



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 382**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/19** (2006.01)

**A61K 8/27** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06005851 .8**

96 Fecha de presentación : **22.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1837009**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **Composiciones orales de cinc.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.10.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.10.2009**

73 Titular/es: **The Procter and Gamble Company**  
**One Procter & Gamble Plaza**  
**Cincinnati, Ohio 45202, US**

72 Inventor/es: **Regner, Meinrad;**  
**Prendergast, Maurice Joseph y**  
**Thurlby, Owen**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 de cinc.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones orales que comprenden óxido de cinc como agente antiplaca.

**Antecedentes de la invención**

10

La incorporación de compuestos de cinc en productos para el cuidado bucal para proporcionar efectos antiplaca, derivados de las propiedades antimicrobianas del cinc, es bien conocida en el estado de la técnica. También es bien conocida la astringencia de tales compuestos, que produce un sabor desagradable en la boca y es un impedimento para su uso en productos atractivos para el público. Esto también impone algunas restricciones en los sabores que se pueden utilizar con éxito en una composición oral que contiene cinc.

15

Se ha reconocido previamente que las sales de cinc más solubles, tales como cloruro de cinc y nitrato de cinc, dan lugar generalmente a un peor sabor que las sales de cinc menos solubles, tales como óxido de cinc y citrato de cinc dihidratado. También se cree de forma general que es necesario que el cinc esté en forma soluble para ser eficaz contra bacterias y placa. Por lo tanto, es necesario compensar eficacia y sabor. Se han realizado muchos intentos, descritos en la bibliografía de las patentes, para reducir la astringencia del cinc en composiciones orales, especialmente composiciones dentífricas. Una lista no exhaustiva incluye las siguientes descripciones.

20

WO 94/14406 y WO 94/14407 describen la formulación de una fuente de iones cinc, preferiblemente óxido de cinc o nitrato de cinc, junto con fuentes de iones citrato y pirofosfato en relaciones definidas.

25

WO 94/26244 y WO 94/26245 describen una sorprendente eficacia antiplaca de composiciones para el cuidado bucal que comprenden óxido de cinc insoluble, incluso en composiciones que tienen un pH de aproximadamente 7,5-9,5 mediante la adición de bicarbonato sódico. Las composiciones también carecen del sabor metálico y astringente del cinc. WO 94/26244 formula la hipótesis de que la actividad antiplaca aumenta mediante la liberación de iones cinc provocada por la acción ácida de ácidos de placa sobre el óxido de cinc atrapado en la placa.

30

WO 95/34274, reconociendo lo indicado en WO 94/26244, va más allá y describe que el bicarbonato sódico en sí reduce la astringencia de especies de cinc distintas del óxido, tales como citrato de cinc y cloruro de cinc.

35

WO 96/25913 describe la preparación de hidroxicarbonato de cinc monofásico a partir de la reacción de una sal de cinc soluble y un carbonato de metal alcalino. WO 96/25913 describe además que el hidroxicarbonato de cinc muestra actividad antimicrobiana sinérgica en pastas dentales con agentes abrasivos y que el ácido láctico generado en la boca dispara la liberación de iones cinc.

40

WO 96/37183 describe que una combinación de un humectante y una sal, tal como el cloruro, carbonato o bicarbonato sódicos o potásicos, puede enmascarar sabores astringentes, tales como los de cloruro de cinc, salicilato de cinc, gluconato de cinc, nitrato de plata y gluconato de plata.

45

WO 98/37859 también aconseja el enfoque de la sal, y muestra que el cloruro sódico o amónico así como carbonatos de álcali, metal alcalinotérreo o amonio enmascaran el sabor de sales de cinc fácilmente solubles, especialmente el cloruro, sulfato, lactato y acetato.

WO 99/20238 ofrece un enfoque diferente con una invención que emplea un polímero no iónico para enmascarar la astringencia de cloruro, sulfato, citrato, acetato y tiocianato de cinc.

50

La invención de WO 00/28952 es para enmascarar el sabor no deseable de un compuesto de cinc ionizable, tal como el óxido, citrato, cloruro, acetato, hidróxido, fluorosilicato, fluorozirconato, acetato, gluconato con una combinación aromatizante sinérgica de un aceite aromatizante y alcohol laurílico.

55

EP 1 072 253 A1 informa que la astringencia del óxido de cinc se reduce aumentando su tamaño de partículas y, por tanto, aumentando su superficie específica, y una mejora de sabor adicional se consigue combinándolo con Palatinit (isomalta).

US 2003/0202945 usa un enfoque físico al problema de sabor del cinc, incorporando sus sales de cinc, especialmente citrato de cinc dihidratado, en sus productos orales en forma de perlas relativamente grandes.

60

Mientras que las descripciones anteriores tienen como objetivo principal enmascarar el sabor de cinc, WO 00/61092 aumenta la biodisponibilidad de cinc en un dentífrico, permitiendo así una reducción de la cantidad, tamponando el dentífrico a un pH de 3 a 5,5.

65

A pesar de todo lo anterior, se necesitan mejoras adicionales en la formulación de cinc en composiciones orales, para proporcionar la combinación de eficacia antiplaca con sabor aceptable.

Se ha descubierto ahora de forma sorprendente que los iones carbonato parecen potenciar la acción del cinc pero que se obtiene la mejor estética cuando el nivel de carbonato es relativamente bajo en comparación con el cinc. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el ion carbonato actúa para hacer biodisponible el ion cinc en términos de su eficacia antiplaca, liberándolo según sea necesario y aprovechando el óxido de cinc insoluble como depósito de iones cinc potenciales. Esto es en cierto modo sorprendente dado que el carbonato de cinc en sí es relativamente insoluble. Los presentes inventores han descubierto que si se utiliza demasiado carbonato, el sabor del producto se ve afectado y el sabor del cinc se hace más perceptible. Se cree que esto es debido a que demasiado ion cinc está disponible.

## Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición oral que comprende, en un vehículo aceptable por vía oral, de 0,1% a 5% de óxido de cinc; y de 0,1% a 5% de una fuente de iones carbonato seleccionada de carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino y de amonio. La relación molar entre ion carbonato e ion cinc es de 0,05:1 a 0,45:1. La composición tiene buena eficacia antiplaca y sabor. Composiciones preferidas son pastas dentales.

## Descripción detallada de la invención

Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones de la presente memoria son en peso de la composición total y todas las mediciones se realizan a 25°C.

Las composiciones orales de la presente invención pueden adoptar la forma de dentífrico, geles bucales para no aclarar, enjuagues bucales, caramelos, gominolas y gomas de mascar. Las formas preferidas son pastas dentales, enjuagues bucales y geles bucales para no aclarar, especialmente pastas dentales.

El término “vehículo aceptable por vía oral” en la presente memoria incluye cualquier material seguro y eficaz para usar en las composiciones de la presente invención. Tales materiales incluyen aditivos convencionales en composiciones para el cuidado bucal incluyendo de forma no excluyente fuentes de ion fluoruro, agentes anticáculos o antisarro, agentes desensibilizantes, agentes blanqueadores dentales tales como fuentes de peróxido, abrasivos tales como sílice, agentes de hierbas, agentes quelantes, tampones, agentes contra la formación de manchas, sales bicarbonato de metal alcalino, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, un sistema saborizante, agentes edulcorantes, agentes colorantes y mezclas de los mismos.

El término “dentífrico” en la presente memoria significa una sustancia para limpiar los dientes que es adecuada para su aplicación con un cepillo dental y se aclara después de su uso. Puede ser una formulación en forma de polvo, pasta, gel o líquido, salvo que se indique lo contrario. Las composiciones dentífricas en la presente invención pueden ser preparaciones de una, dos o múltiples fases. Una fase única puede comprender un vehículo líquido con una o más partículas insolubles, tales como de un abrasivo dental, dispersadas de forma homogénea o de forma uniforme dentro de él.

Los geles bucales para no aclarar son productos que están previstos para su aplicación en los dientes o encías, aunque están previstos únicamente para aplicación temporal a diferencia de materiales de empaste dental o recubrimientos dentales permanentes, y no se aclaran poco después de la aplicación, salvo por la acción normal de la saliva. Pueden ser aplicados de forma local o esparcidos alrededor de los dientes o encías, tal como los productos descritos en WO 2004/017933, que están previstos para uso durante la noche. Mediante “colutorios” o “enjuagues bucales” se entiende aquellos productos líquidos que son embebidos o pulverizados en la boca, esparcidos por toda la boca y después expectorados.

Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad eficaz antiplaca de partículas de óxido de cinc. El óxido de cinc es una fuente de cinc especialmente útil para composiciones orales porque proporciona una forma eficaz en peso de incorporar cinc y puede ser fabricado en gran pureza de forma económica. Dado que es relativamente insoluble, no da lugar, en ausencia de otros ingredientes, a un sabor fuerte objetable. No obstante, su reducida solubilidad inherente no se presta a elevada actividad antiplaca. Se ha descubierto, no obstante, que mediante una formulación adecuada del resto de la composición, se puede obtener buena eficacia antiplaca a partir de niveles de óxido de cinc de 0,1% a 5%, preferiblemente de 0,4% a 1,2%, en peso.

Las partículas de óxido de cinc tienen preferiblemente un tamaño de partículas medio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 micrómetros.

Otra característica esencial de la presente invención es una fuente de iones carbonato seleccionada de carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino y de amonio. Preferidos son los carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, más preferiblemente carbonato sódico y carbonato potásico, y con máxima preferencia carbonato potásico puesto que se ha descubierto que imparte una mayor mejora de apetitividad de la composición con respecto al uso de la sal sódica.

Aunque para la eficacia antiplaca de la composición es preferible que tenga presente una fuente de ion carbonato, como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto que con demasiado carbonato presente puede reaparecer el sabor objetable de cinc. Por lo tanto, es preferible que exista una limitación adicional en cuanto a la cantidad de carbonato con respecto al cinc. La relación molar entre ion carbonato e ion cinc está en el intervalo de aproximadamente 0,05:1

## ES 2 326 382 T3

a aproximadamente 0,45:1, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,15:1 a aproximadamente 0,45:1. La fuente de ion carbonato puede estar total o parcialmente disuelta en la composición o puede estar en forma de partículas suspendidas.

- 5 El pH de las composiciones de la presente invención estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9,5, más preferiblemente de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,5. El pH de una composición dentífrica se mide a partir de una suspensión acuosa del dentífrico a 3:1, es decir, 3 partes de agua y 1 parte de dentífrico.

### 10 *Materiales de vehículo aceptables por vía oral*

- El vehículo aceptable por vía oral comprende uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para administración oral tópica. El término "compatible", en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interaccionar de manera que prácticamente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición.

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

- 20 La elección del vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en que la composición se va a introducir en la cavidad bucal. Materiales de vehículo para pasta dental, gel dental o similares incluyen materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict. Materiales de vehículo para formulaciones de dentífrico de dos fases se describen en las patentes US-5.213.790, concedida el 23 de mayo de 1993, US-5.145.666, concedida el 8 de septiembre de 1992, y US-5.281.410, concedida el 25 de enero de 1994, todas concedidas a Lukacovic y col., y en US-4.849.213 y US-4.528.180, concedidas a Schaeffer. Materiales de vehículo para colutorios, enjuagues o pulverizadores bucales incluyen de forma típica agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict. Materiales de vehículo para gominolas incluyen de forma típica una base de caramelo; materiales de vehículo para goma de mascar incluyen una base de goma, agentes aromatizantes y edulcorantes como, p. ej., en la patente US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. Materiales de vehículo para bolsitas incluyen de forma típica una bolsa en forma de bolsita, agentes aromatizantes y edulcorantes. Para geles subgingivales utilizados para administrar sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales, se selecciona un "vehículo para gel subgingival" según se describe, p. ej., en las patentes US-5.198.220 y US-5.242.910, concedidas a Damani el 30 de marzo de 1993 y el 7 de septiembre de 1993, respectivamente. Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc.

- Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de geles orales para no aclarar, que pueden ser acuosos o no acuosos. Los geles acuosos incluyen generalmente un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), sabor, edulcorantes y color según se desee y el resto de agua. Las composiciones pueden comprender un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%).

- 45 En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están en forma de dentífricos, tales como pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles dentales incluyen generalmente uno o más de un abrasivo dental (de aproximadamente 6% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5%), un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%), un humectante (de aproximadamente 15% a aproximadamente 45%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%). Los polvos dentales, lógicamente, contienen prácticamente en su totalidad componentes no líquidos.

- Otras realizaciones de la presente invención son colutorios o enjuagues y pulverizadores bucales. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de agua (de aproximadamente 45% a aproximadamente 95%), etanol (de aproximadamente 0% a aproximadamente 25%), un humectante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 7%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%).

Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de soluciones dentales y fluidos de irrigación. Los componentes de tales soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%), conservante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agente espesante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 5%), agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y tensioactivo (de 0% a aproximadamente 5%).

Las composiciones de goma de mascar incluyen de forma típica uno o más de una base de goma (de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 2%) y un agente edulcorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%).

El término “pastilla” en la presente memoria incluye: pastillas de menta para el aliento, pastillas que se disuelven en la boca, caramelos, microcápsulas y formas sólidas de rápida disolución incluidas formas liofilizadas (tortas, obleas, películas finas, pastillas) y pastillas comprimidas. La expresión “forma sólida de rápida disolución” en la presente memoria significa que la forma de dosificación sólida se disuelve en menos de aproximadamente 60 segundos, preferiblemente menos de aproximadamente 15 segundos, después de colocar la forma de dosificación sólida en la cavidad bucal. Formas sólidas de rápida disolución se describen en las patentes de atribución común WO 95/33446 y WO 95/11671, US-4.642.903, US-4.946.684, US-4.305.502, US-4.371.516, US-5.188.825, US-5.215.756, US-5.298.261 y US-4.687.662.

Las pastillas incluyen sólidos con forma discoidal que comprenden un agente terapéutico en una base con sabor. La base puede ser un caramelo de azúcar duro, gelatina glicerizada o una combinación de azúcar con suficiente mucílago para conformarlo. Estas formas de dosificación se describen de forma general en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed., vol. II, cap. 92, 1995. Las composiciones de gominola (tipo pastilla comprimida) incluyen de forma típica una o más cargas (azúcar compresible), agentes saborizantes y lubricantes. Microcápsulas del tipo contemplado en la presente memoria se describen en US- 5.370.864, concedida a Peterson y col. el 6 de diciembre de 1994.

En otro aspecto, la invención proporciona un utensilio dental impregnado con la presente composición. El utensilio dental comprende un utensilio que se pone en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad bucal, estando dicho utensilio impregnado con la presente composición. El utensilio dental puede consistir en fibras impregnadas, incluidos hilo o cinta dental, pastillas, tiras, películas y fibras poliméricas.

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

En composiciones orales normalmente se utiliza agua como material de vehículo. El agua es útil como mejorador del proceso, es benigna para la boca y facilita la rápida formación de espuma de pastas dentales. También se puede añadir agua como ingrediente por derecho propio o puede estar presente como vehículo en otras materias primas comunes tales como sorbitol y laurilsulfato de sodio. El término ‘agua total’ en la presente memoria significa la cantidad total de agua presente en la composición, tanto añadida de forma separada o como un disolvente o vehículo para otras materias primas, pero excluyendo la que pueda estar presente como agua de cristalización en ciertas sales inorgánicas. La cantidad de agua presente dependerá de forma típica de la forma particular de la composición y puede variar en gran medida. Las composiciones de pasta dental preferidas en la presente invención comprenden de 20% a 65%, más preferiblemente de 30% a 55%, de agua total.

Un componente opcional aunque preferido de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que el dentífrico endurezca tras ser expuesto al aire, para dar un tacto húmedo a la boca y, en el caso de humectantes particulares, para transmitir una dulzura deseable de sabor. El humectante, con respecto al humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 45%, en peso de la composición. Humectantes adecuados incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

Las composiciones de dentífrico de la presente invención incluirán generalmente un tensioactivo. Tipos útiles de tensioactivo incluyen tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y de tipo betaína. Se pueden incluir tensioactivos aniónicos para proporcionar propiedades de limpieza y formación de espuma y se utilizan de forma típica en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 2,5% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,0%, en peso. También se pueden utilizar tensioactivos catiónicos aunque se debe tener cuidado en cuanto a su compatibilidad con otros ingredientes. De forma típica se deberían utilizar a niveles similares a los de los tensioactivos aniónicos adicionales, como serían tensioactivos de tipo betaína. Algunos tensioactivos no iónicos pueden ser útiles a niveles prácticamente superiores, tales como hasta 20%, si se desean utilizar para formar un gel resonante.

Tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen las sales solubles en agua de alquilsulfatos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. También son útiles en la presente invención

tensioactivos de tipo sarcosinato, tensioactivos de tipo isetionato y tensioactivos de tipo taurato, tales como lauroilsarcosinato, miristoilsarcosinato, palmitoilsarcosinato, estearoilsarcosinato y oleoilsarcosinato. Todos los anteriores se utilizan generalmente como sus sales de metal alcalino o de amonio.

- 5 También se ha descubierto que ciertos tensioactivos de tipo alquilsulfoacetato tales como laurilsulfoacetato de sodio y dietilhexil sulfoacetato de sodio, pueden también ser eficaces para reducir la astringencia de composiciones que contienen cinc. Los sulfoacetatos pueden ser utilizados con este fin además de otros tensioactivos aniónicos.

- 10 Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los poloxámeros, condensados de poli(óxido de etileno) con alquil fenoles, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y mezclas de dichos materiales. Tensioactivos de tipo betaína preferidos incluyen cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína, lauramidopropilbetaína y similares.

- 15 Tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono tales como cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-isobutylfenoxietil-dimetilbencilamonio, fluoruro de cetilpiridinio, etc. Algunos de estos tensioactivos catiónicos también son útiles como agentes antimicrobianos.

- 20 En la preparación de pasta o geles dentales, a menudo es necesario añadir un agente espesante o aglutinante para proporcionar una consistencia deseable a la composición, para proporcionar características de liberación de sustancias activas deseables con el uso, para proporcionar estabilidad de almacenamiento y para proporcionar estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes pueden incluir polímeros de carboxivinilo, carragenato, derivados de celulosa no iónicos tales como hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio. Se debe reconocer, no obstante, que los polímeros aniónicos tales como polímeros de carboxivinilo pueden interactuar con iones cinc de una manera que reduce la eficacia del cinc y la interacción puede también tener un efecto no deseable en la reología de la composición. En la presente invención también se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. La goma xantano es la preferida. También se prefiere un sistema espesante que comprenda una mezcla de goma xantano e hidroxietilcelulosa, que puede proporcionar una composición espesada sin fibrosidad. Niveles de agente espesante adecuados pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y superiores si es necesario.

- Un ingrediente preferido en la presente invención para un dentífrico, más especialmente una pasta dental, es un abrasivo dental. Los abrasivos sirven para pulir los dientes y/o retirar depósitos superficiales. El material abrasivo contemplado para su uso en la presente invención puede ser cualquier material que no desgaste excesivamente la dentina. Abrasivos adecuados incluyen agentes de pulido de tipo fosfato insoluble, incluyen diversos fosfatos de calcio tales como, por ejemplo, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, pirofosfato de calcio, pirofosfato de calcio de fase beta, fosfato dicálcico dihidratado, fosfato cálcico anhidro, metafosfato sódico insoluble y similares. También son adecuados abrasivos de tipo tiza tales como carbonatos de calcio y de magnesio, sílices que incluyen xerogeles, hidrogeles, aerogeles y precipitados, alúmina e hidratados de la misma tales como alfa-alúmina trihidratada, aluminosilicatos tales como silicato de aluminio calcinado y silicato de aluminio, silicatos de magnesio y circonio tales como trisilicato de magnesio y resinas polimerizadas termoendurecibles tales como productos de condensación en forma de partículas de urea y formaldehído, polimetilmetacrilato, polietileno en polvo y otros tales como se describe en la patente US-A-3.070.510, de 25 de diciembre de 1962. También se pueden utilizar mezclas de abrasivos. Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y abrillantado dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivos tienen generalmente un tamaño de partículas promedio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 5 a 15 micrómetros.

- 50 La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención está de forma típica en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas dentales contienen preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

- 55 Otro ingrediente preferido es un compuesto de fluoruro soluble en agua, utilizado en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% en peso, para proporcionar eficacia anticaries. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato sódico y muchas otras. Especialmente preferidos son el fluoruro estannoso y el fluoruro de sodio, así como mezclas de los mismos. No obstante, si se utiliza fluoruro sódico junto con los polifosfatos de cadena larga, preferiblemente se mantiene en una fase separada.

- 65 Otro componente opcional de las presentes composiciones es un agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad, tal como sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

También se pueden emplear otros agentes antimicrobianos. Entre tales agentes se incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos insolubles en agua tales como difeniléteres halogenados, especialmente triclosan y aceites esenciales tales como timol. Agentes antimicrobianos solubles en agua incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio. Las enzimas son otro tipo de sustancias activas que se pueden utilizar en las presentes composiciones.

5 Enzimas útiles incluyen las que pertenecen a la categoría de proteasas, enzimas líticas, inhibidores de matriz de placa y oxidasas. Las oxidasas también tienen actividad blanqueadora/limpiadora además de propiedades antimicrobianas. Dichos agentes están descritos en las patentes US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col., y en US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977 a Gieske y col.

10 Otro agente opcional preferido es un agente anticálculo, tal como un polifosfato, polifosfonato o pirofosfato soluble. Los pirofosfatos utilizados en las presentes composiciones pueden ser cualquiera de las sales pirofosfato de metal alcalino. Sales específicas incluyen pirofosfatos de tetrametal alcalino, pirofosfatos de diácido de dimetal alcalino, pirofosfatos de monoácido de trimetal alcalino y mezclas de los mismos, en donde los metales alcalinos son preferiblemente sodio o potasio. Las sales son útiles tanto en sus formas hidratada como no hidratada. Una cantidad eficaz  
15 de sal pirofosfato útil en la presente composición es generalmente suficiente para proporcionar al menos 1,0% de ion pirofosfato, preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 6%, más preferiblemente de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 6% de tales iones. Se debe apreciar que el nivel de iones pirofosfato es aquel que se puede administrar a la composición (es decir, la cantidad teórica a un pH adecuado) y que pueden estar presentes formas de pirofosfato distintas de  $P_2O_7^{-4}$  (p. ej.,  $[HP_2O_7^{-3}]$ ) cuando se ha establecido un pH de producto final. Las  
20 sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982). También resultan útiles los pirofosfatos solubles tales como tripolifosfato de sodio y hexametáfosfato de sodio. Otros agentes anticálculo de cadena larga de este tipo se describen en la patente WO 98/22079. Especialmente preferidas para su uso en la presente invención son las sales polifosfato de sodio que contienen de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 unidades fosfato.

25 En las presentes composiciones también se incluyen preferiblemente agentes saborizantes y edulcorantes. Una ventaja de la presente invención es que se puede utilizar una amplia gama de ingredientes saborizantes. Agentes saborizantes y agentes edulcorantes adecuados son bien conocidos en la técnica. Los niveles de sabor adecuados en las presentes composiciones orales de la presente invención son de 0,1% a 5,0%, más preferiblemente de 0,5% a  
30 2,0% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,8%, en peso. De forma típica, un aceite saborizante se fabricará en una etapa separada y comprenderá múltiples componentes, naturales y/o sintéticos, para proporcionar un sabor equilibrado que sea aceptable para un amplio intervalo de personas. Los componentes saborizantes se pueden seleccionar de tipos de sabores de menta, especias, fruta, cítricos, hierbas, medicinales y alimentarios comunes (p. ej., chocolate). Ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos, de tales componentes incluyen  
35 hidrocarburos tales como limoneno, cariofileno, mircenol y humuleno; alcoholes tales como mentol, linalol, 3-decanol y pinocarveol; cetonas tales como piperitona, mentona, espicetona y l-carvona; aldehídos tales como acetaldehído, 3-hexanal o n-octanal; óxidos tales como mentofurano, óxido de piperitona o 7,7 óxido de acetato de carvilo; ácidos tales como acético y oenoico y sulfuros tales como sulfuro de dimetilo. Los componentes también incluyen ésteres tales como acetato de mentilo, isobutirato de bencilo y acetato de 3-octilo. Los componentes saborizantes también  
40 pueden incluir aceites esenciales tales como aceites de menta de, p. ej., *Mentha piperita* y *Mentha arvensis*; aceites de menta verde tales como los de *Mentha cardiaca* y *Mentha spicata*; aceite de salvia, aceite de perejil, aceite de mejorana, aceite de cassia, aceite de clavo de olor, aceite de canela, aceite de naranja, aceite de lima, aceite de eucalipto y aceite de anís. Otros componentes adecuados son aldehído cinámico, eugenol, ionona, anetol, eucaliptol, timol, salicilato de metilo, vainillina, etil vainillina y extractos de vainilla. Aunque una ventaja de la presente invención es  
45 que proporciona mayor flexibilidad en la selección de sabores, también se pueden utilizar, por supuesto, los sistemas saborizantes descritos en la técnica como especialmente adecuados para formulas de cinc, tal como los descritos en las patentes US-A-6.306.372 y WO 00/28952. Los componentes saborizantes se describen más detalladamente en Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3ª edición, volúmenes 1 y 2, CRC Press, Inc. (1995), y en Steffen Arctander's Perfume and Flavour Chemicals, volúmenes 1 y 2, (1969). En el aceite saborizante también se puede  
50 incorporar un agente refrescante fisiológico. El agente refrescante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos materiales se incluyen carboxamidas, mentol, acetales, cetales, dioles, y mezclas de los mismos. Refrescantes preferidos en la presente invención incluyen los agentes de tipo p-mentano-carboxamida, tales como N-etil-p-mentano-3-carboxamida (conocidos comercialmente como "WS-3") y mezclas de los mismos y el mentona glicerín acetal (conocido comercialmente como "MGA"). Otros refrescantes adecuados para la presente invención se  
55 describen en la patente WO97/06695.

Las composiciones de la presente invención también pueden incluir ingredientes de hierbas tales como extractos de camomila, corteza de roble, toronjil, romero y salvia. Estos, y algunos de los componentes saborizantes derivados de hierbas mencionados anteriormente (tales como timol), se pueden incluir en niveles suficientes simplemente para  
60 proporcionar una contribución al sabor o pueden ser añadidos en niveles superiores, tales como 1% o más, para proporcionar un mayor efecto terapéutico.

Los agentes edulcorantes que pueden ser utilizados incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, sacaralosa, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano,  
65 dihidrochalconas, acesulfamo y sales ciclamato, especialmente ciclamato sódico, sacaralosa y sacarina sódica y mezclas de los mismos. Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% de estos agentes, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%.

## ES 2 326 382 T3

Las composiciones pueden además incluir pigmentos, tintes y opacificantes habituales, tales como dióxido de titanio.

Se apreciará que al seleccionar componentes de la lista anterior, los componentes seleccionados deben ser química y físicamente compatibles entre sí.

La naturaleza de la presente invención se comprenderá con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Los ejemplos 1-3 ilustran ejemplos de pasta dental según la invención

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
	%	%	%
Agua purificada	37,43	31,11	38,13
Óxido de cinc (USP 1)	1,20	0,80	0,80
Fluoruro sódico	0,32	0,32	0,32
Sacarina sódica	0,30	0,45	0,30
Sorbitol (70%)	31,00	31,00	31,00
Glicerina	4,75	4,75	4,75
Sílice hidratada amorfa	15,00	21,00	15,00
Natrosol 250M (hidroxietilcelulosa)	0,50	1,35	0,50
Goma xantano (Keltrol 1000)	1,00	0,70	1,00
Carbonato sódico	0,50	0	0,40
Carbonato potásico	0	0,52	0
Laurilsulfato de sodio 28%	7,00	7,00	7,00
Sabor	1,00	1,00	0,80
Total	100,00	100,00	100,00
Relación molar entre (ion) carbonato y cinc	0,32	0,38	0,38

Se añadió óxido de cinc al agua purificada y se dispersó. Se disolvieron fluoruro sódico y sacarina sódica en la dispersión con mezclado total y, a continuación, con mezclado bajo vacío, se añadieron los siguientes conjuntos de ingredientes sucesivamente: (i) sorbitol y glicerina; (ii) sílice amorfa hidratada, goma xantano, hidroxietilcelulosa y carbonato sódico - se continuó el mezclado hasta formar una pasta suave; (iii) laurilsulfato de sodio y aceites saborizantes.



## ES 2 326 382 T3

El ejemplo 4 es una formulación de enjuague bucal según la invención. La relación molar entre (ion) carbonato y cinc es 0,32.

5		%
	Agua purificada	c.s.
10	Etanol 96% EP	9,23
	Glicerina	23,00
	Sabor	0,13
15	Natrosol 250M	0,05
	Sacarina	0,02
	Color	0,0008
20	Ácido cítrico anhidro	0,00022
	Benzoato sódico	0,00010
25	Sorbato de potasio	0,00010
	Óxido de cinc	0,12
30	Carbonato sódico	0,05

Se prepara el enjuague bucal del siguiente modo:

35 Al agua purificada (~ 5% del total), se añaden el benzoato sódico, sorbato potásico, ácido cítrico y colores. Se mezcla completamente y disuelve para formar una premezcla de tinte.

40 Se mezcla agua (~ 55% del total) etanol y glicerina y, a continuación, se añaden el Natrosol 250M (hidroxietilcelulosa), sabor, carbonato sódico y sacarina sódica. Se mezcla completamente hasta que todos los sólidos se disuelven. Se añade la premezcla de tinte y óxido de cinc. Se añade el agua restante (~40% del total) y se mezcla completamente.

El ejemplo 5 es una formulación de goma de mascar según la invención. Tiene una relación molar entre (ion) carbonato y cinc de 0,25 y se prepara del siguiente modo:

45 Se calienta la goma base hasta su punto de reblandecimiento a 57°C (+/- 5°C), comprobando que la temperatura se mantiene por debajo de 70°C. Se añaden el sorbitol, xilitol, licasina, manitol, glicerina, óxido de cinc, carbonato potásico, dióxido de titanio, sabor, mentol, sacaralosa, acesulfamo K y hexametáfosfato sódico.

50 Se mezclan todos los ingredientes con un mezclador de paletas adecuado, manteniendo una temperatura en el intervalo de 44°C-48°C. Se enrolla el núcleo de goma al espesor correcto y se corta en piezas. A continuación, se seca el núcleo de goma, se recubre, se seca y, finalmente, se encera. Debe ser almacenado en un recipiente hermético seco.

55	Ingrediente	%
	Sorbitol	13,5
	Goma base Nova	36,5
60	Xilitol	20
	Licasina	6
	Manitol	1,5
65	Óxido de cinc	1,2

## ES 2 326 382 T3

	Carbonato potásico	0,5
	Glicerina	6
5	Dióxido de titanio	0,15
	Hexametafosfato sódico (Glass H) <sup>1</sup>	7,5
10	Sabor	6,5
	Mentol SD	0,5
	Sacaralosa	0,07
15	Acesulfamo K	0,08

<sup>1</sup> Un polifosfato lineal fabricado por FMC Corporation que tiene una longitud de cadena PO<sub>3</sub> promedia de ~21.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición oral que comprende:

a) de 0,1% a 5% en peso de óxido de cinc;

b) de 0,1% a 5% en peso de una fuente de iones carbonato seleccionada de carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino y de amonio; y

c) un vehículo aceptable por vía oral;

**caracterizada** por que la relación molar entre ion carbonato e ion cinc es de 0,05:1 a 0,45:1.

2. Una composición oral según la reivindicación 1 en forma de una pasta dental acuosa que tiene un pH de 6 a 9,5.

3. Una composición oral según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la fuente de iones carbonato se selecciona de carbonato sódico y carbonato potásico.

4. Una composición oral según la reivindicación 3, en la que la fuente de iones carbonato es carbonato potásico.

5. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 0,4% a 1,2% en peso de óxido de cinc.

6. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación molar entre ion carbonato e ion cinc es de 0,15:1 a 0,45:1.

7. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene un pH de 7,5 a 8,5.

8. Una composición oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en forma de una pasta dental y comprende de 20% a 65% de agua total.

9. Una composición oral según la reivindicación 8, que comprende de 30% a 55% de agua total.