

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 319**

51 Int. Cl.:
A61K 38/44 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07767787 .0**
96 Fecha de presentación: **28.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2127667**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **DESINFECTANTE ORAL Y ADITIVO ALIMENTARIO QUE COMPRENDE EL DESINFECTANTE.**

30 Prioridad:
28.02.2007 JP 2007049220

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2012

73 Titular/es:
MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.
33-1 SHIBA 5-CHOME
MINATO-KU TOKYO 108-8384, JP

72 Inventor/es:
SHIN, Kouichirou;
HORIGOME, Ayako y
YAMAUCHI, Koji

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 374 319 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

Desinfectante oral y aditivo alimentario que comprende el desinfectante

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un desinfectante oral para exterminar bacterias orales, que comprende lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa y un componente ajustador del pH, y un aditivo alimentario que contiene a dicho desinfectante. El desinfectante oral y el aditivo alimentario que comprende el desinfectante de acuerdo con la presente invención tienen el efecto de prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por bacterias orales.

Técnica de Antecedentes

La enfermedad periodontal es el segundo problema oral más común después de la caries dental, y se caracteriza por destruir tejidos periodontales tales como el gingival, la membrana periodontal, el cemento y el hueso alveolar, y afectar a sus funciones. El tercer problema oral más común después de la enfermedad periodontal es el mal olor oral. El mal olor oral se clasifica en halitosis patológica provocada por enfermedades subyacentes tales como la enfermedad periodontal, y la halitosis fisiológica provocada por otras causas. Ha resultado ya evidente que diversas bacterias orales tales como patógenos periodontales están implicados en la producción de compuestos de azufre volátiles responsables del olor en la respiración (véase, por ejemplo, el Documento no patente 1).

En los últimos años, existe una preocupación sobre la neumonía por aspiración que resulta de la aspiración de saliva y alimentos (es decir, la entrada accidental de un líquido o sólido en la tráquea durante la ingestión) en personas de edad y aquellas que requieren atención geriátrica. A este respecto, se ha señalado que existe una posibilidad de que bacterias orales estén implicadas en la aparición de neumonía por aspiración. Por lo tanto, el mantenimiento de una buena higiene oral puede ser un modo importante de proteger su vida a personas de edad y a aquellas que requieren atención geriátrica. Por este motivo, existe una concienciación creciente de la importancia del cuidado oral (véase, por ejemplo, el Documento no patente 2).

Entre bacterias orales importantes que afectan a la higiene oral, bacterias gram-negativas tales como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum* son conocidas como patógenos periodontales que provocan la enfermedad periodontal. Particularmente, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es el responsable de la periodontitis agresiva, caracterizada por un progreso rápido hacia una periodontitis grave. En la cavidad oral, diversas bacterias orales distintas de estas bacterias patógenas típicas tales como patógenos periodontales viven también y forman una flora bacteriana oral.

Lactoperoxidasa, un tipo de proteína de la leche, es una oxidorreductasa contenida no solamente en las leches de mamíferos, sino también en secreciones tales como saliva, lágrimas y moco de las vías respiratorias, y puede producirse industrialmente a gran escala a partir de leche de vaca (véanse, por ejemplo, los Documentos de patente 1 y 2). Es sabido que dicha lactoperoxidasa cataliza la producción de hipotiocianito en presencia de peróxido de hidrógeno y tiocianato, de modo que se exhibe una fuerte actividad antibacteriana. Un sistema antibacteriano de este tipo (es decir, un sistema en el que la lactoperoxidasa cataliza la producción de hipotiocianito en presencia de peróxido de hidrógeno y tiocianato, de manera que se exhibe una fuerte actividad antibacteriana) se denomina generalmente sistema de lactoperoxidasa.

Es generalmente sabido que un sistema de lactoperoxidasa de este tipo no exhibe actividad antibacteriana ni actividad bactericida frente a bacterias gram-positivas tales como bacterias cariógenas, sino que exhibe una actividad antibacteriana frente a algunas bacterias gram-negativas (muchos de los patógenos periodontales son gram-negativos) (véase, por ejemplo, el Documento de patente 3). Sin embargo, se ha reseñado que las bacterias arriba mencionadas tales como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*, conocidas como bacterias causantes de la enfermedad periodontal, son menos sensibles al sistema de lactoperoxidasa, a pesar del hecho de que son gram-negativas, es decir, el sistema de lactoperoxidasa no tiene una actividad bactericida suficiente contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, etc. (véase, por ejemplo, el Documento no patente 3). Por lo tanto, con el fin de conseguir una actividad bactericida suficiente contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*, se ha propuesto un sistema de lactoperoxidasa utilizando iones yodo en lugar de tiocianato (véase, por ejemplo, el Documento no patente 4).

Tiocianato y sus sales para uso en el sistema de lactoperoxidasa arriba descrito no están generalmente aprobados como aditivos alimentarios, y no existen perspectivas de que vayan a ser aprobados como aditivos alimentarios. Además, iones yodo y compuestos de yodo propuestos como sustitutos de tiocianato tampoco son aprobados como aditivos alimentarios, y no existe posibilidad alguna de que vayan a ser aprobados como productos alimentarios.

Documento de patente 1: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública nº 05-41981

Documento de patente 2: WO 2005/078078

Documento de patente 3: publicación de patente japonesa nº 04-25924

Documento no patente 1: "Clinical Guideline For Halitosis", K. Yaegaki ed., Quintessence Pub., Tokyo, 2000, págs. 13-26

Documento no patente 2: Gerodontology, U. K., vol. 23, 2006, págs. 55-59

Documento no patente 3: Journal of Periodontal Research, Dinamarca, vol. 33, 1998, págs. 421-427

Documento no patente 4: International Journal of Antimicrobial Agents, Holanda, vol. 21, 2003, págs. 434-440

10 La patente de EE.UU. 5.176.899 describe una composición dentífrica acuosa estabilizada, capaz de producir o, en presencia de saliva, de conducir a la producción de concentraciones de actividad antimicrobiana de iones hipotiocianito (OSCN⁻). La composición contiene tanto una enzima oxidoreductasa como su sustrato específico, con el fin de producir peróxido de hidrógeno de al menos la concentración eficaz mínima. La composición tiene un pH no menor que 5,5.

15 Ihalin et al. (Anaerobe, vol. 9, págs. 23-30 (2003)) describen la susceptibilidad de exterminio de *Fusobacterium nucleatum* por parte de una combinación de peroxidasa-yoduro-peróxido de hidrógeno en disolución tampón y en saliva completa humana.

20 La patente de EE.UU. 4.564.519 describe un dentífrico masticable di-enzimático que contiene un sustrato oxidable y una enzima oxidoreductasa específica para dicho sustrato para producir peróxido de hidrógeno tras la masticación del dentífrico y contiene, además, una sal tiocianato y lactoperoxidasa para interactuar con peróxido de hidrógeno para producir un inhibidor bacteriano de hipotiocianato. La concentración de lactoperoxidasa es de al menos aproximadamente 2% la concentración de la enzima oxidoreductasa, en Unidades Internacionales, para limitar con 25 ello la relación de peróxido de hidrógeno a lactoperoxidasa durante la masticación oral del dentífrico. Un sistema enzimático ilustrativo para este fin contiene glucosa, glucosa oxidasa, tiocianato potásico y lactoperoxidasa.

Descripción de la Invención

30 Problemas a Resolver por parte de la Invención

Tal como se describe arriba, el mantener una buena higiene oral es importante para prevenir la enfermedad periodontal y el mal olor oral. Particularmente, el cuidado oral es muy importante para personas de edad y aquellas que requieren de atención geriátrica para evitar una neumonía por aspiración.

35 Sin embargo, el cepillado dental para el cuidado oral y escupir pasta dentífrica después del cepillado dental haciendo gárgaras son, a menudo, muy difíciles y problemáticos para personas de edad y aquellas que requieren de atención geriátrica por sí mismas y sus cuidadores. Particularmente, el fallo en el escupido de pasta dentífrica puede conducir a un accidente de aspiración y, además, puede provocar neumonía por aspiración. Por este motivo, el cuidado oral 40 para mantener una buena higiene oral tal como el cepillado dental, es muy arriesgado para personas de edad y aquellas que requieren de atención geriátrica, dependiendo de sus estados.

Por lo tanto, ha existido una demanda de medios para el cuidado oral para mantener una buena higiene oral que no requieran del cepillado dental, gárgaras y escupido de pasta dentífrica.

45 Por otra parte, la administración de un desinfectante sintético fuerte o similar, aprobado únicamente como un fármaco, es eficaz para mejorar temporalmente la higiene oral, pero sigue existiendo la preocupación sobre su seguridad como medio para mantener una buena higiene oral que se utiliza diariamente durante un largo período de tiempo tal como varios años o más.

50 A la vista de estos puntos, los autores de la presente invención han concebido una idea de que todos los problemas anteriores se pueden resolver al utilizar, como medios para el cuidado oral, un desinfectante que sea seguro, tenga pocos efectos secundarios, pueda ser consumido junto con un alimento o bebida añadiéndolo al alimento o la bebida, exhiba un efecto bactericida en la cavidad oral y pueda ser consumido diariamente durante un largo período 55 de tiempo sin temor.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un desinfectante que sea seguro, tenga pocos efectos secundarios, pueda ser consumido junto con un alimento o bebida al añadirlo al alimento o la bebida, exhiba un efecto bactericida en la cavidad oral y pueda ser consumido diariamente durante un largo período de tiempo sin 60 temor, y un aditivo alimentario que contiene un desinfectante de este tipo.

Con el fin de conseguir el objeto anterior, los autores de la presente invención han realizado un amplio estudio para

encontrar un desinfectante que pueda ser añadido a alimentos y bebidas y, como resultado, han centrado su atención en un sistema de lactoperoxidasa que contiene lactoperoxidasa, que es una proteína de la leche. Sin embargo, tal como se describe arriba, un sistema de lactoperoxidasa de este tipo requiere, como un componente esencial, tiocianato, que no está aprobado como un aditivo alimentario.

5 Como resultado de un amplio estudio, los autores de la presente invención han encontrado que un sistema de lactoperoxidasa que contiene componentes distintos de tiocianato puede exhibir una fuerte actividad bactericida en la saliva humana, al añadir un componente ajustador del pH sin tiocianato o un sustituto de tiocianato.

10 Es decir, los autores de la presente invención han encontrado que el objeto anterior se puede conseguir al utilizar, en calidad de un desinfectante oral, un sistema que contiene lactoperoxidasa, que es una proteína de la leche, glucosa oxidasa, glucosa y un componente ajustador del pH, y este hallazgo ha conducido a completar la presente invención.

15 Adicionalmente, de forma sorprendente, se ha encontrado también que el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención tiene actividad antibacteriana contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que es una bacteria oral que se piensa convencionalmente que es menos sensible a un sistema de lactoperoxidasa.

La presente invención incluye los siguientes (1) a (4).

20 (1) Un desinfectante oral para exterminar *Actinobacillus actinomycetemcomitans* que comprende, en calidad de ingredientes activos, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa y un componente ajustador del pH, en donde el pH del desinfectante se ajusta a 4,4 hasta 5,2 mediante el componente ajustador del pH, y en donde el desinfectante no contiene tiocianato.

25 (2) El desinfectante oral de acuerdo con el (1) anterior, en donde el componente ajustador del pH es un ácido orgánico y/o una sal de un ácido orgánico.

(3) El desinfectante oral de acuerdo con el (2) anterior, en donde el ácido orgánico es al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido glutámico.

30 (4) Un aditivo alimentario o una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad periodontal, el mal olor oral o la neumonía por aspiración, que contiene el desinfectante oral de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (3) anteriores.

El desinfectante de acuerdo con la presente invención se puede utilizar para preparar:

35 (5) Un alimento o bebida que contiene el desinfectante oral de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (3) anteriores o el aditivo alimentario de acuerdo con el (4) anterior.

(6) Un alimento o bebida para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad periodontal, el mal olor oral o la neumonía por aspiración, que contiene el desinfectante oral de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (3) anteriores o el aditivo alimentario de acuerdo con el (4) anterior.

40 Efecto de la Invención

El desinfectante oral o aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención es eficaz como medio para mantener una buena higiene oral y es, además, seguro, tiene menos efectos secundarios, puede ser consumido junto con un alimento o bebida al añadirlo al alimento o la bebida, exhibe un efecto bactericida en la cavidad oral y puede ser consumido diariamente durante un largo período de tiempo sin temor.

Además, el cuidado oral utilizando el desinfectante oral o el aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención no requiere que personas de edad o aquellas que requieran atención geriátrica realicen actividades tales como cepillado dental o escupido de pasta dentífrica después del cepillado dental mediante gárgaras, que no sólo son muy difíciles y problemáticos para estas personas por sí mismas y sus cuidadores, sino que también son muy arriesgadas en función de sus estados.

Además, el desinfectante oral y el aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar los siguientes efectos.

55 (1) Bacterias orales pueden ser exterminadas eficazmente.
 (2) Enfermedades provocadas por las bacterias orales pueden ser evitadas y/o tratadas eficazmente.
 (3) Es posible el consumo diario debido a su seguridad para los seres humanos.
 (4) Se pueden proporcionar alimentos y bebidas con el efecto de prevenir la enfermedad periodontal, etc. al añadirlos a los alimentos y bebidas.

60 Breve Descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra un cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno en la respiración exhalada por un ser humano, provocado por la administración del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención; y

5 la Fig. 2 es una gráfica que muestra un cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil en la respiración exhalada por un ser humano, provocado por la administración del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención.

Mejor Modo de Llevar a cabo la Invención

10 En lo que sigue en esta memoria se describirá en detalle una realización preferida de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a la siguiente realización preferida, y puede ser modificada arbitrariamente dentro del alcance de la misma. Ha de señalarse que en esta memoria descriptiva, “%” representa “% en masa” a menos que se especifique de otro modo.

15 La lactoperoxidasa a utilizar en la presente invención se puede obtener de la leche o similar de mamíferos tales como seres humanos, vacas, yeguas, ovejas y cabras. Se prefiere que la lactoperoxidasa se produzca industrialmente a partir de suero no calentado procedente de la leche o similar o leche desnatada por un método convencional (p. ej. cromatografía de intercambio de iones) tal como un método descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública nº 05-41981 (título de la invención: Composición líquida con contenido en células viables). Alternativamente, también es posible utilizar lactoperoxidasa derivada de un producto natural, comercialmente disponible (p. ej. producida por Biopole) o lactoperoxidasa recombinante (p. ej. lactoperoxidasa recombinante expresada y purificada por un método descrito por Shin et al. (“Biochemical and Biophysical Research Communications”, vol. 271, 2000, págs. 831-836) o lactoperoxidasa recombinante comercialmente disponible).

25 En la presente invención se utiliza preferiblemente lactoperoxidasa derivada de la leche de mamíferos. Como lactoperoxidasa a utilizar para desinfectantes orales, aditivos alimentarios y composiciones farmacéuticas, se utiliza preferiblemente una derivada de la leche de vacas, ovejas o cabras, tradicionalmente utilizada para alimentos y bebidas, y se utiliza de manera particularmente preferida una derivada de la leche de vaca. Esto se debe a que una leche de este tipo ha sido históricamente utilizada para alimentos y bebidas para seres humanos durante un largo período de tiempo y, por lo tanto, se asegura su nivel de seguridad extremadamente elevado para seres humanos.

30 Además, el suero lácteo no calentado derivado de la leche de vaca puede obtenerse de forma estable en una gran cantidad como un subproducto de la fabricación de productos lácteos y, por lo tanto, se utiliza de manera particularmente preferida como un material bruto de lactoperoxidasa a utilizar en la presente invención.

35 Como glucosa oxidasa a utilizar en la presente invención se puede utilizar, por ejemplo, glucosa oxidasa comercialmente disponible (p. ej. producida por SHINNIHON-KAGAKU-KOJYO) que es una enzima producida por un microorganismo tal como *Aspergillus niger* o *Penicillium chrysogenum*.

40 Como glucosa a utilizar en la presente invención se puede utilizar, por ejemplo, glucosa comercialmente disponible para aditivos alimentarios (p. ej. producida por NIHON SHOKUHIN KAKO Co., Ltd).

45 Un componente ajustador del pH a utilizar en la presente invención no está particularmente limitado en tanto que tenga una capacidad tamponadora del pH para mantener el desinfectante oral en un nivel débilmente ácido (es decir, pH 4,4 a 5,2) cuando el desinfectante oral se suspende en un disolvente tal como saliva. Por ejemplo, se puede utilizar un ácido orgánico y/o una sal de un ácido orgánico. Por ejemplo, es posible utilizar una combinación de al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido glutámico, que son aditivos alimentarios comercialmente disponibles, y al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en sales del ácido cítrico (p. ej. citrato trisódico, citrato tripotásico), sales del ácido láctico (p. ej. lactato de sodio), sales del ácido málico (p. ej. malato sódico), sales del ácido succínico (p. ej. succinato monosódico, succinato disódico), sales del ácido tartárico (p. ej. tartrato de sodio, hidrógeno-tartrato de potasio) y sales del ácido glutámico (p. ej. glutamato de sodio, glutamato de potasio).

55 Todos estos, glucosa oxidasa, glucosa, ácidos orgánicos y sales, se utilizan ampliamente como aditivos alimentarios y se venden en general y, por lo tanto, están fácilmente disponibles.

60 Cuando lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa, un ácido orgánico y una sal se mezclan con la saliva, la mezcla tiene el efecto de exterminar las bacterias orales y, por lo tanto, pueden utilizarse como ingredientes activos de un desinfectante oral (en lo que sigue, también aludido como “desinfectante de acuerdo con la presente invención”, “composición desinfectante de acuerdo con la presente invención” o “composición de acuerdo con la presente invención”). La expresión “ingrediente activo” utilizada en esta memoria significa un ingrediente que contribuye en el

efecto de exterminio de bacterias orales. El desinfectante de acuerdo con la presente invención puede contener, además, un ingrediente que tenga el efecto de exterminar bacterias orales distinto de los ingredientes implicados en un sistema de lactoperoxidasa. Por ejemplo, el desinfectante de acuerdo con la presente invención puede contener una proteína de la leche útil, distinta de lactoperoxidasa tal como lactoferrina, lisozima, inmunoglobulina, caseína, α -lactoalbúmina o β -lactoglobulina, y/o una bacteria del ácido láctico que actúa como probiótico.

El desinfectante oral de acuerdo con la presente invención tiene el efecto de exterminar bacterias orales. Por lo tanto, el desinfectante de acuerdo con la presente invención se puede utilizar, por ejemplo, como un desinfectante con el efecto de prevenir y tratar diversas enfermedades provocadas por bacterias orales tales como la enfermedad periodontal, el mal olor oral y la neumonía por aspiración. Sin embargo, el uso del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención no está limitado a la prevención y/o tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias orales.

El desinfectante oral de acuerdo con la presente invención contiene, en calidad de sus ingredientes activos, materiales alimentarios y aditivos alimentarios tales como proteínas de la leche, enzimas, sacáridos, ácidos y sales y, por lo tanto, es muy seguro para seres humanos. Además, el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención exhibe el efecto de prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por bacterias orales cuando es consumido por vía oral sobre una base diaria. Ejemplos de las enfermedades provocadas por bacterias orales incluyen la enfermedad periodontal, el mal olor oral y la neumonía por aspiración.

El desinfectante oral de acuerdo con la presente invención se puede constituir a partir de solamente una mezcla de lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa, un ácido y una sal, o puede contener, además, un ingrediente distinto de aquel. El ingrediente distinto de lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa, un ácido y una sal puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con la forma de consumo del desinfectante oral. Por ejemplo, el ingrediente distinto de lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa, un ácido y una sal se puede utilizar apropiadamente de acuerdo con la vía de administración tal como la administración oral. El desinfectante oral de acuerdo con la presente invención también se puede procesar para formar comprimidos, cápsulas trociscos, jarabes, gránulos y polvos por métodos bien conocidos.

El desinfectante oral de acuerdo con la presente invención se puede producir, por ejemplo, como una formulación que contiene, en calidad de ingredientes activos, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa y un componente ajustador del pH, utilizando cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable tal como excipientes. Un aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención también se puede producir como una formulación. En el caso de producir una formulación de este tipo, la cantidad total de ingredientes activos contenidos en la formulación se encuentra habitualmente en el intervalo de 0,005 a 20% en masa, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 12,5% en masa. Para la producción de la formulación se pueden utilizar aditivos tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, estabilizantes, agentes saboreantes, diluyentes y disolventes para inyección.

Ejemplos de los excipientes incluyen: derivados de sacáridos tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina y carboximetil almidón; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa y carboximetil celulosa cálcica; goma arábiga; dextrano; pululano; derivados de silicatos tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio; derivados de fosfatos tales como fosfato de calcio; derivados de carbonato tales como carbonato de calcio; y derivados de sulfato tales como sulfato de calcio. Ejemplos de los aglutinantes incluyen, además de los excipientes anteriores, gelatina; polivinilpirrolidona; y macrogol. Ejemplos de los desintegrantes incluyen, además de los excipientes anteriores, derivados de almidón o celulosa químicamente modificados tales como croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada. Ejemplos de los lubricantes incluyen: talco; ácido esteárico; estearatos de metales tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; sílice coloidal; ceras tales como cera de la colmena y cera de espermaceti; ácido bórico; glicol; ácidos carboxílicos tales como ácido fumárico y ácido adípico; carboxilatos de sodio tales como benzoato de sodio; sales sulfato tal como sulfato de sodio; leucina; lauril-sulfatos tal como lauril-sulfato de sodio y lauril-sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como ácido silícico anhidro y ácido silícico hidratado; y derivados de almidón. Ejemplos de los estabilizantes incluyen: ésteres de *p*-hidroxibenzoato tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; ácido acético anhidro; y ácido sórbico. Ejemplos de los agentes saboreantes incluyen edulcorantes, acidulantes y materiales de fragancia. Ejemplos de los disolventes para inyección incluyen agua, etanol y glicerol.

El desinfectante oral o aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención también se puede administrar añadiéndolo a un alimento o bebida. La dosificación y el número de dosis varían en función del efecto pretendido, la vía de administración, la duración de la terapia, la edad y el peso corporal, etc. Sin embargo, en general, la dosificación puede ser apropiadamente seleccionada de un intervalo de 10 mg a 10 g por día por adulto, y el número

de dosis puede seleccionarse apropiadamente de un intervalo de una vez a varias veces al día. La duración de la administración es preferiblemente de 7 días o mayor.

5 Ejemplos de alimentos y bebidas que contienen el desinfectante oral o aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención contienen lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa, un ácido y una sal que incluye: bebidas no
alcohólicas, bebidas lácteas y disoluciones de partida concentradas y polvos de acondicionamiento de estas bebidas;
10 productos lácteos tales como leche procesada y leche fermentada; alimentos entéricos y polvos de acondicionamiento de los mismos y alimentos espesantes; y alimentos funcionales. Otros ejemplos de alimentos y bebidas de este tipo incluyen: bebidas tales como bebidas carbonatadas, bebidas energéticas y bebidas de frutas
(incluidas disoluciones de partida y polvos de acondicionamiento de estas bebidas); postres congelados tales como
helados, sorbetes y "raspados" hawaianos cubiertos con siropes; fideos tales como fideos japoneses de trigo
sarraceno, fideos japoneses de trigo, fideos de almidón de frijol, envolturas de pasta para retacos embutidos chinos,
15 envolturas de pasta para retacos cocidos a vapor chinos, fideos chinos y fideos instantáneos; confitería tales como gotas dulces, gomas de mascar, caramelos, chicles, chocolates, pastillas, alimentos para aperitivo, galletas, jaleas, mermeladas, cremas, y productos de panadería; productos de pescado o carne procesados tales como pastas de
pescado tratadas al vapor de agua japonesas, jamones y salchichas; grasas y aceites y alimentos procesados con
aceite tales como aceites para ensalada, aceites para freír, margarina, mahonesa, manteca, crema batida y aderezo;
aliños tales como salsas; y sopas, estofados, ensaladas, alimentos preparados, encurtidos y panes. Estos alimentos
y bebidas se pueden producir, por ejemplo, mezclando el desinfectante oral o el aditivo alimentario de acuerdo con la
20 presente invención (incluidos su polvo o una disolución acuosa del polvo (p. ej. sirope)) con sacáridos tales como dextrina y almidón; proteínas tales como gelatina, proteína de soja y proteína de maíz; aminoácidos tales como alanina, glutamina e isoleucina; polisacáridos tales como celulosa y goma arábiga; y/o aceites y grasas tales como aceite de haba de soja y triglicéridos de cadena media.

25 Como una forma preferida de alimentos y bebidas de este tipo, a modo de ejemplo se puede mencionar un suplemento en forma de pastilla. En este caso, es posible conocer con precisión la cantidad de ingredientes activos consumidos y las calorías consumidas al ingerir ingredientes activos.

30 Como otra forma preferida de alimentos y bebidas de este tipo se puede mencionar especialmente un líquido espesado. Esto se debe a que un líquido se esparce por toda la cavidad oral y, en particular, puede fácilmente penetrar en espacios entre el tejido duro dental y el tejido gingival en donde se produce la enfermedad periodontal, y un líquido espesado puede quedar retenido en la cavidad oral durante un mayor tiempo y, por lo tanto, el efecto bactericida puede exhibirse de manera más eficaz. Por este motivo, de acuerdo con la presente invención, una forma preferida de la formulación, alimento y bebida descritos anteriormente es un líquido, especialmente un líquido
35 espesado.

Es de señalar que el desinfectante oral o aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención se puede mezclar con alimentos y bebidas que tengan una indicación de su eficacia en la prevención o el tratamiento de las enfermedades descritas más abajo. Es decir, es posible indicar que alimentos y bebidas de este tipo y los alimentos
40 y bebidas de acuerdo con la presente invención pretenden ser para la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias orales tales como la enfermedad periodontal, el mal olor oral y neumonía por aspiración.

El término "indicación" utilizado en esta memoria significa una acción para informar a los consumidores de la eficacia arriba descrita. Ejemplos de una acción de este tipo incluyen una acción para indicar la eficacia sobre los productos
45 de alimentos y bebidas que contienen el desinfectante oral o el aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención o los alimentos y bebidas de acuerdo con la presente invención, o sobre los envases, publicidad y similares de los productos y una acción para transferir, suministrar y exhibir los productos con una indicación de la eficacia.

Particularmente, una realización preferida de la misma es una indicación como alimento para un uso sanitario especificado (véase el Reglamento de Aplicación de la Ley de Promoción Sanitaria (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón, Orden Ministerial nº 86, 30 de abril, 2003), Artículo 12, Sección 1, Apartado 5).
50

EJEMPLOS

55 La presente invención se describirá en detalle con referencia a los siguientes ejemplos. La presente invención no queda limitada a estos ejemplos.

Tal como se describe arriba, la presente invención se ha completado como resultado de un amplio estudio y en base a los hallazgos de que un sistema de lactoperoxidasa que contiene únicamente componentes distintos de tiocianato
60 exhibe una fuerte actividad bactericida en la saliva humana al añadir un componente ajustador del pH sin tiocianato ni un sustituto de tiocianato.

Los autores de la presente invención han estudiado un mecanismo mediante el cual el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención exhibe su actividad bactericida, y han llegado a la idea de que la existencia de una cantidad traza de tiocianato en la saliva puede contribuir a la exhibición de la actividad antibacteriana. En base a esta idea, se llevaron a cabo los siguientes experimentos y, como resultado, se ha confirmado que se puede reproducir de manera fiable el efecto del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención.

Con el fin de evaluar la actividad bactericida del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención frente a bacterias orales, se examinó la actividad bactericida del desinfectante oral frente a *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que es una bacteria oral humana de la que se ha informado que es menos sensible a un sistema de lactoperoxidasa activado por un uso en combinación de lactoperoxidasa, peróxido de hidrógeno y tiocianato (International Journal of Antimicrobial Agents, Holanda, vol. 21, 2003, págs. 434-440). Se ha de señalar que, en calidad de disolvente, se utilizó una muestra de saliva humana o, como un sustituto de la saliva, se utilizó una disolución salina tamponada con fosfato que contenía tiocianato 0,5 mM para conseguir el mismo nivel de tiocianato que la saliva. Los detalles se describirán con referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

En lo que sigue a continuación se describirá en detalle el efecto del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

< Ejemplo de Ensayo 1 >

Este ensayo se llevó a cabo para examinar el efecto del desinfectante oral sobre bacterias orales.

(1) Preparación de Muestras

15 g de polvo de eritritol (producido por Nikken Chemicals Co., Ltd.), 52,5 g de polvo de jarabe de maltosa reducido (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 30 g de polvo de sorbitol (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15 g de polvo de maíz (producido por Oji Cornstarch Co., Ltd), 0,75 g de polvo de sabor a acerola (producido por Takasago International Corporation), 6 g de polvo de éster de ácido graso de sacarosa (producido por Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 2,58 g de polvo monohidrato de ácido cítrico (producido por Kokusan Chemical Co., Ltd.), 5,21 g de polvo deshidratado de citrato trisódico (producido por Kokusan Chemical Co., Ltd.), 18 g de polvo de xilitol (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 4,5 g de polvo de glucosa (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 0,05 g de polvo de lactoperoxidasa (producido por Biopole) y 0,4 g de polvo de glucosa oxidasa (producido por Shinnihon-Kagaku-Kogyo) se mezclaron uniformemente en un mortero para preparar una mezcla de polvos en calidad de una muestra de ensayo. Como una muestra control se preparó una mezcla de polvos de la misma manera que la muestra de ensayo, excepto que no se añadió lactoperoxidasa.

(2) Preparación de la Disolución de Cultivo Celular

Actinobacillus actinomycetemcomitans JCM 8578 (obtenida de Riken) se cultivó durante una noche en un medio líquido de infusión de cerebro-corazón (producido por Becton, Dickinson and Company) para preparar una disolución de cultivo celular.

(3) Método de Ensayo

0,5 g de la muestra de ensayo o de la muestra control se añadieron a un tubo desechable estéril de 50 mL. Luego, se añadieron al tubo 3,3 mL de una disolución salina tamponada con fosfato que contenía tiocianato de sodio 0,5 mM para conseguir el mismo nivel de tiocianato que la saliva humana, para suspender la muestra de ensayo o la muestra control en la disolución salina tamponada con fosfato. Después, se añadieron a la suspensión 33,4 μL de la disolución de cultivo celular preparada en el (2) anterior, y la mezcla, así obtenida, se incubó en una incubadora llena con gas dióxido de carbono al 10% a 37°C durante 15 minutos bajo agitación. La mezcla se diluyó en serie 10 veces con una disolución salina tamponada con fosfato y luego se inoculó en un medio de agar de tripticasa soja, permitiendo que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se desarrollara selectivamente mediante la adición de suero de caballo al 10%, extracto de levaduras al 0,1%, 75 μg/mL de bacitracina y 5 μg/mL de vancomicina (Journal of Clinical Microbiology, America, vol. 15, 1982, págs. 606-609) y se incubó en una incubadora llena de gas dióxido de carbono al 10% a 37°C durante 3 días. Después de la incubación, se contó el número de colonias formadas en el medio de agar. A partir del número de colonias de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se determinó el logaritmo del número de células viables por mililitro de la suspensión (\log_{10} ufc/mL).

(4) Resultado del Ensayo

El resultado del ensayo se muestra en la Tabla 1

[Tabla 1]

<i>Muestra</i>	<i>Número de células de A. actinomycetemcomitans (log₁₀ ufc/mL)</i>
<i>Muestra de ensayo</i>	<i>N.D.</i>
<i>Muestra control</i>	<i>6,82</i>

N.D.: por debajo del límite de detección (< 1,70)

Número inicial de células: 7,0 log₁₀ ufc/mL

5

Como se puede observar a partir del resultado, la muestra de ensayo que contenía lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa, un ácido y una sal reducía el número de células viables de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* por debajo del límite de detección, es decir, mostraba un fuerte efecto bactericida. Por otra parte, en el caso de la muestra control que no contenía lactoperoxidasa, apenas se modificó el número de células viables. Ha de señalarse que se llevó a cabo otro ensayo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la disolución salina tamponada con fosfato que contenía tiocianato sódico se cambió por saliva esterilizada con filtro tomada como muestra de un adulto sano. Como resultado, la muestra de ensayo mostraba una fuerte actividad bactericida.

10

< Ejemplo de Ensayo 2 >

15

Este ensayo se llevó a cabo para examinar la influencia de un agente ajustador del pH y glucosa sobre el efecto del desinfectante oral sobre bacterias orales.

(1) Preparación de Muestras

20

15 g de polvo de eritritol (producido por Nikken Chemicals Co., Ltd.), 52,5 g de polvo de jarabe de maltosa reducido (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 30 g de polvo de sorbitol (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15 g de polvo de almidón de maíz (producido por Oji Cornstarch Co., Ltd), 0,75 g de polvo de sabor a acerola (producido por Takasago International Corporation), 6 g de polvo de éster de ácido graso de sacarosa (producido por Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 18 g de polvo de xilitol (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 0,05 g de polvo de lactoperoxidasa (producido por Biopole) y 0,4 g de polvo de glucosa oxidasa (producido por Shinnihon-Kagaku-Kogyo) se mezclaron uniformemente en un mortero para preparar una mezcla de polvos que no contenía glucosa, un ácido y una sal.

25

(2) Preparación de la Disolución de Cultivo Celular

30

Una disolución del cultivo celular de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1.

(3) Método de Ensayo

35

0,459 g de la mezcla de polvos preparada en el (1) anterior, que no contenía un agente ajustador del pH ni glucosa, se añadió a un tubo desechable estéril de 50 mL. Después, se añadieron al tubo 1,11 mL de una disolución de tampón fosfato a una concentración triple, 1,0 mL de una disolución de tampón citrato 100 mM, (pH 4,6, 5,0, 5,4, 5,8 ó 6,2) o una disolución de tampón fosfato 100 mM (pH 6,6, 7,0 ó 7,4) y 33,3 µL de tiocianato de sodio 50 mM, y se añadieron adicionalmente 15 mg/mL de una disolución acuosa de glucosa y agua purificada, de modo que la concentración final de glucosa era 0, 0,045, 0,15, 0,45, 1,5 ó 4,5 mg/mL, y la cantidad total de las disoluciones añadidas era 3,3 mL para obtener una suspensión. Luego se añadieron a la suspensión 33,3 µL de la disolución de cultivo celular preparada en el (2) anterior y la mezcla, así obtenida, se incubó en una incubadora llena con gas dióxido de carbono al 10% a 37°C durante 15 minutos bajo agitación. Después se contó el número de células viables de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* contenido en la mezcla de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1. En este ensayo, cuando el número de células viables se redujo a un décimo o menos del número inicial de células, la actividad bactericida se evaluó como eficaz.

40

45

(4) Resultado del Ensayo

50

El resultado del ensayo se muestra en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Número de células de A. <i>actinomycetemcomitans</i> (\log_{10} ufc/mL)						
	Concentración de glucosa (mg/ml)					
	0	0,045	0,15	0,45	1,5	4,5
4,4	5,00	3,30	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4,8	5,08	3,40	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5,2	5,26	3,00	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5,5*	5,45	3,70	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
pH 5,9*	5,57	4,13	4,65	N.D.	N.D.	N.D.
6,4*	5,81	5,36	4,85	2,70	N.D.	N.D.
6,8*	5,81	5,28	4,98	3,30	N.D.	N.D.
7,1*	5,82	5,26	4,90	3,54	2,70	N.D.

N.D.: por debajo del límite de detección (< 1,70)

5 Número inicial de células: 6,06 \log_{10} ufc/mL

* sólo para comparación

Los valores de pH mostrados en la Tabla 2 son los valores de pH medidos de las suspensiones, cada una de las cuales contenía la disolución tampón con un determinado pH. En la Tabla 2, las filas representan los resultados obtenidos a diferentes valores del pH y las columnas representan los resultados obtenidos a diferentes concentraciones de glucosa. Como se puede observar a partir del resultado, cuando el valor del pH medido era 5,9 o menor (es decir, bajo condiciones ácidas débiles) y se añadió glucosa, la muestra de ensayo tenía una actividad bactericida eficaz, independientemente de la concentración de glucosa. A partir del resultado, resulta claro que el desinfectante oral exhibe una fuerte actividad bactericida cuando contiene un ácido y una sal que tienen una capacidad tamponadora para mantener el pH de la suspensión del desinfectante oral en un disolvente en 5,9 o menos. Una actividad bactericida de este tipo se exhibía eficazmente a un pH de preferiblemente 5,9 o menos. Más específicamente, en un caso en el que la concentración de glucosa era 0,15 mg/mL o mayor, manteniendo el pH en 5,5 o menos, la actividad bactericida se exhibía de manera tan eficaz que el número de células viables se encontraba por debajo del límite de detección. En un caso en el que la concentración de glucosa era 0,45 mg/mL o más, manteniendo el pH en 5,9 o menos, la actividad bactericida se exhibía de manera tan eficaz que el número de células viables se encontraba por debajo del límite de detección. En un caso en el que la concentración de glucosa era 1,5 mg/mL o más, manteniendo el pH en 6,8 o menos, la actividad bactericida se exhibía de manera tan eficaz que el número de células viables se encontraba por debajo del límite de detección. En un caso en el que la concentración de glucosa era de 4,5 mg/mL o más, manteniendo el pH en 7,1 o menos, la actividad bactericida se exhibía de manera tan eficaz que el número de células viables se encontraba por debajo del límite de detección. Además, en un caso en el que la concentración de glucosa era 0,15 mg/mL o más, la actividad bactericida se exhibía eficazmente a cualquier pH dentro del intervalo de 4,4 a 7,1. A partir de este resultado, la cantidad de glucosa que debería estar contenida en el desinfectante oral se determinó mediante cálculo. Como resultado de ello, ha resultado claro que con cualquiera de las disoluciones tampón descritas anteriormente que se utilice como un ácido y una sal, se puede obtener un fuerte efecto bactericida, siempre que el contenido en glucosa de la composición (es decir, un porcentaje del peso de glucosa con respecto al peso total de la mezcla, glucosa, un ácido y una sal) sea 0,1% o más.

Del resultado anterior, resulta claro que el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención exhibe su actividad bactericida al utilizar una cantidad traza de tiocianato contenido en la saliva. Además, se ha encontrado también que el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención tiene actividad bactericida también frente a *Actinobacillus actinomycetemcomitans* previamente reseñado como menos sensible a la actividad bactericida de un sistema de lactoperoxidasa.

Tal como se describe antes, el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención no contiene un componente tiocianato en el mismo y no requiere la adición externa de tiocianato, pero exhibe una actividad bactericida suficiente al utilizar una cantidad traza de tiocianato contenido en la saliva. Por lo tanto, el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención es un desinfectante que se puede utilizar sin temor alguno también por parte de personas de edad que son más propensas a ingerir la cantidad incorrecta de un fármaco y aquellas que requieren de atención geriátrica. Un desinfectante oral de este tipo es muy seguro también como un aditivo alimentario.

Además, tal como se describe anteriormente, el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención exhibe actividad bactericida frente a *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y, por lo tanto, la presente invención proporciona un nuevo desinfectante oral contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

En lo que sigue, la presente invención se describirá con mayor detalle con referencia al siguiente ejemplo de producción (Ejemplo 1), pero no se limita a este ejemplo de producción.

Ejemplo 1

5 150 g de polvo de eritritol (producido por Nikken Chemicals Co., Ltd.), 525 g de polvo de jarabe de maltosa reducido (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 300 g de polvo de sorbitol (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 150 g de polvo de almidón de maíz (producido por Oji Cornstarch Co., Ltd), 7,5 g de polvo de sabor a acerola (producido por Takasago International Corporation), 60 g de polvo de éster de ácido graso de sacarosa (producido por Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 25,8 g de polvo de ácido cítrico (producido por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), 52,1 g de polvo de citrato trisódico (producido por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), 180,1 g de polvo de xilitol (producido por Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 45 g de polvo de glucosa (producido por Nihon Shokuhinkako Co. Ltd.), 0,5 g de polvo de lactoperoxidasa (producido por Biopole) y 4 g de polvo de glucosa oxidasa (producido por Shinnihon-Kagaku-Kogyo) se mezclaron uniformemente para obtener una mezcla de polvos, y la mezcla de polvos se transformó continuamente en comprimidos utilizando una máquina para comprimidos (fabricada por Hata Iron Works Co., Ltd) a una velocidad de formación de comprimidos de 12 comprimidos/min a una presión 9,8 KPa para obtener 1800 comprimidos de desinfectante oral (aproximadamente 900 g), cada uno de ellos con una masa de 0,5 g.

20 < Ejemplo de Ensayo 3>

Este ensayo se llevó a cabo para examinar el efecto del desinfectante oral de acuerdo con la presente invención sobre el olor de la respiración humana.

25 (1) Preparación de la Muestra

(Muestra de Ensayo)

30 Como una muestra de ensayo se utilizaron comprimidos (es decir, el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención) producidos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la masa de cada uno de los comprimidos se cambió a 0,6 g.

(Muestra Control)

35 Como una muestra control se utilizaron comprimidos producidos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la lactoperoxidasa y la glucosa oxidasa fueron reemplazadas por jarabe de maltosa reducido y que la masa de cada uno de los comprimidos se cambió a 0,6 g. Es de señalar que la composición de los componentes distintos de lactoperoxidasa y glucosa oxidasa de la muestra control era la misma que la de la muestra de ensayo.

40 (2) Método de Ensayo

(Grupo de Estudio)

45 Tres sujetos sanos, a quienes se les prohibió limpiarse los dientes tal como mediante cepillado dental y gárgaras, beber y comer después de despertarse el día del ensayo, tomaron continuamente 3 comprimidos de muestras de ensayo disolviéndolos uno a uno en la cavidad oral la mañana del día de ensayo (grupo de estudio). De su respiración exhalada se tomaron muestras de la cavidad oral antes de tomar los comprimidos y después de un lapso de tiempo de 1 hora y un lapso de tiempo de 2 horas de tomar los comprimidos para medir la magnitud del cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno (conocida como una sustancia responsable del olor de la respiración) y la cantidad de cambio en el contenido de compuesto de azufre volátil (es decir, la cantidad total de cambio en los contenidos de sulfuro de hidrógeno, metil-mercaptano y sulfuro de dimetilo) mediante un analizador del mal olor oral ("Oral Chroma" producido por Abilit Corporation). Los resultados de los tres sujetos se promediaron y expresaron en nanogramos (ng) por cada 10 mL de respiración exhalada.

55 (Grupo Control)

60 Se llevó a cabo un ensayo control de la siguiente manera en un día diferente del día de ensayo del grupo de estudio. A tres sujetos sanos se les prohibió limpiarse los dientes tales como el cepillado dental y gárgaras, beber y comer después de despertarse el día del ensayo, tomaron 3 comprimidos de muestra control (que no contenían lactoperoxidasa ni glucosa oxidasa) de la misma manera que en el grupo de estudio, y luego se tomaron muestras de su respiración exhalada a partir de la cavidad oral y se midieron por un analizador del mal olor oral (grupo control)

(Grupo sin comprimidos)

Además, un día diferente del día de ensayo del grupo de estudio y del día de ensayo del grupo control, a tres sujetos sanos se les prohibió limpiarse los dientes tales como el cepillado dental y gárgaras, beber y comer después de despertarse el día del ensayo, no tomaron comprimidos algunos y se tomaron muestras de su respiración exhalada a partir de la cavidad oral para medir la magnitud del cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno y la magnitud de cambio en el contenido de compuesto de azufre volátil mediante un analizador del mal olor oral (grupo sin comprimidos).

(3) Resultado del Ensayo

El resultado del Ejemplo de Ensayo 3 se muestra en las Tablas 3 y 4. La Tabla 3 muestra la magnitud de cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno en la respiración exhalada de cada uno de los grupos, y la Tabla 4 muestra la magnitud de cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil en la respiración exhalada de cada uno de los grupos. La Fig. 1 muestra una gráfica de la Tabla 3, y la Fig. 2 muestra una gráfica de la Tabla 4.

[Tabla 3]

Tiempo (h)	Magnitud de cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno (ng/10 ml)		
	Grupo de estudio	Grupo control	Grupo sin comprimido
0	0,00	0,00	0,00
1	-2,54	-1,02	0,50
2	-2,37	0,13	3,14

[Tabla 4]

Tiempo (h)	Magnitud de cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil (ng/10 ml)		
	Grupo de estudio	Grupo control	Grupo sin comprimido
0	0,00	0,00	0,00
1	-3,93	-1,48	0,37
2	-1,94	0,55	5,30

a) Magnitud de cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno

Tal como se puede observar por la Tabla 3 y la Fig. 1, en un caso en el que los sujetos no tomaron comprimido alguno (es decir, el grupo sin comprimido indicado por el símbolo “□” en la Fig. 1), el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada medido después de 1 hora se había ligeramente incrementado, y en este momento, la magnitud de cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno era 0,50 ng/10 mL y la magnitud de cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno en la respiración exhalada medido después de 2 horas alcanzó 3,14 ng/10 mL. Por otra parte, en un caso en que los sujetos tomaron los comprimidos de acuerdo con la presente invención (es decir, el Grupo de Estudio indicado por el símbolo “●” en la Fig. 1), el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada medido después de 1 hora era menor que el medido antes de tomar comprimidos en 2,54 ng/10 mL, y el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada medido después de 2 horas era mayor que el medido después de 1 hora en 0,17 ng/10 mL, pero se mantuvo menor que el medido antes de tomar los comprimidos en 2,37 ng/10 mL. En el caso del grupo que toma comprimidos que no contienen lactoperoxidasa ni glucosa oxidasa (es decir, el Grupo Control indicado por el símbolo “▲” en la Fig. 1), el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada medido después de 1 hora se redujo una vez en 1,02 ng/10 mL del medido antes de tomar los comprimidos, pero después de 2 horas el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada volvió a un nivel similar al de antes de tomar los comprimidos. De este resultado, se puede confirmar que los comprimidos que no contienen lactoperoxidasa ni glucosa oxidasa no tienen el efecto de mantener el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada a un nivel bajo. Más específicamente, después de 1 hora de tomar los comprimidos, el grupo de estudio mostró una disminución de aproximadamente 2,5 veces en el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada en comparación con el grupo control. Además, incluso después de 2 horas de tomar los comprimidos, en el grupo de estudio el contenido en sulfuro de hidrógeno de la

respiración exhalada se mantuvo a un nivel bajo similar al medido después de 1 hora de tomar los comprimidos, mientras que en el grupo control un cambio en el contenido en sulfuro de hidrógeno de la respiración exhalada se desplazó desde una disminución a un incremento.

- 5 b) Magnitud de cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil (magnitud total del cambio en contenidos en sulfuro de hidrógeno, metilmercaptano y sulfuro de dimetilo)

10 Tal como se puede observar por la Tabla 4 y la Fig. 2, en un caso en el que los sujetos no tomaron comprimido alguno (es decir, el grupo sin comprimido indicado por el símbolo "□" en la Fig. 2), el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada medido después de 1 hora se había ligeramente incrementado, y en este momento, la magnitud de cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil era 0,37 ng/10 mL y la magnitud de cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil en la respiración exhalada medido después de 2 horas alcanzó 5,30 ng/10 mL. Por otra parte, en un caso en que los sujetos tomaron los comprimidos de acuerdo con la presente invención (es decir, el Grupo de Estudio indicado por el símbolo "●" en la Fig. 2), el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada medido después de 1 hora era menor que el medido antes de tomar comprimidos en 3,93 ng/10 mL, y el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada medido después de 2 horas era mayor que el medido después de 1 hora en 1,99 ng/10 mL, pero se mantuvo menor que el medido antes de tomar los comprimidos en 1,94 ng/10 mL. En el caso del grupo que toma comprimidos que no contienen lactoperoxidasa ni glucosa oxidasa (es decir, el Grupo Control indicado por el símbolo "▲" en la Fig. 2), el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada medido después de 1 hora se redujo una vez en 1,48 ng/10 mL del medido antes de tomar los comprimidos, pero después de 2 horas el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada volvió a un nivel similar al de antes de tomar los comprimidos. De este resultado, se puede confirmar que los comprimidos que no contienen lactoperoxidasa ni glucosa oxidasa no tienen el efecto de mantener el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada a un nivel bajo. Más específicamente, después de 1 hora de tomar los comprimidos, el grupo de estudio mostró una disminución de aproximadamente 2,6 veces en el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada en comparación con el grupo control. Además, incluso después de 2 horas de tomar los comprimidos, en el grupo de estudio el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada se mantuvo a un nivel bajo, aproximadamente en la mitad del medido después de 1 hora de tomar los comprimidos, mientras que en el grupo control un cambio en el contenido en compuesto de azufre volátil de la respiración exhalada se desplazó desde una disminución a un incremento.

35 Tal como se describe antes, se ha encontrado que el contenido en sulfuro de hidrógeno y el contenido en compuesto de azufre volátil total de muestras de la respiración exhalada tomadas de la cavidad oral disminuyen al tomar el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención que contiene lactoperoxidasa y glucosa oxidasa (es decir, el Grupo de Estudio), y se ha encontrado también que el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención tiene el efecto de mantener el contenido en sulfuro de hidrógeno y el contenido en compuesto de azufre volátil total de la respiración exhalada a un bajo nivel durante un cierto período de tiempo. Es decir, se ha encontrado que el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención exhibe su actividad bactericida no sólo en un sistema experimental in vitro, sino también en la cavidad oral humana real, de modo que se reducen los componentes que provocan el olor de la respiración contenida en la respiración exhalada humana (es decir, el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención tiene realmente el efecto de reducir el olor de la respiración humana), y un efecto de este tipo se puede obtener sin efectos secundarios, administrando simplemente el desinfectante oral de acuerdo con la presente invención en una cavidad oral humana.

45 Aplicabilidad Industrial

50 El desinfectante oral o aditivo alimentario de acuerdo con la presente invención es un medio eficaz para mantener una buena higiene oral y, además, es seguro, tiene pocos efectos secundarios, puede ser consumido junto con un alimento o bebida añadiéndolo al alimento o la bebida, exhibe actividad bactericida en la cavidad oral y puede ser consumido diariamente durante un largo período de tiempo sin temor.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un desinfectante oral para exterminar *Actinobacillus actinomycetemcomitans* que comprende, en calidad de ingredientes activos, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, glucosa y un componente ajustador del pH, en donde el pH del desinfectante se ajusta a 4,4 a 5,2 mediante el componente ajustador del pH, y en donde el desinfectante no contiene tiocianato.
- 10 2.- El desinfectante oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente ajustador del pH es un ácido orgánico y/o una sal de ácido orgánico.
- 3.- El desinfectante oral de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido orgánico es al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido glutámico.
- 15 4.- Un aditivo alimentario o una composición farmacéutica para uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad periodontal, el mal olor oral o la neumonía por aspiración, que comprende el desinfectante oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

Fig. 1

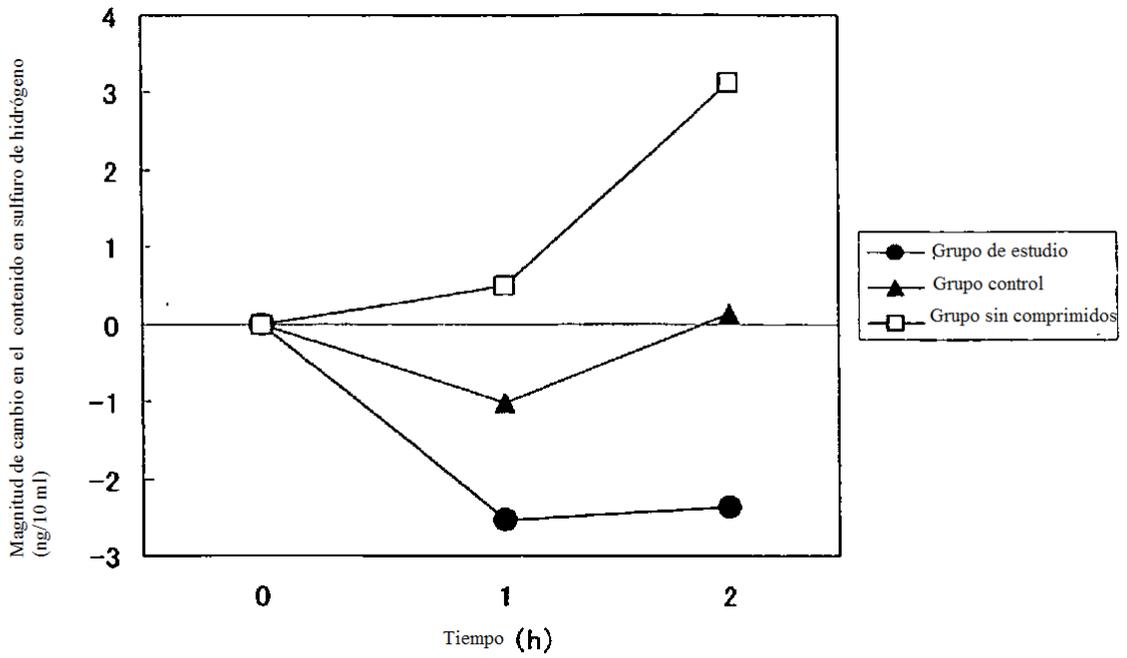


Fig. 2

