



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 759**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/08** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05852315 .0**  
96 Fecha de presentación : **28.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1827496**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento bucal que contienen un agente antiadhesión, agente antibacteriano y compuesto incompatible.**

30 Prioridad: **16.12.2004 US 636786 P**  
**29.09.2005 US 239490**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.09.2011**

73 Titular/es: **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY**  
**300 Park Avenue**  
**New York, New York 10022-7499, US**

72 Inventor/es: **Trivedi, Harsh, M.;**  
**Xu, Tao;**  
**Shastry, Ramachandra;**  
**Masters, James y**  
**Morgan, Andre, Michelle**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 759 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones para el tratamiento bucal que contienen un agente antiadhesión, agente antibacteriano y compuesto incompatible.

La presente invención se refiere a composiciones para tratamiento bucal.

## 5 FUNDAMENTO DE LA INVENCION.

10 La placa dental o biopelícula de la placa es un depósito blando que se forma sobre las superficies de la cavidad bucal, tales como el tejido y los dientes, y está formada por una acumulación de bacterias y sustancias salivales, así como subproductos de los alimentos. La placa se adhiere con firmeza en los puntos de irregularidades o discontinuidades (p. ej. en la superficie de cálculos ásperos, en la línea de las encías, o en la superficie de la lengua, y dentro de grietas, y similares). Además de ser antiestética, la placa está implicada en la aparición de gingivitis y de otras formas de enfermedades periodontales.

15 Las bacterias están presentes en la lengua. Las bacterias son parte de una biopelícula protectora que esencialmente las hace resistentes a la mayor parte de los tratamientos. Poca gente se limpia la lengua después de cepillarse los dientes, a pesar de que se ha demostrado que una cantidad tan elevada como el 50 por ciento de las bacterias de la boca puede encontrarse aquí. Además, para mucha gente, cepillarse o raspase la lengua es difícil a causa del reflejo faríngeo (arcadas). Por consiguiente, la limpieza de la lengua por procedimientos no mecánicos es muy deseable para aquellos que no pueden hacerla con un dispositivo mecánico.

20 A pesar de la abundante técnica anterior relacionada con dentífricos antibacterianos y composiciones para tratamiento bucal, aún persiste en la técnica la necesidad de formular un producto capaz de obtener un efecto potenciado en el retardo de la acumulación de la placa bacteriana.

El documento US-A-2004/0042977 describe composiciones dentífricas insensibilizantes de dos componentes, en las que un primer componente del dentífrico contiene una enzima tal como papaína y un segundo componente del dentífrico contiene un agente tensioactivo aniónico tal como lauril sulfato sódico. Pueden estar presentes agentes antibacterianos no catiónicos en el primer componente dentífrico.

25 El documento WO-A-2004/019898 describe una composición de doble componente que contiene enzimas anti-placa, que comprende un primer y un segundo componentes dentífricos que contienen una enzima y una sal metálica antibacteriana, en un vehículo aceptable bucalmente.

## BREVE SUMARIO DE LA INVENCION.

30 La presente invención proporciona una composición para tratamiento bucal de acuerdo con la reivindicación 1ª. Las características preferidas se definen en las reivindicaciones anexas. La presente invención incluye una composición para tratamiento bucal que contiene una enzima proteasa antiadhesiva, comprendiendo la enzima proteasa antiadhesiva al menos una proteasa de cisteína, lo más preferentemente ficina. La enzima proteasa está en combinación con uno o más ingredientes, en particular un agente antibacteriano catiónico y un agente tensioactivo aniónico, pero el agente tensioactivo aniónico es segregado a partir de la enzima proteasa y el agente antibacteriano catiónico. El agente antiadhesivo mitiga la interacción entre la cavidad bucal de un sujeto y los materiales formadores de la placa.

35 En otro aspecto, el agente tensioactivo aniónico, que es relativamente incompatible con el agente antiadhesivo y el agente antibacteriano catiónico, está incluido en una cantidad limitada y es controlado para minimizar la disminución o degradación de la actividad del agente antiadhesivo y el agente antibacteriano catiónico. En otro aspecto más, se incluye el agente tensioactivo aniónico y se implementa la segregación para evitar o inhibir el contacto con la enzima proteasa antiadhesiva y el agente antibacteriano catiónico.

## 40 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION.

En un aspecto de la presente invención, la composición para tratamiento bucal contiene una cantidad efectiva de una enzima de proteasa antiadhesiva. En otro aspecto, la composición para tratamiento bucal se formula usando un vehículo que contiene una cantidad efectiva de la enzima proteasa antiadhesiva o una mezcla de dichas enzimas proteasas antiadhesivas.

45 Las enzimas de la presente invención inhiben la formación de la capa bacteriana que produciría la formación de la placa. Tales enzimas de la invención se unen y se fijan a las superficies bucales, incluyendo el tejido, y de esta forma inhiben el crecimiento de la placa o su posterior desarrollo. Los términos "antiadhesivo" y "anti-fijación" se usan indistintamente en el presente texto. Las enzimas de la invención elegidas son enzimas de proteasa antiadhesiva, deseablemente proteasa de cisteína y lo más deseablemente se eligen entre el grupo de la ficina, la papaína y la crilasa. Preferentemente, el agente antiadhesivo comprende ficina y una o más de otras enzimas, tales como otras enzimas anti-adhesivas u otro tipo de enzima, tal como bromelaína, quimotripsina, alcalasa, amilasas, glucosa oxidasa, celulasas, lipasas y/o otras proteasas además de la proteasa de cisteína antiadhesiva.

50 La ficina para ser usada en la presente invención puede obtenerse secando y filtrando el látex del género *Ficus*, por ejemplo *Ficus glabrata*. La papaína para ser usada en la presente invención puede obtenerse a partir del fruto y las

hojas de la *Carica papaya*. La crilasa para ser usada en la presente invención puede ser extraída del krill antártico (*Euphausia superba*).

En otra realización, la composición comprende un agente antiplaca aceptable bucalmente, incluyendo agentes de rotura de la placa y antiadhesivos, y combinaciones de los mismos.

5 La cantidad de agente antiadhesivo presente en la composición depende de la aplicación a la que se destine. Está presente en menos de 100 partes en peso en una composición o en un vehículo adecuado. El agente antiadhesivo está presente deseablemente en una cantidad en peso de al menos 0,01 partes por 100 partes de la composición. En un aspecto amplio, el agente enzimático antiadhesivo está presente en una cantidad en peso de aproximadamente 10 partes en peso por cada 100 partes en peso de la composición total. Más deseablemente, es al menos 0,05 partes, y preferentemente de 0,03 a 0,30 partes adecuado para una composición en pasta.

15 Pueden estar presentes uno o más de otros agentes antiplaca en una cantidad efectiva como antiplaca. Los agentes adecuados incluyen, sin limitarse a ellos, sales de estaño, cobre, magnesio y estroncio, copolios de dimeticona tales como cetil dimeticona copoliol, glucoamilasa, glucosa oxidasa, urea, lactato cálcico, glicerofosfato cálcico, poliacrilatos de estroncio y agentes quelantes tales como los ácidos cítrico y tartárico, y las sales de metal alcalino de los mismos.

20 Una enzima elegida que puede ser formulada en combinación con una enzima de proteasa es la glucoamilasa. Otras enzimas que pueden usarse en la puesta en práctica de la presente invención incluyen otras carbohidrasas tales como alfa-amilasa, beta-amilasa, dextranasa y mutanasa, y lipasas tales como lipasa vegetal, lipasa gástrica, lipasa pancreática, pectinasa, lisozima tanasa y proteasas de serina.

25 Otras enzimas adecuadas que pueden comprender la presente invención incluyen lisozima, derivada de la clara de huevo, que contiene una cadena simple de polipéptido entrecruzada con cuatro puentes disulfuro que tiene un peso molecular de 14.600 daltons. La enzima puede mostrar propiedades antibacterianas facilitando la hidrólisis de las paredes de las células bacterianas segmentando el enlace glicosídico entre el carbono número 1 del ácido N-acetilmurámico y el carbono número 4 de la N-acetil-D-glucosamina, que *in vivo* estos dos carbohidratos son polimerizados para formar el polisacárido de la pared celular. Adicionalmente, la pectinasa, una enzima que está presente en la mayor parte de las plantas, facilita la hidrólisis del polisacárido pectina para dar azúcares y ácido galacturónico.

30 Los agentes antibacterianos útiles en la puesta en práctica de la presente invención incluyen todos los agentes catiónicos conocidos. Son particularmente útiles los compuestos de amonio cuaternario y compuestos relacionados con ellos. Entre los compuestos adecuados se incluyen el cloruro de bencetonio, o el cloruro de diisobutilfenoxietoxietil dimetil bencil amonio, y el cloruro de cetil piridinio.

35 Otros compuestos antibacterianos catiónicos de amonio cuaternario útiles y deseables en la práctica de la presente invención incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustituyentes en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena carbonada (típicamente un grupo alquilo) de unos 8 a 20, típicamente 10 a 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes tienen un número inferior de átomos de carbono (típicamente un grupo alquilo o bencilo), tal como 1 a 7 átomos de carbono, típicamente grupos metilo o etilo. El bromuro de dodecil trimetil amonio, el cloruro de bencil dimetil estearil amonio, el cloruro de cetil piridinio (CPC) y la 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil hexa hidro-pirimidina cuaternarizada son típicos agentes antibacterianos de amonio cuaternario. La invención contempla componentes de piridinio preferidos, tales como cetil (C-16), estearil (C-18) y miristil (C-18) piridinio y sales de los mismos formadas con haluro u otro anión. Una lista más ilustrativa de agentes antibacterianos útiles se proporciona en la patente de EE.UU. nº 5.776.435 de Gaffar et al., incorporada al presente texto como referencia.

40 Los agentes abrasivos preferidos para su uso en la puesta en práctica de la presente invención incluyen materiales de sílice y en particular geles de sílice y sílice amorfa precipitada que tiene un índice de absorción de aceite inferior a 100 cc/100 g de sílice, y preferentemente en el intervalo de aproximadamente 45 cc/100 g a menos de aproximadamente 70 cc/100 g de sílice.

45 La composición puede incluir un vehículo o pasta y preferentemente comprende una fase acuosa, en la que está contenida un humectante. El humectante es preferentemente glicerol, sorbitol, xilitol y/o propilen glicol de peso molecular en el intervalo de 200 a 1.000, pero también pueden emplearse otros humectantes y mezclas de los mismos. La concentración de humectante asciende típicamente a un total de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso de la composición bucal.

50 Las composiciones para tratamiento bucal de la presente invención pueden contener una diversidad de ingredientes opcionales. Como se describe más adelante, tales ingredientes opcionales pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, agentes espesantes, tensioactivos, una fuente de iones fluoruro, un policarboxilato aniónico sintético, un agente saborizante, agentes contra el sarro y agentes colorantes.

55 La composición dentífrica de la presente invención puede contener también ingredientes que estabilizan enzimas en un entorno dentífrico. Estos estabilizantes protegen la enzima frente a la inactivación quelando las impurezas metálicas presentes en la composición dentífrica, que tienen propensión a desnaturalizar el sitio activo de la enzima protegiendo la enzima contra la oxidación. Los agentes quelantes incluyen ácido etilen diamina tetraacético (EDTA) y

gluconato sódico en concentraciones entre 0,01% y 1%, preferentemente entre 0,1 y 0,5%. Los agentes que estabilizan la enzima contra la oxidación incluyen bisulfito sódico, galatos metálicos, estannato sódico y ácido ascórbico, en concentraciones entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 2,0%, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,75%.

5 También pueden usarse policarboxilatos aniónicos sintéticos en las composiciones dentífricas de la presente invención como agente potenciador de la eficacia para cualquier agente antibacteriano, anti sarro u otro tipo de agente activo dentro de la composición dentífrica. Tales policarboxilatos aniónicos se emplean generalmente en forma de sus ácidos libres o preferentemente en forma de las sales de metal alcalino (p. ej. de potasio y preferentemente de sodio) o amonio solubles en agua, parcialmente neutralizadas o, más preferentemente, totalmente neutralizadas. Se prefieren los copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero polimerizable insaturado etilénicamente, preferentemente metil vinil éter/anhídrido maleico que tiene un peso molecular (M.W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.800.000, y lo más preferentemente de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 700.000. Ejemplos de estos copolímeros son disponibles de la GAF Corporation bajo el nombre comercial Gantrez (p. ej. AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000); S-97 Calidad Farmacéutica (M.W. 700.000), AN 169 (M.W. 1.200.000 – 1.800.000), y AN 179 (M.W. superior a 1.800.000)), entre los que el copolímero preferido es S-97 Calidad Farmacéutica (M.W. 700.000).

10 Cuando está presente, el policarboxilato aniónico se emplea en cantidades efectivas para conseguir la potenciación deseada de la eficacia de cualquiera de los agentes antibacterianos, anti sarro u otro tipo de agente activo dentro de la composición para tratamiento bucal. Generalmente, los policarboxilatos aniónicos están presentes en una forma de composición para tratamiento bucal de pasta dentífrica ejemplar entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 4% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,5% en peso.

15 En las composiciones para tratamiento bucal de la presente invención pueden incorporarse otros diversos materiales, incluyendo agentes insensibilizantes (tales como el nitrato potásico), agentes blanqueantes, conservantes, siliconas, y compuestos de clorofila. Estos aditivos, cuando están presentes, se incorporan en la composición para tratamiento bucal en cantidades que sustancialmente no afectan en forma adversa a las propiedades ni a las características deseadas.

#### EJEMPLO 1 – Formulación dentífrica que contiene enzima antiadhesiva.

20 Las enzimas se formulan en una formulación con base de sílice. La Tabla 1 da las formulaciones dentífricas ejemplares. La Tabla 1 proporciona las formulaciones dentífricas ejemplares. Todos los valores son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa. Los ingredientes clave de la formulación son enzimas, ficina, papaína y crilasa, al 0,226% en peso, un sistema abrasivo de sílice mixto para limpieza superior del 25% en peso, y un sistema tensioactivo mixto de 0,5% de SLS/1.5% de ácido plurónico 1% de betaína, todos ellos en peso. También se incluye un agente saborizante de menta y hierbabuena que es estable con las enzimas. Las composiciones se eligen cada una de ellas para suministrar atributos (tales como espuma, sabor, sensación en la boca y estética) sin comprometer la actividad de las enzimas. Para la concentración de enzima, se llevó a cabo un estudio de respuesta a la dosis dirigido para seleccionar los niveles efectivos de enzimas antes de seleccionar las formulaciones clínicas. Basándose en los estudios *in vitro*, los productos clínicos fueron preparados en el OPTC (Bucal Process Technology Center) bajo condiciones GMP.

**Tabla 1:** Formulaciones de dentífricos que contienen enzimas.

INGREDIENTE	Ficina	Papaína	Crilasa
70% Sorbitol	24,374	24,374	24,374
99,5% Glicerinasintética - USP	20,0	20,0	20,0
Agua purificada	17,0	17,0	17,0
Sílice tipo dental (Syloident XWA 650 - USP)	17,0	17,0	17,0
Sílice tipo dental (Zeodent 115)	8,000	8,000	8,000
Polietilen Glicol 600 (PEG-12) NF	3,000	3,000	3,000
Sílice precipitada amorfa sintética No.2 - Zeodent 165	2,500	2,500	2,500
29% de lauril sulfato sódico	0,5	0,5	0,5
Poloxomer 407	1,500	1,500	1,500
CMC sódica 2000S - 12 USP	1,200	1,200	1,200
Hierbabuena mixta natural y artificial	1,100	1,100	1,100

30% de Cocamidopropil betaína	1,000	1,000	1,000
Monofluorofosfato sódico - USP	0,760	0,760	0,760
Pirofosfato tetrasódico – Fino (FCC)	0,500	0,500	0,500
Sacarina sódica USP	0,500	0,500	0,500
Goma de Xantano - NF	0,400	0,400	0,400
Poli OXWSR-N 750	0,100	0,100	0,100
Blue Poly 50	0,300	0,300	0,300
Solución color azul	0,040	0,040	0,040
Ficina	0,226	0	0
Papaína	0	0,226	0
Crilase	0	0	0,226
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

EJEMPLO II: Caracterización de enzimas.

Concentración total de proteína

5 El contenido total de proteína fue determinado usando un ensayo no interferidor de concentración de proteína total de Genoteca. La concentración de proteína total del polvo de crilasa es aproximadamente de 30 a 40%, y de 60 a 70% para la papaína EDC (Enzyme Development Corporation) y aproximadamente 90% o más de concentración de proteína para la ficina.

Ensayo de actividad.

10 La actividad de las proteasas fue evaluada usando un ensayo de proteasa genérica de Panvera a 40°C y a pH neutro. La actividad se estableció en relación con la papaína sobre la base de igual peso de muestras de polvo puro. Las enzimas proteasa crilasa son una mezcla de ocho proteasas distintas; entonces, la actividad de una cualquiera de las ocho no era discernible por el ensayo presente. El ensayo ayudó a determinar la dosis para los estudios de respuesta a la dosis. En las formulaciones clínicas, se dosificaron las enzimas sobre la base de igual peso. La Tabla 2 da la actividad relativa de las enzimas puras.

Tabla 2: Actividad de varias enzimas por el ensayo de proteasa.

Enzima	Actividad CPU/g (+/- 3)
Ficina	23
Papaína	25
Crilasa	47

15 EJEMPLO III: Estudio de la eficacia anti-unión – Boca artificial

20 Para ensayar la eficacia de los compuestos activos en fórmulas para pastas dentífricas, se utilizó el modelo de la boca artificial. Este se describe de una forma general en Herles, S., S. Olsen, et al. (1994). "Chemostat flow cell system: an in vitro model for the evaluation of antiplaque agents." J Dent Res 73 (11): 1748 - 55. El modelo de boca artificial es un sistema de flujo que simula la boca humana. Discos de hidroxiapatita recubiertos con saliva (saliva-coated hydroxyapatite: SHAP) sirvieron de dientes artificiales, y un cultivo de bacterias consistente en las principales bacterias bucales en seres humanos se hizo fluir a través del sistema a una velocidad consistente con la saliva humana *in vivo*. Después se pusieron ocho discos por tratamiento en la célula de flujo quimiostático y se dejó que el cultivo de bacterias bucales fluyese a través de los discos durante la noche (20 a 24 horas) para observar si las sustancias activas aplicadas a las superficies del disco evitaban la formación de biopelícula. Al cabo de 24 horas los discos de SHAP se retiraron y se determinó la cantidad de bacterias. Después se midieron y se analizaron los valores de ABS<sub>610</sub> de las soluciones. Este resultado dio una estimación de la cantidad de bacterias que estaban adheridas en los discos de SHAP. A partir de este valor, se evalúa el porcentaje de eficacia antiadhesiva de las pastas en relación con un testigo negativo correspondiente. Se ensayaron dos concentraciones de proteasa para cada una de las tres proteasas, a saber, 0,226 por ciento en peso y 0,065 por ciento en peso. El experimento antiadhesión de la boca artificial sugiere que a las dos concentraciones ensayadas para cada una de las tres proteasas, por término medio, las tres tenían una eficacia por encima de la que tienen las pastas del testigo negativo, que no contenían

30

ninguna de las enzimas. Sin embargo, basándose en análisis estadísticos, no se demostró la eficacia de la crilasa. La papaína y la ficina mostraron eficacia a la concentración de 0,226%. La ficina mostró una eficacia similar a las dos concentraciones 0,065% y 0,226%. Basándose en estos resultados, se prepararon lotes GMP para la prueba de estudios clínicos de concepto. Los resultados *in vitro* indicaron que la ficina era mejor que la papaína, que era a su vez mejor que la pasta de placebo correspondiente.

#### EJEMPLO IV: Evaluación clínica *in vivo*.

Se realizaron dos estudios clínicos con seres humanos para comprobar la eficacia antiadhesiva de los productos en relación con la pasta de testigo negativo correspondiente. El procedimiento clínico para la medida de la eficacia antiadhesiva con el beneficio final de la reducción de la placa se indica a continuación.

#### 10 A. Determinación del índice de placa del margen gingival modificado (Modified Gingival Margin Plaque Index: MGMPi) – Productos de ensayo 0,226% de ficina y testigo negativo correspondiente.

15 Quince (15) panelistas internos fueron reclutados y enrolados en este estudio clínico. Catorce (14) panelistas completaron este estudio de tres semanas. Un panelista fue excluido del estudio a causa de una enfermedad leve que requirió el uso de antibióticos. Los panelistas dieron cuenta a la clínica dental de un examen de la boca y una revisión del historial médico. Todos los panelistas aceptables recibieron una profilaxis (limpieza dental) e iniciaron un lavado de una semana con Colgate Great Regular. Durante la fase de tratamiento del estudio clínico, los panelistas informaron a la clínica dental en su mañana asignada. Fueron sometidos a eliminación del sarro y a una profilaxis para eliminar todos los cálculos dentales y la placa. Los panelistas usaron entonces 1,5 g del dentífrico asignado y se cepillaron durante 60 segundos y a continuación se enjuagaron durante 5 segundos con 10 ml de agua. Recibieron instrucciones de abstenerse de toda higiene bucal durante 24 horas al final de las cuales volvieron a la clínica dental enjuagados con solución y puntuaron sus placas. Al terminar la puntuación de las placas los panelistas reanudaron la higiene bucal normal (cepillado de la boca completa dos veces al día) usando el producto de lavado. Los resultados se muestran a continuación.

Puntuación de la placa (MGMPi)	Pasta de dientes con enzima 0,226% de ficina)	Pasta de dientes placebo correspondiente
Puntuación media de 24 h	14,55 ± 8,50*	30,38 ± 17,99

\* Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) respecto del placebo.

25 Se usó un test de la t para determinar las diferencias existentes entre productos ( $p < 0,05$ ). El dentífrico con enzima (0,226% de ficina) es estadísticamente distinto del placebo correspondiente. El dentífrico que contiene ficina mostró una reducción clínica de la placa por un modo de acción antiadhesivo.

#### B. Determinación del índice de placa del margen gingival modificado (MGMPi) – Productos de ensayo 0,226% de papaína y testigo negativo correspondiente.

30 Este procedimiento clínico fue idéntico al descrito anteriormente para la ficina, excepto por el hecho de que en este estudio se enrolaron 14 panelistas, todos los cuales finalizaron el estudio.

Puntuación de la placa (MGMPi)	Pasta de dientes con enzima 0,226% de papaína)	Pasta de dientes placebo correspondiente
Puntuación media de 24 h	17,07 ± 7,03*	30,38 ± 17,95

\* Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) respecto del placebo.

35 Se usó un test de la t para determinar las diferencias existentes entre productos ( $p < 0,05$ ). El dentífrico con enzima (0,226% de papaína) es estadísticamente distinto del placebo correspondiente. El dentífrico que contiene papaína mostró una reducción clínica de la placa por un modo de acción antiadhesivo. Comparando los resultados para los dos estudios clínicos, se llega también a la conclusión de que el dentífrico que contiene ficina mostró una eficacia antiadhesiva direccionalmente mejor que el dentífrico que contiene papaína.

Los lotes producidos GMP fueron envejecidos durante 6 semanas a 49°C. La actividad enzimática de cada una de las enzimas permaneció casi inalterada en comparación con las cifras de la actividad inicial.

#### EJEMPLO V: Formulación de dentífrico que contiene enzima antiadhesiva y agente antibacteriano.

40 Se repite el procedimiento del Ejemplo I anterior excepto que se reduce la cantidad de agua y se reemplaza con una cantidad correspondiente del agente antibacteriano de ejemplo, CPC. En consecuencia, el agua se redujo a 16,7 por ciento en peso y el CPC se incluyó en una cantidad de 0,3 por ciento en peso para cada una de las tres formulaciones, como en la Tabla 1.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para tratamiento bucal que comprende: un agente antiadhesivo que comprende una enzima de proteasa antiadhesiva en donde la enzima de proteasa comprende al menos una proteasa de cisteína, un agente antibacteriano catiónico; y un agente tensioactivo aniónico que es incompatible con el agente antiadhesivo y el agente antibacteriano catiónico, y es segregado a partir del agente antiadhesivo y el agente antibacteriano catiónico.
2. La composición según la reivindicación 1ª, en la que la al menos una proteasa de cisteína comprende al menos una de las proteasas ficina, papaína y crilasa.
3. La composición según la reivindicación 2ª, en la que la proteasa de cisteína es ficina.
- 10 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente tensioactivo aniónico comprende un agente tensioactivo aniónico de alquil sulfato.
5. La composición según la reivindicación 4ª, en la que el agente tensioactivo aniónico comprende lauril sulfato sódico.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente antibacteriano catiónico comprende un compuesto de amonio cuaternario.
- 15 7. La composición según la reivindicación 6ª, en la que el agente antibacteriano catiónico comprende un haluro de alquil piridinio.
8. La composición según la reivindicación 7ª, en la que el agente antibacteriano catiónico comprende cloruro de cetil piridinio.
- 20 9. La composición según la reivindicación 8ª, en la que el agente antibacteriano catiónico es cloruro de cetil piridinio y el agente antiadhesivo es ficina.
10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antiadhesivo está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 10 partes.
- 25 11. La composición según la reivindicación 10ª, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antiadhesivo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,01 partes.
12. La composición según la reivindicación 11ª, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antiadhesivo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,05 partes.
- 30 13. La composición según la reivindicación 11ª, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antiadhesivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,03 partes a aproximadamente 0,5 partes.
- 35 14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antibacteriano catiónico está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,01 partes.
15. La composición según la reivindicación 14ª, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antibacteriano catiónico está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,05 partes.
- 40 16. La composición según la reivindicación 14ª, en la que, sobre la base de 100 partes en peso de la composición para tratamiento bucal, el agente antibacteriano catiónico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,30 partes.
17. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende también una enzima diferente, además de la enzima proteasa antiadhesiva, en la que la enzima diferente se elige entre el grupo de las amilasas, lipasas y otras proteasas.
- 45 18. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que en agente tensioactivo aniónico es segregado por encapsulación en un vehículo que experimenta la rotura en la cavidad bucal.
19. La composición según la reivindicación 18ª, en la que el vehículo es una microesfera.
20. La composición según la reivindicación 18ª, en la que el vehículo es una matriz de gel.
- 50 21. La composición según la reivindicación 1ª, en la que el agente antibacteriano catiónico es segregado a partir del agente tensioactivo aniónico por encapsulación en un vehículo que experimenta la rotura en la cavidad bucal.