

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 448**

51 Int. Cl.:

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2014 PCT/US2014/069486**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15094849**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2014 E 14821416 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3082724**

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

30 Prioridad:

19.12.2013 CN 201310703017

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

15.01.2019

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)
300 Park Avenue
New York, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**PRENCIPE, MICHAEL;
XU, YUN y
HUANG, XIAO YI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 696 448 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para el cuidado bucal

Antecedentes

5 La placa dental es una biopelícula que se adhiere al diente y a otras superficies bucales, particularmente en el margen gingival, y está implicada en la aparición de gingivitis, periodontitis, caries y otras formas de enfermedad periodontal. La placa dental es cohesiva y altamente resistente a ser eliminada de los dientes y/o superficies bucales. La placa dental comprende glucanos, que son polisacáridos insolubles que proporcionan a la placa sus propiedades cohesivas. La enzima bacteriana glucosiltransferasa convierte el azúcar de la dieta en glucanos. La placa se mineraliza para formar un depósito duro denominado cálculo (o sarro), que se convierte en un irritante local para las encías, y provoca gingivitis.

Diversos agentes antibacterianos pueden retardar el crecimiento de bacterias y, por lo tanto, reducir la formación de biopelícula en superficies bucales.

15 Se han utilizado con anterioridad compuestos o sales de cinc y otros metales como agentes antibacterianos. Sin pretender la vinculación a ninguna teoría, se cree que los iones de cinc libres proporcionan eficacia antibacteriana mediante la inhibición del metabolismo de la glucosa y/o la interacción con la pared celular bacteriana, lo que reduce la colonización bacteriana de la cavidad bucal (como se analiza en Cummins D., *J Clin Periodontol* 1991; 18; 455-461). Un compuesto de cinc insoluble, el óxido de cinc, también podría aportar una intensa eficacia antibacteriana durante el cepillado dental.

20 El documento US 2013/0017240 A1 describe composiciones para el cuidado bucal que comprenden ZnO y arginina. El documento US 2012/0045402 A1 describe composiciones para el cuidado bucal que comprenden ZnO y citrato de cinc. El documento US2012045402 se refiere a una composición dentífrica y a un método para estabilizar iones metálicos en una composición dentífrica.

Sería deseable proporcionar una composición para el cuidado bucal que muestre una eficacia incluso mayor que las composiciones anteriormente conocidas en su reducción de biopelícula.

Breve compendio

Se proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende: (a) arginina, en forma libre o salina; y (b) dos o más sales de cinc, en donde al menos una de dichas sales de cinc es óxido de cinc y al menos una de dichas sales de cinc es citrato de cinc, en donde está presente arginina en una cantidad de 1-2,25% en peso, basada en el peso total de la composición.

30 Opcionalmente, la relación en peso de óxido de cinc con respecto a citrato de cinc es de 1,5:1 a 4,5:1, de 1,5:1 a 4:1, de 1,7:1 a 2,3:1, de 1,9:1 a 2,1:1, o es aproximadamente 2:1. También se pueden emplear las relaciones molares correspondientes basadas en estas relaciones en peso.

35 Preferiblemente, la arginina está presente en una cantidad de 1,17% en peso a 2,25% en peso, basada en el peso total de la composición, o bien de 1,4% en peso a 1,6% en peso, basada en el peso total de la composición. Más preferiblemente, la arginina está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

Opcionalmente, la concentración total de sales de cinc en la composición es de 0,2% en peso a 5% en peso, basada en el peso total de la composición.

Opcionalmente, la relación molar de arginina con respecto a sales de cinc totales es de 0,05:1 a 10:1.

40 Opcionalmente, la composición comprende óxido de cinc en una cantidad de 0,5% en peso a 1,5% en peso y citrato de cinc en una cantidad de 0,25% en peso a 0,75% en peso, basadas en el peso total de la composición. Más opcionalmente, la composición comprende óxido de cinc en una cantidad de aproximadamente 1% en peso y citrato de cinc en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso, basadas en el peso total de la composición.

45 Opcionalmente, la composición comprende además uno o varios abrasivos. Más opcionalmente, al menos uno de dichos uno o varios abrasivos es sílice.

Opcionalmente, la composición para el cuidado bucal comprende además un agente anticálculo. Más opcionalmente, el agente anticálculo está presente en una cantidad de 0,2% en peso a 0,8% en peso, basada en el peso total de la composición. Aún más opcionalmente, el agente anticálculo es al menos uno de pirofosfato de tetrasodio y pirofosfato de tetrapotasio.

50 También se proporciona una composición para el cuidado bucal para uso en la reducción o inhibición de la formación de biopelícula en una cavidad bucal.

También se proporciona un método para reducir o inhibir la formación de biopelícula en una cavidad bucal, comprendiendo el método poner en contacto la cavidad bucal con una composición para el cuidado bucal.

También se proporciona un uso de la composición para el cuidado bucal de la invención para reducir o inhibir la formación de biopelícula en una cavidad bucal.

- 5 Opcionalmente, la relación molar de arginina con respecto a sales de cinc totales en la composición para el cuidado bucal es de 0,05:1 a 10:1. También se pueden emplear las relaciones molares correspondientes basadas en estas relaciones en peso.

10 Otras áreas de aplicabilidad de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona a continuación. Debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican la realización preferida de la invención, tienen solamente propósito ilustrativo y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Descripción detallada

La siguiente descripción de la realización o realizaciones preferidas es de naturaleza meramente ilustrativa, y de ninguna manera pretende limitar la invención, su aplicación o sus usos.

- 15 En la presente memoria, los intervalos se utilizan como abreviación para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo. Se puede seleccionar como término del intervalo cualquier valor dentro del propio intervalo.

20 Salvo que se especifique otra cosa, debe entenderse que todos los porcentajes y cantidades expresados en la presente memoria y en cualquier parte de la descripción se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades que se dan están basadas en el peso activo del material.

En la presente memoria, la frase "arginina en forma libre o salina" significa que la arginina puede estar presente en forma del aminoácido libre o en forma de una sal del aminoácido. Los ejemplos de sales de arginina adecuadas incluyen, pero sin estar limitadas a estas, bicarbonato de arginina, fosfato de arginina e hidrocloreto de arginina.

25 Los autores de la presente invención han encontrado, sorprendentemente, que la adición de arginina a una composición para el cuidado bucal que comprende una sal de cinc mejora la eficacia de la composición para el cuidado bucal en la reducción de biopelícula. Los autores de la presente invención también han descubierto, inesperadamente, que existe una concentración óptima de arginina con la cual se optimiza la eficacia reductora de biopelícula de la composición para el cuidado bucal que contiene sal de cinc.

30 Se proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende: (a) arginina, en forma libre o salina; y (b) dos o más sales de cinc, en donde al menos una de dichas sales de cinc es óxido de cinc y al menos una de dichas sales de cinc es citrato de cinc, en donde está presente arginina en una cantidad de 1-2,25% en peso, basada en el peso total de la composición.

35 Preferiblemente, la arginina está presente en la composición para el cuidado bucal en una cantidad de 1,17% en peso a 2,25% en peso; de 1,3% en peso a 2% en peso; de 1,4% en peso a 1,6% en peso; o aproximadamente 1,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la relación molar arginina:sales de cinc totales en la composición para el cuidado bucal puede ser de 0,05:1 a 10:1; de 0,08:1 a 5:1; de 0,1:1 a 1:1; de 0,4:1 a 0,8:1; o ser aproximadamente 0,65:1.

40 Los ejemplos de sales de cinc adecuadas que se pueden emplear en composiciones según cualquiera de los aspectos precedentes incluyen (pero sin estar limitadas a estas): óxido de cinc, citrato de cinc, lactato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, gluconato de cinc, glicinato de cinc, sulfato de cinc, citrato de sodio y cinc, y sus mezclas. En cualquiera de los aspectos precedentes, al menos una de las una o varias sales de cinc puede ser óxido de cinc. En las composiciones, al menos una de dichas sales de cinc es óxido de cinc y al menos una de dichas sales de cinc es citrato de cinc. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la concentración total de sales de cinc en la composición puede ser de 0,2% en peso a 5% en peso; de 0,5% en peso a 2,5% en peso; de 0,8% en peso a 2% en peso; o ser aproximadamente 1,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

50 En cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición puede comprender óxido de cinc en una cantidad de 0,5% en peso a 1,5% en peso y citrato de cinc en una cantidad de 0,25% en peso a 0,75% en peso, basadas en el peso total de la composición. Como alternativa, las composiciones pueden comprender óxido de cinc en una cantidad de 0,75% en peso a 1,25% en peso y citrato de cinc en una cantidad de 0,4% en peso a 0,6% en peso, basadas en el peso total de la composición. Como alternativa, las composiciones pueden comprender óxido de cinc en una cantidad de aproximadamente 1% en peso y citrato de cinc en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso, basadas en el peso total de la composición.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición para el cuidado bucal puede comprender además

uno o varios abrasivos. Los abrasivos adecuados que se pueden incluir en las composiciones incluyen, pero sin quedar limitados a estos: abrasivos de sílice, óxido de aluminio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita, otros materiales silíceos, fosfatos insolubles, carbonato de calcio natural (CCN), carbonato de calcio precipitado (CCP), y sus mezclas. En algunas realizaciones, al menos uno de los uno o varios abrasivos es un abrasivo de sílice. Los ejemplos de abrasivos de sílice incluyen, pero sin quedar limitados a estos, sílices precipitadas o hidratadas que tienen un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 20 micrómetros (tales como Zeodent 105 y Zeodent 114, comercializadas por J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, MD 21078); Syloident 783 (comercializada por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Company); o Sorbosil AC 43 (de PQ Corporation). En algunas realizaciones, al menos uno de los uno o varios abrasivos es un abrasivo de carbonato de calcio, tal como carbonato de calcio precipitado (CCP) o carbonato de calcio natural (CCN).

En cualquiera de las realizaciones precedentes, las composiciones pueden comprender además un agente anticálcico (para controlar el sarro). Los agentes anticálcico adecuados incluyen, pero sin quedar limitados a estos: fosfatos y polifosfatos, ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos tales como ácido azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico), ácido N-metil-azaciclo-pentano-2,3-difosfónico, ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP) y etano-1-amino-1,1-difosfonato, ácidos fosfonoalcanocarboxílicos y. Las sales útiles inorgánicas de fosfato y polifosfato incluyen fosfatos de sodio monobásicos, dibásicos y tribásicos, pirofosfato de tetrasodio (TSPP, por sus siglas en inglés), pirofosfato de tetrapotasio, tripolifosfato de sodio, tetrapolifosfato, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio, y sus mezclas. Otros agentes para control del sarro útiles incluyen polímeros de policarboxilato y copolímeros de polivinilmetiléter/anhidrido maleico (PVM/MA), tales como GANTREZ®. En algunas realizaciones, el agente anticálcico es al menos uno de pirofosfato de tetrasodio y pirofosfato de tetrapotasio. En algunas realizaciones, el agente anticálcico está presente en la composición en una cantidad de 0,2% en peso a 0,8% en peso; de 0,3% en peso a 0,7% en peso; de 0,4% en peso a 0,6% en peso; o aproximadamente 0,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición para el cuidado bucal puede ser un dentífrico, una pasta dental, un gel, un polvo dental, un lavado bucal, un enjuague bucal, una pastilla, una tableta, un aerosol, una goma o una película. En determinadas realizaciones, la composición para el cuidado bucal es una pasta dental, un gel o un polvo dental.

En un segundo aspecto, se proporciona una composición para el cuidado bucal según cualquiera de las realizaciones precedentes, para uso en la reducción o inhibición de la formación de biopelícula en una cavidad bucal.

El método para reducir o inhibir la formación de biopelícula en una cavidad bucal comprende poner en contacto la cavidad bucal con una composición para el cuidado bucal según cualquiera de las realizaciones precedentes.

Las composiciones para el cuidado bucal pueden comprender además ingredientes adicionales. Estos ingredientes adicionales pueden incluir, pero sin quedar limitados a estos, diluyentes, sales de bicarbonato, agentes modificadores del pH, tensioactivos, moduladores de espuma, agentes espesantes, humectantes, edulcorantes, saborizantes, pigmentos, agentes antibacterianos adicionales, agentes anticaries y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones para el cuidado bucal comprenden al menos una sal de bicarbonato útil, por ejemplo, para impartir una "sensación de limpieza" a los dientes y las encías debido a la efervescencia y la liberación de dióxido de carbono. Se puede emplear cualquier bicarbonato bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonatos de sodio y potasio, bicarbonato de amonio, y similares. Las una o varias sales de bicarbonato adicionales están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 50% en peso, por ejemplo de aproximadamente 1% en peso a 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones para el cuidado bucal comprenden al menos un agente modificador del pH. Dichos agentes incluyen agentes acidificantes para reducir el pH, agentes basificantes para elevar el pH y agentes tamponantes para controlar el pH dentro de un intervalo deseado. Por ejemplo, se pueden incluir uno o varios compuestos seleccionados de agentes acidificantes, basificantes y tampones, con el fin de proporcionar un pH de 2 a 10 o bien, en diversas realizaciones ilustrativas, de 2 a 8, de 3 a 9, de 4 a 8, de 5 a 7, de 6 a 10, de 7 a 9, etc. Se puede emplear cualquier agente modificador del pH bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, ácidos carboxílicos, fosfóricos y sulfónicos, sales ácidas (por ejemplo citrato monosódico, citrato disódico, malato monosódico, etc.), hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, carbonatos tales como carbonato de sodio, bicarbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos (por ejemplo fosfato monosódico, fosfato trisódico), imidazol y similares. Están presentes opcionalmente uno o varios agentes modificadores del pH en una cantidad total eficaz para mantener la composición en un intervalo de pH bucalmente aceptable.

Las composiciones para el cuidado bucal también pueden comprender al menos un tensioactivo. Se puede usar cualquier tensioactivo bucalmente aceptable, la mayoría de los cuales son aniónicos, no iónicos o anfóteros. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, sin limitación, sales solubles en agua de alquilsulfatos C₈₋₂₀, monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos C₈₋₂₀, sarcosinatos, tauratos y similares. Los ejemplos ilustrativos de

estas y otras clases incluyen laurilsulfato de sodio, monoglicérido sulfonato de coco de sodio, laurilsarcosinato de sodio, laurilsetionato de sodio, laureth-carboxilato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, sin limitación, poloxámeros, ésteres de polioxietilensorbitán, etoxilatos de alcohol graso, etoxilatos de alquifenol, óxidos de amina terciaria, óxidos de fosfina terciaria, dialquilsulfóxidos y similares.

5 Los tensioactivos anfóteros adecuados incluyen, sin limitación, derivados de aminas alifáticas C₈₋₂₀ secundarias y terciarias que tienen un grupo aniónico tal como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. También se pueden emplear betaínas, de las cuales es un ejemplo adecuado la cocoamidopropilbetaína. Están presentes opcionalmente uno o varios tensioactivos en una cantidad total de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 10% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 5% en peso o de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 2% en peso, con respecto al total de la composición.

Las composiciones para el cuidado bucal pueden comprender al menos un modulador de espuma, útil por ejemplo para aumentar la cantidad, el grosor o la estabilidad de la espuma generada por la composición cuando se la agita. Se puede emplear cualquier modulador de espuma bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, polietilenglicoles (PEG), también denominados polioxietilenos. Son adecuados los PEG de alto peso molecular, inclusive los que tienen un peso molecular promedio de 200.000 a 7.000.000, por ejemplo de 500.000 a 5.000.000 o de 1.000.000 a 2.500.000. Están presentes opcionalmente uno o varios PEG en una cantidad total de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 5% en peso o de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 2% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones para el cuidado bucal pueden comprender al menos un agente espesante, útil por ejemplo para impartir una consistencia y/o sensación en la boca deseadas a la composición. Se puede emplear cualquier agente espesante bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, carbómeros, también denominados polímeros de carboxivinilo, carragenanos, también denominados musgo irlandés, y más particularmente i-carragenano (iota-carragenano), polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales, por ejemplo CMC sódica, gomas naturales tales como karaya, xantano, goma arábiga y tragacanto, silicato coloidal de magnesio y aluminio, sílice coloidal y similares. Una clase preferida de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un alquiléter de pentaeritritol o un alquiléter de sacarosa, o carbómeros. Los carbómeros están disponibles comercialmente de B.F. Goodrich en forma de la serie Carbopol®. Los carbopoles particularmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956, 974P, y sus mezclas. También se pueden emplear espesantes de sílice tales como DT 267 (de PPG Industries). Están presentes opcionalmente uno o varios agentes espesantes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% en peso a 15% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones pueden comprender al menos un modificador de la viscosidad, útil por ejemplo para ayudar a inhibir la sedimentación o segregación de ingredientes, o bien para favorecer la redispersabilidad cuando se agita una composición líquida. Se puede emplear cualquier modificador de la viscosidad bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, aceite mineral, vaselina, arcillas y arcillas organomodificadas, sílices y similares. Están presentes opcionalmente uno o varios modificadores de la viscosidad en una cantidad total de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 10% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones también pueden comprender al menos un humectante. Se puede emplear cualquier humectante bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, alcoholes polihidroxílicos tales como glicerina, sorbitol (opcionalmente en forma de una solución al 70% en peso en agua), xilitol o polietilenglicoles (PEG) de bajo peso molecular. La mayoría de los humectantes también actúan como edulcorantes. Están presentes opcionalmente uno o varios humectantes en una cantidad total de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 70% en peso, por ejemplo de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 25% en peso o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 15% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones para el cuidado bucal pueden comprender al menos un edulcorante, útil, por ejemplo, para intensificar el sabor de la composición. Están presentes opcionalmente uno o varios edulcorantes en una cantidad total que depende en gran medida del edulcorante o edulcorantes particulares seleccionados, pero típicamente es de 0,005% en peso a 5% en peso con respecto al peso total de la composición, opcionalmente de 0,005% en peso a 0,2% en peso y más opcionalmente de 0,05% en peso a 0,1% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones pueden comprender también al menos un saborizante, útil, por ejemplo, para intensificar el sabor de la composición. Se puede emplear cualquier saborizante natural o sintético bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, sabores de té, vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites de cítricos, aceites de frutas y esencias, entre ellas las derivadas del limón, naranja, lima, pomelo, albaricoque, plátano, uva, manzana, fresa, cereza, piña, etc., sabores derivados de bayas y frutos secos tales como café, cacao, cola, cacahuete, almendra, etc., saborizantes adsorbidos y encapsulados, y similares. También se incluyen entre los saborizantes de la presente memoria los ingredientes que proporcionan fragancia y/u otro efecto

- sensorial en la boca, incluidos los efectos de enfriamiento o de calentamiento. Tales ingredientes incluyen, de manera ilustrativa, mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, casia, oxanona, α -irisona, propenil-guayetol, timol, linalol, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-*p*-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-(1-mentoxi)-propano-1,2-diol, cinamaldehído glicerol acetal (CGA), mentona glicerol acetal (MGA) y similares. Están presentes opcionalmente uno o varios saborizantes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 5% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,03% en peso a aproximadamente 2,5% en peso, de manera opcional de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 1,5% en peso, de manera más opcional de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 0,3% en peso con respecto al peso total de la composición.
- Las composiciones pueden comprender al menos un colorante. Los colorantes de la presente invención incluyen pigmentos, tintes, lacas y agentes que imparten un lustre o reflectividad particulares, tales como agentes perlantes. Se puede emplear cualquier colorante bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, talco, mica, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, amarillo, pardo y negro, ferrocianuro de amonio férrico, violeta de manganeso, ultramar, mica titaniada, oxiclورو de bismuto, y similares. Están presentes opcionalmente uno o varios colorantes, en una cantidad total de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- Las composiciones también pueden comprender un agente antibacteriano o conservante adicional, tal como clorhexidina, triclosán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio) o parabenos tales como metilparabeno o propilparabeno. Pueden estar presentes opcionalmente en la composición uno o varios agentes antibacterianos o conservantes adicionales, en una cantidad total de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 0,5% en peso, de manera opcional de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 0,1% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- Las composiciones para el cuidado bucal también pueden comprender una fuente de ion fluoruro. Las fuentes de iones fluoruro incluyen, pero sin quedar limitadas a estas: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de potasio, monofluorofosfato de sodio, monofluorofosfato de amonio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina tal como olaflur (dihidrofluoruro de N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)), fluoruro de amonio, y sus combinaciones. En determinadas realizaciones, la fuente de ion fluoruro incluye fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruros de amina, monofluorofosfato de sodio, y sus mezclas. En determinadas realizaciones, la composición para el cuidado bucal puede contener también una fuente de iones fluoruro o un ingrediente que proporcione flúor en cantidades suficientes para suministrar de aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000 p.p.m. de ion fluoruro, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 500, o bien aproximadamente 250 p.p.m. de ion fluoruro. Se pueden añadir fuentes de ion fluoruro a las composiciones, en un nivel de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 10% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,003% en peso a aproximadamente 5% en peso, de 0,01% peso a aproximadamente 1% en peso, o aproximadamente 0,05% en peso. Sin embargo, debe entenderse que los pesos de las sales de fluoruro para proporcionar el nivel apropiado de ion fluoruro variarán obviamente en función del peso del contraión presente en la sal, y un experto en la técnica puede determinar fácilmente tales cantidades. Una sal de fluoruro preferida puede ser el fluoruro de sodio.
- Las composiciones pueden comprender un agente estimulante de la saliva, útil, por ejemplo, para mejorar la boca seca. Se puede emplear cualquier agente estimulante de la saliva bucalmente aceptable, entre ellos, y sin limitación, ácidos alimentarios tales como ácido cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico, y sus mezclas. Están presentes opcionalmente uno o varios agentes estimulantes de la saliva en una cantidad total eficaz como estimulante de la saliva.
- Las composiciones pueden incluir agentes antisensibilidad, por ejemplo sales de potasio tales como nitrato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, citrato de potasio y oxalato de potasio; capsaicina; eugenol; sales de estroncio; sales de cloruro y combinaciones de las mismas. Se pueden añadir dichos agentes en cantidades eficaces, por ejemplo de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso, basadas en el peso total de la composición, dependiendo del agente elegido.
- La composición puede comprender además un antioxidante. Se puede emplear cualquier antioxidante bucalmente aceptable, entre ellos hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina A, carotenoides, vitamina E, flavonoides, polifenoles, ácido ascórbico, antioxidantes vegetales, clorofila, melatonina, y sus mezclas.

Ejemplos

- Se llevaron a cabo experimentos con el fin de evaluar la eficacia reductora de biopelícula de composiciones que contienen diferentes concentraciones de arginina.

En todos los ejemplos que siguen, la metodología experimental utilizada fue el modelo de inhibición del crecimiento de biopelícula de la Universidad de Manchester. El protocolo para este modelo es el siguiente:

- (1) Se tomó placa dental de cuatro voluntarios sanos y se combinó para obtener un inóculo. Se ajustó la densidad óptica del inóculo a una absorbancia de 0,3 a 610 nm.
- (2) Se incubaron discos estériles de hidroxiapatito (HAP) en condiciones anaeróbicas a 37 °C durante 24 horas con 1 ml de saliva artificial estéril (con 0,01% en peso de sacarosa) y 1 ml de saliva combinada, en una microplaca de 24 pocillos.
- (3) Para cada dentífrico de prueba (y para cada testigo) se preparó una solución de tratamiento con 1 parte de dentífrico y 2 partes en peso de agua destilada estéril. Se agregó a tres pocillos cada una de las soluciones de tratamiento recién preparada y se dejó en los mismos, en contacto con el disco de HAP, durante 10 minutos.
- (4) A continuación se retiró la fase líquida de cada pocillo y se reemplazó por 2 ml de saliva artificial estéril.
- (5) Después se mantuvieron los discos a 37 °C en condiciones anaeróbicas durante 8 días.
- (6) A intervalos de 2, 4 y 8 días, se extrajeron de forma aséptica los discos y se transfirieron a medio de tioglicolato pre-reducido de concentración media (4,5 ml por disco).
- (7) Se extendieron en placas 100 µl de la dilución 10-4, 10-5 y 10-6, en duplicados para cada disco, en agar de neomicina/vancomicina (NV) para determinar anaerobios gramnegativos totales.
- (8) Se esparció en la superficie de las placas utilizando un esparcidor estéril, y se incubaron anaeróticamente a 37 °C durante 72 horas, tras de lo cual se contó el número de colonias en cada placa.

Se calculó el log₁₀ de UFC/ml (UFC = unidades formadoras de colonias) para cada dentífrico de prueba o testigo. Un log₁₀ de UFC/ml inferior indica que el dentífrico ensayado posee mayor eficacia para inhibir el crecimiento de biopelículas.

Los resultados de los ensayos se exponen a continuación en el Ejemplo 1.

Ejemplo 1

En la primera ronda de ensayos de reducción de biopelícula se evaluaron las formulaciones que se enumeran en la Tabla 1 en cuanto a su capacidad para reducir el crecimiento de biopelícula. En la Tabla 1 se exponen los resultados obtenidos utilizando la metodología del modelo de inhibición del crecimiento de biopelícula de la Universidad de Manchester (véase más arriba), obteniéndose el log₁₀ de UFC/ml medio con el disco incubado durante 8 días en el paso 6 del método. En los resultados que siguen, las fórmulas que comparten la misma letra de "significación estadística" no presentan diferencia significativa en su eficacia reductora de biopelícula.

Tabla 1 (las composiciones marcadas con "*" no se reivindican)

N.º	Fórmula	log ₁₀ de UFC/ml medio	Significación estadística
1	Sin cinc, sin arginina*	6,28	A
2	1% en peso de ZnO, 0,5% en peso de ZnCit, sin arginina*	4,91	D
3	1% en peso de ZnO, 0,5% en peso de ZnCit, 0,5% en peso de arginina*	4,82	DE
4	1% en peso de ZnO, 0,5% en peso de ZnCit, 3% en peso de arginina*	4,80	DE
5	1% en peso de ZnO, 0,5% en peso de ZnCit, 1% en peso de arginina	4,75	E
6	1% en peso de ZnO, 0,5% en peso de ZnCit, 1,5% en peso de arginina	4,41	F

Los resultados expuestos en la Tabla 1 mostraron que las fórmulas que contienen arginina en las cantidades reivindicadas poseen una eficacia mejorada en la reducción de biopelícula. Tal como se expone en la Tabla 1, más arriba, la fórmula que contiene 1,5% en peso de arginina superó a todas las demás fórmulas ensayadas, como lo indica un valor significativamente menor de log₁₀ de CFU/ml medio. A esta la siguió la fórmula con 1,0% en peso de arginina, y después las fórmulas que contienen 0,5% en peso y 3,0% en peso de arginina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende:
a. arginina, en forma libre o salina; y
b. óxido de cinc y citrato de cinc;
- 5 en donde la arginina está presente en una cantidad de 1% en peso a 2,25% en peso, basada en el peso total de la composición.
2. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en donde la arginina está presente en una cantidad de 1,17% en peso a 2,25% en peso, basada en el peso total de la composición.
3. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 2, en donde la arginina está presente en una
10 cantidad de 1,4% en peso a 1,6% en peso, basada en el peso total de la composición.
4. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 3, en donde la arginina está presente en una cantidad de 1,5% en peso, basada en el peso total de la composición.
5. La composición para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la
15 concentración total de sales de cinc en la composición es de 0,2% en peso a 5% en peso, basada en el peso total de la composición.
6. La composición para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar de arginina a sales de cinc totales es de 0,05:1 a 10:1.
7. La composición para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la
20 composición comprende óxido de cinc en una cantidad de 0,5% en peso a 1,5% en peso y citrato de cinc en una cantidad de 0,25% en peso a 0,75% en peso, basadas en el peso total de la composición.
8. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 7, en donde la composición comprende óxido de cinc en una cantidad de 1% en peso y citrato de cinc en una cantidad de 0,5% en peso, basadas en el peso total de la composición.
9. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 6, en donde la relación en peso de óxido de cinc a
25 citrato de cinc es de 1,5:1 a 4,5:1, opcionalmente de 1,5:1 a 4:1, de 1,7:1 a 2,3:1, de 1,9:1 a 2,1:1, o 2:1.
10. La composición para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una fuente de ion fluoruro seleccionada de fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de potasio, monofluorofosfato de sodio, monofluorofosfato de amonio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y sus combinaciones.
- 30 11. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 10, en donde la fuente de ion fluoruro comprende fluoruro estannoso.
12. La composición para el cuidado bucal según la reivindicación 10, en donde la fuente de ion fluoruro está presente en la composición en una cantidad en el intervalo de 0,01% a 1% en peso de la composición.
- 35 13. Una composición para el cuidado bucal para uso en la reducción o inhibición de la formación de biopelícula en una cavidad bucal, en donde debe ponerse en contacto la composición para el cuidado bucal con la cavidad bucal, en donde la composición para el cuidado bucal comprende:
a. arginina, en forma libre o salina; y
b. óxido de cinc y citrato de cinc,
en donde la arginina está presente en una cantidad de 1% en peso a 2,25% en peso, basada en el peso total de la
40 composición.
14. La composición para el cuidado bucal para el uso según la reivindicación 13, en donde la composición para el cuidado bucal es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.