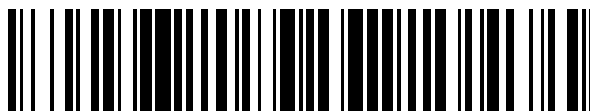


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 428**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/44** (2006.01)

**A61K 8/25** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61P 1/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2008 PCT/US2008/058679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009 WO09099452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08732990 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2249784**

54 Título: **Producto para el cuidado bucal y métodos de uso y fabricación del mismo**

30 Prioridad:

**08.02.2008 US 27435**

**08.02.2008 US 27431**

**08.02.2008 US 27432**

**08.02.2008 US 27420**

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

**20.12.2016**

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)**

**300 Park Avenue**

**New York, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**PRENCIPE, MICHAEL;**

**CUMMINS, DIANE;**

**ROBINSON, RICHARD, SCOTT;**

**MELLO, SARITA, V.;**

**SULLIVAN, RICHARD, J.;**

**CHOPRA, SUMAN, K.;**

**DEPIERRO, KAREN;**

**ZAIDEL, LYNETTE;**

**CHRISTOPOULOU, CONSTANTINA;**

**SUBRAMANYAM, RAVI;**

**WU, DONGHUI;**

**MORGAN, ANDRE, M.;**

**SANTARPIA III, RALPH, PETER;**

**WANG, QIN;**

**TAMBS, GARY, EDWARD;**

**KOHLI, RAJNISH;**

**BARNES, VIRGINIA, MONSUL;**

**LEITE, SERGIO y**

**SIMON, ERIC, A.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 594 428 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

Producto para el cuidado bucal y métodos de uso y fabricación del mismo

Esta invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden partículas pequeñas junto con un aminoácido básico o una sal del mismo y a métodos de uso y de preparación de dichas composiciones.

### 5 Antecedentes de la invención

10 La arginina y otros aminoácidos básicos han sido propuestos para su uso en el cuidado bucal y se piensa que tienen beneficios significativos para combatir la formación de caries y la sensibilidad dental. Las pastas dentífricas a base de arginina comercializadas, como por ejemplo ProClude<sup>®</sup> o DenClude<sup>®</sup>, contienen bicarbonato de arginina y carbonato de calcio, pero no fluoruro. Se cree que el ion carbonato tiene propiedades cariostáticas y que el calcio forma un complejo con la arginina para proporcionar un efecto protector. El carbonato de calcio natural (caliza), sin embargo, generalmente tiene una estructura cristalina bien definida (lo que lo hace muy duro) y partículas relativamente grandes, y se debe moler para reducir su tamaño. Puede ser altamente abrasivo, lo que hace que el producto de carbonato de calcio sea menos deseable para personas que tengan dientes sensibles.

15 Con respecto a la hipersensibilidad dental, el documento US 2003/0133885 divulga composiciones para el cuidado bucal (tales como dentífrico) para el tratamiento de la hipersensibilidad dental rellenando túbulos dentinarios. Las composiciones comprenden como ingredientes activos un aminoácido básico en forma de sal (tal como bicarbonato de arginina) y partículas de carbonato de calcio precipitado (tamaño de 2 a 5 µm). A este respecto también, el documento US 4.992.258 divulga el uso de pequeñas partículas de sílice (arcillas con tamaños de partículas de menos de 2 µm) para reducir la hipersensibilidad dental.

20 Por lo tanto, hay necesidad de un producto para el cuidado bucal estable que proporcione un aminoácido básico y minerales beneficiosos tales como fluoruro y calcio, al tiempo que mantengan un valor de abrasión de la dentina radioactiva (ADR) bajo y proporcionen una protección óptima a pacientes que sufran de dientes hipersensibles.

### Breve resumen de la invención

25 Se ha descubierto ahora que los beneficios de un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en el tratamiento y la profilaxis de los dientes sensibles puede mejorarse en gran medida por medio de la adición de materiales de partículas pequeñas, los cuales en la presencia del aminoácido básico, ayudan a bloquear los microtúbulos dentinales que se cree que son los responsables de la hipersensibilidad dental.

30 La invención abarca composiciones para el cuidado bucal y métodos para utilizarlas que son eficaces para inhibir o reducir la acumulación de placas, reducir los niveles de bacterias productoras de ácido (cariogénicas), remineralizar los dientes, inhibir o reducir la gingivitis y, en particular, reducir la hipersensibilidad dental. La invención también abarca composiciones y métodos para limpiar la cavidad bucal y proporciona métodos mejorados de promover la salud bucal y/o sistémica, incluida la salud cardiovascular, por ejemplo, reduciendo el potencial de infecciones sistémicas a través de los tejidos bucales.

35 La invención, por lo tanto, comprende una composición para el cuidado bucal (una composición de la invención), por ejemplo, un dentífrico, que comprende:

- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o de sal;
- ii. una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos aproximadamente 5 %, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % de la formulación en peso y en la que las partículas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 µm y
- 40 iii. opcionalmente, que comprende además una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal soluble de fluoruro.

La fracción de partículas pequeñas es una mezcla de carbonato cálcico precipitado que tiene un d50 de 0,5 - 4 µm y sílice que tiene un d50 de 1 - 4 µm.

45 En algunas realizaciones, las composiciones pueden tener un valor bajo de abrasión de la dentina radioactiva (ADR), por ejemplo, menos de aproximadamente 140, por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 130, por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 70.

5 La composición comprende por lo menos aproximadamente 5 %, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 10 %, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 20 % de partículas pequeñas que tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 micrómetros, por ejemplo, sílice que tiene un d50 de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 4 µm de carbonato de calcio precipitado que tiene un d50 de aproximadamente 0,5 µm a aproximadamente 3 µm.

En algunas realizaciones, la formulación comprende además un tensioactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato sódico; un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico y/o un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosán.

10 En realizaciones particulares, las composiciones de la invención son en la forma de un dentífrico que comprende ingredientes adicionales seleccionados de uno o más de los siguientes: agua, abrasivos, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, agentes conservantes, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

15 Sin tener el propósito de quedar vinculado a ninguna teoría en particular, se piensa que la presencia de partículas pequeñas en una formulación con arginina y calcio puede ayudar a taponar los microtúbulos responsables de la hipersensibilidad dental y ayudar a reparar las precarias lesiones en el esmalte y la dentina.

El carbonato de calcio precipitado se prefiere al carbonato de calcio natural. Sin tener el propósito de quedar vinculado a ninguna teoría en particular, se supone que el carbonato de calcio natural tiene una estructura altamente cristalina, que lo hace muy duro, mientras que el carbonato de calcio precipitado es amorfo y más friable, y por lo tanto, tiene una menor abrasividad, al tiempo que mantiene un poder de limpieza adecuado.

20 Más aún, sorprendentemente se encontró que la combinación de fluoruro y un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en un producto para el cuidado bucal de acuerdo con realizaciones particulares de la presente invención produce beneficios inesperados más allá y cualitativamente diferentes de los que pueden observarse utilizando composiciones que comprenden cantidades eficaces de cualquiera de esos dos compuestos por separado, promoviendo la remineralización, reparando las lesiones previas a las caries y aumentando la salud bucal. Más aún,  
25 se ha encontrado que esta acción puede ser incrementada aún más añadiendo un abrasivo de partículas pequeñas, que puede actuar ayudando al llenado de microfisuras en el esmalte y los microtúbulos en la dentina.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado también que la presencia de un aminoácido básico reduce la adhesión bacteriana a la superficie de los dientes, particularmente cuando el aminoácido básico se proporciona en combinación con un tensioactivo aniónico. La combinación del aminoácido básico y el tensioactivo aniónico y/o polímero aniónico por ejemplo, PVM/MA, también aumenta la administración de agentes antimicrobianos, particularmente el triclosán.

35 La invención adicionalmente abarca métodos para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir las lesiones previas a las caries del esmalte, por ejemplo, como se detecta mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o medición eléctrica de caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de las bacterias arginoliticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos un pH 5,5 después de la exposición al azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) reducir la sequedad de la boca, (xiii)  
40 reducir la erosión, (xiv) blanquear los dientes, (xv) inmunizar o proteger los dientes contra bacterias cariogénicas, (xvi) limpiar los dientes y la cavidad bucal y/o (xvii) promover la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular, por ejemplo, reduciendo la probabilidad de una infección sistémica a través de los tejidos bucales, que comprende la aplicación de una composición de la invención a la cavidad bucal, por ejemplo, aplicando una composición de la invención a la cavidad bucal de un paciente en necesidad de ello.

45 Descripción detallada de la invención

#### Descripción General

La invención por lo tanto comprende una composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1. También se describe en la presente memoria una composición (Composición 1.0) que comprende

- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o de sal;
- 50 ii. una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos aproximadamente 5 %, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 20 % de la formulación en peso y en la que las partículas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 µm y en el que la fracción de partículas pequeñas comprende una mezcla de carbonato calcio

## ES 2 594 428 T3

precipitado que tiene un d50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 µm y sílice que tiene un d50 de 1-4 µm y

opcionalmente, que comprende además una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal soluble de fluoruro, por ejemplo, cualquiera de las composiciones solubles:

- 5 1.0.1. Composición 1.0 en la que el aminoácido básico es arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de los mismos y/o combinaciones de los mismos.
- 1.0.2. Composición 1.0 o 1.0.1 en la que el aminoácido básico tiene la configuración L.
- 1.0.3. Cualquiera de las composiciones precedentes que se proporciona en la forma de una sal de un dipéptido o tripéptido que comprende el aminoácido básico.
- 10 1.0.4. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, L-arginina.
- 1.0.5. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico está parcial o totalmente en forma de sal.
- 1.0.6. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico comprende fosfato de arginina.
- 15 1.0.7. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico comprende clorhidrato de arginina.
- 1.0.8. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico comprende sulfato de arginina.
- 1.0.9. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico comprende bicarbonato de arginina.
- 20 1.0.10. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la sal del aminoácido básico se forma in situ en la formulación mediante la neutralización del aminoácido básico con un ácido o una sal de un ácido.
- 1.0.11. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la sal del aminoácido básico se forma por neutralización del aminoácido básico para formar una premezcla antes de la combinación con la sal fluoruro.
- 25 1.0.12. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que el aminoácido básico está presente en una cantidad que corresponde a aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, por ejemplo, aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % del peso total de la composición, calculándose el peso del aminoácido básico en forma de base libre.
- 1.0.13. Composición 1.0.11 en la que el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 7,5 % en peso del peso total de la composición.
- 30 1.0.14. Composición 1.0.11 en la que el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso del peso total de la composición.
- 1.0.15. Composición 1.0.11 en la que el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 3,75 % en peso del peso total de la composición.
- 35 1.0.16. Composición 1.0.11 en la que el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 % en peso del peso total de la composición.
- 1.0.17. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que la sal fluoruro es fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N, N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato y sus combinaciones.
- 40 1.0.18. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que la sal fluoruro es un fluorofosfato.
- 1.0.19. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que la sal fluoruro es monofluorofosfato sódico.

## ES 2 594 428 T3

- 1.0.20. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que la sal fluoruro está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 2 % en peso del peso total de la composición.
- 1.0.21. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que la sal fluoruro proporciona iones fluoruro en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 % en peso del peso total de la composición.
- 5 1.0.22. Cualquiera de las composiciones precedentes en la que la sal fluoruro soluble proporciona ion fluoruro en una cantidad de desde aproximadamente 50 a aproximadamente 25.000 ppm.
- 1.0.23. Cualquiera de las composiciones precedentes, que es un enjuague bucal que tiene 100 a aproximadamente 250 ppm de ion fluoruro disponibles.
- 10 1.0.24. Cualquiera de las cuales es un dentífrico que tiene de aproximadamente 750 a aproximadamente 2.000 ppm de ion fluoruro disponibles.
- 1.0.25. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la composición comprende aproximadamente 750 a aproximadamente 2.000 ppm de ion fluoruro.
- 1.0.26. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la composición comprende aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.500 ppm de ion fluoruro.
- 15 1.0.27. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la composición comprende aproximadamente 1.450 ppm de ion fluoruro.
- 1.0.28. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que el pH está entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9, por ejemplo, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4 o aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9.
- 20 1.0.29. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que el pH está entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,4.
- 1.0.30. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que el pH es aproximadamente neutro.
- 1.0.31. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que el pH es aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,5.
- 25 1.0.32. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un abrasivo o un material en partículas.
- 1.0.33. La composición inmediatamente anterior en la que el abrasivo o el material en partículas se selecciona de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas de plástico, por ejemplo, polietileno y combinaciones de los mismos.
- 30 1.0.34. La composición inmediatamente precedente en la que el abrasivo se selecciona de un fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratado), pirofosfato de calcio y combinaciones de los mismos.
- 1.0.35. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un abrasivo en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 70 % en peso del peso total de la composición.
- 35 1.0.36. Las composiciones comprenden una fracción de abrasivo en partículas pequeñas de al menos aproximadamente 5 % que tiene un d50 de menos de aproximadamente 5 µm.
- 1.0.37. Cualquiera de las composiciones precedentes que tiene una ADR de menos de aproximadamente 150.
- 1.0.38. Cualquiera de las composiciones precedentes que tiene una ADR de aproximadamente 30 a aproximadamente 130.
- 40 1.0.39. Cualquiera de las composiciones precedentes que tiene una ADR de aproximadamente 30 a aproximadamente 70.

- 1.0.40. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos aproximadamente 5 % de sílice amorfa sintética en partículas pequeñas (d50 de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 µm).
- 1.0.41. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos aproximadamente 20 % de carbonato de calcio precipitado en partículas pequeñas (d50 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 µm).
- 5 1.0.42. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente antisarro.
- 1.0.43. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente antisarro que es un polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, hexametáfosfato o, por ejemplo, en forma de sal de sodio.
- 1.0.44. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un tensioactivo.
- 10 1.0.45. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un tensioactivo seleccionado de lauril sulfato de sodio, cocamidopropil betaína y sus combinaciones.
- 1.0.46. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un tensioactivo aniónico.
- 1.0.47. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende lauril sulfato sódico.
- 1.0.48. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un humectante.
- 15 1.0.49. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un humectante seleccionado de glicerina, sorbitol y combinaciones de los mismos.
- 1.0.50. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un polímero.
- 1.0.51. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un polímero seleccionado de polietilenglicoles, copolímeros de ácido maleico-éter polivinilmetil, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa o gomas de polisacáridos. Por ejemplo la goma de xantano o goma de carragenina) y combinaciones de las mismas.
- 20 1.0.52. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende tiras o fragmentos de goma.
- 1.0.53. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende aromatizante, fragancia y/o colorante.
- 1.0.54. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende agua.
- 1.0.55. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente antibacteriano.
- 25 1.0.56. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente antibacteriano seleccionado de éter de difenilo halogenado (por ejemplo triclosán), extractos de hierbas y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinokitol, catecol, salicilato de metilo, galato de epigallocatequina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto de espinoso amarillo, antisépticos bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina u octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC). Cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yodo povidona, delmopinol, salifluor, iones metálicos (por ejemplo, sales de zinc, por ejemplo, citrato de zinc, sales estannosas, sales de cobre, sales de hierro), sanguinaria, própolis y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio tamponado), ácido ftálico y sus sales, ácido monoperftálico y sus sales y ésteres, estearato de ascorbilo, oleoil sarcosina. Sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina; sales de cloro y mezclas de cualquiera de los anteriores.
- 30 1.0.57. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un compuesto anti-inflamatorio, por ejemplo, un inhibidor de al menos uno de los factores pro-inflamatorios del hospedador seleccionados de metaloproteinasas de la matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX). PGE<sub>2</sub>, interleucina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1β (ICE), factor de crecimiento transformante β1 (TGF-beta 1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear kappa B (NF-κB) y quinasa asociada al receptor (IRAK), por ejemplo, seleccionada de aspirina, ketorolaco, flubiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguayarático y mezclas de los mismos.
- 35 40 45

## ES 2 594 428 T3

- 1.0.58. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un antioxidante, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en una co-enzima Q10, PQQ, vitamina C, vitamina E, vitamina A, anetol-ditiona y sus mezclas.
- 1.0.59. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán.
- 5 1.0.60. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente antibacteriano en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % en peso del peso total de la composición.
- 1.0.61. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición.
- 1.0.62. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán en una cantidad de aproximadamente 0,3 % del peso total de la composición.
- 10 1.0.63. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán y una fuente de iones  $Zn^{2+}$ , por ejemplo, citrato de zinc.
- 1.0.64. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente de blanqueamiento.
- 1.0.65. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente de blanqueamiento seleccionado de un agente activo de blanqueamiento seleccionado del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de los mismos
- 15 1.0.66. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de urea o una sal de peróxido o complejo (por ejemplo, tal como peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato o sales persulfato, por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio y persulfato de potasio) o complejos de polímero de peróxido de hidrógeno tales como complejos de polímeros de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona.
- 20 1.0.67. Cualquiera de las composiciones precedentes, que comprende además una fuente de calcio y fosfato seleccionado de (i) complejos de calcio-vidrio, por ejemplo, fosfosilicatos de sodio calcio y (ii) complejos de calcio-proteína, por ejemplo, fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo.
- 1.0.68. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una sal de calcio soluble, por ejemplo, seleccionada de sulfato de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio, acetato de calcio, lactato de calcio y combinaciones de los mismos.
- 25 1.0.69. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente que interfiere con o impide la unión bacteriana, por ejemplo, solbrol o quitosano.
- 1.0.70. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una sal fisiológicamente aceptable de potasio, por ejemplo, nitrato de potasio, citrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad dentinal.
- 30 1.0.71. Cualquiera de las composiciones precedentes, que comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7,5 % de una sal fisiológicamente aceptable de potasio, por ejemplo, nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.
- 35 1.0.72. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la sal de un aminoácido básico es bicarbonato de arginina, el fluoruro es monofluorofosfato de sodio y el abrasivo es carbonato de calcio precipitado.
- 1.0.73. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la sal de un aminoácido básico es bicarbonato de arginina, el fluoruro es monofluorofosfato de sodio y el abrasivo es sílice.
- 40 1.0.74. Cualquiera de las composiciones precedentes eficaces en la aplicación a la cavidad bucal, por ejemplo, con el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir las lesiones previas a las caries del esmalte, por ejemplo, como se detecta mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o medición eléctrica de caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de las bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos un pH 5,5 después de la exposición al azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) reducir la sequedad de la boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad bucal
- 45

(xiv), reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes y/o (xv) inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas.

1.0.75. Una composición obtenida u obtenible mediante la combinación de los ingredientes como se expone en cualquiera de las composiciones precedentes.

5 1.0.76. Cualquiera de las composiciones precedentes en una forma seleccionada del enjuague bucal, pasta de dientes, gel dental, polvo dental, gel no abrasivo, mousse, espuma, pulverizador bucal, pastilla, comprimido oral, implante dental y producto para el cuidado de mascotas.

1.0.77. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la composición es pasta de dientes.

10 1.0.78. Cualquiera de las composiciones precedentes, en la que la composición es una pasta de dientes que opcionalmente comprende además uno o más de agua, abrasivos, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservantes, aromatizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

1.0.79. Cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.76 en la que la composición es un enjuague bucal.

En otra realización, la invención abarca una composición de la invención (Composición 1.1), por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 – 1.0.79, que comprende

- 15
- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico en forma libre o de sal;
  - ii. una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal de fluoruro soluble;
  - iii. un tensioactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato sódico.

En otra realización, la invención abarca una composición de la invención (Composición 1.2), por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.79, que comprende

- 20
- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico en forma libre o de sal;
  - ii. una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal fluoruro soluble;
  - iii. un tensioactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato sódico;
  - iv. un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de éter metil vinil éter y anhídrido maleico y
  - v. un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosán.

25 En otra realización, la invención abarca una Composición de la invención (Composición 1.3) por ejemplo, de acuerdo con una de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.79, que comprende

- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico en forma libre o de sal;
- ii. una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal fluoruro soluble y
- 30 iii. un abrasivo de partículas pequeñas con una ARD de menos de aproximadamente 160, por ejemplo, aproximadamente a aproximadamente 130, por ejemplo, que comprende por lo menos aproximadamente 5 % de un abrasivo que tiene un d50 de menos de aproximadamente 5 micrómetros, por ejemplo, sílice que tiene un d50 de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 µm o carbonato de calcio precipitado con un d50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 µm.

35 En otra realización, la invención abarca un método (Método 2) para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva de la composición bucal de cualquiera de las realizaciones según las Composiciones 1.0, 1.1, 1.2, 1.3 o 1.4., a la cavidad bucal de un paciente que lo necesite, por ejemplo, un método para:

- i. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- ii. reducir, reparar o inhibir lesiones previas a las caries del esmalte, por ejemplo, como se detecta mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o medición eléctrica de caries (ECM),



- iii. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- iv. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- v. reducir o inhibir la gingivitis,
- vi. promover la curación de llagas o cortes en la boca,
- 5 vii. reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos,
- viii. aumentar los niveles relativos de las bacterias arginoliticas,
- ix. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,
- x. aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos pH 5,5 después de la exposición al azúcar,
- xi. reducir la acumulación de placa,
- 10 xii. reducir la erosión,
- xiii. blanquear los dientes,
- xiv. mejorar la salud sistémica,
- xv. inmunizar o proteger los dientes contra bacterias cariogénicas y/o limpiar los dientes y la cavidad bucal.

15 La invención comprende además el uso de arginina en la fabricación de una Composición de la invención, por ejemplo, para usar en cualquiera de las indicaciones establecidas en el Método 2.

20 La invención proporciona además una composición para el cuidado bucal que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un material abrasivo, incluyendo el material abrasivo una fracción de partícula pequeña que comprende al menos aproximadamente 5 % en peso del peso total de la composición, en el que las partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 de menos de 5 µm y es como se define antes en la composición de 1.0, para su uso en el tratamiento de dientes sensibles dentro de una cavidad bucal de un sujeto. Se ha encontrado sorprendentemente que una composición de este tipo, que incluye la combinación del aminoácido básico y la fracción de partículas pequeñas de abrasivo, presenta una oclusión dentinal mejorada de los dientes.

25 La invención proporciona además una composición para el cuidado bucal que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos aproximadamente 5 % de la composición en peso, en la que las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 µm y como se define en una composición 1.0, para aumentar la oclusión dental dentro de una cavidad bucal de un sujeto.

30 La invención proporciona además el uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, en una composición para el cuidado bucal que comprende una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos aproximadamente 5 % en peso de la composición, en la que las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos aproximadamente 5 µm y es como se ha definido antes en la composición 1.0, para aumentar la oclusión dental dentro de una cavidad bucal de un sujeto.

35 La invención proporciona además el uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, para la fabricación de un medicamento que incluye una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos aproximadamente 5 % en peso del medicamento, en el que las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 µm y es como se ha definido antes en la composición 1.0, para aumentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad bucal de un paciente.

40 La invención proporciona además un método para tratar dientes sensibles dentro de la cavidad bucal, comprendiendo el método tratar la cavidad bucal de un paciente con una composición para el cuidado bucal que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos aproximadamente 5 % en peso de la composición, en la que las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 µm y es como se define antes en la composición 1.0, para aumentar la oclusión dentinal.

Por lo tanto, el técnico con experiencia en el cuidado bucal podrá apreciar que un sorprendente efecto y ventaja

técnica del aumento de la oclusión dentinal de dientes sensibles puede resultar de la formulación y uso de una composición para el cuidado bucal, por ejemplo, un dentífrico, de acuerdo con uno o más aspectos de la invención, la cual está dirigida a proporcionar combinaciones de componentes o principios activos y preferentemente sus respectivas cantidades, dentro de la composición.

5 Los niveles de los principios activos variarán de acuerdo con la naturaleza del sistema de administración y del principio activo en particular. Por ejemplo, el aminoácido básico puede estar presente a niveles desde, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso (expresado como el peso de la base libre), por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 % en peso para un producto para el enjuague bucal, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso para una pasta dentífrica para el consumidor en general o aproximadamente 7 a aproximadamente 20 % en peso para un producto de tratamiento profesional o de prescripción. El fluoruro puede estar presente a niveles de, por ejemplo, aproximadamente 25 a aproximadamente 10.000 ppm, por ejemplo aproximadamente 25 a aproximadamente 250 ppm para un producto para enjuagar la boca, aproximadamente 750 a aproximadamente 2.000 ppm para una pasta dentífrica para el consumidor en general o aproximadamente 2.000 a aproximadamente 10.000 ppm para un producto de tratamiento profesional o de prescripción. Los niveles del agente antibacteriano variarán de una manera similar, siendo los niveles usados en una pasta dentífrica, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 15 veces mayores que los usados en un producto para enjuagar la boca. Por ejemplo, un producto para enjuagar la boca con triclosán puede contener, por ejemplo, aproximadamente 0,03 % en peso de triclosán mientras que una pasta dentífrica con triclosán puede contener aproximadamente 0,3 % en peso de triclosán.

## 20 Aminoácidos básicos

Los aminoácidos básicos que pueden utilizarse en las composiciones y los métodos de la invención incluyen no sólo aminoácidos básicos naturales, tales como arginina, lisina e histidina, sino también cualquier aminoácido básico que tenga un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, que sea soluble en agua y proporcione una solución acuosa con un pH de aproximadamente 7 o mayor.

25 Por lo tanto, los aminoácidos básicos incluyen, pero sin limitarse a, arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de los mismos o combinaciones de los mismos. En una realización particular, los aminoácidos básicos se seleccionan de arginina, citrulina, y ornitina.

En ciertas realizaciones, el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, 1-arginina o una de sus sales.

30 En algunas realizaciones el aminoácido básico comprende por lo menos un intermediario producido en el sistema arginina deiminasa. El intermediario producido en el sistema arginina deiminasa puede ser útil en una composición para el cuidado bucal para proporcionar la neutralización de la placa para el control y/o la prevención de las caries. La arginina es un aminoácido básico natural que puede ser hallado en la cavidad bucal. La arginina en la boca puede ser utilizada por ciertas cepas bacterianas asociadas a la placa dental tales como *S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. parasanguis*, *S. rattus*, *S. milleri*, *S. anginosus*, *S. faecalis*, *A. naeslundii*, *A. odonolyticus*, *L. cellobiosus*, *L. brevis*, *L. fermentum*, *P. gingivalis* y *T. denticola* para su supervivencia. Dichos organismos pueden perecer en el entorno ácido que puede estar presente en zonas cercanas a la superficie de los dientes donde cepas cariogénicas acidogénicas y acidúricas pueden utilizar azúcares para producir ácidos orgánicos. Por lo tanto, estas cepas arginolíticas pueden descomponer la arginina en amoníaco para producir la alcalinidad que les permite sobrevivir y, además, amortiguan la placa y crean un entorno hostil para los sistemas cariogénicos.

40 Dichos organismos arginolíticos pueden catabolizar la arginina mediante un sistema de vías enzimáticas celulares conocido como el "sistema de la arginina deiminasa" por el que se forman productos intermedios. A través de estas vías, la L-arginina puede ser descompuesta en L-citrulina y amoníaco por la arginina deiminasa. La L-citrulina puede a continuación ser descompuesta por la ornitina transcarbamilasa en la presencia de fosfato inorgánico en L-ornitina y fosfato de carbamilo. La carbamato kinasa puede a continuación descomponer el fosfato de carbamilo para formar otra molécula de amoníaco y dióxido de carbono y en el proceso también forma ATP (5'-trifosfato de adenosina). El ATP puede ser utilizado por la bacteria arginolítica como una fuente de energía para el crecimiento. Por lo tanto, cuando se utiliza, el sistema arginina deiminasa puede producir dos moléculas de amoníaco.

Se ha encontrado que, en algunas realizaciones, el amoníaco puede ayudar a neutralizar el pH de la placa bucal para controlar y/o prevenir las caries dentales.

50 La composición para el cuidado bucal de algunas realizaciones de la presente invención puede incluir productos intermedios producidos en el sistema arginina deiminasa. Dichos productos intermedios pueden incluir citrulina, ornitina y fosfato de carbamilo. En algunas realizaciones, la otra composición para el cuidado incluye citrulina. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye ornitina. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye fosfato de carbamilo. En otras realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye cualquier combinación de citrulina, ornitina, fosfato de carbamilo y/o otros productos

intermedios producidos por el sistema arginina deiminasa.

La composición para el cuidado bucal puede incluir los productos intermedios arriba descritos en una cantidad efectiva. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye aproximadamente 1 mmol/l a aproximadamente 10 mmol/l de producto intermedio. En otras realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye aproximadamente 3 mmol/l a aproximadamente 7 mmol/l de producto intermedio. En otras realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye aproximadamente 5 mmol/l de producto intermedio.

Las composiciones de la invención están destinadas a ser usadas por vía tópica en la boca y, por lo tanto, para el uso de la presente invención deben ser seguras para dicho uso, en las cantidades y concentraciones dadas. Las sales apropiadas incluyen sales conocidas en la técnica como farmacéuticamente aceptables y son generalmente consideradas como fisiológicamente aceptables en las cantidades y las concentraciones dadas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición ácida formadas por ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal clorhidrato o bromuro y sales de adición básica formadas por bases que forman un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio o metales alcalinotérreos como calcio y magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables pueden obtenerse utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, como una amina, con un ácido apropiado para dar un anión fisiológicamente aceptable.

En diversas realizaciones, el aminoácido básico se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso del peso total de la composición, aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del peso total de la composición, por ejemplo aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 3,75 % en peso, aproximadamente 5 % en peso o aproximadamente 7,5 % en peso del peso total de la composición.

ADR: ADR es el acrónimo de abrasión de la dentina radioactiva, una medida relativa de la abrasividad. Generalmente, dientes extraídos de humanos o vacas se irradian en un flujo de neutrones, se montan en metilmetacrilato (pegamento de hueso), se les saca el esmalte, se inserta en una maquina cepilladora y se los cepilla de conformidad con los estándares de la Asociación Dental Estadounidense [American Dental Association o ADA] (cepillo de dientes de referencia, 150 g de presión, 1.500 cepilladas, agua-pasta dentífrica en una proporción 4 a 1). A continuación se mide y se registra la radioactividad del agua del enjuague. Para control del experimento, se repite la prueba con una pasta dentífrica de referencia de la ADA constituida por pirofosfato de calcio, dándose a esta medición un valor de 100 para calibrar la escala relativa.

#### Fuente de ion fluoruro

Las composiciones para el cuidado bucal pueden además incluir una o más fuentes de ion fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. En las presentes composiciones, se pueden emplear como fuentes de fluoruro soluble una amplia gama de materiales que producen iones fluoruro. Se pueden encontrar ejemplos de materiales apropiados productores de iones fluoruro en la patente US-3.535.421 concedida a Briner y col.; la patente US-4.885.155 concedida a Parran, Jr. y col. y la patente US-3.678.154 concedida a Widder y col., las cuales se incorporan a este documento por esta referencia.

Las fuentes de ion de fluoruro representativas incluyen, pero no se limitan a, fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruroamina, fluoruro de amonio y sus combinaciones. En ciertas realizaciones la fuente de ion de fluoruro incluye fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como sus mezclas.

En ciertas realizaciones, la composición para el cuidado bucal de la invención puede contener también una fuente de iones fluoruro o un ingrediente que proporciona flúor en cantidades suficientes para suministrar aproximadamente 25 ppm a 25.000 ppm de iones fluoruro, generalmente por lo menos aproximadamente 500 ppm, por ejemplo, aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 ppm, por ejemplo, aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.600 ppm, por ejemplo, aproximadamente 1.450 ppm. El nivel apropiado de fluoruro dependerá de la aplicación en particular. Un producto para enjuagarse la boca, por ejemplo, generalmente tendría aproximadamente 100 a aproximadamente 250 ppm de fluoruro. Una pasta dentífrica para su uso general del consumidor generalmente tendría aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.500 ppm, mientras que la pasta dentífrica pediátrica contiene algo menos. Un dentífrico o revestimiento para una aplicación profesional podría tener hasta 5.000 o incluso 25.000 ppm de fluoruro.

Se pueden agregar fuentes de iones fluoruro a las composiciones de la invención a un nivel de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 10 % en peso en una realización o aproximadamente 0,03 % en peso a aproximadamente 5 % en peso y en otra realización aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1 % en

peso de la composición. Los pesos de las sales fluoruro para proporcionar el nivel apropiado de ion fluoruro obviamente variará según el peso del contraion en la sal.

Cuando la composición comprende bicarbonato de calcio, se prefiere monofluorofosfato de sodio al fluoruro de sodio por razones de estabilidad.

## 5 Abrasivos

Las composiciones de la invención pueden comprender carbonato de calcio precipitado (PCC) abrasivo, fosfato de calcio abrasivo, por ejemplo, fosfato tricálcico ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) o fosfato dicálcico dihidratado ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , al que también se refiere en este documento como DiCal) o pirofosfato de calcio. Como alternativa, también puede utilizarse como abrasivo carbonato de calcio y en particular carbonato de calcio precipitado

Las composiciones pueden incluir uno o más abrasivos adicionales, por ejemplo, sílices abrasivos tales como sílices precipitados con un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , como por ejemplo Zeodent 115<sup>®</sup>, comercializado por J. M. Huber. Otros abrasivos útiles también incluyen metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos o sus combinaciones.

15 Los materiales pulidores de sílice abrasivo útiles en esta invención, así como los otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5 y aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ . Las sílices abrasivas pueden ser sílice precipitada o gel de sílice, como los xerogeles de sílice descritos en la patente US-3.538.230 concedida a Pader y col. y la patente US-3.862.307 concedida a Digiulio, ambas incorporadas en la presente memoria como referencia. Los xerogeles de sílice particulares están comercializados con el nombre comercial de Siloid<sup>®</sup> por W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Los materiales de sílice precipitado incluyen los comercializados por J. M. Huber Corp. bajo el nombre comercial de Zeodent<sup>®</sup>, incluido el sílice que lleva la designación Zeodent 115 y 119. Estas sílices abrasivas se describen en la patente US-4.340.583 concedida a Wason, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

25 En ciertas realizaciones, los materiales abrasivos útiles en la práctica de las composiciones para el cuidado bucal de acuerdo con la invención incluyen geles de sílice y sílice precipitado amorfo con un valor de absorción de aceite de aproximadamente menos de 100 cc/100 g sílice y en el intervalo de aproximadamente 45 cc/100 g a aproximadamente 70 cc/100 g de sílice. Los valores de absorción de aceite se miden utilizando el método ASTA Rub-Out D281. En ciertas realizaciones, los sílices son partículas coloidales con un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 12  $\mu\text{m}$  y de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .

30 En realizaciones particulares, los materiales abrasivos comprenden una fracción grande de partículas muy pequeñas, por ejemplo, con un d50 de menos de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo un sílice de partícula pequeña (SPS) que tiene un d50 de aproximadamente 3 a aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, Sorbosil AC43<sup>®</sup> (Ineos). Dichas partículas pequeñas son particularmente útiles en formulaciones cuyo objetivo es reducir la hipersensibilidad. El componente de partícula pequeña puede estar presente en combinación con un segundo abrasivo de partícula más grande. En ciertas realizaciones, por ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % de partículas pequeñas, por ejemplo SPS, y aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % de un abrasivo convencional.

40 Los abrasivos de sílice de baja absorción de aceite particularmente útiles en la práctica de la invención se comercializan bajo la denominación comercial Syldent XWA<sup>®</sup> por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Syldent 650 XWA<sup>®</sup>, un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tiene un contenido de agua de aproximadamente 29 % en peso, con un diámetro promedio aproximadamente 7 a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y una absorción de aceite de menos de aproximadamente 70 cc/100 g de sílice, es un ejemplo de un sílice abrasivo de baja absorción de aceite útil en la práctica de la presente invención. El abrasivo se encuentra presente en la composición para el cuidado bucal de la presente invención a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 % en peso, en otra realización aproximadamente 20 a aproximadamente 45 % en peso y en otra realización aproximadamente 30 a aproximadamente 50 % en peso.

50 En algunas realizaciones el aminoácido básico se incorpora a una composición dentífrica que tiene una formulación base que comprende carbonato de calcio, en particular, carbonato de calcio precipitado, como abrasivo. Las sales de L-arginina y arginina como el bicarbonato de arginina tienen un gusto distintivamente amargo y también pueden impartir un sabor desagradable en solución acuosa. Consecuentemente, se esperaba que cuando se incorporara una sal de L-arginina o arginina a productos para el cuidado bucal a dichas formulaciones dentífricas a concentraciones eficaces para impartir un efecto anticaries y alivio de la sensibilidad, generalmente en una cantidad de 2 a 10 % en peso basado en el peso total de la formulación dentífrica, el gusto y la sensación en la boca disminuiría la aceptabilidad de las formulaciones dentífricas comparadas con la misma formulación pero sin la adición de sales de L-arginina o arginina.

55

Sin embargo, sorprendentemente se encontró, de acuerdo con este aspecto de la presente invención, que la adición de sales de L-arginina o arginina a una formulación dentífrica base que comprende carbonato de calcio puede proporcionar una mejora significativa de los atributos de sabor y sensación bucal a la formulación dentífrica y a un aumento de la aceptabilidad global del producto por parte de los consumidores.

5 Agentes para incrementar la cantidad de espuma

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención también pueden incluir un agente para incrementar la cantidad de espuma que se produce cuando se cepilla la cavidad bucal.

Los ejemplos ilustrativos de agentes que incrementan la cantidad de espuma incluyen, pero no se limitan a, polioxietileno y ciertos polímeros incluidos, pero sin limitarse a, polímeros de alginato.

10 El polioxietileno puede incrementar la cantidad y el espesor de la espuma generada por el componente vehículo para el cuidado bucal de la presente invención. El polioxietileno también es comúnmente conocido como polietilenglicol ("PEG") ú óxido de polietileno. El polioxietileno apropiado para esta invención tendrá un peso molecular de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 7.000.000. En una realización el peso molecular será aproximadamente 600.000 a aproximadamente 2.000.000 y en otra realización aproximadamente 800.000 a aproximadamente 1.000.000. Poliox<sup>®</sup> es el nombre comercial del polioxietileno de alto peso molecular producido por Union Carbide.

15 El polioxietileno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 %, en una realización aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % y en otra realización de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en peso del vehículo del componente para el cuidado bucal de las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención. La dosis de agente espumante en la composición para el cuidado bucal (es decir, una sola dosis) es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 % en peso y en otra realización aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 % en peso.

20 Tensioactivos

Otro agente opcionalmente incluido en la composición para el cuidado bucal de la invención es un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos compatibles. Los tensioactivos apropiados son aquellos que permanecen razonablemente estables en todo un intervalo amplio de pH, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos.

25 Los tensioactivos apropiados se describen de una manera más completa, por ejemplo, en la patente US-3.959.458 concedida a Agrícola y col; la patente US-3.937.807 concedida a Haefele y la patente US-4.051.234 concedida a Gieske y col., las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

30 En ciertas realizaciones, los tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria incluyen las sales hidrosolubles de alquilsulfato que tienen aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales hidrosolubles de monoglicéridos sulfonatados de ácidos grasos que tienen aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono. El lauril sulfato sódico, el sarcosinato de lauroilo y sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco y sodio son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. También pueden utilizarse mezclas de tensioactivos aniónicos.

35 En otra realización, los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención pueden definirse en un sentido amplio como los compuestos de amonio cuaternario alifáticos con una cadena larga de alquilo que contiene aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, tales como cloruro de trimetilamonio laurilo, cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-isobutilfenoxietildimetilbencilamonio, nitrito de coco alquiltrimetilamonio, fluoruro de cetil piridinio y mezclas de los mismos.

40 Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos catiónicos son los fluoruros de amonio cuaternario descritos en la patente US-3.535.421 concedida a Briner y col., la cual se incorpora en la presente memoria como referencia. Ciertos tensioactivos catiónicos también actúan como germicidas en las composiciones.

45 Tensioactivos no iónicos ilustrativos que pueden utilizarse en las composiciones de la invención pueden definirse en un sentido amplio como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxidos de alquilenos (de naturaleza hidrófila) con un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Ejemplos de tensioactivos no iónicos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, los plurónicos, condensados de óxido de polietileno de alquilfenoles, productos derivados de la condensación del óxido de etileno con el producto de reacción del óxido de propileno y etilendiamina, los condensados del óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y las mezclas de dichos materiales.

5 En ciertas realizaciones, los tensioactivos sintéticos zwitteriónicos útiles en la presente invención pueden definirse en un sentido amplio como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifáticos, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico soluble en agua, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Ejemplos ilustrativos de los tensioactivos apropiados para ser incluidos en la composición incluyen, pero no se limitan a, sulfato de sodio y alquilo, sarcosinato de sodio y lauroilo, betaína de cocoamidopropilo y polisorbato 20 y combinaciones de los mismos.

En una realización particular, la composición de la invención comprende un tensioactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato sódico.

10 El tensioactivo o las mezclas de tensioactivos compatibles pueden estar presente en las composiciones de la presente invención en aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente 5,0 %, en otra realización en aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 3,0 % y en aún otra realización en aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,0 % en peso de la composición total.

#### Agentes saborizantes

15 Las composiciones para el cuidado bucal de la invención pueden también incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se utilizan en la práctica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales así como varios aldehídos, ésteres, alcoholes y materiales similares. Ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de menta, menta verde, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles compuestos químicos como mentol, carvona y anetol. Ciertas realizaciones emplean los  
20 aceites de menta y menta verde.

El agente saborizante es incorporado en la composición bucal a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 % en peso. La dosificación del agente saborizante en la dosis individual de la composición para el cuidado bucal (es decir, una sola dosis) es aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05 % en peso y en otra realización aproximadamente 0,005 a  
25 aproximadamente 0,015 % en peso.

#### Agentes quelantes

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención también pueden opcionalmente incluir uno o más agentes quelantes capaces de formar complejos con el calcio que se encuentra en las paredes celulares de la bacteria. La unión con este calcio debilita la pared celular bacteriana y aumenta la lisis bacteriana.

30 Otro grupo de agentes apropiados para un uso como agentes quelantes en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales pirofosfato usadas en las presentes composiciones pueden ser cualquier sal pirofosfato de metal alcalino. En ciertas realizaciones, las sales incluyen tetrapirofosfato de metal alcalino, dipirofosfato diácido de metal alcalino, tripirofosfato monoácido de metal alcalino y sus mezclas, en las que los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son útiles tanto en su forma hidratada como en la no hidratada. Una  
35 cantidad efectiva de sal pirofosfato útil en la presente composición es generalmente suficiente para proporcionar por lo menos aproximadamente 1,0 % en peso de iones pirofosfato, aproximadamente 1,5 % en peso a aproximadamente 6 % en peso, aproximadamente 3,5 % en peso a aproximadamente 6 % en peso de dichos iones.

#### Polímeros

40 Las composiciones para el cuidado bucal de la invención también incluyen opcionalmente uno o más polímeros, como polietilenglicoles, copolímeros polivinilmetil éter-ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de la celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma xantana o goma carragenina). Los polímeros ácidos, por ejemplo geles de poliácido, pueden proporcionarse en la forma de sus ácidos libres o sales de metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) o de amonio hidrosolubles parcial o totalmente neutralizadas. Ciertas realizaciones incluyen copolímeros en una proporción de 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido  
45 maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable, por ejemplo, metilvinil éter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (P.M.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (P.M. 500.000), AN 119 (P.M. 250.000) y S-97 grado farmacéutico (P.M. 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros polímeros operativos incluyen aquellos tales como copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona o etileno, estando este último disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA N.º 1103, P.M. 10.000 y EMA Grado 61 y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de metilo o metacrilato de hidroxietilo, acrilato de metilo o etilo, isobutilvinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

5 Son generalmente apropiados los ácidos carboxílicos insaturados polimerizados olefinica o etilénicamente que contienen un doble enlace olefínico carbono- a-carbono activado y por lo menos un grupo carboxilo, esto es, un ácido que contiene un doble enlace olefínico que funciona fácilmente en la polimerización debido a su presencia en la molécula del monómero ya sea en la posición alfa-beta con respecto a un grupo carboxilo o como parte de un grupo metileno terminal. Ejemplos de dichos ácidos son los ácidos y anhídridos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotónico, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-clorsórbico, cinámico, beta-estirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico y maleico. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con dichos monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, maleato dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para ser hidrosolubles.

15 Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/o homopolímeros de ácidos sulfónicos no saturados y sales de los mismos, en particular cuando los polímeros son a base de ácidos sulfónicos no saturados seleccionados de ácidos acrilamidoalcano sulfónicos como el ácido 2-acrilamida 2 metilopropan sulfónico que tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000.000, descrito en la patente US-4.842.847, del 27 de junio de 1989 concedida a Zahid, que se incorpora en esta memoria como referencia. Otra clase útil de agentes poliméricos incluye poliaminoácidos, particularmente aquellos que contienen proporciones de aminoácidos tensioactivos aniónicos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, como se divulga en la patente US-4.866.161 concedida a Sikes y col., incorporada en la presente memoria como referencia.

20 Al preparar las composiciones para el cuidado bucal, a veces es necesario añadir algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable o estabilizar o aumentar el rendimiento de la formulación. En ciertas realizaciones, los agentes espesantes son polímeros carboxivinilo, carragenina, hidroxietilcelulosa y sales hidrosolubles de éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica y carboximetil hidroxietil celulosa sódica. También se pueden incorporar gomas naturales tales como goma karaya, goma arábica y goma de tragacanto. Se puede usar silicato de aluminio y magnesio coloidal o sílice finamente dividida como componente de la composición espesante para mejorar más la textura de la composición. En ciertas realizaciones, se usan agentes espesantes en una cantidad aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5,0 % en peso de la composición total.

#### Enzimas

30 Las composiciones para el cuidado bucal de la invención pueden también opcionalmente incluir una o más enzimas. Las enzimas útiles incluyen cualquiera de las proteasas, glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasas, mutanasas, lipasas y mucinasas disponibles o mezclas compatibles de ellas. En ciertas realizaciones, la enzima es una proteasa, dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra realización, la enzima es papaína, endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa y mutanasa. Enzimas adicionales apropiadas para ser usadas en la presente invención se divulgan en la patente US-5.000.939 concedida a Dring y col., la patente US-4.992.420; la patente US-4.355.022; la patente US-4.154.815; la patente US-4.058.595; la patente US-3.991.177 y la patente US-3.696.191 todas incorporadas en la presente memoria como referencia. Una enzima o una mezcla de diversas enzimas compatibles en la presente invención constituye aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 2,0 % en una realización, aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1,5 % en otra realización o en aún otra realización aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 %.

#### Agua

40 En las composiciones bucales de la invención también puede haber agua. El agua empleada en la preparación de las composiciones bucales comerciales debe ser desionizada y estar libre de impurezas orgánicas. El agua comúnmente completa la masa de las composiciones y abarca aproximadamente de 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % o aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de las composiciones para el cuidado bucal. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se añade más la cantidad que se introduce con los otros materiales como, por ejemplo, con el sorbitol o cualquiera de los componentes de la invención.

#### Humectantes

50 En ciertas realizaciones de las composiciones para el cuidado bucal, es deseable también incorporar un humectante para evitar que la composición se endurezca al ser expuesta al aire. Ciertos humectantes también imparten un dulzor o sabor deseable a las composiciones dentífricas. El humectante, respecto al humectante puro, generalmente abarca aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % en una realización o en otra realización aproximadamente 30 % a aproximadamente 65 % en peso de la composición dentífrica.

55 Los humectantes apropiados incluyen alcoholes polihídricos comestibles como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. En ciertas realizaciones, pueden utilizarse mezclas de

glicerina y sorbitol como el componente humectante de las composiciones de pasta dentífrica de la presente memoria.

5 Además de los componentes anteriormente descritos, las realizaciones de esta invención pueden contener una diversidad de ingrediente dentífricos opcionales, algunos de los cuales se describen a continuación. Estos ingredientes opcionales incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a adhesivos, agentes espumantes, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes antiplaca adicionales, abrasivos y colorantes. Estos y otros componentes opcionales son descritos en más detalle en la patente US-5.004.597 concedida a Majeti; patente US-3.959.458 concedida a Agrícola y col. y la patente US-3.937.807 concedida a Haefele, las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

#### 10 Métodos de fabricación

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse utilizando métodos que son comunes en el área de los productos bucales.

15 En una realización ilustrativa, la composición para el cuidado bucal se prepara neutralizando total o parcialmente la arginina en una fase de gel con un ácido, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido carbónico y se mezcla para formar la Premezcla 1.

Los principios activos tales como, por ejemplo, vitaminas, CPC, fluoruro, abrasivos y cualquier otro ingrediente activo deseado se agregan a la Premezcla 1 y se mezclan para formar la Premezcla 2.

20 Cuando el producto final es una pasta dentífrica, se añade a la Premezcla 2 una base de pasta dentífrica, por ejemplo, fosfato dicálcico, carbonato de calcio precipitado y/o sílice y se mezcla. Se obtiene una suspensión final en forma de producto para el cuidado bucal.

#### Uso de la composición

La presente invención en sus aspectos referentes a métodos implica la aplicación de una cantidad segura y efectiva de las composiciones aquí descritas a la cavidad bucal.

25 Las composiciones y métodos de acuerdo con la invención son útiles como un modo de proteger los dientes facilitando su reparación y remineralización, en particular para reducir o inhibir la formación de caries dentales, reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, reducir la hipersensibilidad de los dientes y reducir, reparar o inhibir lesiones del esmalte antes de las caries, por ejemplo, como se detecta mediante fluorescencia cuantitativa inducida por la luz (QLF) o el control electrónico de las caries (ECM).

30 La fluorescencia cuantitativa inducida por la luz es una fluorescencia de luz visible que puede detectar lesiones incipientes y seguir longitudinalmente su progresión o regresión. Los dientes normales fluorescen en luz visible; los dientes desmineralizados no lo hacen o lo hacen en menor medida. Se puede cuantificar el área de desmineralización y seguir su progreso. Se utiliza luz láser azul para provocar la autofluorescencia de los dientes. Las zonas que han perdido mineral tienen una fluorescencia menor y aparecen más oscuras en comparación con la superficie de un diente sano. Se utiliza un software para cuantificar la fluorescencia de un punto blanco o el  
35 área/volumen asociado con la lesión. Generalmente, los sujetos con lesiones puntuales blancas existentes son contratados como panelistas. Las mediciones se realizan in vivo con dientes reales. Se mide el área/volumen de la lesión al comienzo de la prueba clínica. La reducción (mejora) en el área/volumen de la lesión se mide al final de 6 meses de uso del producto. Los datos a menudo se informan como una mejora porcentual con respecto a la línea de base.

40 El monitoreo eléctrico de las caries es una técnica utilizada para medir el contenido de minerales del diente basado en la resistencia eléctrica. Las mediciones de la conductividad eléctrica aprovechan el hecho de que los túbulos llenos de fluidos expuestos a la desmineralización y erosión del esmalte conducen la electricidad. A medida que el diente pierde minerales, se vuelve menos resistente al paso de la corriente eléctrica debido al aumento de la porosidad. Por lo tanto, un aumento de la conductancia de los dientes del paciente puede indicar desmineralización.  
45 Generalmente, los estudios se llevan a cabo en las superficies de las raíces con una lesión existente. Las mediciones se realizan in vivo con dientes reales. Se determinan los cambios en la resistencia eléctrica antes y 6 meses después de los tratamientos. Además, se determina una puntuación de caries clásica para las superficies de las raíces utilizando una sonda táctil. La dureza se clasifica en una escala de tres puntos: duro, correoso o blando.  
50 En este tipo de estudio, los resultados generalmente se presentan como una resistencia eléctrica (cuanto más alto el número, mejor) para las mediciones del ECM y una mejora en la dureza de la lesión basada en la puntuación de la sonda táctil.

Las composiciones de la invención son por lo tanto útiles en un método para reducir las lesiones del esmalte previas



a las caries (como se mide mediante QLF o ECM) respecto a una composición que carece de cantidades eficaces de flúor y/o arginina.

5 Las composiciones de la invención son además útiles en métodos para reducir bacterias nocivas en la cavidad bucal, por ejemplo, métodos para reducir o inhibir la gingivitis, reducir los niveles de bacterias productoras de ácido, incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos pH 5,5 después de una exposición al azúcar, reducir la acumulación de placa y/o limpiar los dientes y la cavidad bucal.

Finalmente, incrementando el pH en la boca y eliminando las bacterias patógenas, las composiciones de la invención son útiles para promover la curación de llagas o cortes en la boca.

10 Aumentar la salud bucal también brinda beneficios para la salud sistémica, ya que los tejidos bucales pueden ser las puertas de entrada de infecciones sistémicas. Una buena salud bucal está asociada con la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular. Las composiciones y métodos de la invención proporcionan beneficios particulares debido a que los aminoácidos básicos, especialmente la arginina, son fuentes de nitrógeno que suministran vías de síntesis de NO y, por lo tanto, incrementan la microcirculación en los tejidos bucales. Proporcionar un entorno bucal menos  
15 ácido es también útil para reducir trastornos gástricos y para crear un ambiente menos favorable para el *Helicobacter*, que está asociado con las úlceras gástricas. La arginina en particular es requerida para la alta expresión de receptores de células inmunitarias específicas, por ejemplo los receptores de linfocitos T, por lo que la arginina puede aumentar una respuesta inmunitaria efectiva. Las composiciones y métodos de la invención son por lo tanto útiles para mejorar la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular.

20 Las composiciones y métodos de acuerdo con la invención pueden incorporarse en composiciones bucales para el cuidado de la boca y los dientes tales como pastas dentífricas, pastas transparentes, geles, enjuagues bucales, pulverizadores y chicles.

25 Como se usa en todo el documento, los intervalos se usan como abreviaciones para describir todos y cada uno de los valores que se encuentran dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede ser seleccionado como el término del intervalo. Además, todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan en su totalidad por referencia. En el caso de un desacuerdo entre una definición dada en la presente divulgación y la definición citada en una referencia, la presente divulgación será la válida. Se entiende que cuando se describen formulaciones, éstas pueden ser descritas en términos de sus ingredientes, como es común en la técnica, a pesar de que estos ingredientes pueden reaccionar entre sí en la formulación concreta al ser preparada, almacenada y usada y se  
30 pretende que dichos productos estén abarcados por las formulaciones descritas.

Los siguientes ejemplos describen y demuestran con más detalle realizaciones ilustrativas dentro del alcance de la presente invención.

## Ejemplos

### Ejemplo de referencia 1 – prueba de ADR de la formulación arginina-carbonato de calcio

35 Las formulaciones con carbonato de calcio natural presentan alto ADR:

Formulación A: Pasta profiláctica:

40 31 % Syldent 756.  
15 % Vicron 25-11 (CaCO<sub>3</sub> molido fino, fuente natural),  
14 % Vicron 41-8 (CaCO<sub>3</sub> molido fino).  
10 % Bicarbonato de arginina  
ADR: 230

Formulación B: Dentífrico para consumidor sensible

45 50 % Vicron 25-11 (CaCO<sub>3</sub> molido fino),  
7 %, Syldent 15,  
2 % Bicarbonato de arginina

### Ejemplo de referencia 2 – Formulaciones de ADR bajo

Las, formulaciones de carbonato de calcio precipitado (PCC) presentan ADR más bajos:

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>% PESO</b>
Agua desionizada	30,260
Sorbitol 70 %	23,000
Carboximetilcelulosa	0,940
Goma xantana	0,210
Sacarina de sodio	0,450
Sodio	1,100
Bicarbonato de sodio	0,500
N-Silicato (1:3,26, 41 BE)	0,800
Bicarbonato de L-arginina	5,000
Calcio precipitado	35,000
Lauril sulfato de sodio	1,620
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,100
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,020
Sabor	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>100,000</b>
<b>ADR</b>	<b>107</b>

#### **Ejemplo de referencia 3 – Fórmula de ADR bajo con abrasivo de PCC de partículas pequeñas**

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>% PESO</b>
Agua desionizada	25,660
Sorbitol 70 %	23,000
Carboximetilcelulosa	0,800
Goma xantana	0,150
Sacarina de sodio	0,250
Monofluorofosfato de sodio	1,100
Bicarbonato de sodio	0,500
N-Silicato (1:3,26, 41 BE)	0,800
Bicarbonato de L-arginina	10,000
Carbonato de calcio precipitado	10,000
Carbonato de calcio precipitado – tamaño de partícula pequeño	25,000
Lauril sulfato de sodio	1,620
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,100
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,020
Sabor	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>100,000</b>
<b>ADR</b>	<b>52</b>

#### **Ejemplo 4 – Formulaciones con sílice de partículas pequeñas**

- 5 Los prototipos se preparan incorporando de 5 % y 10 % de sílice de partículas pequeñas (d50 3-4 micrómetros, Sorbosil AC43 de Ineos) en un dentífrico base con PCC con 5 % de bicarbonato de arginina. Los discos de dentina se cepillan con prototipos de dentífrico simulando un régimen de tres días de cepillado o 6 tratamientos. Se toman imágenes de microscopía confocal en tres etapas: antes del tratamiento (línea base), después del tratamiento con dentífrico y después de una exposición ácida.
- 10 Las formulaciones que contienen sílice de partículas pequeñas presentan un mejor rendimiento después de la exposición ácida en comparación con el dentífrico de control.

Tabla 1. Ejemplos de formulación dentífrica

Ingrediente	Fórmula I	Fórmula II	Fórmula III	Fórmula IV	Fórmula V
Sorbitol	22,25	22,25	22,25	22,25	22,25
CMC de sodio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Goma de xantano	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Monofluorofosfato de sodio	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Sacarina de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Hidróxido de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Bicarbonato de arginina	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Bicarbonato de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Carbonato de calcio precipitado	34,00	34,00	34,00	29,00	29,00
Sílice amorfa sintética (d50 3-4 µm)	-	5,00	10,00	5,00	10,00
Nitrato de potasio	-	-	-	5,00	5,00
Lauril sulfato sódico	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Sabor	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Agua (hasta equilibrio)	CS	CS	CS	CS	CS

Preparación de discos de dentina

1. Los discos de dentina se cortan de dientes humanos extraídos.
- 5 2. A continuación, los discos de dentina se lijan con papel de lija 600 y se los pule en el lado del aumento. Los discos se colocan en una solución de PBS recién preparada.
3. Usando pinzas se suspende el disco de dentina en 30 ml de ácido cítrico 6 % durante 1 minuto y después el disco se enjuaga con PBS.
- 10 4. El disco de dentina se coloca en 60 ml de agua D1 y se sonica durante 60 minutos. Los discos limpios se colocan en PBS para su almacenamiento.
5. Las lecturas de la línea base se registran en un microscopio confocal - cada celda por duplicado.

Tratamiento

- 15 1. Sumergir el cepillo de dientes en el vaso que contiene agua desionizada. A continuación, con una tira de 2,54 cm de dentífrico, cepillar el disco de dentina en una dirección durante 45 segundos. Enjuagar con PBS y agitar durante 1 hora en PBS. Repetir el cepillado hasta 6 tratamientos, luego medir con el microscopio confocal.
2. Exposición a ácido de cola: suspender el disco de dentina con pinzas durante 1 minuto en bebida de cola clásica, a continuación, enjuagar con PBS y luego con agua DI. Colocar en PBS para el almacenamiento antes de las mediciones.

20 Se probaron tres dentífricos in vitro para evaluar la eficacia de la oclusión dental: fórmulas I, II y III (tabla 1). Se tomaron imágenes con el microscopio confocal de la línea de base, después de 6 cepilladas y después de la exposición a ácido. Los tratamientos de cepillado tienen como resultado un aumento de la oclusión dental con adición de sílice de partículas pequeñas (SPS). La muestra sin adición de SPS (Fórmula I, control) muestra solamente una modesta oclusión después de 6 tratamientos, en comparación con 5 % y 10 % de SPS.

**Ejemplo de referencia 5 – Formulación de dentífrico que comprende carbonato de calcio precipitado (PCC)**

- 25 Se sometió a un panel de evaluadores capacitados para evaluar los atributos sensoriales de formulaciones de dentífrico a diferentes formulaciones de dentífrico que se usaron en condiciones de evaluación del consumidor en doble ciego y que representan el uso por parte del consumidor de las formulaciones dentífricas.

Se le pidió al panel que usara las formulaciones de dentífrico de una manera convencional y luego calificara diversas características sensoriales. Para una formulación de base de dentífrico que comprende carbonato de calcio precipitado (PCC), la formulación conocida sirvió como placebo de control y también se probaron las formulaciones correspondientes que además comprenden 1, 2, 3 o 5 % en peso de bicarbonato de arginina. Sorprendentemente, se encontró que formulaciones de PCC que contenían bicarbonato de arginina mostraban un aumento en la aceptabilidad del consumidor en cuanto a los atributos de intensidad del sabor, frescura y facilidad para formar espuma, y más aún, la formulación que adicionalmente comprendía 2 % en peso de bicarbonato de arginina mostraba un aumento en la apreciación global, apreciación global del sabor, sabor durante el cepillado y sabor después del cepillado. Además, las formulaciones que adicionalmente comprendían bicarbonato de arginina fueron percibidas como significativamente mejores que el placebo de control en todos los atributos de imagen, incluidos la eficacia percibida, la sensación de limpieza en la boca y dientes, idoneidad del producto, sabor y calidad global del producto.

Por el contrario, cuando se probaron formulaciones a base de fosfato dicálcico, en vez de carbonato de calcio precipitado (PCC), la adición de bicarbonato de arginina no mostró características sensoriales significativamente mejoradas en comparación con la misma formulación sin la adición de bicarbonato de arginina.

El Ejemplo muestra que la adición de un aminoácido básico tal como la arginina, particularmente como bicarbonato, puede sorprendentemente mejorar las características sensoriales de las formulaciones dentífricas, lo más particularmente, con una formulación base de carbonato de calcio precipitado (PCC), cuando se usa en una composición de la invención para el cuidado bucal.

#### 20 **Ejemplo 6 – Aminoácidos básicos distintos de la arginina**

Se hizo crecer durante la noche un cultivo de *S. sanguis* a 37°C en un caldo de soja tripticasa (Becton Dickinson, Sparks, MD). El cultivo se centrifugó a 5.000 rpm durante 5 minutos a 1 mililitro por vez en tubos previamente pesados para acumular aproximadamente 5 miligramos de sedimento húmedo. El sedimento se volvió a suspender en un tampón de fosfato de potasio 20 milimolar (JT Baker, Phillipsburg, NJ), pH 4.0, para simular un ambiente estresante para la célula bacteriana donde se debería producir amoníaco para la supervivencia. La concentración final fue de 5 miligramos por mililitro. A esta concentración final se añadió a una concentración final de 5 milimolar L-arginina, L-citrulina o L-ornitina junto con sacarosa a una concentración final del 0,1 % (VWR, West Chester, PA). Esta mezcla se incubó a continuación a 37 °C en un baño de agua de agitación durante 30 minutos antes de determinar la producción de amoníaco.

30 Para analizar el amoníaco, se utilizó un kit de ensayo de amoníaco de Diagnostic Chemicals Limited (Oxford, 10 CT). Este kit en particular está diseñado para la cuantificación *in vitro* de amoníaco en plasma, pero se modificó el procedimiento para determinar y cuantificar la producción de amoníaco en la placa y/o bacterias.

La siguiente tabla muestra los valores de la producción de amoníaco en 6 ensayos separados utilizando *S. sanguis* a pH 4,0 como se describe anteriormente. Los resultados confirman que los productos intermedios producidos por el sistema arginina deiminasa pueden ser utilizados para producir amoníaco para la supervivencia celular.

	<b>L-Arginina</b>	<b>L-Citrulina</b>	<b>L-Ornitina</b>
<b>Ensayo N°</b>	<b>Amoníaco (ppm)</b>	<b>Amoníaco (ppm)</b>	<b>Amoníaco (ppm)</b>
1	0,509	0,185	0,185
2	0,866	0,346	0,260
3	2,20	0,332	0,047
4	1,62	0,194	0,0
5	0,5	0,226	0,181
6	0,679	0,951	0,135
Media	1,06	0,951	0,134

El Ejemplo muestra que los aminoácidos básicos distintos de la arginina son eficaces para producir amoníaco dentro de la cavidad bucal y por lo tanto aumentan el pH cuando se usan en una composición de la invención para el cuidado bucal.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende
  - a. una cantidad eficaz de un aminoácido básico en forma libre o de sal;
  - b. una fracción de partícula pequeña que comprende al menos 5 % de la formulación en peso, en la que las partículas de la fracción de partícula pequeña tienen un d50 de menos de 5 µm, en la que la fracción de partícula pequeña comprende una mezcla de carbonato de calcio precipitado que tiene un d50 de 0,5 - 4 µm y sílice que tiene un d50 de 1 - 4 µm.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además una cantidad eficaz de una sal fluoruro soluble, opcionalmente en una cantidad de 0,01 a 2 % en peso del peso total de la composición, o para proporcionar 50 a 25.000 ppm en peso de iones fluoruro en la composición total, además opcionalmente en la que la sal fluoruro soluble se selecciona de fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio y mezclas de los mismos.
3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el aminoácido básico es arginina, opcionalmente en la que el aminoácido básico está parcial o totalmente en forma de sal seleccionado de bicarbonato de arginina, clorhidrato de arginina, fosfato de arginina y combinaciones de los mismos, más opcionalmente bicarbonato de arginina.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una abrasión de la dentina radioactiva (ADR) de 30 -130, opcionalmente 30 - 70.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos aproximadamente 20 % de las partículas pequeñas que tienen un d50 de menos de 5 µm.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el aminoácido básico es bicarbonato de arginina y que comprende además monofluorofosfato de sodio y carbonato de calcio precipitado.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de un aminoácido básico es bicarbonato de arginina y comprende además monofluorofosfato de sodio y sílice.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un tensioactivo aniónico, opcionalmente en una cantidad de 0,01 a 10 % en peso del peso total de la composición, además opcionalmente de 0,3 a 4,5 % en peso del peso total de la composición, aún más opcionalmente en la que el tensioactivo aniónico se selecciona de lauril sulfato sódico, lauril éter sulfato de sodio y mezclas de los mismos, particularmente lauril sulfato sódico.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente antibacteriano, opcionalmente en una cantidad de 0,01 a 5 % en peso del peso total de la composición, además opcionalmente de 0,01 a 1 % en peso del peso total de la composición, aún además opcionalmente, en la que el agente antibacteriano es triclosán.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un polímero aniónico, opcionalmente en la que el polímero aniónico es un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico.
11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de una pasta de dientes que comprende además uno o más de agua, abrasivos, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservantes, aromatizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.
12. Una composición para el cuidado bucal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el aminoácido básico está presente en una cantidad de 0,1 a 20 % en peso del peso total de la composición, opcionalmente de 1 a 10 % en peso del peso total de la composición.
13. La composición para el cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para su uso en un método que comprende aplicar una cantidad eficaz de la composición para el cuidado bucal a la cavidad bucal de un sujeto en necesidad del mismo, para
  - a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,

- b. reducir, reparar o inhibir lesiones previas a las caries del esmalte,
- c. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- d. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- e. reducir o inhibir la gingivitis,
- 5 f. promover la curación de llagas o cortes en la boca,
- g. reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos,
- h. aumentar los niveles relativos de las bacterias arginólicas,
- i. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,
- j. aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos pH 5,5 después de la exposición al azúcar,
- 10 k. reducir la acumulación de placa,
- l. tratar, reducir, mitigar o aliviar la sequedad de boca,
- m. blanquear los dientes
- n. reducir la erosión,
- o. mejorar la salud sistémica,
- 15 p. inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas y/o
- q. limpiar los dientes y la cavidad bucal.