplicación o aplicaciones especialmente descritas.

En una modalidad de la presente invención, se proporcionan composiciones para el cuidado bucal que comprenden un agente antimicrobiano catiónico que comprende uno o una mezcla de un compuesto de amonio cuaternario seleccionado de cloruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio o cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio junto con un agente antimanchas. El agente antimanchas comprenderá preferiblemente uno o más materiales de cada uno de los siguientes grupos químicos:

Grupo 1. agentes aniónicos, que tienen un peso molecular de 15.000 o inferior y se seleccionan de una sal pirofosfato; ácido cítrico o sus sales; D-fructosa-1-6-bifosfato; D-ribosa-5-fosfato; fosfato de dihidroxiacetona; D-eritrosa-4-fosfato; fosfato de glicerol; fosfato de creatina; D-ribosa-5-fosfato; D-fructosa-6-fosfato; D-xilosa-5-fosfato; gliceraldehído-3-fosfato; α -D-glucosa-6-fosfato; α -D-glucosa-1-fosfato; uridina-5-fosfato; fosfato de ascorbilo; dextrano de carboximetilo; sulfato de dextrano; carboximetil hidroxipropilcelulosa; carboximetil metilcelulosa o carboximetil almidón

Grupo 2. aldehídos, cetonas y compuestos de carbonilo reactivo y

Grupo 3. tensioactivos etoxilados no iónicos que comprenden alcoholes lineales etoxilados que tienen 18 o más carbonos en la cadena de alcohol, 35 o más unidades etoxi y un peso molecular promedio de aproximadamente 2000 a aproximadamente 15.000.

Los agentes antimicrobianos catiónicos promueven eficazmente la higiene bucal, especialmente mediante el control de la proliferación de la placa y los cálculos. Sin embargo, se ha observado que su uso da lugar a la formación de manchas o decoloración de las superficies dentales. Los mecanismos exactos para la formación de manchas dentales derivadas del uso de estos agentes antimicrobianos catiónicos no han sido claramente establecidos. Una explicación que se ha ofrecido es que cuando los agentes antimicrobianos catiónicos eliminan la placa, también desnaturalizan

proteína de la saliva en el ambiente bucal y la proteína desnaturizada luego puede actuar como agente nucleante que se deposita sobre las manchas o decolora los dientes. Otra teoría es que en ausencia de placa dental se pueden depositar Ca^{+2} y PO_4^{-3} adicionales, especialmente de la saliva, sobre la superficie dental y dichos depósitos pueden incluir cuerpos coloreados que acaban manchando la superficie dental como un depósito calcificado sobre la misma.

5 En los laboratorios de Procter & Gamble se realizaron estudios para elucidar de forma adicional el problema del manchado. Utilizando cloruro de cetilpiridinio (CPC) como agente antimicrobiano promotor de manchas, se observó que la formación inicial de manchas con CPC se produce en la superficie de la película de los dientes. Esta mancha es un resultado de la interacción entre proteínas salivales tales como la mucina y cromógenos dietéticos o cuerpos de color, tales como polifenoles de té. La mancha observada se agrava en presencia de CPC u otros agentes antimicrobianos catiónicos, tales como sales estannosas. Como se ha informado en la bibliografía, existen interacciones significativas entre las proteínas ricas en prolina básicas en la saliva y los polifenoles del té [ver, por ejemplo, *J. Dent. Res.*, 84(1), 73-781(2005); *Biochem. J.*, 297, 249-260 (1994); "Grape and Wine Tannins Precipitation by Proline Rich Proteins", póster de la 2ª conferencia electrónica internacional de química orgánica sintética (International Electronic Conference of Synthetic Organic Chemistry) (ECSOC-2, 1-30 de septiembre de 1998)]. De hecho se ha indicado que la electroforesis de gel de poliácridamida de dodecilsulfato sódico (SDS) de una mezcla de saliva y extracto de té dio lugar a la desaparición de las bandas de proteínas ricas en prolina básicas que indican una precipitación de las proteínas ricas en prolina básicas con polifenoles de té. Las proteínas ricas en prolina son inducibles en el estómago y la saliva, y el mecanismo de defensa natural del cuerpo es acomplejar los polifenoles más grandes para precipitarlos, lo que evita su absorción y, por lo tanto, reducen su toxicidad. Se ha descrito, además, la interacción de dodecilsulfato de sodio (SDS) y tensioactivos no iónico con mucina [*Langmuir*, 18, 9383-9392(2002)]. Nuestros estudios han demostrado que existe una interacción similar entre el CPC y otras proteínas aniónicas en la saliva que da lugar a la precipitación de la proteína y el CPC en la superficie dental. El coprecipitado del CPC y la proteína interactúa posteriormente con cromógenos dietéticos tales como polifenoles de té, lo que produce un manchado dental.

Hemos descubierto que mediante el uso de determinados agentes aniónicos podemos reducir la agregación de las proteínas salivales, ya sea mediante la interacción hidrófoba (inserción en la región no polar de la proteína) o la interacción cargada del agente aniónico con las proteínas salivales o mediante la formación de un contraión con el anillo de piridinio del CPC. El agente aniónico se une más estrechamente al anillo de piridinio que el ion cloruro, lo que reduce entonces la interacción del CPC con las proteínas salivares.

Se ha demostrado que algunos aldehídos reaccionan con las proteínas salivales mediante la formación de tioacetal como se ilustra en la Figura 1, reduciendo así la densidad de carga negativa en la superficie de la proteína y, por lo tanto, la interacción de la proteína con el anillo de piridinio con carga positiva de CPC.

40 Cuando se combinan, el agente aniónico y el aldehído proporcionan incluso mejores resultados de actividad antimanchas en comparación con el uso de estos agentes por separado. Se cree que la combinación permite una interacción más fuerte entre el aldehído y la proteína en comparación con la interacción entre la proteína y el CPC, puesto que el CPC ahora está estrechamente unido a un contraión aniónico grande y, por lo tanto, menos disponible para interactuar con la proteína. Esto explica el efecto sinérgico observado cuando se usa la combinación de un agente aniónico ligeramente cargado y ciertos aldehídos o cetonas en los estudios descritos más abajo.

45 De manera similar, hemos demostrado que el uso de etoxilatos que tienen el balance correcto de unidades alquilo y etoxi puede solubilizar eficazmente las proteínas salivales, reduciendo así las manchas. Es importante destacar que el uso de los agentes anteriores no afecta significativamente a la biodisponibilidad del CPC, lo cual es sorprendente e inesperado, ya que anteriormente se ha demostrado que la biodisponibilidad de los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario se ve afectada por la presencia de materiales aniónicos y aún materiales no iónicos que tienen alguna carga negativa parcial (debida a grupos funcionales hidroxilo, éster, aldehído y cetona) como en algunos tensioactivos etoxilados (US-20050169852A1, concedida a Roberge, y col.).

Un método similar puede utilizarse para el control de manchas dentales derivado de otros agentes antimicrobianos catiónicos tales como sales estannosas, de zinc o cobre utilizadas en productos de dentífrico, gel o enjuague bucal.

55 Evaluación del potencial de formación de manchas de los dientes de agentes antimicrobianos catiónicos y actividad antimanchas de los agentes:

A. Modelos in Vitro

60 Se usaron dos modelos para evaluar el potencial de manchado dental de las composiciones que contienen agentes antimicrobianos catiónicos. Se usó CPC como agente antimicrobiano promotor de manchas modelo. Los protocolos generales de los modelos descritos a continuación se resumen en la Figura 2.

Modelo de película de HAP:

65

El protocolo del modelo de película de HAP implica el desarrollo de una película sobre polvo de hidroxiapatita (HAP) para simular los dientes cubiertos con película. El procedimiento comienza incubando 10 mg de polvo de HAP con saliva de la parótida conservada a 35 °C durante 1 hora. La saliva se elimina después de la centrifugación y el polvo de HAP preparado se trata con solución de CPC (control positivo), agua (control negativo) o solución de enjuague de prueba de CPC durante 1 hora en presencia de saliva. Cada solución de tratamiento (controles y prueba) se retira después de la centrifugación. El residuo de HAP se lava con saliva durante 1 hora y se retira después de la centrifugación. A continuación se trata con solución de té durante 1 hora. A continuación se retira la solución de té de la HAP tratada después de la centrifugación. La HAP tratada se lava con saliva como se ha descrito anteriormente. Se realizan 2 ciclos adicionales de tratamiento. Después de 3 ciclos de tratamiento, la HAP se disuelve y se lee la absorbancia de 350-550 nm. La AUC (área bajo la curva) de absorbancia entre 350-550 nm es la medida de la mancha. Cada conjunto de ensayos se realiza por triplicado.

Modelo dental bovino

Este modelo utiliza dientes bovinos extraídos que se han montado sobre material poliacrílico. Primero se blanquean los dientes bovinos con peróxido diluido seguido de lavado con agua. Los dientes blanqueados se incuban con saliva durante 4 horas y luego se secan. A continuación se obtienen imágenes de los dientes para obtener los valores de color de referencia ($L^*a^*b^*$) usando fotografía digital utilizando el sistema de formación de imágenes de luz blanca (Cámara Fuji 2000). A continuación, los dientes se incuban en la saliva durante 18 horas para generar un recubrimiento de película madura. A continuación se retira la saliva y los dientes se tratan con una suspensión acuosa de dentífrico (que no contiene agentes antimicrobianos) durante 2 minutos. La suspensión acuosa de dentífrico se retira y los dientes se lavan con agua durante 1 minuto. Las muestras de dientes están ahora listas para el tratamiento. Las muestras dentales se tratan con solución de CPC (control positivo), agua (control negativo) o solución de enjuague de prueba de CPC durante 1 minuto en presencia de saliva. A continuación, los dientes se incuban con saliva durante 20 minutos a 35 °C. Cada muestra se trata posteriormente con una solución de té recién preparado durante 15 minutos, seguido de otro lavado e incubación con saliva durante 20 minutos. Se lleva a cabo un total de 6 ciclos de tratamiento. Después de 6 ciclos, los dientes se secan y se miden los valores $L^*a^*b^*$ utilizando imágenes fotográficas. L^* representa luminosidad en el eje y, a^* representa croma (rojo-verde) en el eje x, y b^* representa croma (amarillo-azul) en el eje z. Los cambios en los componentes individuales L^* , a^* , y b^* (valores Δ) se calculan substrayendo las mediciones $L^*a^*b^*$ de dientes tratados de las mediciones $L^*a^*b^*$ de dientes sin tratar y sin manchar. El cambio total de color (ΔE) se calcula como la raíz cuadrada de la suma del cuadrado de los valores Δ . Todas las pruebas se realizan con una réplica de cuatro dientes.

B. Evaluación de actividad antimanchas de aldehídos, cetonas y agentes aniónicos

Las formulaciones de enjuague bucal se evaluaron en el modelo dental bovino descrito anteriormente. La composición de tratamiento contenía 0,07 % de CPC como agente antimicrobiano y anisaldehído, quelante aniónico o combinaciones como agente antimanchas. La composición base que contenía 0,07 % de CPC sin agente antimanchas fue el control positivo (manchado) y el agua fue el control negativo (no colorante). Los resultados se muestran a continuación.

Grupo de tratamiento	% De reducción en la mancha (normalizada)
0,07 % de base de CPC	0,00
Base de 0,1 % + anisaldehído	24,20
Base + 0,15 % + pirofosfato TK	30,08
Base + 0,1 % dextrano CM	31,18
Base + 0,1 % anisaldehído/0,1 5 % Piro TK	95,62
Base + 0,1 % anisaldehído/0,1 % de dextrano CM	81,11
Agua	100,00

Estos resultados demuestran que cada uno de los agentes utilizados solos proporcionan una reducción de la mancha. Sorprendentemente, la combinación de anisaldehído tanto con dextrano CM como con pirofosfato tetrapotásico (TKPP) tenía un efecto sinérgico en la reducción o casi eliminación de la mancha. Es importante destacar que la biodisponibilidad del CPC en las formulaciones de enjuague medida con el uso de un ensayo de retención de disco (DRA) *in vitro* fue de entre 80 - 100 %, lo que indica que los aditivos antimanchas no afectaron significativamente a la biodisponibilidad del CPC. El método DRA se describe en la solicitud de titularidad compartida WO 05/072693 y en "Evaluation of Cetylpyridinium Chloride-Containing Mouthwashes Using In Vitro Disk Retention and Ex Vivo Plaque Glycolysis Methods", S. J. Hunter-Rinderle y col., *J. Clin. Den.*, 1997, 8:107-113). Estos ensayos están recomendados para usar en la monografía de la OTC propuesta (*Federal Register* Vol. 68, N.º 103 Parte 356, "Oral Health Care Drug Products For Over-The-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph: Proposed Rules"). Este método está diseñado como un ensayo de eficacia para analizar formulaciones de enjuague bucal que contienen de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,1 % de

CPC para determinar cuantitativamente el nivel de CPC “libre” (“no unido”) o “biodisponible” necesario para una eficacia clínica. El DRA mide la cantidad de “unión” del CPC a discos de filtro de celulosa normalizados durante la filtración de una muestra de enjuague bucal sin diluir. El CPC “biodisponible” se une a los grupos hidroxilo de la fibra de celulosa durante la filtración mientras que el CPC, que se ha vuelto “no biodisponible” (o “unido”) por las interacciones con los componentes del enjuague bucal, simplemente atraviesa el papel de filtro, es decir, la carga positiva del compuesto ya no está disponible para unirse a los discos de celulosa cargados negativamente. De esta forma, el ensayo DRA proporciona una estimación de la cantidad de CPC disponible para la actividad, es decir, unirse a la bacteria y a las superficies mucosas durante el uso del enjuague bucal. Las mediciones mediante DRA de la disponibilidad del CPC se han correlacionado positivamente con los resultados de los ensayos microbiológicos *in vitro* y los ensayos de destrucción de gérmenes *in vivo*. Históricamente, las fibras de celulosa se han utilizado en otras aplicaciones para supervisar análogamente la actividad biológica de principios activos (“Dairy Products” en Official Methods of Analysis of the Association of Chemical Analytical Chemists. 13^a ed., 1980, Capítulo 16:256). El método se ha validado y muestra comportarse con una exactitud, precisión y selectividad aceptables.

Las formulaciones de enjuague bucal que comprenden de aproximadamente 0,035 a aproximadamente 0,1 % de CPC pasarían el ensayo DRA si los resultados del ensayo mostrasen que el nivel de biodisponible de CPC fuese \geq 324 ppm. Por ejemplo, una formulación que comprende 0,05 % de CPC a una biodisponibilidad de 72 % proporcionaría 360 ppm de CPC. El ensayo de los productos que contienen niveles biodisponibles de CPC de \geq 324 ppm demuestra resultados clínicos positivos (antigingivitis, antiplaca). La determinación de la biodisponibilidad del CPC en un producto terminado es importante para producir el comportamiento ya que define fácilmente la cantidad (concentración) de principio activo disponible para su deposición en el sitio de acción. Puesto que la región hidrófila cargada positivamente (catiónica) es fundamental para la acción antimicrobiana, cualquier componente de la formulación que disminuya la actividad de este grupo catiónico o que compita con el grupo puede inactivar el producto. De forma deseable, una formulación que contenga 0,05 % de CPC debería tener al menos aproximadamente 65 % de biodisponibilidad para suministrar al menos aproximadamente 324 ppm del CPC biodisponible. Una formulación que contenga un nivel inferior de CPC tal como 0,04 % necesitaría tener al menos una biodisponibilidad de al menos aproximadamente 81 % para suministrar el mínimo nivel necesario de CPC biodisponible para la eficacia antigingivitis. Dependiendo de la aplicación particular y la concentración de CPC u otro agente de amonio cuaternario, puede ser aceptable aproximadamente 50 % de biodisponibilidad.

Se aplicó el modelo de actividad de la estructura química de los datos de reducción de manchas (utilizando el modelo de película de saliva HAP para evaluar los enjuagues bucales que contenían 0,07 % de cloruro de cetilpiridinio). El agua se usó como control negativo y la solución al 0,07 % de cloruro de cetilpiridinio fue el control positivo.

El conjunto de datos se utilizó para desarrollar un modelo de relación de actividad estructural (Structural Activity Relationship - SAR) que se correspondiera con la reducción observada de la mancha con características estructurales químicas especiales de compuestos experimentales. Se determinó la mejor ecuación de regresión y se usó para predecir el % de reducción de manchas para otros ingredientes químicos. Para desarrollar el QSAR (Relación de Actividad Estructural Cuantitativa - Quantitative Structural Activity Relationship), se utilizó el % de reducción de manchas determinado mediante el experimento anterior a una concentración de sustancia activa antimanchas de 0,1 % en el programa de modelización molecular CaChe 7.1 de Fujitsu Limited. Se usó el % de reducción de manchas de un conjunto de entrenamiento de 15 muestras químicas para calcular el QSAR de Cuanto Completo. La aplicación de CaChe MOPAC (paquete de Orbitales Moleculares) determina tanto una geometría óptima como las propiedades electrónicas de las moléculas resolviendo la ecuación de Schrödinger utilizando las ecuaciones de Hamilton semiempíricas AM1, PM3 y PM5, desarrolladas por M. J. S. Dewar y J. J. P. Stewart. [Ver *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 3902; *J. Comput. Chem.* (1989), 10, 209; MOPAC 2002, (1999)]. La siguiente ecuación de regresión, que es la mejor de 50803424 posibles combinaciones triples de 674 descriptores, dio el mayor valor de $r^2=0,8849$.

$$\% \text{ Reducción de mancha de CPH} = -0,2535 * (\text{conteo de carbono})^2 - 15,9064 * \text{raíz cuadrada}(\text{conteo de hidrógenos donables}) - 956,4721 * 1,0 / [\text{raíz cúbica}(\text{índice gravitacional de enlace})] + 130,7168$$

El coeficiente de correlación de validación cruzada ($cvr^2=0,7998$) sugiere que la estabilidad de la ecuación además de datos de entrenamiento similares es probablemente aceptable ya que es superior a 0,70. Ec. 1 a continuación calcula el índice de gravitación (GI) de enlace para todos los átomos unidos i, j en la molécula, lo que refleja la distribución de masa efectiva en la molécula y describe eficazmente las fuerzas de dispersión molecular en los medios líquidos a granel.

$$G_i = \sum_{ij}^{\text{todos los átomos unidos}} (m_i m_j / r_{ij}^2) \text{ Ec. 1}$$

En las ecuaciones anteriores, recuento de carbono = número total de átomos de carbono en la molécula, conteo de hidrógeno denotable = número de átomos de hidrógeno en una molécula que tiene átomos H lábiles (tales como en los grupos OH, COOH y NH₂), m_i y m_j = las masas atómicas de átomos unidos, y r_{ij} = longitudes de enlace respectivas.

En base al modelo anterior, a continuación se enumeran los valores de reducción de manchas en % normalizado pronosticado de muchos otros compuestos con carbonilo reactivo. Estos compuestos tienen una reducción de manchas pronosticada comparable a la del anisaldehído. La reducción de manchas de una solución de CPC al

0,07 % (control positivo) se normalizó con agua que tenía una reducción de manchas de 100 %, es decir, no produjo manchas. Los agentes que se enumeran a continuación son aquellos que tienen un valor de reducción de manchas normalizado en % de al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 % o al menos aproximadamente 40 %. Se predice que los agentes que tienen menos de aproximadamente 10 % de reducción de manchas en este modelo tienen un rendimiento mínimo.

5

Sustancia activa	% Reducción de manchas normalizado
heliotropina	82,87
veratraldehído	70,35
3-metil-1,2-ciclopentadiona	55,33
anisaldehído	54,93
formiato de fenetilo	54,77
acetofenona	40,46
fenilacetaldehído	40,03
4-metilacetofenona	37,07
p-toluacetaldehído	36,65
Isoforona	33,95
gamma-undecalactona	31,87
p-metilcinnamaldehído	30,58
bencilacetona	29,55
octanal	28,84
(-) piperitona	28,70
perillaldehído	27,58
cuminaldehído	26,80
α-metilcinamaldehído	26,49
isomentona	26,03
mentona	26,00
carvona	23,64
decanal	20,78
maltol	20,24
p-Isopropilfenilacetaldehído	19,37
trans-citral	17,81
dihidrojasmona	17,56
beta-naftilmetilcetona	13,15
aldehído tíglico	8,85
etilvainillina	7,03
aldehído isovaleriánico	6,39

Usando el modelo de actividad de la estructura química descrito anteriormente y el modelo dental bovino, se anticipa que los siguientes compuestos aniónicos tengan una actividad antimanchas similar al carboximetildextrano y al pirofosfato tetrapotásico. Estos compuestos contienen grupos aniónicos fosfato, carboxilo o sulfato, son al menos ligeramente solubles en agua o dispersables en agua y se usan en forma ácida o como sales de metales alcalinos o de amonio de los mismos. Los agentes aniónicos preferidos son aquellos que tienen un valor de reducción de manchas normalizado en % de al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 % o al menos aproximadamente 40 %.

10

15

Sustancia activa	% Reducción de manchas normalizado
pirofosfato tetrapotásico	55,15
ácido fítico	42,99
D-fructosa-1-6-bifosfato	41,83
fosfato de dihidroxiacetona	40,70
D-Eritrosa-4-fosfato	34,40
Fosfato de glicerol	33,43
fosfato de creatina	30,70
D-ribosa-5-fosfato	28,31
D-fructosa-6-fosfato	28,16
D-xilosa-5-fosfato	24,73

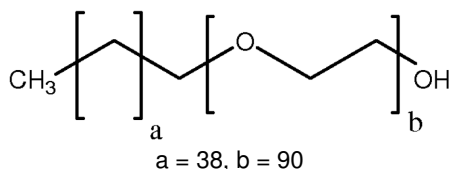
gliceraldehído-3-fosfato	22,66
α-D-glucosa-6-fosfato	15,65
α-D-glucosa-1-fosfato	15,52
uridina-5-fosfato	11,37
fosfato de ascorbilo	11,35
Xilitol-5-fosfato	8,01
DL ácido málico	6,61

Se prevé que los siguientes materiales poliméricos tengan actividad antimanchas: sulfato de dextrano; polímeros de bajo peso molecular (aproximadamente 15.000 o menos) tales como carboximetil hidroxipropilcelulosa, carboximetil metilcelulosa; copolímeros de ácido acrílico-maleico; y carboximetil almidón. Se prefieren los polímeros que tienen una baja densidad de carga. Los ejemplos incluyen polímeros solubles en agua carboxilados, fosfatados o sulfatados ligeramente cargados tales como celulosas, dextranos, almidones y similares con un grado de sustitución de grupos aniónicos (DS) de 0,2 o inferior. Un DS de 0,2 se define como 2 unidades sustituyentes del grupo aniónico (p. ej., carboximetilo, fosfato o sulfato) por 10 unidades de repetición en el polímero, p. ej., unidades de glucosa en celulosa). “Polímeros solubles en agua” debe entenderse en la presente memoria como incluyente de polímeros solvatables o hidratables con agua formando soluciones o geles transparentes, translúcidos o semiopacos, que generalmente se aceptan como uniformemente dispersados en agua o en un medio que contiene predominantemente agua. Se sabe que los polímeros solubles en agua no necesariamente forman soluciones “verdaderas”, sino que pueden existir como partículas hidratadas que están total o parcialmente solvatadas y no enrolladas.

Se prefiere un peso molecular menor del polímero ya que se puede desear una menor formación de viscosidad en la formulación. Por ejemplo, para una formulación de enjuague bucal, la viscosidad deseada es de aproximadamente 1 a 5 mPa.s (de aproximadamente 1 a 5 cP). Además, se cree que los polímeros de menor peso molecular pueden interactuar mejor con las proteínas salivales y repartirse mejor entre sí. A pesos moleculares más altos (>15.000), la proteína interactuaría con una red polimérica enmarañada en lugar de hebras o bobinas de polímero identificable y el coeficiente de reparto de las proteínas sería independiente del peso molecular. Los polímeros aniónicos útiles en la presente invención tendrían un peso molecular promedio (PM) de aproximadamente 15.000 o menor, aproximadamente 10.000 o menor o aproximadamente 5000 o menor.

C. Evaluación de la actividad antimanchas de los tensioactivos etoxilados no iónicos (etoxilatos)

Se evaluó el potencial de manchado de un enjuague en emulsión que contenía 0,1 % de CPC y 0,3 % de aceite saborizante utilizando un 0,05 % de un tensioactivo de alcohol lineal etoxilado no iónico (disponible bajo el nombre comercial Performathox 490 de Baker Hughes, PM=4522; HLB 18), que tiene la siguiente estructura general. Los resultados de manchado evaluados por el modelo dental bovino son los siguientes.



Grupo	Grupo delta E	% Reducción de manchas
0,07 % de CPC	19,02	0,0
0,07 % CPC + 0,05 % Performathox 490	15,92	43,7
Agua	11,94	100,0

El modelo de película de HAP se usó para evaluar los etoxilatos de diferentes longitudes de cadena de carbono, unidades EO, % en peso de EP, HLB y pesos moleculares para la reducción de manchas cuando se incorporan a concentraciones diferentes en un enjuague en emulsión que contiene 0,1 % de CPC tal como se describe en la solicitud de patente conjuntamente solicitada titulada MOUTH RINSE EMULSIONS (emulsiones de enjuague bucal). Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 1. Un número positivo para la reducción normalizada de manchas del enjuague base indica una reducción en la mancha, en tanto que un número negativo indica un mayor manchado. El modelado del conjunto de datos resultante indica que los alcoholes etoxilados que tienen 18 o más carbonos en la cadena de alcohol, aproximadamente 35 o más unidades de EO (óxido de etileno) y peso molecular de entre aproximadamente 2000 a aproximadamente 15.000 proporcionarían una ventaja en la reducción de manchas sin comprometer la biodisponibilidad del CPC. Para su uso en la presente memoria se prefieren los etoxilatos que tienen de aproximadamente 25 a 55 carbonos en la cadena de alcohol, de 50 a 100 unidades de EO y un PM de entre aproximadamente 2000 a aproximadamente 5000.

Tabla 1. Evaluación del comportamiento antimanchas de los etoxilatos

Material	N.º carbonos (cola)	N.º unidades EO	% EO en peso	HLB	Peso Mol.	% polímero	Reducción de manchas normalizada	DRA
Sigma 458988	34	10	50	10	920	0,05	-64,61	95,09
Sigma 458988	34	10	50	10	920	0,1	-85,81	93,98
Sigma 458988	34	10	50	10	920	0,2	-95,58	91,71
Brij 30 (Brij L4)	12	4	51	9,7	362	0,05	-42,95	90,99
Brij 30 (Brij L4)	12	4	51	9,7	362	0,1	-64,30	80,98
Brij 30 (Brij L4)	12	4	51	9,7	362	0,2	-88,15	71,78
Brij 98 (Brij O 20)	18	20	78	18	1150	0,05	-18,95	86,95
Brij 98 (Brij O 20)	18	20	78	18	1150	0,1	12,25	71,79
Brij 98 (Brij O 20)	18	20	78	18	1150	0,2	46,61	62,87
Permathox 450	34	10	50	10	920	0,05	-23,37	91,5
Permathox 450	34	10	50	10	920	0,1	-33,73	84,3
Permathox 450	34	10	50	10	920	0,15	-37,57	81,4
Permathox 450	34	10	50	10	920	0,2	-45,31	75,5
Permathox 480	34	40	80	16	2300	0,05	6,39	90,1
Permathox 480	34	40	80	16	2300	0,1	19,09	82,1
Permathox 480	34	40	80	16	2300	0,15	33,96	74,8
Permathox 480	34	40	80	16	2300	0,2	26,02	71,8
Permathox 490	40	90	90	18	4522	0,05	13,68	86,2
Permathox 490	40	90	90	18	4522	0,1	18,77	80,9
Permathox 490	40	90	90	18	4522	0,15	43,37	75,9
Permathox 490	40	90	90	18	4522	0,2	32,71	72,6
Permathox 750	50	16	50	10	1400	0,05	-51,84	96,3
Permathox 750	50	16	50	10	1400	0,1	-41,43	93,4
Permathox 750	50	16	50	10	1400	0,15	-72,63	92,2
Permathox 750	50	16	50	10	1400	0,2	-92,81	88,6
Brij S100	18	100	94	18,8	4654	0,05	19,82	85,5
Brij S100	18	100	94	18,8	4654	0,1	19,82	78,7
Brij S100	18	100	94	18,8	4654	0,15	26,57	74,4
Brij S100	18	100	94	18,8	4654	0,2	34,76	71,7

5 La cantidad total de agente antimanchas incluido en las presentes composiciones será de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 3 % o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %. Los agentes antimanchas serán al menos ligeramente solubles en agua (aproximadamente 0,1 % de solubilidad a 25 °C, preferentemente más) o dispersables en agua para la interacción óptima con las proteínas salivales y el agente antimicrobiano catiónico.

10 Agentes antimicrobianos catiónicos

15 Los agentes antimicrobianos catiónicos que son conocidos por su propensión a inducir manchas dentales incluyen sales de amonio cuaternario. Estos agentes catiónicos proporcionan 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 la placa, la caries, la gingivitis, y la enfermedad periodontal. El nivel de agente antimicrobiano depende del tipo de agente antimicrobiano y de otros factores, y de forma típica será de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 %, en peso de la composición.

20 Los compuestos de amonio cuaternario en las composiciones de la presente invención incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustitutos 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 (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Cloruro de cetilpiridinio, fluoruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etil-piridinio, bromuro de domifeno, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de metilbencetonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de dodecildimetil(2-fenoxietil)amonio, cloruro de bencildimetoxiestearilamonio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metilhexa hidropirimidina cuaternizada, cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cocoalquil trimetilamonio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-isobutilfenoxietil-dimetilbencilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, son ejemplos

de agentes antimicrobianos de amonio cuaternario típicos. Otros compuestos son bis[4-(R-amino)-1-piridinio]alcanos según se describe en la US-4.206.215, concedida a Bailey. Los compuestos de piridinio son los compuestos de amonio cuaternario en el ámbito de la presente invención, siendo especialmente preferidas las sales (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro) de haluro de cetilpiridinio o tetradecilpiridinio. Son especialmente preferidos el cloruro de cetilpiridinio y las sales de fluoruro. Los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario se incluyen en la presente invención en niveles de al menos aproximadamente 0,025 % o al menos aproximadamente 0,035 % o al menos aproximadamente 0,045 % a aproximadamente 1,0 % en peso de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,1 % en peso de la composición.

10 Agentes antimicrobianos adicionales

Las presentes composiciones pueden comprender una fuente de iones de metal que proporciona iones estannoso, iones cinc, iones cobre o mezclas de los mismos como agente antimicrobiano adicional. 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.

Se ha descubierto que los iones de estannoso, cinc y cobre contribuyen a reducir la gingivitis, la placa, la sensibilidad y tienen ventajas en la mejora del aliento. La composición puede comprender de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 20.000 ppm de ion metálico de la composición total, de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 15.000 ppm o de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Esta es la cantidad total de iones metálicos (estannoso, de cinc, de cobre y mezclas de los mismos) para su suministro a la superficie dental.

Los dentífricos que contienen sales estannosas, tales como fluoruro estannoso y cloruro estannoso, se describen en la patente US-5.004.597, concedida a Majeti y col. Otras descripciones de sales estannosas e ingredientes necesarios para estabilizar el estannoso se encuentran en la patente US-5.578.293 concedida a Prencipe y col. y en la patente US-5.281.410 concedida a Lukacovic y col.

Las sales estannosas útiles en la presente invención incluyen fluoruro estannoso y cloruro estannoso dihidratado, acetato estannoso, tartrato estannoso y citrato estannoso sódico. Ejemplos de 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 otras sales que se indican en US-4.022.880. Ejemplos de fuentes de iones de cobre adecuadas se indican en US-5.534.243 e incluyen las sales de cloruro, sulfato gluconato y glicinato. Las fuentes de iones metálicos combinados estarán presentes de forma típica 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 estarán presentes de forma típica en una cantidad de 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 de cobre estará comprendida de forma típica de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 4 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3,0 %. Las fuentes de iones metálicos preferidas incluyen fluoruro estannoso, cloruro estannoso, cloruro estannoso dihidrato, citrato de zinc, lactato de zinc, sulfato de zinc, cloruro de zinc, acetato de zinc, óxido de zinc, sulfato de cobre y gluconato de cobre.

La presente invención puede adicionalmente comprender otros agentes antimicrobianos oralmente eficaces que incluyen agentes no catiónicos tales como éteres difenólicos halogenados, compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono-alquil y poli-alquil halofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y derivados de los mismos, compuestos bisfenólicos y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas, aceites esenciales; enzimas tales como endoglicosidasa, papaína, dextranasa, mutanasa y mezclas de las mismas. El nivel de otro agente antimicrobiano dependerá también del tipo de agente antimicrobiano y de otros factores, y de forma típica será de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 %, en peso de la composición.

Aceites esenciales eficaces como agentes antimicrobianos incluyen una o más sustancias químicas saborizantes/fragancias tales como citral, neral, geranial, geraniol, nerol, eucaliptol, eugenol, acetato de eugenilo, carvacrol, timol, o-cimen-5-ol (isopropilmetilfenol, IPMP), farnesol, alcohol bencílico, benzaldehído, hinokitiol (isopropiltropolona), terpinen-4-ol, zingerona, isotiocaniato de ajo, dipenteno, α -pineno, β -pineno, mentol, salicilato de mentilo, anetol, carvona, limoneno, ocimeno, alcohol n-decílico, citronellal, citronellol, acetato de metilo, acetato de citronelilo, metileugenol, linalool, linalool etílico, alcanfor, safrol, clorotimol, guaiacol, fenol, silicilato de fenilo, ácido cinámico, guaiacol, isoeugenol, dihidroeugenol, vanillilbutiléter, 5-propenolguaetol, 4-etil-2-metoxifenol, acetato de 4-alil-2-metoxifenol, y 4-metilguaiacol. Pueden utilizarse fuentes naturales de estas sustancias químicas. La selección de los aceites esenciales se basa en la demostración de su actividad contra microorganismos conocidos por participar en condiciones indeseables en la cavidad oral, tales como gingivitis, enfermedad periodontal y mal aliento. Por ejemplo, en la presente es útil una mezcla de aceites esenciales que comprende al menos dos componentes, un primer componente seleccionado de estructuras acíclicas o sin anillos, tales como citral, neral, geranial, geraniol, nerol o derivados de los mismos y un segundo componente seleccionado de estructuras que contienen anillos, tales como eucaliptol, eugenol, carvacrol o derivados de los mismos. Estas mezclas de aceites esenciales se describen en la solicitud de patente de

titularidad compartida publicada como US-20080253976A1. La mezcla de aceites esenciales se utiliza a un nivel de al menos aproximadamente 0,02 % en peso de la composición para proporcionar una actividad antimicrobiana eficaz.

5 Varias sustancias químicas de tipo aceite esencial antimicrobianas eficaces anteriores son aldehídos y cetonas que son útiles como agentes antimanchas.

Además de los componentes descritos anteriormente en la presente memoria, las composiciones de la presente invención pueden comprender componentes opcionales adicionales conocidos a nivel colectivo como materiales de vehículo oralmente aceptables, los cuales se describen en los siguientes párrafos.

10 Materiales de vehículo aceptables por vía oral

15 Los materiales tipo vehículo oralmente aceptables comprenden uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para la administración oral tópica. El término “compatible”, en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interactuar de manera que sustancialmente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición. En particular, los materiales de vehículo no deben tener un efecto negativo en la biodisponibilidad de los agentes antimicrobianos catiónicos o en la actividad antimanchas de los agentes antimanchas utilizados en la presente invención.

20 Los vehículos o excipientes de la presente invención pueden incluir los componentes habituales y convencionales de dentífricos, geles no abrasivos, geles subgingivales, colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, gomas de mascar, gominolas y pastillas de menta para el aliento como se describe más detalladamente a continuación.

25 La elección del vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en que la composición se va a introducir en la cavidad oral. Materiales de vehículo para pasta de dientes, gel dental o similares incluyen materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict. Materiales de vehículo para formulaciones de dentífrico de dos fases se describen en las patentes US-5.213.790, concedida el 23 de mayo de 1993, US-5.145.666 y US-5.281.410 todas concedidas a Lukacovic y col., y en US-4.849.213 y 30 US-4.528.180, concedidas a Schaeffer. Materiales de vehículo para colutorios, enjuagues o pulverizadores bucales incluyen de forma típica agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US- 3.988.433, concedida a Benedict. Los materiales de vehículo para gominola de forma típica incluyen una base para caramelo; materiales de vehículo para goma de mascar incluyen una base de goma, agentes aromatizantes y edulcorantes como, p. ej., en la patente US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. 35 Materiales de vehículo para bolsitas incluyen de forma típica una bolsa en forma de bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes. Para geles subgingivales utilizados para administrar sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales, se selecciona un “vehículo para gel subgingival” según se describe, p. ej., en las patentes US-5.198.220 y US-5.242.910, ambas concedidas a Damani. Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc. 40

45 Las composiciones de la presente invención pueden también estar en forma de geles no abrasivos y geles subgingivales que pueden ser acuosos o no acuosos. En otro aspecto, la invención proporciona un utensilio dental impregnado con la presente composición. El utensilio dental comprende un utensilio que se pone en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad oral, estando dicho utensilio impregnado con la presente composición. El utensilio dental puede consistir en fibras impregnadas, incluidos hilo o cinta dental, pastillas, tiras, películas y fibras poliméricas.

50 En una realización, las composiciones de la presente invención están en forma de dentífricos como, por ejemplo, pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles dentales incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 6 % a aproximadamente 50 %), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %), un agente espesante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %), un humectante (de aproximadamente 10 % a aproximadamente 55 %), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %), un agente colorante (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %) y 55 agua (de aproximadamente 2 % a aproximadamente 45 %). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,3 % como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 13 %). Los polvos dentales, lógicamente, contienen sustancialmente en su totalidad componentes no líquidos.

60 Otras realizaciones de la presente invención son productos líquidos, incluidos colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de: agua (de aproximadamente 45 % a aproximadamente 95 %), etanol (de aproximadamente 0 % a aproximadamente 25 %), un humectante (de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 %), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 7 %), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %) y un 65 agente colorante (de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 %). Tales colutorios y pulverizadores bucales

pueden incluir también uno o más de un agente anticaries (de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,3 % como ion fluoruro) y un agente anticálculos (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %). Los componentes de las soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %), conservante (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %), agente espesante (de 0 % a aproximadamente 5 %), agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %) y tensioactivo (de 0 % a aproximadamente 5 %).

En los siguientes párrafos se describen tipos de materiales de vehículo o excipientes aceptables por vía oral que se pueden incluir de forma opcional en composiciones de la presente invención, junto con ejemplos no limitativos específicos.

Agentes desensibilizantes

Las presentes composiciones pueden contener de forma opcional un agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad, tal como sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

Agente anticálculos

Las composiciones de la presente invención pueden opcionalmente incluir un agente anticálculo como, por ejemplo, una sal pirofosfato como fuente de ion pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son pirofosfato disódico dihidrogenado ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato 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 e hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto corresponden a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0 % de iones de pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 % en una realización, y de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en otra realización. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes 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 % de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, o menos de aproximadamente 10 % del pirofosfato total disuelto en la composición. La sal pirofosfato tetrasódica es una sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones dentífricas. 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 de la composición de dentífrico.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en la *Enciclopedia de Tecnología Química* de Kirk-Othmer, tercera edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Los agentes opcionales que pueden usarse en lugar o junto con la sal de pirofosfato incluyen los materiales conocidos como polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido o de ácido maleico y metilviniléter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., así como, p. ej., ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Fuente de ion fluoruro

Es habitual tener un compuesto de tipo fluoruro soluble en agua presente en dentífricos y en otras composiciones orales en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición, y/o cuando se usa de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % en peso, o de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso, para proporcionar eficacia anticaries. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Ejemplos de materiales que producen ion fluoruro adecuados se encuentran en las patentes US-3.535.421, concedida el 20 de octubre de 1970 a Briner y col., y US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro

potásico, monofluorofosfato sódico, fluoruro de indio, fluoruro de amina y muchas otras fuentes. Entre las fuentes preferidas se hallan el fluoruro estannoso y el fluoruro de sodio, así como mezclas de los mismos.

Abrasivos

5 Los abrasivos dentales útiles en las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales diferentes. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición de interés y no erosionar 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.

15 Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones son las resinas en forma de partículas polimerizadas termoendurecibles como se describe en US-3.070.510, concedida a Cooley y Grabenstetter. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados.

20 Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en Pader y col., US-3.538.230, y en DiGiulio, US-3.862.307. Entre los ejemplos se incluyen los xerogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division 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. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583; y en las patentes de titularidad compartida US-5.603.920; US-5.589.160; US-5.658.553; US-5.651.958 y US-6.740.311.

30 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 de forma típica están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % en peso; las pastas dentífricas generalmente contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

Agente persistente en los dientes

40 La presente invención puede incluir un agente persistente en los dientes como, por ejemplo, agentes tensioactivos poliméricos (PMSA), que son polielectrolitos, más específicamente polímeros aniónicos. 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 o los dientes.

50 Los PMSA son útiles en las composiciones de la presente invención debido a su ventaja de prevención de manchas. Los PMSA pueden proporcionar 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 deseables. 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.

55 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.

65 Los agentes tensioactivos minerales poliméricos incluyen agentes que tienen una gran afinidad por la superficie dental, depositan una capa o recubrimiento polimérica sobre la superficie dental y producen los efectos de modificación de superficie deseados. Son ejemplos adecuados de dichos polímeros los polielectrolitos como, por

ejemplo, 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(hidroxiálquilmetacrilato), 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 estas. 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 otro 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 las superficies dentales, son preferidos los polímeros con funciones fosfato o fosfonato de cadena lateral, aunque pueden resultar 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). Entre los polímeros adecuados se 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).

Los PMSA adecuados serán estables y compatibles con otros componentes de la composición para el cuidado bucal tales como fluoruro iónico, agentes antimicrobianos catiónicos e iones metálicos, y son estables a la hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua, lo que permite una simple formulación de dentífrico o enjuague bucal de fase única simple. Si el PMSA no tiene estas propiedades de estabilidad y compatibilidad, una opción es una formulación de fase dual con el PMSA separado del fluoruro o de otro componente incompatible. Otra opción es formular las composiciones no acuosas, prácticamente no acuosas o de contenido limitado en agua para minimizar la reacción entre el PMSA y otros componentes.

Un PMSA preferido es un polifosfato. 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. Los polifosfatos preferidos son los que tienen alrededor de tres o más grupos fosfato de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzca suficientes funcionalidades fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, así como el carácter hidrófilo de las superficies. Las sales de polifosfato deseadas incluyen tripolifosfato tetrapolifosfato y hexametáfosfato, entre otras. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se prefieren los polifosfatos lineales que tienen la fórmula: $XO(XPO_3)_nX$, en donde X es sodio, potasio o amonio y n es un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Son polifosfatos preferidos los que tienen un valor de n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21 en promedio como, por ejemplo, los conocidos comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), y Glass H (n≈21) y fabricados por FMC Corporation y Astaris. Estos polifosfatos se pueden usar solos o en combinación. Algunos polifosfatos son susceptibles de experimentar hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua a pH ácido, especialmente a pH inferior a 5. Por lo tanto, se prefiere utilizar polifosfatos de cadena más larga, tales como Glass H, que tiene un promedio de longitud de cadena de aproximadamente 21. Dichos polifosfatos de cadena más larga, 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, 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 se prefiere el ácido fítico, también conocido como mio-inositol-1,2,3,4,5,6-hexakis (dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio. 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 enjuague bucal, la cantidad de agente persistente en los dientes es de forma típica de aproximadamente 0,1 % a 5 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %.

Además de crear los efectos modificadores de la 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 10^9 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. Las cantidades de agente quelante adecuado para su uso en la presente invención serán de forma típica 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 preferiblemente sodio) solubles en agua parcialmente o preferiblemente 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, preferiblemente 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.

Se describen policarboxilatos poliméricos operativos adicionales en US- 4.138.477 y US-4.183.914, concedida a Gaffar y col., e incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etilviniléter; ácidos poliacrílico, poliitacónico y polimaléico; y oligómeros sulfoacrílicos con un PM de tan solo 1.000, comercializados por Uniroyal ND-2.

Tensioactivos

Las presentes composiciones pueden también comprender 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 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 son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos en la patente US-3.959.458, concedida a Agrícola y col. el 25 de mayo de 1976. La presente composición de forma típica comprende un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025 % a

aproximadamente 9 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en algunas realizaciones, y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en otras realizaciones.

Otro tensioactivo adecuado se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos de tipo sarcosinato, tensioactivos de tipo isetonato y tensioactivos de tipo taurato. Son preferidas para su uso en la presente invención 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 y oleoil sarcosinato. El tensioactivo de tipo sarcosinato puede estar presente en las composiciones de la presente invención de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,0 % en peso de la composición total.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente de 8 a 18 átomos de carbono como, por ejemplo, el cloruro de lauril trimetilamonio; cloruro de cetil piridinio; bromuro de cetil trimetilamonio; cloruro de diisobutilfenoxietil-dimetilbencilamonio; cloruro de cocoalquiltrimetilamonio; fluoruro de cetil piridinio; etc. Los fluoruros de tipo amonio cuaternario que tienen propiedades detergentes se describen en US-3.535.421 concedida a Briner y col. Ciertos tensioactivos catiónicos pueden también actuar como germicidas en las composiciones descritas en la presente memoria.

Los tensioactivos no iónicos que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención 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 alquifenoles, 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.

Los tensioactivos sintéticos de ion híbrido útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternario, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en donde 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 tipo betaína adecuados se describen en la patente US-5.180.577, de Polefka y col. Las alquildimetilbetaínas típicas incluyen decilbetaína o acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio), betaína de coco, miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc. Las amidobetaínas vienen ilustradas por la cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína, lauramidopropilbetaína y similares. Las betaínas a escoger contienen cocoamidopropilbetaínas tales como la lauramidopropilbetaína.

Agentes espesantes

Al preparar pasta o geles dentales, los agentes espesantes se añaden para proporcionar una consistencia deseada a la composición, para proporcionar características de liberación activas deseadas con el uso, para proporcionar estabilidad durante el almacenamiento, y para proporcionar estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes adecuados contienen uno de, o una combinación de polímeros carboxivinílicos, carragenato, hidroxietilcelulosa (HEC), arcillas naturales y sintéticas (p. ej., Veegum y Iaponita) y sales solubles en agua de éteres de celulosa como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y carboximetilhidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del espesante.

Los polímeros de tipo carboxivinilo adecuados útiles como agentes espesantes o agentes gelificantes contienen carbómeros que son homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un alquiléter de pentaeritrol o un alquiléter de sacarosa. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como serie Carbopol®, incluidos Carbopol 934, 940, 941, 956, y mezclas de los mismos.

Se pueden usar los agentes espesantes que están de forma típica presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición de pasta o gel dental total. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para gomas de mascar, gominolas y pastillas de menta para el aliento, bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

Humectantes

Otro material de vehículo opcional de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan al ser expuestas al aire y para proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta de dientes. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados

para usar en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles como, por ejemplo, glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y trimetilglicina.

Sistema saborizante

5 Un 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
 10 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, tales como los que se ha descubierto son relativamente estables en presencia de las sustancias activas de producto para el cuidado bucal, materiales de vehículo o excipientes. El sistema de sabor puede comprender ingredientes
 15 aromáticos incluidos, aunque no de forma limitativa, 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, 2-metoxibenzaldehído, benzaldehído; cinamaldehído, hexilcinamaldehído, α -metilcinamaldehído, orto-
 20 metoxicinamaldehído, α -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, α -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 fenilético, alcohol bencílico, α -terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etilmaltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, gamma decalactona, gamma nonalactona, gamma undecalactona y mezclas de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados los que contienen características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox.
 25 Estos contienen derivados de sustancias químicas saborizantes que están saturadas o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. Son también adecuadas sustancias químicas saborizantes que pueden sufrir algún tipo de oxidación o de degradación sin dar lugar a un cambio significativo en el carácter o perfil de sabor. Los ingredientes saborizantes se pueden suministrar a la composición como sustancias simples o purificadas o por adición aceites o extractos naturales que se han sometido preferiblemente un tratamiento de refinado para eliminar componentes que son relativamente inestables y pueden degradar y alterar el perfil de sabor deseado, resultando en un producto menos aceptable desde el punto de vista organoléptico. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

35 El sistema saborizante incluirá de forma típica un agente edulcorante. Edulcorantes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica, que incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Algunos edulcorantes 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, como edulcorantes derivados del ácido aspártico L, como ester metílico (aspartamo) L-aspartil-L-fenilalanina y materiales que se describen en la patente US- 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5,dihidrofénil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexilen)-alanina, y similares. Se pueden utilizar edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales, tales como un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa) conocido, por ejemplo, como sacaralosa, así como edulcorantes basados en proteínas tales como *Thaumatococcus danielli* (taumatina I y II). Una composición contiene de forma típica de
 50 aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de edulcorante, en peso.

Los agentes refrescantes o refrescantes adecuados incluyen una amplia variedad de materiales tales como mentol y derivados de los mismos. Entre los refrescantes sintéticos, muchos se derivan de o están relacionados estructuralmente con el mentol, es decir, contienen la entidad ciclohexano, y se derivan con grupos funcionales que
 55 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-11, WS-14 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 como, por ejemplo, Frescolat®, suministrado por Haarmann and Reimer, y succinato de monomentilo bajo el nombre comercial Physcool de V. Mane. Los términos "mentol" y "mentilo" en la presente memoria incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. TK-10 se describe en US- US-4.459.425, Amano y col. El WS-3 y otros agentes refrescantes de carboxamida se describen, por ejemplo, en las patentes US- US-4.136.163; US-4.150.052; US-

4.153.679; US-4.157.384; US-4.178.459 y US-4.230.688. En la solicitud WO 2005/049553A1 se describen p-mentanocarboxamidas N-sustituidas incluidas N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-sulfamoilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-cianofenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-acetilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-hidroximetilfenil)-p-mentanocarboxamida y N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida.

Además el sistema saborizante puede incluir estimulantes sensoriales, tales como agentes de salivación, agentes de hidratación y humectación, agentes de calentamiento, y agentes de adormecimiento. 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 %, en peso de la composición. Agentes de salivación adecuados incluyen Jambu®, fabricado por Takasago y Optaflow® de Symrise. Los agentes de hidratación incluyen polioles tales como eritritol. Los agentes desensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol. Los ejemplos de agentes térmicos incluyen etanol, el pimentón y ésteres nicotinato como, por ejemplo, el nicotinato de bencilo.

Materiales de vehículo diversos

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas sería de forma deseable 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.

La presente invención puede también contener una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino que puede desempeñar diversas funciones, incluida una función efervescente, abrasiva, desodorante, tamponadora y ajustadora del pH. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % de un bicarbonato de metal alcalino tal como el bicarbonato sódico.

El pH de las presentes composiciones puede ajustarse utilizando agentes tamponadores. Agentes tamponadores, en la presente memoria, se refiere a agentes que pueden usarse para ajustar el pH de composiciones acuosas como, por ejemplo, enjuagues bucales y soluciones dentales, de forma típica en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. Los agentes tamponadores contienen bicarbonato sódico, fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, pirofosfato ácido de sodio, ácido cítrico, y citrato sódico. Los agentes tamponadores se incluyen de forma típica a un nivel de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, en peso de las composiciones de la presente invención.

En las presentes composiciones pueden utilizarse agentes emulsionantes. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen poloxámeros descritos anteriormente como un tensioactivo no iónico, que también puede funcionar como aglutinante, estabilizador y 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, tales como Poloxamer 407 y Pluraflo L4370. Otros agentes emulsionantes adecuados incluyen la serie del ácido poliacrílico Pemulen® comercializada por B.F. Goodrich; Vitamina E acetato; Vitamina E succinato y vitamina E pegilada.

También puede añadirse dióxido de titanio a la presente composición para añadir opacidad a las composiciones, de forma típica a una cantidad de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 % en peso de las composiciones dentífricas.

Otros agentes opcionales que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas. Un ejemplo es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. Los copoliol de dimeticona ayudan a proporcionar ventajas positivas de sensación dental y pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 25 %.

Método de uso

La presente invención también se refiere al uso de las composiciones para el control de manchas y para el control de la actividad bacteriana en la cavidad oral que causa afecciones no deseables, incluidas placa, caries, lóculos, gingivitis, y enfermedad periodontal. Las ventajas de estas composiciones pueden aumentar a lo largo del tiempo cuando la composición se utiliza repetidamente.

El uso de la presente invención comprende poner en contacto las superficies del esmalte dental y la mucosa de un individuo en la boca con las composiciones orales según la presente invención. El uso puede comprender cepillar con un dentífrico o enjuagar con una suspensión acuosa de dentífrico o enjuague bucal. Otros usos incluyen poner en contacto el gel tópico, el producto para dentaduras, pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa oral del individuo. El sujeto puede ser cualquier persona o animal que necesite cuidado bucal. La palabra animal incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

Por ejemplo, un uso puede incluir que una persona cepille los dientes de un perro con una de las composiciones dentífricas. Otro ejemplo sería enjuagar la boca de un gato con una composición oral durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de mascotas tales como objetos masticables y juguetes también se pueden formular para que contengan las presentes composiciones orales. La composición se puede incorporar a un material relativamente flexible pero fuerte y duradero como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos realizados en nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, lame o roe el producto, los elementos activos incorporados se liberan en la cavidad oral del animal al medio salivar, de forma comparable a un cepillado o aclarado eficaces.

5

10 Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos son únicamente a título ilustrativo y no deben interpretarse como limitaciones a la presente invención.

15

Ejemplo I composiciones de enjuague bucal

Las composiciones de enjuague bucal A – F según la presente invención elaboradas mediante métodos convencionales se muestran a continuación con las cantidades de los componentes en % en peso.

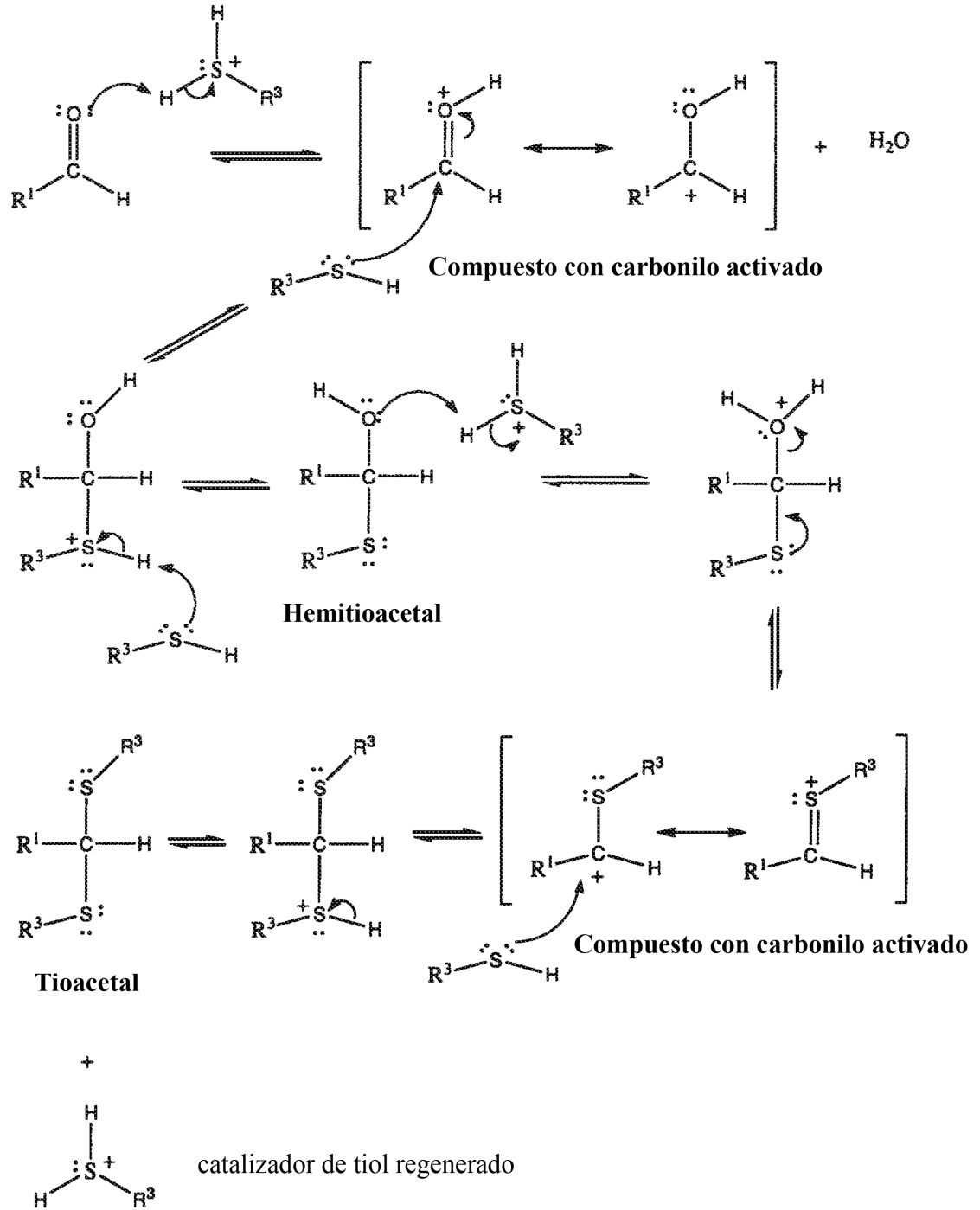
20

<u>Componentes</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Glicerina	5	5	5	5	7,5	10
Propilenglicol	-	-	-	3	-	-
Etanol	-	-	-	-	3	10
Metilparaben	-	0,02	0,02	-	-	-
Propilparabeno	-	0,005	0,005	-	-	-
CPC	0,074	0,074	0,074	0,05	0,07	0,1
Sacaralosa	0,03	0,03	0,03	0,05	0,05	0,07
Anisaldehído		0,1	0,1	0,1	-	-
CM Dextrano	0,1	0,1	0,1	-	0,05	0,1
Aceites saborizantes/agentes organolépticos	0,1	0,05	0,05	0,3	0,3	0,4
Performathox 490	0,075	-	0,05	0,1	0,05	0,05

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado bucal antimicrobiana eficaz contra placa dental, cálculos, gingivitis y enfermedad periodontal que comprende
- 5
- (a) un agente antimicrobiano catiónico seleccionado de una o una mezcla de sales de amonio cuaternario que son compuestos de piridinio,
- (b) un agente antimanchas que comprende uno o más materiales de cada uno de al menos dos de los siguientes grupos químicos:
- 10
- (i) Grupo 1 agentes aniónicos que tienen un peso molecular de 15.000 o menos y que son seleccionados de una sal de pirofosfato; ácido fítico o sal del mismo; D-fructosa-1-6-bifosfato; D-ribosa-5-fosfato; fosfato de dihidroxiacetona; D-eritrosa-4-fosfato; fosfato de glicerol; fosfato de creatina; D-ribosa-5-fosfato; D-fructosa-6-fosfato; D-xilosa-5-fosfato; gliceraldehído-3-fosfato; α -D-glucosa-6-fosfato; α -D-glucosa-1-fosfato; uridina-5-fosfato; fosfato de ascorbilo; dextrano de carboximetilo; sulfato de dextrano; carboximetil hidroxipropilcelulosa; carboximetil metilcelulosa o carboximetil almidón.
- 15
- (II) Grupo 2 aldehídos, cetonas u otros compuestos con carbonilo reactivo o
- (III) Grupo 3 tensioactivos etoxilados no iónicos, en donde los agentes antimanchas del Grupo 3 comprenden alcoholes lineales etoxilados que tienen 18 o más carbonos en la cadena de alcohol, 35 o más unidades etoxi y un peso molecular promedio de aproximadamente 2000 a aproximadamente 15.000, y
- 20
- (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable,
- 25
- en donde el agente antimanchas está presente en una cantidad eficaz para inhibir la formación de manchas dentales causada por el agente antimicrobiano catiónico.
- 30
2. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, que comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición del agente antimanchas.
3. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1 o 2, en donde el agente antimicrobiano catiónico comprende uno o una mezcla de cloruro de cetilpiridinio, fluoruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio.
- 35
4. Una composición para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los agentes antimanchas del Grupo 2 se seleccionan de 4-metoxibenzaldehído (anisaldehído); 1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (heliotropina); 3,4-dimetoxibenzaldehído (veratraldehído); 3-metil-1,2-ciclopentadiona; formiato de fenetilo; acetofenona; fenilacetaldéhído; 4-metilacetofenona; p-toluacetaldéhído; 3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (isoforona); gamma-undecalactona; p-metilcinamaldehído; 4-fenil-2-butanona (bencil acetona); octanal; 6-isopropil-3-metil-1-ciclohex-2-enona (piperitona); (S)-4-(1-metiletenil)-1-ciclohexen-1-carboxaldehído (perillaldehído); 4-(1-metiletil)benzaldehído (cuminaldehído); α -metilcinamaldehído; isomentona; mentona; carvona; decanal; 3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona (maltol); p-isopropil fenilacetaldéhído; *trans*-citral; 3-metil-2-pentilciclopentent-2-eno-1-ona (dihidrojasmona); o β -naftilmetil cetona.
- 40
- 45
5. Una composición para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en una forma seleccionada de pasta de dientes, dentífrico, gel subgingival, enjuague bucal, atomizador bucal, mousse, espuma o gel blanqueador.
- 50
6. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según la reivindicación 5, que tiene un pH en el intervalo de 3 a 6.
- 55
7. Una composición para el cuidado bucal antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el control de la placa dental, cálculos, y formación de manchas dentales en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a la cavidad oral del sujeto la composición para el cuidado bucal.

Figura 1. Reacción del aldehído con proteínas salivales mediante formación de tioacetal



El R^3-SH descrito anteriormente podría ser una parte de una proteína salival.

Figura 2. Modelos de manchado *in vitro*

