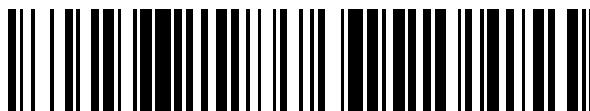


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 650**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014** **PCT/CN2014/081955**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016** **WO16004597**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014** **E 14897204 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019** **EP 3166572**

54 Título: **Composiciones orales anticálculos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YANG, HONGMEI;
STRAND, ROSS y
SU, YANG

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 734 650 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 orales anticálculos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones orales anticálculos que comprenden un material abrasivo que contiene calcio.

10 Antecedentes de la invención

El cálculo dental, o sarro como se le denomina a veces, es un depósito que se forma sobre la superficie de los dientes en el margen gingival. El cálculo supragingival aparece principalmente en las áreas cercanas a los orificios de los conductos salivales; p. ej., en las superficies linguales de los dientes anteriores inferiores y en las superficies orales de los molares primero y segundo superior, y en las superficies distales de los molares posteriores.

El sarro maduro consta de una parte inorgánica compuesta en gran medida por fosfato cálcico dispuesto en una estructura reticular cristalina de hidroxiapatita similar a la del hueso, esmalte y dentina. También está presente una fracción orgánica que consiste en células epiteliales descamadas, leucocitos, sedimento salivar, residuos de alimentos y diferentes tipos de microorganismos.

Quando se desarrolla el cálculo maduro, su apariencia se vuelve de color visiblemente blanco o amarillento salvo que esté manchado o decolorado por algún agente extraño. Esto no es deseable desde un punto de vista estético. Una manera de solucionar el problema es con visitas habituales al dentista para retirar mecánicamente los depósitos de cálculos. Otra solución es mediante el uso de diversos agentes químicos y biológicos para retardar la formación de cálculos o para retirar cálculos después de su formación.

El último método para inhibir químicamente la formación de cálculos generalmente implica la quelación de ion calcio y/o la inhibición del crecimiento cristalino. Este método evita que se forme el cálculo y/o descompone los cálculos maduros mediante la retirada de calcio. Existen diversos agentes quelantes que son bien conocidos como medios eficaces para este propósito, tal como, por ejemplo, sales pirofosfato y polifosfatos.

La sílice es un material abrasivo usado comúnmente en las composiciones para el cuidado bucal. Los materiales abrasivos que contienen calcio también se han utilizado en composiciones orales (p. ej., pastas). Sin embargo, el problema con los materiales abrasivos que contienen calcio es que los iones de calcio formarán un complejo con los iones libres pirofosfato o fosfato y otras fuentes anticálculos en las composiciones orales, dando lugar a una posible reducción de la eficacia antisarro. Como resultado, los materiales abrasivos que contienen calcio, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, no son materiales abrasivos preferidos en las composiciones orales anticálculos.

Por lo tanto, es necesaria una composición oral con eficacia anticaries mejorada. Es deseable que la composición oral proporcione una eficacia de limpieza mejorada.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición oral que comprende:

(a) de 20 % en peso a 60 % en peso de un material abrasivo que contiene calcio, en donde el material abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, ortofosfato de calcio, metafosfato de calcio, polifosfato de calcio, oxiapatita de calcio, y combinaciones de los mismos;

(b) una fuente de fosfato atrapadora de calcio en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 100 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} ;

(c) no más de 10 % en peso de un humectante; y

(d) al menos 5 % en peso de agua;

en donde la composición oral tiene un pH de 9,0 a 11.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de control de cálculos dentales, que comprende la etapa de administrar a la cavidad oral de un individuo una composición oral de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una fuente de fosfato atrapadora de calcio para fabricar una composición oral anticálculos, donde la composición oral anticálculos comprende un material abrasivo que contiene calcio y tiene un pH de 8 a 11, y en donde la fuente de fosfato atrapadora de calcio está presente en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 100 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} , en la composición oral anticálculos.

Se cree generalmente que la fuente de fosfato atrapadora de calcio debe ser suficientemente soluble, y biodisponible, para proporcionar una eficacia anticálculos suficiente en presencia de un material abrasivo que contenga calcio. Sin embargo, gracias a un efecto desencadenado por el pH, la presente invención proporciona una composición oral anticálculos aunque en la composición oral haya presente una concentración muy baja de fuente de fosfato atrapadora de calcio soluble. Según la presente invención, el pH alto desactiva la fuente de fosfato atrapadora de calcio como fuente insoluble no eficaz cuando la composición oral está almacenada, pero, en el momento de su uso, el viraje del pH forma especies fosfato que permiten la captura de iones de calcio o calcio adicionales y, por lo tanto, proporcionan un beneficio anticálculos.

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término “composición oral” como se usa en la presente descripción significa un producto que, con el uso habitual, queda retenido en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con alguna o con todas las superficies dentales y/o tejidos orales para los fines propios de la actividad oral. En una realización, la composición es una “composición para el cuidado bucal”, lo que significa que la composición proporciona un beneficio cuando se usa en la cavidad oral. La composición de uso oral de la presente invención puede estar en diversas formas incluidas pasta de dientes, dentífrico, gel dental, polvos dentales, pastillas, productos para el aclarado, gel subgingival, espuma, espuma tipo mousse, chicle, barra de labios, esponja, hilo dental, pasta profiláctica, gel de vaselina, o producto para dentadura postiza. En una realización, la composición de uso oral está en forma de una pasta o gel. En otra realización, la composición de uso oral está en forma de dentífrico. La composición de uso oral puede también incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a las superficies orales, o incorporarse a hilo dental.

El término “dentífrico” como se usa en la presente descripción significa pasta, gel, polvo, pastillas, o formulaciones líquidas, salvo que se indique lo contrario, que se usan para limpiar las superficies de la cavidad oral. El término “dientes” como se usa en la presente descripción se refiere a dientes naturales, así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

Los términos “sarro” y “cálculos” se utilizan indistintamente en la presente memoria y se refieren a biopelículas de placa dental mineralizada.

Todos los porcentajes, partes y relaciones se basan en el peso total de las composiciones de la presente invención, salvo que se indique lo contrario. Todos los pesos de los ingredientes indicados están basados en el nivel de sustancia activa y, por tanto, no incluyen los disolventes o subproductos que pueden estar incluidos en los materiales comerciales, salvo que se indique lo contrario. La expresión “porcentaje en peso” puede indicarse como “% en peso” en la presente memoria. Todos los pesos moleculares en la presente memoria son peso molecular promedio en peso expresado como gramos/mol, salvo que se indique lo contrario.

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

Como se usa en la presente descripción, los términos “comprenden”, “comprende”, “que comprende”, “incluyen”, “incluye”, “que incluye”, “contienen”, “contiene” y “que contiene” se entienden como no limitativos, es decir, se pueden añadir otras etapas y otras secciones que no afecten al resultado final.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. No obstante, otras realizaciones también pueden ser preferidas en las mismas u otras circunstancias.

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

Abrasivo que contiene calcio

Las composiciones orales, especialmente en forma de pasta de dientes, gel o polvo, generalmente contienen un material abrasivo. Los geles gingivales usualmente contienen sílice, mientras que las cremas opacas contienen generalmente materiales abrasivos que contienen calcio.

Las composiciones orales de la presente invención comprenden de 1 % en peso a 60 % en peso de un material abrasivo que contiene calcio, en donde el material abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, ortofosfato de calcio, metafosfato de calcio, polifosfato de calcio, oxiapatita de calcio y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, la

composición oral comprende de 20 % en peso o 25 % en peso a 35 % en peso, 40 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso o 60 % en peso de los materiales abrasivos que contienen calcio.

En una realización preferida, el material abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en tiza natural finamente molida, carbonato de calcio molido, carbonato de calcio precipitado, y combinaciones de los mismos.

La Fine ground natural chalk (Creta natural finamente molida - FGNC) es uno de los abrasivos que contienen calcio más preferidos útiles en la presente invención. Se obtiene a partir de caliza o mármol. La FGNC también se puede modificar química o físicamente por recubrimiento durante la molienda o después de la molienda con tratamiento térmico. Los materiales de recubrimiento típicos incluyen estearato u oleato magnésico. La morfología de la FGNC también puede modificarse durante el proceso de molienda utilizando diferentes técnicas de molienda, por ejemplo, molienda de bolas, molienda con clasificación por aire o molienda con chorro en espiral. Un ejemplo de tiza natural se describe en el documento de n.º de publicación PCT WO 03/030850 que tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 15 μm y una superficie específica BET de 0,5 a 3 m^2/g . El carbonato de calcio natural puede tener un tamaño de partícula de 325 a 800 mesh, alternativamente, una malla (mesh) seleccionada de 325, 400, 600, 800 o combinaciones de los mismos; de forma alternativa, la partícula tiene de 0,1 a 30 micrómetros, o de 0,1 a 20 micrómetros, o de 5 a 20 micrómetros.

Además del material abrasivo que contiene calcio, también se pueden utilizar otros materiales abrasivos en la presente composición oral, dependiendo del grado deseado de abrasión. Estos incluyen agentes de pulido abrasivos sintéticos, tales como sílice amorfa precipitada y geles de sílice. Otros agentes abrasivos incluyen carbonato de magnesio, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de circonio, metafosfato de potasio, ortofosfato de magnesio, fosfato de tricalcio, ortofosfato de magnesio, fosfato de trimagnesio, silicato de aluminio, silicato de circonio y perlita.

Fuente de fosfato atrapadora de calcio

Los términos “atrapadora(s) de calcio”, “quelante(s) de calcio”, y “de unión al calcio” se utilizan indistintamente en la presente memoria, y se refieren a la capacidad de unión a calcio o iones calcio química o físicamente. Preferiblemente, la fuente de fosfato atrapadora de calcio utilizada en la presente memoria es una fuente de fosfato que tiene dos o más grupos fosfato para quelar los iones calcio. En una composición para el cuidado bucal, la fuente de fosfato atrapadora de calcio se puede utilizar como agente anticálcico, evitando la formación de cálculos.

La formación de cálculos dentales se produce como resultado de la mineralización de la placa por la saliva, donde el calcio y el fosfato de la saliva se depositan y se acumulan en la placa. El uso de una fuente de fosfato atrapadora de calcio actúa como inhibidor del crecimiento cristalino limitando la mineralización de la placa y la posterior acumulación de sarro. Dentro de una composición oral que comprende un material abrasivo que contiene calcio, la fuente de fosfato atrapadora de calcio se une al calcio libre dentro de la composición oral, formando un complejo de fosfato de calcio insoluble que no puede unirse adicionalmente con el calcio para inhibir el crecimiento cristalino y proporcionar una ventaja anticálculos. Teniendo en cuenta las pastas de dientes antisarro clínicamente probadas, se requiere un alto nivel de fuente de fosfato atrapadora de calcio disponible. Por lo tanto, se cree generalmente que la fuente de fosfato atrapadora de calcio será capaz de proporcionar suficiente eficacia anticálculos en presencia de un material abrasivo que contenga calcio. Sin embargo, los inventores de la presente invención descubrieron, sorprendentemente, que se puede lograr eficacia anticálculos si la fuente de fosfato atrapadora de calcio, ya sea en forma soluble o en forma insoluble, proporciona al menos 100 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} . Las unidades “mM” y “mmol/l” se utilizan indistintamente en la presente memoria, y se refieren a la concentración molar de iones fosfato, PO_4^{3-} , en la composición oral.

En una realización, la cantidad de la fuente de fosfato atrapadora de calcio en la composición oral es suficiente para proporcionar al menos 120 mM, preferiblemente de 140 mM, 200 mM, 300 mM o 400 mM a 500 mM, 600 mM, 800 mM o 1000 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} .

Las fuentes de fosfato atrapadoras de calcio incluyen fuentes de pirofosfato, fuentes de polifosfato, fuentes de inositol polifosforilado, fuentes de polifosfonato, o combinaciones de las mismas. Las fuentes de fosfato atrapadoras de calcio pueden estar presentes singularmente o en combinación con agentes anticálculos adicionales.

Fuente de pirofosfato

Las fuentes de pirofosfato útiles en la presente invención incluyen sales de pirofosfato de metal dialcalino, sales de pirofosfato de metal tetraalcalino, y combinaciones de las mismas. Las especies preferidas son pirofosfato disódico dihidrogenado ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas e hidratadas. En las composiciones orales de la presente invención, la fuente de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones orales que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones orales donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 1,0 % en peso de iones pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede estar presente de 1 % en peso, 1,5 % en

peso, 2 % en peso, o 3 % en peso a 5 % en peso, 6 % en peso, 10 % en peso, o 15 % en peso. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición. En realizaciones específicas, la cantidad de $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, que se utiliza preferiblemente en la composición oral, está presente de 0,5 % en peso a 13,8 % en peso y el $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ está presente de 0,5 % en peso a 6 % en peso (todos en forma no hidratada). En una realización alternativa, la cantidad de $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ está presente de 1 % en peso, 1,5 % en peso, 3 % en peso, o 4 % en peso a 5 % en peso, 6 % en peso, 8 % en peso, o 10 % en peso. En otras realizaciones alternativas, la cantidad de $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ está presente de 1 % en peso o 2 % en peso a 3 % en peso o 5 % en peso.

Las composiciones orales que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto son composiciones orales que no contienen más de 20 % en peso de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente menos de 15 % en peso o, más preferiblemente, menos de 10 % del pirofosfato total disuelto en la composición oral. La sal pirofosfato tetrasódico es una sal pirofosfato preferida en estas composiciones orales. El pirofosfato tetrasódico puede ser la forma de sal anhidra o la forma decahidratada o cualquier otra variante estable en forma sólida en las composiciones orales. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal de pirofosfato útil en la elaboración de estas composiciones orales es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro y está generalmente presente a partir de 1,5 % en peso, 2 % en peso, 2,5 % en peso, 3,5 % en peso o 5 % en peso a 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 10 % en peso o 15 % en peso.

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

Fuente de polifosfato

Como se describe en la presente memoria, las fuentes de polifosfato útiles en la presente invención incluyen las que tienen tres o más moléculas de fosfato dispuestas en una configuración lineal y/o cíclica. Las sales de polifosfato inorgánicas preferidas incluyen tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametáfosfato en una configuración lineal y/o cíclica. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se prefieren los polifosfatos “vítreos” lineales que tienen la fórmula:



donde “X” es sodio o potasio y el promedio de “n” es un número entero de 3 a 125, preferiblemente de 6 a 21. Son preferidos los polifosfatos comercialmente conocidos como Sodaphos® (n es aproximadamente 6), Hexaphos® (n es aproximadamente 13), y Glass H® (n es aproximadamente 21), que son fabricados por FMC Corporation y Astaris. Estos polifosfatos pueden utilizarse solos o en combinación.

La fuente de polifosfato estará presente de forma típica de 0,5 % en peso, 2 % en peso, 4 % en peso, 6 % en peso, o 7 % en peso a 9 % en peso, 10 % en peso, 12 % en peso, 15 % en peso o 20 % en peso.

Fuente de inositol polifosforilada

Las fuentes de inositol polifosforiladas útiles en la presente invención incluyen ácido fítico, mio-inositol pentaquis(dihidrógeno fosfato); mio-inositol tetraquis(dihidrógeno fosfato), mio-inositol triquis(dihidrógeno fosfato), y un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sal de amonio de los mismos. En la presente memoria se prefiere el ácido fítico, también conocido como mio-inositol-1,2,3,4,5,6-hexaquis(dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio. En la presente memoria, el término “fitato” incluye ácido fítico y sus sales, así como otros compuestos de tipo inositol polifosforilados.

Las fuentes de inositol polifosforiladas estarán presentes de forma típica de 0,1 % en peso a 35 % en peso, preferiblemente de 2 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso o 10 % en peso a 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso o 30 % en peso. En una realización alternativa, las fuentes de inositol polifosforiladas están presentes de 1 % en peso a 9 % en peso, o de 7 % en peso a 12 % en peso, o de 16 % en peso a 28 % en peso, o combinaciones de los mismos.

Fuente de polifosfanato

Polifosfonatos, como se usa en la presente descripción, incluyen difosfonatos, polidifosfonatos y polifosfonatos. El uso de estos materiales puede ser como sus ácidos o sales solubles en agua. También son aplicables los polímeros sintéticos basados en fosfonatos, incluidos polímeros de ácidos difosfónicos y ácidos polifosfónicos. Los fosfonatos son compuestos caracterizados por que contienen un enlace covalente P-C, que une el grupo fosfato a una molécula. Los difosfonatos se caracterizan por contener un enlace P-C-P. Los difosfonatos preferidos incluyen azacicloalcano difosfonatos. La síntesis de estos materiales se describe en la patente US-3.941.772, concedida el 2 de marzo de 1976 a Ploger y col. Se prefieren las sales sódicas de ácido azacicloheptiliden-2,2-difosfónico (AHP) y etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato (EHDP). Otra descripción de polifosfonatos se encuentra en la patente US-5.338.537, concedida el 16 de agosto de 1994 a White, Jr. y col., la patente US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col.

El polifosfonato puede estar presente en una cantidad de 0,1 % en peso, 0,3 % en peso, 0,5 % en peso, 0,8 % en peso a 1 % en peso, 2 % en peso, 6 % en peso o 12 % en peso.

Agua

Las composiciones orales de la presente invención comprenden en la presente memoria de al menos 5 % en peso, preferiblemente de 10 % en peso, 20 % en peso, 30 % en peso, o 40 % en peso a 60 % en peso, 65 % en peso, 70 % en peso u 80 % en peso de agua total. En una realización, la cantidad de agua presente en la composición es de 5 % en peso a 20 % en peso, o de 15 % en peso a 38 % en peso, o de 35 % en peso a 50 % en peso, o de 45 % en peso a 68 % en peso, o combinaciones de los mismos. El agua puede añadirse a la formulación y/o puede entrar en la composición debido a la inclusión de otros ingredientes. Preferiblemente, el agua es agua USP.

Edulcorante

Las composiciones orales de la presente memoria pueden incluir un agente edulcorante. Estos incluyen edulcorantes tales como, por ejemplo, sacarina, dextrosa, sacarosa, lactosa, maltosa, levulosa, aspartamo, ciclamato sódico, D-triptófano, dihidrocalconas, acesulfamo, sacaralosa, neotamo, y mezclas de los mismos. Los agentes edulcorantes se usan, generalmente, en composiciones orales en niveles de 0,005 % a 5 %, en peso de la composición oral, alternativamente de 0,01 % a 1 %, alternativamente de 0,1 % a 0,5 %, alternativamente combinaciones de los mismos.

Fuente de ion fluoruro

Las composiciones orales pueden incluir una cantidad eficaz de un agente anticaries. En una realización, el agente anticaries es una fuente de ion de fluoruro. El ion fluoruro puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición a 25 °C, y/o en una realización puede usarse a un nivel de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición oral, alternativamente de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso de la composición oral, para proporcionar eficacia anticaries. Se describen ejemplos de materiales que proporcionan ion fluoruro adecuados en US-3.535.421, y US-3.678.154. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amina, monofluorofosfato sódico, fluoruro de cinc y combinaciones de los mismos. En una realización, la composición oral contiene una fuente de fluoruro seleccionada de fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, y mezclas de los mismos. En una realización preferida de la presente invención, la fuente de ion fluoruro es monofluorofosfato de sodio, y en donde la composición oral comprende más preferiblemente de 0,0025 % a 2 % del monofluorofosfato sódico en peso de la composición oral, alternativamente de 0,5 % a 1,5 %, alternativamente de 0,6 % a 1,7 %, alternativamente combinaciones de los mismos. En una realización, la composición oral comprende de 1 parte por millón (ppm) a 15.000 ppm, alternativamente de 100 ppm a 8000 ppm, alternativamente de 5000 ppm a 10.000 ppm, alternativamente de 7000 a 9000 ppm, de ion monofluorofosfato (MFP).

pH

El pH de la presente composición oral está en el intervalo de 9,0 a 11, alternativamente de 9,0 o 9,5 a 10,5, 10,7, 11,0 o 11,3.

El pH se consigue preferiblemente mediante un equilibrio adecuado de las fuentes de fosfato atrapadoras de calcio o mediante adición de un agente alcalino o ácido. Se cree que el pH elevado estabiliza la unión del material abrasivo que contiene calcio y la fuente de fosfato atrapadora de calcio, lo que crea un complejo insoluble de calcio-fosfato, p. ej., una especie de óxido/hidróxido de calcio-fosfato. Cuando tiene lugar cambio en el pH, el complejo insoluble de calcio-fosfato tiende a formar diferentes especies de fosfato que permiten la captura de iones calcio adicionales y, por lo tanto, proporcionan una ventaja anticálcicos.

Es deseable que las composiciones de la presente invención permanezcan a un pH básico antes de dispensarlas, pero que experimenten después un cambio de pH relativamente rápido a un nivel ácido (es decir, inferior a 7) tras la aplicación a la cavidad oral. En una realización alternativa, se cree que un alto contenido de agua de la composición oral de la invención facilita una reducción más rápida del pH de la composición cuando se expone al entorno de pH bajo de la cavidad oral, permitiendo de este modo la formación de las diferentes especies de fosfato que permiten la captura de iones calcio adicionales. Esto es importante puesto que las composiciones orales generalmente no están contenidas en las cavidades orales durante un período prolongado de tiempo y por lo tanto se espera que la variación de pH de básico a ácido se produzca en una cantidad de tiempo relativamente corto.

Se describe un método para evaluar el pH del dentífrico. El pH se mide con un pH-metro provisto de una sonda con Automatic Temperature Compensating (Compensación automática de temperatura - ATC). El medidor de pH puede leer con precisión de 0,001 unidad de pH. El electrodo de pH puede seleccionarse de uno de los siguientes: (i) combinación Orion Ross Sure-Flow: Cuerpo de vidrio - VWR n.º 34104-834/Orion n.º 8172BN o VWR n.º 10010-772/Orion n.º 8172BNP; Cuerpo de epoxi - VWR n.º 34104-830/Orion n.º 8165BN o VWR n.º 10010-770/Orion n.º 8165BNWP; Cuerpo de resina semicristalina - VWR n.º 34104-837/Orion n.º 8175BN o VWR n.º 10010-774/Orion n.º 3175BNwp; o (ii)

combinación Orion Perp Hect: VWR n.º 34104-843/Orion n.º 8203BN semi-micro, cuerpo de vidrio; o (ii) equivalente adecuados. La sonda de compensación automática de temperatura es de Fisher Scientific ,n.º de catálogo 13-620-16.

Se prepara una suspensión acuosa al 25 % en peso de dentífrico con agua desionizada y después se centrifuga durante 10 minutos a 15000 revoluciones por minuto con una centrífuga SORVALL RC 28S y un rotor SS-34 (o fuerza gravitacional equivalente, a 24149 g de fuerza). El pH se evalúa en el sobrenadante después de un minuto o cuando se estabiliza la lectura. Después de cada evaluación del pH, el electrodo se lava con agua desionizada. El exceso de agua se limpia con un papel tisú calidad laboratorio. Cuando no está en uso, el electrodo se mantiene sumergido en una solución tampón de pH 7 o en una solución de almacenamiento de electrodo apropiada.

Agente modificador del pH

Las composiciones orales de la presente memoria pueden incluir una cantidad eficaz de un agente modificador del pH, alternativamente en donde el agente modificador del pH es un agente tamponador del pH. Agentes modificadores del pH, como se usa en la presente descripción, se refiere a agentes que se pueden utilizar para ajustar el pH de las composiciones orales al intervalo de pH arriba identificado. Los agentes modificadores del pH pueden incluir hidróxidos de metal alcalino, hidróxido amónico, compuestos orgánicos de amonio orgánico, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol, y mezclas de los mismos. Los agentes de pH específico incluyen fosfato monosódico (fosfato sódico monobásico), fosfato trisódico (fosfato de sodio tribásico dodecahidrato o TSP), benzoato de sodio, ácido benzoico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, sales de carbonato de metal alcalino, carbonato de sodio, imidazol, sales de pirofosfato, gluconato sódico, ácido láctico, lactato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido ortofosfórico. En una realización, se utiliza de 0,01 % a 3 %, preferiblemente de 0,1 % a 1 %, de TSP en peso de la composición oral, y de 0,001 % a 2 %, preferiblemente de 0,01 % a 0,3 % de fosfato monosódico, en peso de la composición oral. Sin pretender imponer ninguna teoría, el TSP y el fosfato monosódico pueden tener, además, actividad quelante de iones calcio y, por lo tanto, proporcionan cierta estabilización al monofluorofosfato (en aquellas formulaciones que contienen monofluorofosfato).

Tensioactivo

Las composiciones orales de la presente memoria incluyen un tensioactivo. El tensioactivo puede seleccionarse de tensioactivos aniónicos, no iónicos, anfóteros, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Las composiciones orales pueden incluir un tensioactivo a un nivel de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en peso de la composición oral total. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos aniónicos pueden incluir los descritos en el documento de publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US-2012/0082630A1 en los párrafos 32, 33, 34 y 35. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos aniónicos o anfóteros pueden incluir los descritos en el documento de publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º de publicación US-2012/0082630A1 en el párrafo 36; los tensioactivos catiónicos pueden incluir los descritos en el párrafo 37 de la referencia; y los tensioactivos no iónicos pueden incluir los descritos en el párrafo 38 de la referencia. En una realización, la composición oral comprende de 0,1 % a 5 %, preferiblemente de 0,1 % a 3 %, alternativamente de 0,3 % a 3 %, alternativamente de 1,2 % a 2,4 %, alternativamente de 1,2 % a 1,8 %, alternativamente de 1,5 % a 1,8 %, alternativamente combinaciones de los mismos, del tensioactivo aniónico laurilsulfato de sodio (SLS) en peso de la composición oral.

Agente espesante

Las composiciones orales de la presente memoria pueden incluir uno o varios agentes espesantes. Un agente espesante puede usarse en una cantidad de 0,01 % en peso a 20 % en peso, o de 0,01 % en peso, 0,1 % en peso o 0,3 % en peso a 3 % en peso, 10 % en peso o 20 % en peso, o de 0,1 % en peso a 5 % en peso. Entre los ejemplos no limitativos pueden figurar los descritos en US-2008/0081023A1, en los párrafos 134 a 137.

En una realización, los agentes espesantes se seleccionan del grupo que consiste en goma xantano, polímero celulósico, carragenano, ácido poliacrílico, ácido poliacrílico reticulado, policarbófilo, alginato, arcilla, glucosa, pectina, gelatina, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la composición oral comprende un polisacárido sulfatado lineal como agente espesante. Las carrageninas o carragenatos son un ejemplo de un polisacárido sulfatado lineal. Generalmente, los carragenatos pueden variar según el grado de sulfatación e incluyen: carragenato kappa, carragenato iota, y carragenato lambda. Pueden utilizarse combinaciones de carragenatos. En una realización, la composición contiene de 0,1 % a 3 % de un polisacárido sulfatado lineal en peso de la composición, preferiblemente de 0,5 % a 2 %, de forma alternativa de 0,6 % a 1,8 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos. En una realización, se usa carragenato iota.

En otra realización, la composición oral comprende un agente de sílice, preferiblemente una sílice espesante obtenida por disolución de silicato sódico con desestabilización por ácido para obtener partículas muy finas. Un ejemplo comercialmente disponible son las marcas comerciales de silicio ZEODENT® de Huber Engineered Materials (p. ej., ZEODENT® 103, 124, 113 115, 163, 165, 167). En otra realización, la composición oral comprende de 0,5 % a 5 % en peso de la composición de

un agente de sílice, preferiblemente de 1 % a 4 %, alternativamente de 1,5 % a 3,5 %, alternativamente de 2 % a 3 %, alternativamente de 2 % a 5 %, alternativamente de 1 % a 3 %, alternativamente combinaciones de los mismos.

En otra realización, la composición oral comprende una carboximetilcelulosa ("CMC"). La CMC se prepara a partir de celulosa mediante tratamiento con álcali y ácido monocloroacético o su sal sódica. Diferentes variedades se caracterizan comercialmente por la viscosidad. Un ejemplo comercial disponible es CMC de la marca Aqualon™ de Ashland Special Ingredients (p. ej., Aqualon™ 7H3SF; Aqualon™ 9M3SF Aqualon™ TM9A; Aqualon™ TM12A). En una realización, la composición oral contiene de 0,1 % a 3 % de un CMC en peso de la composición oral, preferiblemente de 0,5 % a 2 %, alternativamente de 0,6 % a 1,8 %, o alternativamente combinaciones de los mismos.

En otra realización más, los agentes espesantes pueden comprender un polisacárido sulfatado de recubrimiento (p. ej., carragenanos), CMC, y preferiblemente también una sílice espesante con el fin de ahorrar costes al mismo tiempo que se consigue un equilibrio adecuado entre viscosidad y elasticidad. En una realización, la composición oral comprende un espesante que comprende: (a) de 0,01 % a menos de 1,4 %, preferiblemente de 0,1 % a 1,3 %, más preferiblemente de 0,5 % a 1,3 % de un carragenano en peso de la composición oral; y (d) de más de 0,4 % en peso a 2 % en peso, preferiblemente de 0,5 % a 1,8 %, más preferiblemente de 0,6 % a 1,8 % de una carboximetilcelulosa (CMC) en peso de la composición oral. En otra realización adicional, el espesante anteriormente mencionado además comprende de 0,5 % a 5 %, preferiblemente 1 % a 4 %, de una sílice espesante en peso de la composición oral.

Exento, o baja cantidad, de humectantes

Las composiciones orales de la presente memoria pueden estar prácticamente exentas o exentas de humectantes, o alternativamente contener niveles bajos de humectantes. El término "humectante", en la presente invención, incluye alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, y combinaciones de los mismos. En una realización, el humectante se selecciona de glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En otra realización más, el humectante es sorbitol. En una realización, la composición oral comprende de 0 % a menos de 10 % de humectantes en peso de la composición oral, preferiblemente de 0 % a 10 %, alternativamente de 0 % a 5 %, alternativamente de 0 % a 3 %, alternativamente de 0 % a 2 %, alternativamente de 0 % a 1 %, alternativamente menos de 10 %, o menos de 8 %, 7 %, 6 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos de 0,5 %; o más de 1 %, o más de 2 %, 5 %, 10 % o 15 %; o combinaciones de los mismos, en peso de la composición oral.

En una realización alternativa, las composiciones orales de la presente invención comprenden un humectante, preferiblemente de 1 % a 10 % en peso de la composición oral.

Colorante

Las composiciones orales de la presente memoria incluyen un colorante. El dióxido de titanio es un ejemplo de colorante. El dióxido de titanio es un polvo blanco que proporciona opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio generalmente puede comprender de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición oral.

Saborizante

Las composiciones orales de la presente memoria pueden incluir de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, alternativamente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 4 %, alternativamente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, alternativamente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, alternativamente de 1 % a 1,5 %, alternativamente de 0,5 % a 1 %, alternativamente combinaciones de los mismos, de una composición saborizante en peso de la composición oral. El término composición saborizante se utiliza en el sentido más amplio para incluir ingredientes saborizantes, o estimulantes sensoriales, o agentes de percepción sensorial, o combinaciones de los mismos. Los ingredientes saborizantes pueden incluir los descritos en US-2012/0082630 A1 en su párrafo 39; y los estimulantes sensoriales e ingredientes estimulantes sensoriales pueden incluir los descritos en sus párrafos 40-45. Se ha excluido de la definición de la composición saborizante la expresión "edulcorante" (tal como se ha descrito anteriormente).

Sustancia activa antimicrobiana

La presente invención puede también incluir una sustancia activa antimicrobiana. Las sustancias activas antimicrobianas no catiónicas insolubles en agua y las sustancias activas antimicrobianas solubles en agua, tales como sales de amonio cuaternario y sales de bis-biguanida son adecuadas para su inclusión, entre otras. Otro agente activo antimicrobiano soluble en agua es el monofosfato de triclosán. En algunas realizaciones preferidas, la sustancia activa antimicrobiana se selecciona del grupo que consiste en haluro de cetilpiridinio, haluro de domifeno, fuente de ion estannoso, fuente de ion cinc, fuente de ion cobre y combinaciones de las mismas. Estas sustancias activas antimicrobianas pueden estar presentes a niveles de 0,01 %, 0,05 %, 0,1 %, o 0,2 % a 0,5 %, 1,0 %, 1,2 % o de 1,5 % en peso.

El método y uso

La presente invención también se refiere a un método de control de cálculos dentales o sarro, que comprende la etapa de administrar a la cavidad oral de un individuo una composición oral de la presente invención.

En una realización específica, el método comprende la etapa de poner en contacto la composición oral de la presente invención con los dientes del individuo durante más de 1 segundo, preferiblemente más de 5 segundos, más preferiblemente más de 10 segundos o, con máxima preferencia, más de 30 segundos. Las ventajas de la presente composición oral pueden incrementarse a lo largo del tiempo cuando la composición oral se utiliza repetidamente.

El individuo puede ser cualquier persona o animal cuya superficie dental y cavidad oral deban tratarse con la presente composición oral. "Animal" incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

La presente invención se refiere además al uso de una fuente de fosfato atrapadora de calcio para fabricar una composición oral anticálculos, donde la composición oral anticálculos comprende un material abrasivo que contiene calcio y tiene un pH de 9,0 a 11, y donde la fuente de fosfato atrapadora de calcio está presente en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 100 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} , en la composición oral anticálculos.

EjemplosComposiciones orales

En la Tabla 1 se muestran composiciones orales según la presente invención. En la Tabla 2 se muestran composiciones orales comparativas. Todas las cantidades de los ingredientes se describen en porcentaje en peso (%) salvo que se indique algo distinto. Las composiciones orales se preparan de la siguiente manera: añadir agua y sales solubles en agua a un tanque de mezclado principal, mezclar bien y comprobar que todas las sales se hayan disuelto; añadir agentes espesantes y/o pirofosfato al tanque de mezclado principal, mezclar/homogeneizar hasta que la mezcla quede bien dispersada y homogénea; añadir solución de laurilsulfato de sodio, sabores y agentes colorantes al tanque de mezclado principal, mezclar hasta que la mezcla quede homogénea; y enfriar el lote a menos de 35 °C.

Tabla 1: Composiciones orales de la presente invención

INGREDIENTES	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Pirofosfato tetrasódico	2,0	3,0	5,1	5,1	5,1	7,6	2,0	-	-	-
Pirofosfato ácido disódico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tripolifosfato sódico	-	-	-	-	-	-	-	1,8	-	-
Polifosfato sódico	-	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-
Ácido fítico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3
Carragenato	1,3	1,3	1,5	1,3	0,8	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Carboximetilcelulosa sódica	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Alcohol bencílico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,30
Metilparabeno, NF	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Propilparabeno NF	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Zeodent 165	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sacarina sódica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Monofluorofosfato de sodio	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Monofosfato de sodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Trifosfato de sodio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Carbonato de calcio	32	32	20	32	50	32	32	32	32	32
Laurilsulfato sódico	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sorbitol	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-
Agua desionizada	55,9	54,9	64,6	52,8	35,3	50,3	38,9	56,1	55,7	55,6
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabla 2: Composiciones orales comparativas

INGREDIENTES	Ej. Com. 1	Ej. Com. 2	Ej. Com. 3	Ej. Com. 4	Ej. Com. 5	Ej. Com. 6
Sorbitol	-	-	-	-	30	30
Sílice	-	-	-	-	20	20
Carbonato de calcio	32	32	32	32	-	-
Fluoruro sódico	-	-	-	-	0,32	0,32
Monofluorofosfato de sodio	1,1	1,1	1,1	1,1	-	-
Pirofosfato tetrasódico	-	0,7	0,9	-	-	3,3
Pirofosfato ácido disódico	-	-	-	1,65	3,19	-
Monofosfato de sodio	0,1	0,1	0,1	1,0	-	-
Trifosfato de sodio	0,5	0,5	0,5	-	-	-
Carboximetilcelulosa sódica	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Goma X	-	-	-	-	0,5	0,5
Carragenato	1,3	1,3	1,3	1,3	-	-
Laurilsulfato sódico	1,3	1,3	1,3	1,3	2,1	2,1
Sacarina sódica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Alcohol bencílico	0,3	0,3	0,3	0,3	-	-
Metilparabeno, NF	0,15	0,15	0,15	0,15	-	-
Propilparabeno, NF	0,05	0,05	0,05	0,05	-	-
Zeodent 165	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-
Agua desionizada	57,9	57,13	56,9	55,25	41,59	41,48
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Medición de la eficacia

5

Se utilizan dos métodos de medición para demostrar y comparar la eficacia del efecto anticálculos. La prueba de Crystal Growth Inhibition (Inhibición del crecimiento cristalino - CGI) es un método de ensayo de inhibición de cálculos *in vitro* mientras que el Modified Plaque Growth and Mineralization Model (Modelo de crecimiento de placa y mineralización modificado - mPGM) es una metodología relacionada con resultados clínicos de reducción de cálculos.

10

(A) Prueba de Crystal Growth Inhibition (Inhibición del crecimiento cristalino - CGI)

La prueba de CGI está diseñada para examinar la cinética de crecimiento o disolución de minerales bajo un pH de solución constante. La prueba de CGI implica las siguientes etapas:

15

1) se prepara una suspensión acuosa de 25 % peso/peso y se centrifuga a 10.000 rpm durante 15 minutos.

2) se colocan 10 gramos de sobrenadante en un tubo de ensayo limpio.

20

3) se añaden 3 ml de suspensión acuosa de hidroxiapatita (HAP) (aproximadamente 0,3 g) al sobrenadante y se mezcla durante 1 minuto.

4) se añaden 20 g de agua al tubo para “enfriar” la reacción.

25

5) La mezcla de tratamiento se centrifuga a 10.000 rpm durante 15 minutos y se decanta el fluido.

6) El tapón de HAP se lava dos veces mediante resuspensión en 30 ml de agua y se centrifuga a 10.000 rpm durante 15 minutos.

30

7) El tapón de HAP resultante se deshidrata en un tubo de ensayo a 37 °C durante 24 horas o hasta que se seque.

8) La semilla se tritura usando un mortero.

35

9) Se pesan 0,050 g de la semilla de HAP tratada y se inyectan en un recipiente de reacción que contiene 50 ml de saliva artificial (calcio 1,75 mM, fosfato 1,05 mM y NaCl 0,15 M).

10) Las velocidades de crecimiento cristalino se comparan con curvas de crecimiento no inhibido.

Se someten a prueba todas las composiciones recién preparadas salvo el Ejemplo comparativo 6 y los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Valores de CGI de las composiciones recién preparadas

	PO_4^{3-} (mM)	$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ soluble (ppm)	pH	CGI
Ej. 1	146	800	9,9	36,6
Ej. 2	219	1000	10	23,1
Ej. 3	371	1100	10,1	43,0
Ej. 4	371	1300	10,1	43,2
Ej. 5	371	1300	10,1	44,9
Ej. 6	553	1500	10,4	43,1
Ej. 7	146	1200	9,7	21,6
Ej. 8	146	-*	9,4	33,2
Ej. 9	146	-*	9,1	33,8
Ej. 10	146	-*	9,3	40,2
Ej. Com. 1	0	0	8,5	0
Ej. Com. 2	51	500	9,3	7,0
Ej. Com. 3	66	700	9,6	7,2
Ej. Com. 4	146	1100	6,7	3,3
Ej. Com. 5	287	7000	7,6	31,2
Ej. Com. 6	240	7000	7,6	-*

*no sometida a prueba.

A partir de la Tabla 3, se puede observar que todas las composiciones recién preparadas según la presente invención proporcionan una buena inhibición de la formación de cálculos con la prueba de CGI. El PO_4^{3-} puede ser de varias fuentes, por ejemplo, pirofosfato tetrasódico (como en los Ej. 1 a Ej. 7), tripolifosfato sódico (como en el Ej. 8), polifosfato sódico (como en el Ej. 9), y ácido fítico (como en el Ej. 10). Los datos para los Ejemplos 3 a 5 muestran que la presente invención se aplica a un amplio intervalo de CaCO_3 .

Los valores de CGI de los Ejemplos 1 a 10 según la presente invención son significativamente mayores que los de los Ejemplos comparativos 1 a 4. Cada uno de los Ejemplos comparativos 1 a 4 es una composición oral con carbonato de calcio como material abrasivo. El Ejemplo comparativo 1 no comprende una fuente de fosfato atrapadora de calcio. Cada uno de los Ejemplos comparativos 2 y 3 tiene una concentración molar de iones fosfato, PO_4^{3-} , de menos de 100 mM. El Ejemplo comparativo 4 tiene un pH de 7,6 que está por debajo del intervalo de pH requerido por la presente invención.

Los valores de CGI de los Ejemplos 1 a 10 según la presente invención pueden ser iguales o incluso mayores que los del Ejemplo comparativo 5. El Ejemplo comparativo 5 es una composición oral con sílice como material abrasivo y pirofosfato ácido disódico como agente anticálculo cuya eficacia para el control de los cálculos dentales ha sido clínicamente probada. Como se muestra en la Tabla 3, la composición oral del Ejemplo comparativo 5 tiene un nivel mucho mayor de iones pirofosfato ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) solubles que la composición oral según la presente invención. Anteriormente, se creía que el beneficio anticálculos se lograba debido a la presencia de $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ soluble en la composición oral. Cuanto mayor sea la concentración del $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ soluble, mayor será el beneficio anticálculos que la composición oral puede proporcionar. Sin embargo, los inventores de la presente invención han descubierto, sorprendentemente, que aunque la presente composición oral tiene una concentración muy baja de $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, puede lograrse una eficacia comparable de inhibición del crecimiento cristalino y de la formación de cálculos.

Para demostrar la estabilidad durante el almacenamiento de la composición en términos de la eficacia anticálculos, se introdujo la composición del Ej. 2 en tubos de plástico laminados, que se sellaron y se dejaron envejecer a continuación a 25 °C durante 12 semanas. El valor CGI del Ej. 2 después del envejecimiento es de 20,2, que es casi el mismo que antes del envejecimiento (p. ej., 23,1, como se muestra en la Tabla 3).

(B) Prueba del Modified Plaque Growth and Mineralization Model (Modelo de crecimiento de placa y mineralización modificado - mPGM)

El Modified Plaque Growth and Mineralization Model (Modelo de crecimiento de placa y mineralización modificado - mPGM) es una técnica en la que la placa se cultiva a partir de saliva humana en condiciones diseñadas para favorecer su mineralización.

El propósito de esta técnica es: 1) definir la eficacia frente al sarro de un compuesto; 2) examinar la cinética de las reacciones del inhibidor; y 3) definir el mecanismo de una sustancia activa contra el sarro. El protocolo para este método es el siguiente:

- 5 1) Se utilizan barras de vidrio con un extremo hecho rugoso con papel de carburo de silicio de grano 600 como matriz para el crecimiento de placa. Las varillas de vidrio se sumergen en saliva humana y la placa se cultiva en medios de crecimiento a 37 °C durante los primeros 4 días.
- 10 2) Una vez que la placa ha sido formada en el extremo de las varillas de vidrio, se trata el extremo de las varillas con una suspensión acuosa de dentífrico sumergiéndolas en la suspensión acuosa durante 30 segundos y, a continuación, se lava cada una 2 veces durante 10 segundos sumergiéndolas en tubos de ensayo que contienen agua DI, para retirar todas las trazas del dentífrico. El extremo de las varillas con la placa se colocan en una solución de mineralización durante 6 horas cada día y a continuación se almacenan durante la noche en saliva humana. Este procedimiento se repite durante 6 días.
- 15 3) La placa se secó al aire y se disolvió con solución de KOH 0,9 M, y después solución HCl 1M: HAc 1M.
- 20 4) El nivel de calcio en solución se mide con Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (Espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente - ICP-OES) a 317,933 nm. Se preparan los patrones de calcio a concentraciones de 5, 10, 25, 50, 100 y 200 ppm en una matriz de 2:1 KOH 0,9 M/HCl 1M:HAc 1M.
- 25 5) Los resultados se indican como mg de calcio promedio, y mg de calcio por mg de peso de depósito seco. Los resultados finales se indican como porcentaje de reducción de mg de calcio frente a control negativo (o reducción porcentual de mg de calcio por mg de peso de depósito seco si el crecimiento de placa es no es uniforme debido a un exceso de raspado o desprendimiento).

El Ejemplo 2 y los Ejemplos comparativos 1, 2, 5 y 6 se someten a ensayo mediante mPGM y los resultados se muestran en la Tabla 4. El valor mPGM es esencialmente coherente con el valor de CGI. Considerando el valor mPGM, la presente composición oral (Ej. 2) proporciona una eficacia anticálculos significativamente mayor que las composiciones de los Ejemplos comparativos 1 y 2, y una eficacia anticálculos comparable a las composiciones de los Ejemplos comparativos 5 y 6.

Tabla 4: valores mPGM de las composiciones recién preparadas

	mPGM
Ej. 2	24
Ej. Com. 1	0
Ej. Com. 2	2,28
Ej. Com. 5	34
Ej. Com. 6	20

35 Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes, relaciones y proporciones se refieren al peso total de la composición. Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C), salvo que se indique lo contrario. Salvo que se indique lo contrario, todas las mediciones se realizan a 25 °C. Todos los niveles de un componente o composición se refieren al nivel activo de dicho componente o composición excluidas las impurezas, por ejemplo, disolventes residuales o subproductos, que pueden estar presentes en las fuentes comerciales disponibles.

REIVINDICACIONES

1. Una composición bucal que comprende:
 - (a) de 20 % en peso a 60 % en peso de un material abrasivo que contiene calcio, en donde el material abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, ortofosfato de calcio, metafosfato de calcio, polifosfato de calcio, oxiapatita de calcio y combinaciones de los mismos;
 - (b) una fuente de fosfato atrapadora de calcio en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 100 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} , en donde la fuente de fosfato atrapadora de calcio se selecciona del grupo que consiste en fuente de pirofosfato, fuentes de polifosfato, fuentes de inositol polifosforilado, fuentes de polifosfonato y combinaciones de las mismas;
 - (c) no más de 10 % en peso de un humectante; y
 - (d) al menos 5 % en peso de agua;
 en donde la composición oral tiene un pH de 9,0 a 11.
2. La composición oral según la reivindicación 1, en donde el material abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en tiza natural finamente triturada, carbonato de calcio triturado, carbonato de calcio precipitado y combinaciones de los mismos.
3. La composición oral según la reivindicación 1, en donde la fuente de fosfato atrapadora de calcio se selecciona del grupo que consiste en dihidrogenopirofosfato disódico, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, fitato, mio-inositol pentaquis(dihidrógeno fosfato), mio-inositol tetraquis(dihidrógeno fosfato), mio-inositol triquis(dihidrógeno fosfato) y combinaciones de los mismos.
4. La composición oral según la reivindicación 1, en donde la fuente de fosfato atrapadora de calcio se selecciona del grupo que consiste en tripolifosfato lineal, tripolifosfato cíclico, tetrapolifosfato lineal, tetrapolifosfato cíclico, hexametafosfato lineal, hexametafosfato cíclico y combinaciones de los mismos.
5. La composición oral según la reivindicación 1, en donde la fuente de fosfato atrapadora de calcio está presente en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 120 mM, o preferiblemente de 140 mM, 200 mM, 300 mM, o 400 mM a 500 mM, 600 mM, 800 mM o 1000 mM de iones fosfato, PO_4^{3-} .
6. La composición oral según la reivindicación 1, en donde el humectante está presente en una cantidad no superior a 5 % en peso o más preferiblemente donde la composición está sustancialmente exenta y con máxima preferencia exenta de un humectante.
7. La composición oral según la reivindicación 1, en donde el humectante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y combinaciones de los mismos.
8. La composición oral según la reivindicación 1, en donde el agua está presente en una cantidad de 10 % en peso, 20 % en peso, 30 % en peso, o 40 % en peso a 60 % en peso, 65 % en peso, 70 % en peso u 80 % en peso.
9. La composición oral según la reivindicación 1, en donde la composición oral tiene un pH de 9,5 a 10,5 o 10,7.
10. La composición oral según la reivindicación 1, en donde el material abrasivo que contiene calcio está presente en una cantidad de 10 % en peso, 15 % en peso, o 20 % en peso a 40 % en peso, 50 % en peso o 55 % en peso.
11. La composición oral según la reivindicación 1, que además comprende una fuente de ion fluoruro seleccionada del grupo que consiste en fluoruro de sodio, fluoruro estanoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de amina y combinaciones de los mismos.
12. La composición oral según la reivindicación 1, que además comprende un agente espesante seleccionado del grupo que consiste en goma xantano, polímero celulósico, carragenano, ácido poliacrílico, ácido poliacrílico reticulado, policarbófilo, alginato, arcilla, glucosa, pectina, gelatina y combinaciones de los mismos.
13. La composición oral según la reivindicación 13, en donde el agente espesante está presente en una cantidad de 0,01 % en peso, 0,1 % en peso, o 0,3 % en peso a 3 % en peso, 10 % en peso o 20 % en peso.
14. La composición oral según la reivindicación 1, que además comprende un agente activo antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste de haluro de cetilpiridinio, haluro de domifeno, fuente de ion estanoso, fuente de ion zinc, fuente de ion cobre y combinaciones de los mismos.
15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en el control de cálculos dentales, preferiblemente en donde la composición se administra a la cavidad oral de un individuo, más preferiblemente en donde los dientes del individuo se ponen en contacto con la composición durante más

de 1 segundo, más preferiblemente durante más de 5 segundos, más preferiblemente durante más de 10 segundos o con máxima preferencia durante más de 30 segundos.