

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 237**

51 Int. Cl.:

A61K 8/29 (2006.01)

A61K 8/362 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2010 E 10251378 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2281546**

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

30 Prioridad:

03.08.2009 US 534621

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

19.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SHARMA, DEEPAK

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 694 237 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

Composiciones para el tratamiento de la sensibilidad dental

5 Campo de la invención

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

10 Antecedentes de la invención

Existen muchas personas que padecen sensibilidad dental y, a menudo, esta afección se denomina 'hipersensibilidad dentinaria', la cual es un problema habitual entre la población adulta. Se define como un dolor pasajero, que tiene su origen en la dentina expuesta -normalmente como respuesta a los estímulos químicos, térmicos, táctiles u osmóticos-, y que no puede explicarse por medio de otros defectos o patologías dentales. La erosión o desgaste de la superficie exterior del diente (el esmalte dental) y/o la recesión de las encías provocan a menudo una exposición de los túbulos dentinarios, lo que crea una vía entre la cavidad oral y las fibras nerviosas de la pulpa dental. Se ha demostrado 'in vivo' que existe un gradiente de presión en la dentina, el cual provoca un flujo de fluido hacia el exterior. Este flujo de fluido se ve alterado o aumenta en respuesta a algunos estímulos táctiles, térmicos (frío o calor) y osmóticos (altos niveles de azúcar, etc.), y se cree que esto provoca una respuesta mecanorreceptora en las fibras nerviosas de la pulpa dental, algo que se siente o detecta como dolor. US3988434 desvela un dentífrico que contiene tetraacetato de etilendiamina de disodio de estroncio, que supuestamente es útil en el tratamiento de la dentina hipersensible. Los desensibilizantes nerviosos y los agentes oclusivos de los túbulos dentinarios se han usado para tratar la sensibilidad dental. Los consumidores que padecen sensibilidad dentinaria utilizan regularmente pastas dentífricas especiales que contienen nitrato de potasio y/o biovidrio, fosfato de calcio amorfo, etc. El oxalato de potasio es otro agente oclusivo (o agente ocluser) que se usa para tratar la sensibilidad dental. Sin embargo, ninguno de estos agentes oclusivos es completamente eficaz para paliar la sensibilidad dentinaria, ya que la oclusión efectiva de los túbulos dentinarios depende de diversas variables. Por lo tanto, existe una antigua necesidad de contar con composiciones para el tratamiento de la sensibilidad dental que tengan una mayor afinidad con la dentina y ocluyan eficazmente los túbulos dentinarios.

Resumen de la invención

Se ha descubierto que el objetivo previamente mencionado puede alcanzarse seleccionando compuestos específicos que proporcionen una barrera de protección para los dientes y/u ocluyan de forma eficaz los túbulos dentinarios expuestos, disminuyendo así la sensibilidad dental. La presente invención proporciona una composición oral que comprende:

- a) al menos un compuesto con la Fórmula I donde: M^1 y M^3 son K; M^2 se selecciona de un grupo que se compone de titanio (Ti) u óxido de titanio; y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de ácido oxálico y ácido cítrico;
- b) opcionalmente, un sabor;
- c) opcionalmente, un edulcorante;
- d) opcionalmente, un 'buffer' o tampón de pH; y
- e) al menos un solvente oralmente aceptable; y
 - i) que además contiene al menos un agente desensibilizante (o agente insensibilizante) adicional; y/o
 - ii) de manera que la composición oral tiene un pH de al menos 2.0.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención están relacionadas con una composición oral que básicamente carece de agua.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención están relacionadas con composiciones orales que además comprenden:

- al menos un agente desensibilizante adicional; y
- al menos un solvente oralmente aceptable.

En otra realización, las composiciones de la presente invención están relacionadas con un método para tratar la sensibilidad dental, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes sensibles, realizando al menos dos aplicaciones consecutivas, de manera que las aplicaciones se realizan con una diferencia de no más de (o menos de) 12 horas (o alrededor de 12 horas).

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención están relacionadas con un método para

ocluir los túbulos dentinarios de los dientes, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes, realizando al menos dos aplicaciones consecutivas, y
poner en contacto los dientes con la composición durante al menos (o durante más de) 10 segundos (o alrededor de 10 segundos),

5 de manera que los túbulos quedan ocluidos al menos (o más de) alrededor de un 5%.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención están relacionadas con un método para ocluir los túbulos dentinarios de los dientes, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes, realizando al menos dos aplicaciones consecutivas; y

10 poner en contacto los dientes con la composición en presencia de calcio durante al menos 20 segundos, de manera que el compuesto forma un precipitado con el calcio en los dientes o en sus proximidades, de manera que al menos (o más de) un 30% (o alrededor de un 30%) del precipitado que se forma permanece en los dientes después de aplicar un tratamiento de sonicación durante 2 minutos (o alrededor de 2 minutos).

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención están relacionadas con un método para depositar un precipitado en los dientes y/o los túbulos dentinarios de los dientes, de manera que el método comprende los pasos de aplicar la composición a los dientes, realizando al menos dos aplicaciones consecutivas; y

15 poner en contacto los dientes con la composición en presencia de calcio durante al menos (o durante más de) 20 segundos (o alrededor de 20 segundos),
20 de manera que M^2 está presente en el precipitado en una concentración de al menos (o de más de) un 5% (o alrededor de un 5%) del precipitado depositado.

Breve descripción de las Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

65 La **Figura 9** es una imagen de microscopio electrónico de barrido de un fragmento (o lámina) de dentina dañada que se ha tomado antes del tratamiento con una formulación que tiene los mismos ingredientes que

las usadas para tratar los fragmentos de dentina de las **Figuras 1-8**, pero que no contiene oxalato de potasio u oxalato de óxido de titanio y potasio y que no muestra ningún cambio respecto a la precipitación sobre la superficie del fragmento de dentina y/o la oclusión de los túbulos dentinarios antes del tratamiento y después del tratamiento.

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

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

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

Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

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



donde: M^1 y M^3 son, de forma independiente, un metal monovalente o divalente; M^2 es un metal polivalente u óxidos metálicos de este; y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de diácidos, triácidos y tetraácidos C_2-C_6 ; opcionalmente, diácidos o triácidos C_2-C_4 ; opcionalmente, diácidos o triácidos C_2-C_3 ; u, opcionalmente, diácidos C_2 .

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

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

Los ejemplos de metales polivalentes adecuados incluyen -pero no se limitan a- Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Tc, Re, Os, Ir, Hg, Ce, Sn, Eu, Yb, Pa y U; opcionalmente, Ti, Sn, Mn y Fe; u, opcionalmente, Ti.

Los ejemplos de óxidos metálicos adecuados incluyen -pero no se limitan a- los óxidos correspondientes de Ba, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Tc, Re, Os, Ir, Hg, Ce, Sm, Eu, Yb, Pa y U; opcionalmente, los óxidos correspondientes de Ba, Ti, Sr, Sn, Zr, Mn y Fe; opcionalmente, los óxidos correspondientes de Ba, Ti, Sr, Sn y Zr; u, opcionalmente, el óxido correspondiente de Ti.

En las composiciones de la presente invención, tanto M¹ como M³ son K.

En las composiciones de la presente invención, M² se selecciona de un grupo que se compone de Ti u óxido de Ti.

Los ejemplos de diácidos adecuados incluyen -pero no se limitan a- ácido oxálico, ácido succínico, ácido metilsuccínico, ácido diglicólico, ácido glutárico (por ejemplo, pentanodioico), ácido 3,5,5-trimetilpentanodioico, ácido hexanodioico, ácido 3,5,5-trimetilhexanodioico, ácido 2,4,4-trimetilhexanodioico, ácido decanodioico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido 1,4-ciclohexanodicarboxílico, ácido ciclohexano-1,4-diacético, ácido maleico, ácido citracónico, ácido itacónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tereftálico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido hidroxisuccínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido sebácico y ácido tartárico; opcionalmente, ácido oxálico y ácido succínico; u, opcionalmente, ácido oxálico.

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

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

En las composiciones de la presente invención, A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de ácido oxálico y ácido cítrico.

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

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

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

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

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

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

65 Componentes opcionales

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

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

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

La aplicación de iones de fluoruro al esmalte dental sirve para proteger los dientes contra el deterioro. Puede emplearse una gran variedad de materiales ricos en iones de fluoruro como fuente de fluoruro soluble para composiciones instantáneas. Los ejemplos de materiales ricos en iones de fluoruro se encuentran en Briner et al., Patente de EE. UU. n° 3,535,421, presentada el 20 de octubre de 1970; y Widder et al., Patente de EE. UU. n° 3,678,154, presentada el 18 de julio de 1972. En algunas realizaciones, las fuentes de iones de fluoruro adecuadas para usarse en la presente invención incluyen fluoruro de estaño, monofluorofosfato, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de amonio. En otras realizaciones se incluye fluoruro de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención proporcionan entre alrededor de 50 ppm y alrededor de 10 000 ppm y, opcionalmente, entre alrededor de 100 y 3000 ppm, de iones de fluoruro en las soluciones acuosas que entran en contacto con la superficie dental.

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

Las sales de pirofosfato se describen con más detalle en Kirk & Othmer, 'Encyclopedia of Clinical Technology', 3ª Edición, Volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982), incluyendo todas las referencias incorporadas en Kirk & Othmer. Los agentes anticálicos adicionales incluyen los pirofosfatos o los polifosfatos desvelados en la Patente de EE. UU. 4590066; los poliácridatos y otros policarboxilatos como los desvelados en las Patentes de EE. UU. 3429963; 4304766 y 4661341; los poliepoxisuccinatos como los desvelados en la Patente de EE. UU. 4846650; el ácido etilendiaminotetraacético que se desvela en la Patente del Reino Unido n° 490,384, con fecha de 15 de febrero de 1937; el ácido nitrilotriacético y los compuestos relacionados que se desvelan en la Patente de EE. UU. 3678154; los polifosfonatos que se desvelan en las Patentes de EE. UU. 3737533; 3988443 y 4877603. En algunas realizaciones, los fosfatos incluyen pirofosfatos de sodio y potasio; tripolifosfato de sodio; difosfonatos, como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato, 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato, y difosfonatos de alquiles lineales; fosfatos tricálcicos; ácidos carboxílicos lineales; citrato de zinc y sodio; y mezclas de estos fosfatos. En algunas realizaciones, el fosfato es fosfato tricálcico más laurilsulfato de sodio, tal y como se describe en US 20080187500 A1, publicada el 7 de agosto de 2008 por Karlinsey, Robert L.

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

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

El timol, también conocido por la fórmula química 5-metil-2-(1-metiletil)fenol, se obtiene del aceite esencial

de *Thymus vulgaris* Labiatae y *Monarda punctata* Labiatae. El timol es un polvo blanco y cristalino con un olor y un sabor aromáticos. El timol es soluble en solventes orgánicos, pero sólo es ligeramente soluble en agua desionizada.

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

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

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

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

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

También pueden usarse mezclas de cualquiera de los agentes previamente mencionados.

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

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

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

Los tipos de betaínas que son adecuados para usarse en la presente invención incluyen alquilbetaínas,

alquilamidobetainas, alquilsultaínas y alquilamidossultaínas, de manera que el grupo alquilo tiene entre alrededor de 6 átomos de carbono y alrededor de 30 átomos de carbono, y de manera que es preferible que tenga entre alrededor de 10 y alrededor de 14 átomos de carbono. Estos surfactantes de betaína pueden emplearse en la composición de la presente invención en una cantidad -basándose en el peso total de la composición de limpieza- de entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 15%, por ejemplo, entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 10%, y entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 8%.

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

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

Los agentes espesantes disponibles comercialmente, que pueden conferir a las composiciones la viscosidad apropiada, son adecuados para usarse en la presente invención. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen (de forma no exclusiva): mono o diésteres de 1) polietilenglicol con la fórmula: HO-(CH₂CH₂O)_zH, donde z es un número entero de alrededor de 3 a alrededor de 200; y 2) ácidos grasos que contienen entre alrededor de 16 y alrededor de 22 átomos de carbono; ésteres de ácidos grasos de polioles etoxilados; derivados etoxilados de mono y diésteres de ácidos grasos y glicerina; hidroxialquilcelulosa; alquilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosa; y mezclas de estos compuestos. Los espesantes preferidos incluyen éster de polietilenglicol y, más preferiblemente, diestearato PEG-150, que está disponible de la mano de Stepan Company, de Northfield, Illinois (Estados Unidos), o de la mano de Comiel, de Bolonia, Italia, con el nombre comercial 'PEG 6000 DS'.

En algunas realizaciones, los agentes espesantes pueden incluirse en las composiciones de la presente invención en concentraciones de entre alrededor de un 0,01% y alrededor de un 10%, opcionalmente, entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 5%, u, opcionalmente, entre alrededor de un 0,2% y alrededor de un 2,0%.

Los humectantes disponibles comercialmente son adecuados para usarse en la presente invención debido a sus propiedades humectantes, además de su uso como potenciales solventes, tal y como se ha explicado previamente. El humectante puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 0% y alrededor de un 10%, preferiblemente entre alrededor de un 0,5% y alrededor de un 5% y, más preferiblemente, entre alrededor de un 0,5% y alrededor de un 3%, basándose en el peso general de la composición. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen (de forma no exclusiva): 1) polioles líquidas solubles en agua seleccionados de un grupo que se compone de glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol y mezclas de estos compuestos; 2) polialquilenglicol con la fórmula: HO-(R"O)_b-H, donde R" es un grupo alquileo que tiene entre alrededor de 2 y alrededor de 3 átomos de carbono y b es un número entero entre alrededor de 2 y alrededor de 10; 3) éter de polietilenglicol de metilglucosa con la fórmula CH₃-C₆H₁₀O₅-(OCH₂CH₂)_c-OH, donde c es un número entero entre alrededor de 5 y alrededor de 25; 4) urea; y 5) mezclas de estos compuestos, de manera que la glicerina es el humectante preferido.

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

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

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

Las composiciones de la presente invención pueden ser enjuagues bucales, elixires bucales, dentífricos,

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

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

Método de uso de las composiciones de la presente invención

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

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

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

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

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

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

55 Una vez que se forma en los dientes, la estabilidad del depósito de precipitado (o depósitos de precipitado) que contiene los compuestos de la Fórmula I y calcio es tal que al menos (o más de) un 5% (o alrededor de un 5%), opcionalmente, un 30% (o alrededor de un 30%), opcionalmente, un 35% (o alrededor de un 35%), opcionalmente, un 50% (o alrededor de un 50%), opcionalmente, un 75% (o alrededor de un 75%), u, opcionalmente, un 90% (o alrededor de un 90%) de los depósitos permanecen en los dientes después de aplicar una sonicación durante 2 minutos (o alrededor de 2 minutos) usando un ultrasonicador CD-4800 (Digital Professional Ultrasonic Cleaner [CD-4800], fabricado por Best and More Electronics [Shenzen] Co., Ltd., China) con pulsos normales de alrededor de 60 42KHz. Con estos pulsos, normalmente el sonicador proporciona una fuerza mayor que la que se usa habitualmente con un cepillo de dientes manual o eléctrico. Tal y como se usa en el presente documento, la frase 'depósito(s) de precipitado(s)' hace referencia al depósito que se forma en los dientes y/o que ocluye los túbulos de los dientes mediante la precipitación de los compuestos de la Fórmula I, con la presencia de calcio, en los fluidos de la cavidad oral después de aplicar las composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula I, tal y como se desvela 65 en la presente solicitud. La formación de depósitos de precipitado con los compuestos de la Fórmula I también

puede producirse o facilitarse añadiendo calcio por separado a la cavidad oral, en forma de sales de calcio solubles en agua, antes o después de añadir las composiciones de la presente invención que comprenden los compuestos de la Fórmula I. Los ejemplos de las sales de calcio solubles en agua que son adecuadas incluyen -pero no se limitan a- cloruro de calcio, nitrato de calcio, bromuro de calcio y calcio dihidrogenofosfato, y mezclas de estos compuestos. La cantidad de sal de calcio soluble en agua debe superar -en una base molar- la cantidad del compuesto (o los compuestos) de la Fórmula I proporcionado(s) por las composiciones de la presente invención.

A continuación se ofrecen diversos ejemplos para ilustrar con más detalle la naturaleza de la invención y la forma de llevarla a cabo.

Ejemplos

Tal y como se describe en los siguientes ejemplos, las composiciones de la presente invención ilustran realizaciones específicas de las composiciones de la presente invención, pero no se pretende que sean limitativas. Las personas versadas en la materia pueden realizar otras modificaciones sin alejarse por ello del alcance de la presente invención.

Preparación de formulaciones para enjuagues bucales

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

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

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

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

Tabla 1

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

USP= 'United States Pharmacopeia': Farmacopea de Estados Unidos

5 NF= United States National Formulary: Formulario Nacional de Estados Unidos

Preparación de muestras de dentina y saliva artificial

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

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

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

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

Tabla 2

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

10

Prueba de comparación y análisis

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

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

25

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

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

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

40

45

Tabla 3

EDS después de 7 tratamientos						
Formulación		S (%)	K (%)	P (%)	Ca (%)	Ti (%)
A	Fragmento 1	39,0	5,4	12,5	43,1	X
	Fragmento 2	37,9	6,2	13,5	42,4	X
B	Fragmento 1	16,9	9,3	17,2	56,6	X
	Fragmento 2	17,7	9,7	18,0	54,6	X
C	Fragmento 1	5,7	12,0	21,7	34,6	26,0
	Fragmento 2	4,6	12,4	19,6	35,2	28,2
D	Fragmento 1	X	11,6	28,0	28,3	32,1
	Fragmento 2	X	12,5	25,7	33,3	28,5
E	Fragmento 1	48,2	X	13,0	38,8	X
	Fragmento 2	47,7	X	13,2	39,1	X

5

Tabla 4

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

10

Después de 7 tratamientos, las muestras tratadas con un 0,5% de KTO (formulación D) mostraron la mayor

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

La microscopía electrónica de barrido (SEM) realizada a estas muestras sugirió el comienzo o formación de precipitación superficial sobre la superficie de la dentina en el caso de las muestras con la formulación D, y el grado de oclusión de los túbulos aumentó con el número de tratamientos.

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

Tabla 5

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

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

Determinación de la sustentividad de los depósitos de precipitado formados

Se llevó a cabo el siguiente procedimiento para determinar la sustentividad (o capacidad del precipitado para permanecer sobre la superficie dental) del precipitado de KTO depositado en las muestras de fragmentos de dentina durante el ciclo de tratamientos. Los fragmentos de dentina tratados con la formulación B (0,5% de KO) y la formulación D (0,5% de KTO) en 28 tratamientos se sometieron a sonicación durante 2 minutos (o alrededor de 2 minutos) usando un ultrasonificador CD-4800 con pulsos normales (alrededor de 42 KHz). La comparación de las imágenes de los fragmentos sonicados (Figuras 11 y 12) con las respectivas imágenes de 28 días de tratamiento, tal y como se representa en las Figuras 4 y 8, demostró que el KTO produjo depósitos de precipitado que eran más resistentes a la sonicación (alrededor de un 92% del precipitado producido por el KTO permaneció en el fragmento de muestra) que los precipitados producidos por el KO (alrededor de un 38% del precipitado producido por el KO permaneció en el fragmento de muestra), lo cual indica que los depósitos de precipitado producidos por el KTO proporcionan una mayor estabilidad en comparación con los depósitos de precipitado producidos por el KO. Sin vernos limitados por la teoría, se cree que esta mejora en la estabilidad de los depósitos de precipitado producidos por los compuestos de la Fórmula I no sólo proporciona un mayor grado de desensibilización dental, también proporciona una desensibilización dental más duradera.

Las Tablas 6 y 7 proporcionan unos ejemplos (F-O) que ilustran algunos ejemplos adicionales de enjuagues

ES 2 694 237 T3

bucales de las composiciones de la presente invención. Los ejemplos F-O pueden prepararse de la forma descrita para los ejemplos A-E anteriores.

5

Tabla 6

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

Tabla 7

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

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

Tabla 8

Ingrediente	P	Q	R	S
	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Agua	15,00	12,50	10,00	--
Glicerina 99,7% USP	23,00	23,00	23,00	28,00
Carboximetilcelulosa de sodio	0,60	0,60	0,60	0,60
Sorbitol (70%)	24,96	24,96	24,96	29,96
Sacarina de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20
Sucralosa	0,80	0,80	0,80	0,80
Fluoruro de sodio	0,24	0,24	0,24	0,24
Sílice hidratado	20,00	20,00	20,00	20,00
Nitrato de potasio	0,00	5,00	5,00	5,00
Oxalato de titanio y potasio (KTO)	5,00	2,50	5,00	5,00
Sílice amorfo sintético	6,50	6,50	6,50	6,50
Lauroíl sarcosinato de sodio	1,00	1,00	1,00	1,00
Lauril glucósido	1,00	1,00	1,00	1,00
Cocamidopropil betaína	0,50	0,50	0,50	0,50
Sabor	1,20	1,20	1,20	1,20
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00

Aspectos de la invención

1. Una composición oral que comprende:

5 a) al menos un compuesto con la Fórmula I



10 donde: M¹ y M³ son, de forma independiente, un metal monovalente o divalente; M² es un metal polivalente o un óxido metálico; y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que incluye diácidos, triácidos y tetraácidos C₂-C₆; y
b) al menos un solvente oralmente aceptable,

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

15 2. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que el pH es de entre alrededor de 2.5 y alrededor de 7.0.

3. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que M¹ y M³ son, de forma independiente, un metal monovalente seleccionado de un grupo que incluye Na, K y Li.

20 4. Las composiciones de acuerdo con el aspecto 3, de manera que M¹ y M³ son K.

5. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que M² es un metal divalente seleccionado de un grupo que incluye Ti, Sr, Sn, Mg, Ca, Mn y Zr.

25 6. La composición de acuerdo con el aspecto 5, de manera que M² es Ti.

7. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que M² es un óxido metálico seleccionado de un grupo que incluye óxido de Bario (Ba), óxido de Titanio (Ti), óxido de Estroncio (Sr), óxido de Estaño (Sn) y óxido de Circonio (Zr).

30 8. La composición de acuerdo con el aspecto 7, de manera que M² es óxido de Titanio (Ti).

9. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que el compuesto de la Fórmula I se selecciona de un grupo que incluye oxalato de óxido de titanio y potasio, oxalato de titanio y calcio, citrato de óxido de titanio y potasio, oxalato de titanio, calcio y potasio y mezclas de estos compuestos.

40 10. La composición de acuerdo con el aspecto 9, de manera que el compuesto con la Fórmula I es oxalato de óxido de titanio y potasio.

11. La composición de acuerdo con el aspecto 9, de manera que el compuesto con la Fórmula I es citrato de óxido de titanio y potasio.

45 12. La composición de acuerdo con el aspecto 1, que además comprende un 'buffer' o amortiguador de pH.

13. Las composiciones de acuerdo con el aspecto 12, de manera que el amortiguador de pH es una combinación de ácido/sal ácida seleccionada de un grupo que incluye ácido cítrico/citrato de sodio; ácido fosfórico/fosfato sódico, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio; ácido acético/acetato sódico; ácido succínico/succinato de sodio; ácido aconítico/aconitato de sodio y ácido benzoico/benzoato de sodio.

50 14. La composición de acuerdo con el aspecto 1, que además comprende un sabor.

15. La composición de acuerdo con el aspecto 1, que además comprende un edulcorante.

55 16. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que la composición viene en forma de enjuague bucal, elixir bucal, dentífrico, pasta, polvo, gel, comprimido, pastilla, microcápsula, tira o revestimiento para tiras.

60 17. La composición de acuerdo con el aspecto 1, de manera que la composición es un revestimiento o impregnante para dispositivos dentales que se selecciona de un grupo que incluye cepillos de dientes, cerdas para cepillos de dientes, hilo dental y películas dentales.

18. Una composición oral que comprende:

a) al menos un compuesto con la Fórmula I



5 donde: M^1 y M^3 son, de forma independiente, un metal monovalente o divalente; M^2 es un metal polivalente o un óxido metálico; y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que incluye diácidos, triácidos y tetraácidos C_2-C_5 ;
b) al menos un agente desensibilizante adicional; y
c) al menos un solvente oralmente aceptable.

10 **19.** La composición de acuerdo con el aspecto 18, de manera que el agente desensibilizante adicional se selecciona de un grupo que incluye citrato de potasio, cloruro de potasio, nitrato de potasio, ácido cítrico, sales de ácido cítrico, cloruro de estroncio, materiales de vidrio bioactivo, fosfopéptidos y mezclas de estos compuestos.

15 **20.** Un método para tratar los dientes sensibles, de manera que el método comprende el paso de poner en contacto los dientes sensibles con una composición de acuerdo con el aspecto 18 durante al menos alrededor de 10 segundos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral que comprende:

5 a) al menos un compuesto con la Fórmula I



donde: M¹ y M³ son K; M² se selecciona de un grupo que incluye titanio (Ti) u óxido de titanio (Ti); y A y B se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que incluye ácido oxálico y ácido cítrico;

10 b) al menos un solvente oralmente aceptable; y

- i) que además contiene al menos un agente desensibilizante (o agente insensibilizante) adicional; y/o
ii) de manera que la composición oral tiene un pH de al menos 2.0.

15

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que el pH es de entre 2.5 y 7.0.

3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, de manera que el compuesto con la Fórmula I se selecciona de un grupo que incluye oxalato de óxido de titanio y potasio, citrato de óxido de titanio y potasio y mezclas de estos compuestos, opcionalmente:

20

- i) el compuesto con la Fórmula I es oxalato de óxido de titanio y potasio; o
ii) el compuesto con la Fórmula I es citrato de óxido de titanio y potasio.

25

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que además comprende un 'buffer' o amortiguador de pH.

5. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 4, de manera que el amortiguador de pH es una combinación de ácido/sal ácida que se selecciona de un grupo que incluye ácido cítrico/citrato de sodio; ácido fosfórico/fosfato sódico, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio; ácido acético/acetato sódico; ácido succínico/succinato de sodio; ácido aconítico/aconitato de sodio y ácido benzoico/benzoato de sodio.

30

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que además comprende un sabor.

35

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que además comprende un edulcorante.

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

40

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, de manera que la composición es un revestimiento o impregnante para dispositivos dentales que se selecciona de un grupo que incluye cepillos de dientes, cerdas para cepillos de dientes, hilo dental y películas dentales.

45

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, de manera que, cuando está presente, el agente desensibilizante adicional se selecciona de un grupo que incluye citrato de potasio, cloruro de potasio, nitrato de potasio, ácido cítrico, sales de ácido cítrico, cloruro de estroncio, materiales de vidrio bioactivo, fosfopéptidos y mezclas de estos compuestos.

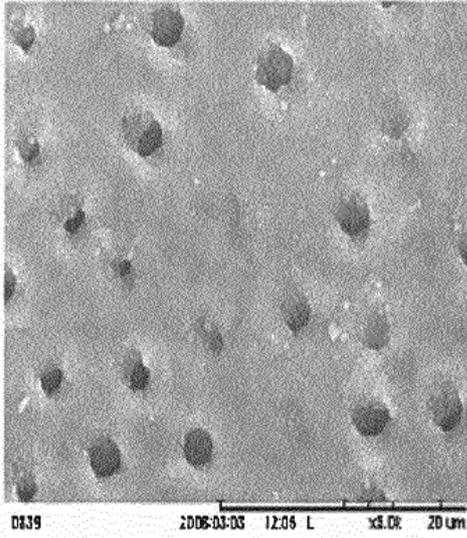
50

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

55

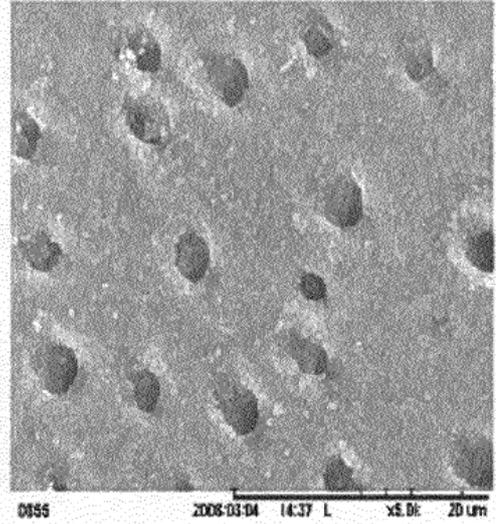
60

Figura 1



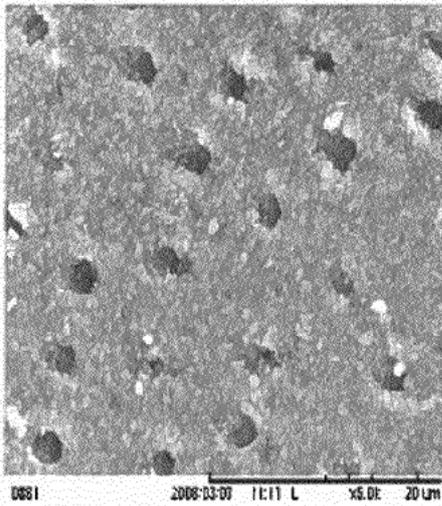
7 tratamientos

Figura 2



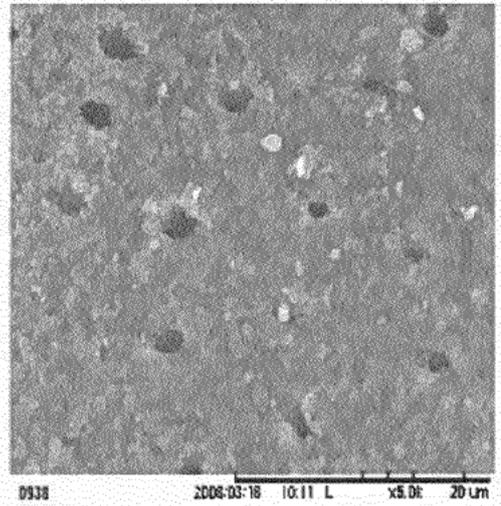
14 tratamientos

Figura 3



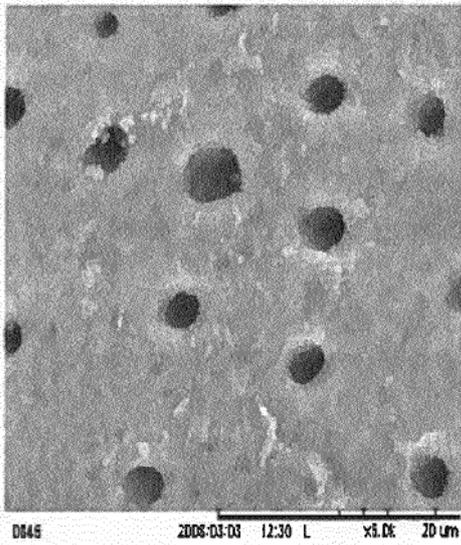
21 tratamientos

Figura 4



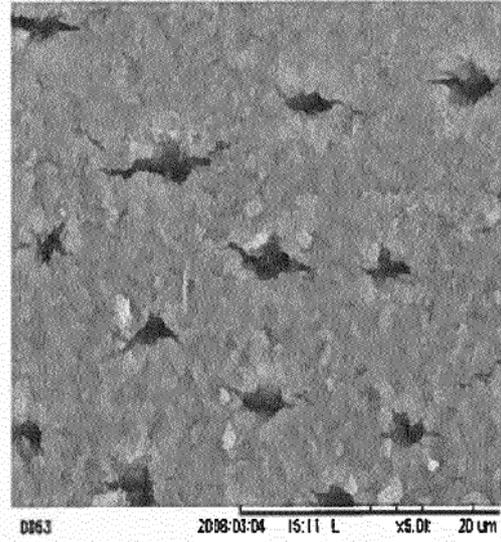
28 tratamientos

Figura 5



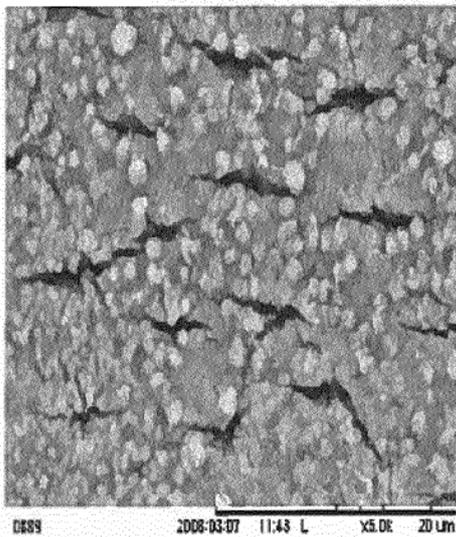
7 tratamientos

Figura 6



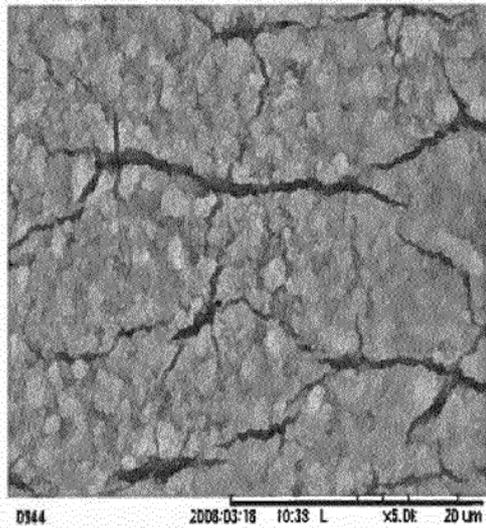
14 tratamientos

Figura 7



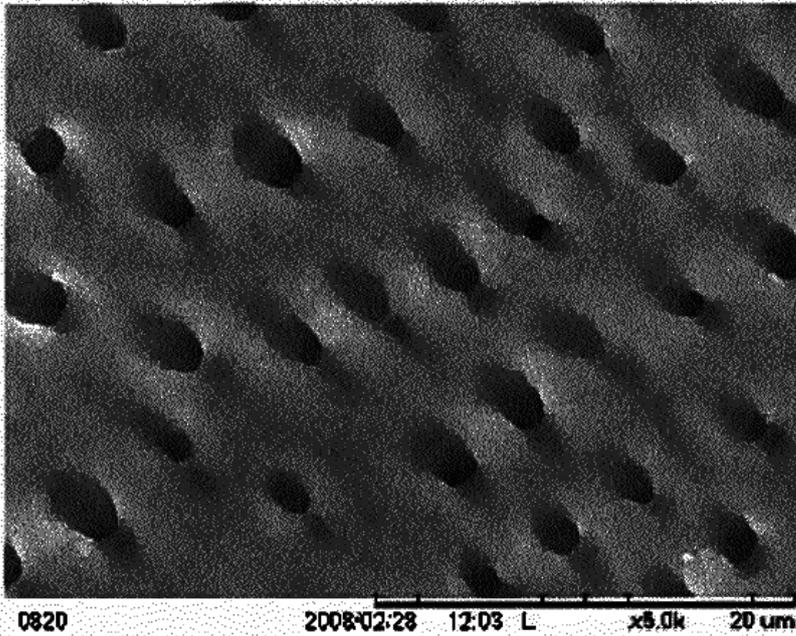
21 tratamientos

Figura 8



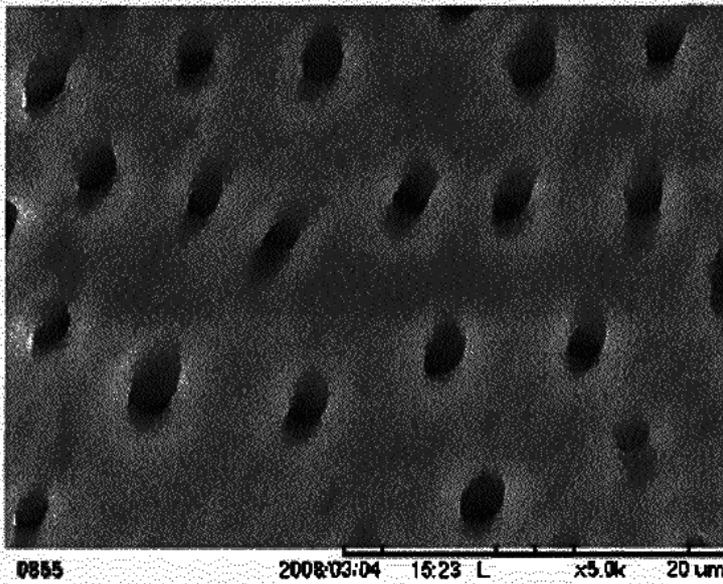
28 tratamientos

Figura 9



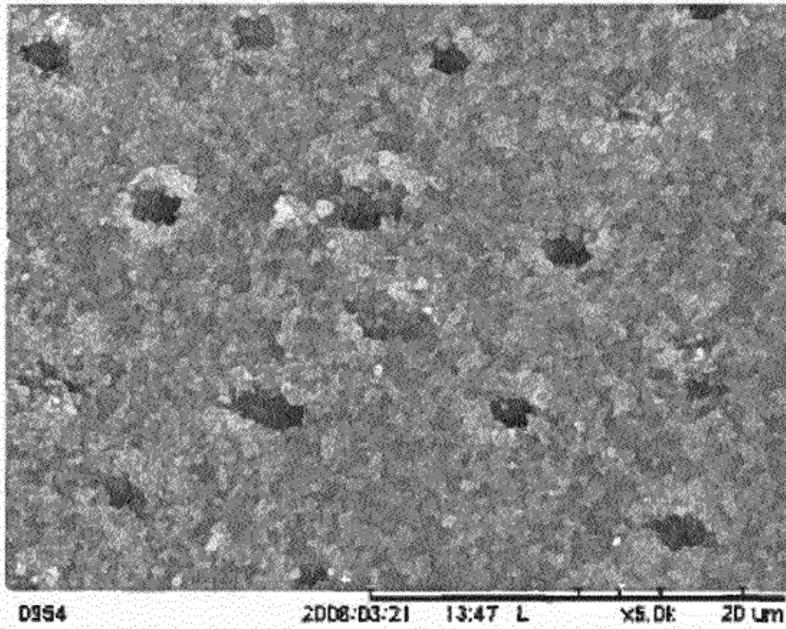
Dentina dañada -o marcada-, antes del tratamiento con la formulación E

Figura 10



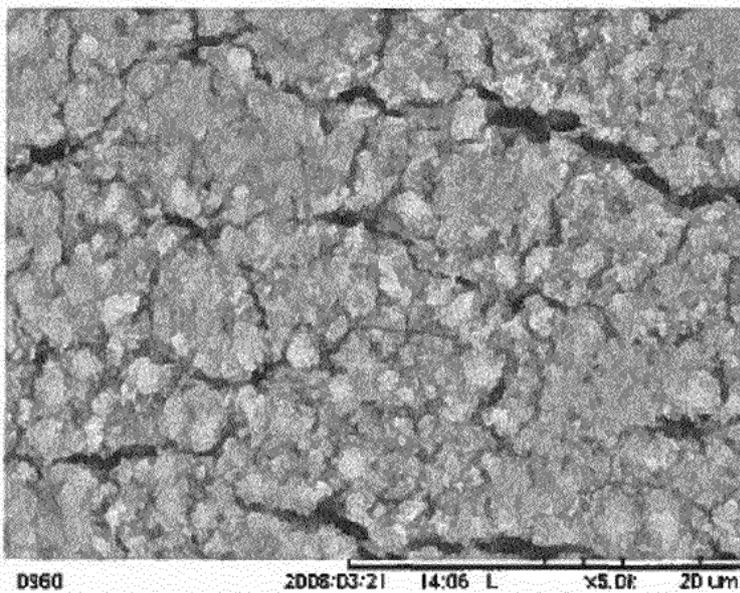
Dentina dañada, después de 28 tratamientos con la formulación E

Figura 11



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

Figura 12



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