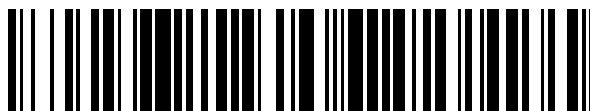


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 625**

51 Int. Cl.:

A23G 3/00 (2006.01)

A61K 8/18 (2006.01)

A61K 8/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04756775 .5**

96 Fecha de presentación: **09.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1643847**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **COMPOSICIÓN DENTAL DE CONFITERÍA MASTICABLE CONTRA LA PLACA.**

30 Prioridad:
11.07.2003 US 618331

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
300 PARK AVENUE
NEW YORK, NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:
**DU-THUMM, Laurence;
SZELES, Lori, H.;
SULLIVAN, Richard, J.;
MASTERS, James G. y
ROBINSON, Richard, S.**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 625 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

Composición dental de confitería masticable contra la placa

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.1. Campo de la Invención.

- 5 La presente invención se refiere a una composición de confitería masticable que reduce la presencia de placa dental de la superficie masticadora de los dientes y más particularmente la invención se refiere a una composición de confitería masticable que contiene una cantidad pequeña pero eficaz de una enzima que es eficaz para interrumpir o interferir la formación de placa y la adhesión a la superficie del diente.

2. Técnica Previa.

- 10 Composiciones bucales tales como pasta de dientes, geles y colutorios están diseñados para aflojar y eliminar la placa junto con un rutina regular de cepillado dental. La placa dental está presente en algunos grados, en la forma de una película, sobre prácticamente todas las superficies dentales. Es un subproducto del crecimiento microbiano, y comprende una capa microbiana densa que consiste en una masa de microorganismos embebidos en una matriz de polisacáridos. La placa por sí misma se adhiere firmemente a las superficies dentales y se elimina sólo con dificultad
15 incluso con una rutina rigurosa de cepillado. Además, la placa reaparece rápidamente sobre la superficie dental después de ser eliminada. La placa se puede formar sobre cualquier parte de la superficie dental, y se encuentra particularmente en los márgenes gingivales, en grietas en el esmalte, y sobre la superficie del cálculo dental. El problema asociado con la formación de placa sobre los dientes radica en la tendencia de la placa a desarrollar y finalmente producir gingivitis, periodontitis y otros tipos de enfermedades periodontales, así como caries dentales y
20 cálculo dental.

- La formación de placa es un proceso en desarrollo continuo. Aunque hay disponibles varios productos de cuidado bucal para controlar la formación de placa tales como pasta de dientes y enjuagues bucales, la desventaja de estos productos es que estas preparaciones tienen relativamente poco tiempo para causar efecto sólo mientras los dientes están siendo cepillados o la boca está siendo enjuagada. Una desventaja más de estos productos de pasta dental y
25 enjuague bucal es que la general infrecuencia de uso, esto es, la mayoría de los productos de higiene dental se usan una vez o quizá dos veces al día y rara vez cuando son más necesarios, es decir, después de las comidas y aperitivos. Así, los depósitos de comida que se forman como resultado de la comida a lo largo del día se dejan en la cavidad bucal durante largos periodos de tiempo promoviendo así el crecimiento microbiano y la formación de placa sobre la superficie dental.

- 30 En la técnica se conoce el incorporar agentes antimicrobianos en composiciones orales donde estos agentes destruyen o inhiben bacteria bucal responsable de la formación de placa. Otros agentes también se incorporan en la composición oral para reducir la formación de placa sobre los dientes. Por ejemplo, se conoce el incorporar enzimas tales como proteasas y carbohidrasas en composiciones bucales, estas enzimas interrumpen o interfieren la formación de placa y la adhesión de bacterias a la superficie dental.

- 35 Las tabletas y chicles masticables se han usado como vehículos para introducir diversos agentes químicos a la superficie dental incluyendo enzimas tal como enzima amilasa (EEUU 4.740.368), oxidoreductasas tal como glucosa oxidasa y enzimas lactoperoxidasas (EEUU 4.564.519).

- La patente ES-A-2.131.006 describe una goma o una tableta masticable que comprende 0,2%-5% de papaína y un edulcorante no cariogénico, la enzima papaína tienen la función de interrumpir o interferir con la placa dental y la
40 formación de sarro.

La patente GB-A-1.294.767 describe una goma masticable o tableta masticable que comprende una enzima para evitar y tratar la placa dental.

En la patente EEUU-A-4.178.362, se enseña el uso de la enzima glucosa oxidasa como un agente eficaz que forma peróxido de hidrógeno, que afloja y elimina la placa de los dientes.

- 45 La patente JP-A-04.173.056 describe una goma masticable que comprende aspartamo y una dextranasa o mutanasa como componente anticariogénico.

La patente EEUU-A-2002/0.006.385 se dirige al uso de enzimas que hidrolizan almidón o modifican almidón en composiciones de cuidado bucal.

- La patente EEUU-A-3.235.460 describe una composición de goma masticable enzimáticamente activa que
50 comprende pancreatina que cataliza la hidrólisis de la matriz orgánica, el origen probable del cálculo.

En la patente JP-A-63 104.908, se enseña una composición masticable que comprende glicoamilasa, un edulcorante no cariogénico y un antioxidante.

La patente EEUU-A-5.747.005 enseña un dentífrico con base de aceite que contiene una enzima seleccionada del grupo de proteasas, lipasas y sacarosas, junto con una cantidad alta de vitamina E.

En la patente EEUU-A-5.320.830, se enseñan todos los tipos de composiciones bucales que pueden comprender enzimas y tienen un pH en el intervalo de 4,0-6,0.

5 Un requerimiento importante, sin embargo, para estas composiciones es que sean estables y tengan larga vida útil, este requerimiento ha limitado el uso de estas composiciones porque normalmente, los agentes activos incorporados en estas composiciones que proporcionan beneficios de cuidado bucal tal como reducción de placa, no son estables bajo condiciones ambientales de humedad y temperatura y como resultado los agentes se degradan a concentraciones de eficacia limitada y particularmente, enzimas que se desnaturalizan durante el proceso de fabricación.

10 En vista del inconveniente de usar productos de pasta dental y enjuague bucal cuando se está fuera de casa, la técnica está buscando productos portátiles en la forma de confitería masticable tal como tabletas y gomas que se pueden usar a lo largo del día, particularmente después de comer, y que proporcionan beneficios contra la placa comparables a los obtenidos mediante cepillado normal con una pasta dental o el uso de un enjuague bucal.

15 **COMPENDIO DE LA INVENCION.**

Según la presente invención, se proporciona una composición de confitería masticable tal como una tableta o una goma masticable que comprende una cantidad pequeña pero eficaz de una enzima reductora de placa, un edulcorante no cariogénico y opcionalmente un agente plastificante/suavizante.

20 Particularmente, la invención se refiere a una composición de confitería masticable que libera en la superficie dental una unidad de dosis de una enzima reductora de placa, la composición comprende (A) 0,1 a 3% en peso que una enzima cuya función es interrumpir o interferir con la formación y adhesión de placa a la superficie dental, cuya enzima es una proteasa, (B) un material con base sólida, y (C) la composición además comprende (D) un agente estabilizante de enzimas que es un agente quelante de impurezas de metal que protege la enzima de la inactivación o de 0,05 a 1,5% en peso de un agente reductor que estabiliza el enzima contra la oxidación; (E) menos de 5% en peso de agua, en la que la proteasa se extrae a partir de un producto de fruta natural y se incorpora en el material con base sólida de la composición a una temperatura de menos de 80°C.

25 Debido a la naturaleza inherente del producto de tableta o goma masticable, se logra el contacto prolongado con la superficie dental cuando el producto se mastica, formando una pasta con la saliva que contiene la enzima que recubre la superficie dental. La liberación de la enzima en forma de tableta o goma masticable asegura que se libere una dosis adecuada de la enzima antiplaca cuando el producto es mastocado por el usuario. La composición de confitería masticable de la presente invención es portátil y se puede envasar y almacenar en el bolsillo o bolso del consumidor para consumirlo en cualquier momento y en cualquier lugar.

30 Cuando la composición de confitería masticable de la presente invención se coloca en la boca y se mastica, una cantidad eficaz de antiplaca de la enzima se libera de la composición a la saliva donde puede alcanzar la superficie de los dientes y evitar más acumulación de placa. La tableta o goma de la presente invención se forma de modo que se libera la enzima durante un periodo de 0,5 a 2 minutos. Con el uso diario continuado de tabletas o gomas masticables de la presente invención se obtendrá la máxima reducción de placa de los dientes del consumidor.

35 El término "composición de confitería masticable" como se usa en la presente memoria incluye en su significado goma masticable, y tabletas, píldoras y pastillas masticables y solubles en la boca.

40 **DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES.**

La composición de la presente invención como se establece es un producto masticable que reduce la placa y contiene, como el ingrediente activo, una enzima proteasa. El producto es preferentemente sin azúcar.

45 Una tableta antiplaca masticable representativa según la práctica de esta invención contiene aproximadamente 0,1 a 3% en peso de una enzima, 0,5 a 5% en peso de una combinación de ingrediente plastificante/suavizante y de aproximadamente 50 a aproximadamente 90% en peso de un edulcorante no cariogénico. Además de los ingredientes detallados anteriormente para tabletas, las composiciones de goma masticable contendrán de 10 a 40% en peso de una base de goma.

50 Debido a que el agua favorece la desnaturalización de la enzima papaína, la presencia de agua en el producto de confitería masticable de la presente invención debería estar en concentraciones relativamente bajas para impartir el máximo de estabilidad y vida útil al masticable. Con este propósito, se ha encontrado esencial limitar la cantidad total de agua presente en el producto masticable a no más de 5% en peso.

Enzimas.

Las enzimas útiles en la práctica de la presente invención incluyen carbohidrasas tal como glucoamilasa y enzimas extraídas de productos de fruta natural tales como proteasas que rompen o hidrolizan las proteínas.

Las enzimas proteasas útiles en la práctica de la presente invención incluyen las extraídas a partir de productos de fruta natural. Las enzimas proteolíticas se obtienen a partir de fuentes naturales o por la adición de microorganismos que tienen una fuente de nitrógeno y una fuente de carbono. Ejemplos de enzimas proteolíticas útiles en la práctica de la presente invención incluyen las enzimas que se dan naturalmente papaína (de papaya), bromelaína (de piña), así como proteasa sérica tal como quimotripsina. Enzimas adicionales incluyen ficina y alcalasa. La papaína es una enzima proteasa preferente para usar en la práctica de la presente invención, la papaína tiene una actividad de 150 a 939 MCU por miligramo como está determinado por Milk Clot Assay Test de Biddle Sawyer Group (véase J. Biol. Chem., vol 121, páginas 737-745). Las enzimas proteasas están incluidas en las composiciones de la presente invención a concentraciones de 0,1 a 3% en peso y preferentemente 0,2 a 2% en peso.

Las enzimas que beneficiosamente se pueden usar en combinación con las enzimas proteolíticas y enzima glucoamilasa incluyen carbohidrasas tales como glucoamilasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, tannasa y lipasas tales como lipasa de plantas, lipasa gástrica y lipasa pancreática.

La glucoamilasa es una glucoamilasa sacarificante con origen en *Aspergillus niger* cultivado por fermentación. Esta enzima puede hidrolizar tanto los puntos de la rama alfa-D-1,6 glucosídico como los enlaces alfa-1,4 glucosídicos de glucosil oligosacáridos. Carbohidrasas adicionales útiles según la invención son alfa y beta amilasa, dextranasa y mutanasa. La glucoamilasa es una enzima preferente y se incorpora en las composiciones orales de la presente invención a una concentración de 0,001 a 2% en peso y preferentemente 0,01 a 0,55% en peso.

La enzima lipasa deriva a partir de una cepa seleccionada de *Aspergillus niger*, que muestra rotura aleatoria de las posiciones 1, 3 de grasas y aceites. La enzima tiene actividad lipolítica máxima de pH 5,0 a 7,0 cuando se somete a prueba con aceite de oliva. La enzima tiene una actividad medida de 120.000 unidades de lipasa por gramo. La lipasa se puede incluir en la composición dentífrica a una concentración de 0,010 a 5,0% en peso y preferentemente 0,02 a 0,10% en peso.

La presencia de la enzima tannasa además puede ser beneficiosa para facilitar la descomposición química de manchas extrínsecas. Las enzimas tannasa se han purificado a partir de *Aspergillus niger* y *Aspergillus alliaceus* y son útiles en la hidrólisis de taninos, conocidos por decolorar la superficie dental.

Otras enzimas adecuadas que pueden comprender la presente invención incluyen lisozima, de clara de huevo, que contiene una única cadena polipeptídica reticulada con cuatro enlaces disulfuro que tienen un peso molecular de 14.600 daltons. La enzima puede mostrar propiedades antibacterianas facilitando la hidrólisis de las paredes celulares bacterianas rompiendo el enlace glicosídico entre el carbono número 1 del ácido N-acetil murámico y el carbono número 4 de N-acetil D-glucosamina, los cuales en vivo, estos dos carbohidratos se polimerizan para formar la pared celular de polisacáridos. Además, peptinasa, una enzima que está presente en la mayoría de las plantas facilita la hidrólisis de la pectina de los polisacáridos en azúcares y ácido galacturónico. Finalmente, gluconasa, que se puede utilizar para catalizar la descomposición química del complejo carbohidratos a gluconos y la hidrólisis de beta glucano a glucosa.

35 **Agentes estabilizantes de enzimas.**

Los agentes estabilizantes de enzimas que protegen las enzimas de inactivación mediante quelación de impurezas de metal presentes en la composición de confitería masticable de la presente invención se incorporan a la composición y pueden incluir ácido etilén diamino tetracético (EDTA) y gluconato sódico a concentraciones entre 0,01 y 1% en peso, preferentemente entre 0,1 y 0,5% en peso. Los agentes estabilizantes de enzimas contra la oxidación incluyen agentes reductores tales como bisulfito sódico, galatos de metal, estanato potásico, estanato sódico, sulfato amónico, 3,5, -di-tert-butil-4- hidroxitolueno (BHT), vitamina E (formas α , β , γ), vitamina E acetato y ácido ascórbico. El estanato potásico es un agente estabilizante de enzimas preferente para usar en la práctica de la presente invención. El agente reductor está presente en la composición bucal de la presente invención a una concentración entre 0,05 a 1,5% en peso, preferentemente entre 0,1 y 0,75% en peso.

45 **TABLETAS.**

Agentes plastificantes/suavizantes.

Los agentes plastificantes/suavizantes adecuados para usar en la preparación de tabletas según la práctica de esta invención, incluyen propilén glicol, glicerol, monoglicérido acetilado, gliceril triacetato, gliceril diacetato, lecitina, glicerina, y sus mezclas. En una realización preferente de esta invención, se usa una combinación de lecitina y glicerina, generalmente en cantidades de 0,5% a 3,0% en peso, 0,1% a 1,0% lecitina y 1,0% a 1,0% en peso de glicerina, en base al peso total de la composición de tableta masticable.

Edulcorantes.

El ingrediente de agente edulcorante usado en la práctica de la presente invención incluye edulcorantes de carga tal como los polioles de 5 a 12 átomos de carbono sustituidos con 5 a 9 grupos hidroxilo tal como azúcares alcohol que incluyen xilitol, sorbitol, manitol. Los azúcares alcoholes proporcionan volumen o textura a las composiciones

masticables de la presente invención y reutilizan en cantidades de 25% a 90% en peso preferentemente 40% a 85% en peso.

5 Los edulcorantes artificiales se incluyen como sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, tal como la sal de sodio y similar, y la forma sin ácido de la sacarina; agentes edulcorantes con base de dipéptido tal como metil éster L-aspartil-L-fenil alanina, dihidrochalcona; glicirricina; y el edulcorante sintético 3, 6-dihydro-6-metil-1, 1, 2,3-oxantiacina-4-ona-2, 2-dióxido, particularmente las sales de potasio (acelsulfamo de potasio), sodio y calcio. Los edulcorantes artificiales están presentes en las composiciones de confitería masticables de la presente invención a una concentración de 0,1 a 1% en peso.

10 Los edulcorantes de carga preferentes incluyen Licasin, una mezcla disponible comercialmente de sorbitol, malitol, y dextranos de alto peso molecular descrito en Re 26.969 y Isomalt, un azúcar alcohol de un disacárido tal como alfa-D-glucopiranosil-1, 6-manitol, su isómero, alfa, D-glucopiranosil-1, 6-sorbitol o una mezcla de los anteriores que se obtiene por hidrogenación de palatinosa que se transforma a partir de glucosa como materia prima con glicosiltransferasa. En edulcorante artificial preferente es aspartamo.

15 En una realización preferente de esta invención, el agente edulcorante usado es una combinación de un edulcorante artificial tal como aspartamo y acelsulfamo y los edulcorantes de carga tales como Lycasin y Isomalt, el edulcorante artificial está presente generalmente en cantidades de 0,05% a 0,3% en peso, y preferentemente 0,18% a 0,22% en peso y 40% a 60% en peso, preferentemente 45% a 55% en peso de Lycasin y 15% a 35% en peso preferentemente 20% a 30% en peso de Isomalt.

Agentes saborizantes.

20 Se usan uno o más agentes saborizantes en forma de polvo, líquido o encapsulado en la composición masticable de esta invención. Se pueden usar una diversidad de sabores conocidos en la técnica, incluyendo aceites esenciales, tales como canela, menta verde, menta, mentol, abedul, anís, aceite de té de Canadá y aceite de eucalipto. Los sabores de frutas naturales preferentemente derivan de esencia de frutas tales como manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, sandía, plátano; sabores que derivan de granos tales como café, y cacao; curacao zin derivado del vino, y materiales astringentes, tal como afinina, pimienta y mostaza. Los agentes saborizantes se incorporan en las composiciones de confitería masticables a una concentración de 0,5 a 5% en peso y preferentemente 1,0 a 3,0% en peso.

Otros ingredientes.

30 Se pueden incorporar sales de calcio en las composiciones masticables de la presente invención como agentes de relleno y anticaries. Ejemplos de las sales de calcio que se usan en la presente invención como los agentes anticaries son, por ejemplo, cloruro de calcio, nitrato de calcio, sulfato de calcio, fosfato de dicalcio dihidratado, carbonato de calcio, citrato de calcio, hidrógeno pirofosfato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y silicato de calcio. La sal de calcio está presente en la tableta o goma a una concentración de 5 a 20% en peso y preferentemente de 7 a 10% en peso. Se pueden incorporar agentes alquilantes tal como bicarbonato de sodio en la composición de confitería masticable de la presente invención para proporcionar a la composición propiedades de limpieza adicional y frescor de aliento.

Goma masticable.

40 La goma masticable de la presente invención preferentemente es goma masticable sin azúcar que contiene la enzima como las gomas masticables que no potencian caries. Las formulaciones de goma masticable en las que se pueden incorporar las enzimas de la presente invención son muy conocidas en la técnica y normalmente contienen, además, una base de goma masticable, uno o más agentes plastificantes; al menos un agente edulcorante y al menos un agente saborizante.

45 Los materiales de goma base adecuados para usar en la práctica de esta invención son muy conocidos en la técnica e incluyen gomas base naturales o sintéticas o sus mezclas. Gomas o elastómeros naturales representativos incluyen chicle, caucho natural, jelutong, balata, gutapercha, leche caspi, sorva, gutakay, goma de corona, perillo, o sus mezclas. Gomas o elastómeros sintéticos representativos incluyen copolímeros de butadieno-estireno, poliisobutileno y copolímeros de isobutileno-isopreno.

La goma base se incorpora en el producto de goma masticable a una concentración de 10 a 40% en peso y preferentemente 20 a 5% en peso.

50 Los agentes plastificantes/suavizantes usados comúnmente en las composiciones de goma masticable son adecuados para usar en esta invención, incluyendo gelatina, ceras, y sus mezclas en cantidades de 0,1 a 5% en peso.

55 El ingrediente de agente edulcorante usado en la práctica de esta invención se puede seleccionar a partir de una amplio espectro de materiales. Los edulcorantes de carga incluyen los mismos edulcorantes usados para la preparación de tabletas masticables al igual que los edulcorantes artificiales. El edulcorante de carga está presente

en la composición de la presente invención en cantidades de 40 a 80% en peso y preferentemente 50 a 75% en peso. Los edulcorantes artificiales están presentes en la composición de goma masticable de la presente invención en cantidades de 0,1 a 2% en peso y preferentemente 0,3 a 1% en peso.

5 Además de los ingredientes listados anteriormente, las composiciones de goma también pueden incluir aditivos convencionales tales como colorantes y agentes saborizantes. Por ejemplo, se puede utilizar dióxido de titanio como un colorante. Se pueden utilizar una diversidad de sabores conocidos en la técnica incluyendo aceites esenciales, tales como canela, menta verde, menta, mentol, abedul, y anís; sabores de frutas naturales que de esencia de frutas tales como manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, sandía, plátano; sabores que derivan de granos tales como café, y cacao. Los agentes saborizantes se incorporan en la formulación de goma masticable a 10 una concentración de 0,5 a 5% en peso y preferentemente 1,0 a 3,0% en peso.

Método de fabricación.

El objetivo al incorporar enzimas en la composición de confitería es mantener estabilidad enzimática y actividad durante el almacenamiento. Las enzimas son proteínas cuaternarias cuya estructura, función y estabilidad son sensibles al medio químico y a los parámetros de procesado. Las enzimas se desnaturalizan en medios químicos ácidos y a temperaturas altas. Los procedimientos de formulación y procesado se optimizan a humedad baja y temperatura baja tanto para las enzimas de la tableta masticable como para las enzimas de la goma para evitar 15 eficacia de actividad enzimática y en vivo.

La composición masticable de la presente invención se fabrica mediante cualquier proceso adecuado donde se incorpora la enzima proteasa en el material de base sólida de modo que no se usa agua o se una cantidad limitada de ingredientes que absorben agua que darían como resultado una cantidad indeseable de agua que se introduce en la composición durante el procesado o almacenamiento. Además, en el momento en que las enzimas se introducen a los ingredientes usados para preparar la composición masticable la temperatura en el momento de la adición es menor que aproximadamente 80°C. Por lo tanto, es importante en la práctica de la presente invención que la composición contenga menos de 5% en peso de agua y preferentemente menos de 3% en peso de agua y que la temperatura a la que tiene lugar el procesado de las enzimas sea menos de aproximadamente 80°C. La presencia de agua en la composición en cantidades más grandes de 5% en peso o el uso de temperatura excediendo 80°C actuará como desnaturizador de la enzima proteasa reduciendo por tanto significativamente la eficacia de la enzima en efectuar la reducción de placa sobre los dientes. 20

Un método para fabricar la composición de la invención comprende primero calentar el material de base a un temperatura suficiente para eliminar el agua de la composición. Después el material de base se enfría a una temperatura en la que las enzimas y otros ingredientes sensibles a la temperatura tales como plastificantes, otros edulcorantes, se incorporan y se mezclan en el material de base. 30

En la técnica se han desarrollado formulaciones, equipamiento y técnicas de procesado para preparar y envasar goma masticable y tabletas y pastillas masticables. Debido a que la enzima se somete a deterioro e inactivación en condiciones tales como alto cizallamiento y temperaturas elevadas, las condiciones de procesamiento se controlan durante el periodo de tiempo que las enzimas se mezclan con los otros ingredientes de la formulación y se transforman en producto terminado, de modo que la temperatura en el momento de la mezcla no excede aproximadamente 80°C en ningún periodo de tiempo prolongado. 35

Las tabletas de la composición de confitería de la presente invención se fabrican de manera convencional moliendo los ingredientes una vez que se han mezclado y después se comprimen o moldean los ingredientes para formar un medio adecuado de provisión de la enzima. Para producir tabletas es necesario tener un material que fluya libremente que tenga buenas propiedades de auto emulsión y que no se pegue al equipamiento de moldear o comprimir. 40

Un procedimiento ilustrativo para formular la composición de goma masticable es el siguiente: primero se funde la base de goma en una caldea caliente a 55-65°C. Después se añaden uno o más de los edulcorantes a la base de goma seguido por uno o más de saborizantes, plastificantes. Después se mezclan todos los ingredientes durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar la dispersión adecuada. Después la mezcla se deja enfriar y se añade la enzima y se corta en tamaños de ración adecuados. 45

Para mejorar la vida útil, además de que la mezcla usada en la preparación del producto masticable está significativamente libre de agua, el producto terminado debería envasarse de modo que se minimice la exposición al aire y a la humedad. 50

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención, pero se entiende que la invención no está limitada a ellos.

Ejemplo 1.

55 Se prepararon composiciones de tableta y goma que contenían enzima (papaína) usando ingredientes base convencionales como se describe en las tablas I y II siguientes.

TABLA I TABLETA MASTICABLE	
Ingrediente	% en peso
Papaína	0,5
Lycasin 75%	48,9
Isomalt	23,1
Aceite vegetal hidrogenado	8,7
Agua	4,8
Gelatina (disolución 40%)	2,9
Fosfato dicálcico recubierto de almidón	8,7
Mezcla mono-diglicéridos	0,8
Lecitina	0,3
Aspartamo	0,05
Aspartamo potásico	0,05
Vanilina	0,05
Glicerina	0,1
Bicarbonato de sodio	0,10
Sabor a menta	0,19

La tableta masticable de la tabla I se preparó hirviendo la Isomalt, Lycasin, agua, grasa, mezcla de mono y diglicéridos, glicerina y lecitina a 267-268°F (131°C) después de lo cual se añadió glicerina y la mezcla y se enfrió a 140°F (60°C). Después se añadió bicarbonato sódico, papaína, fosfato dicálcico y el resto de los ingredientes. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente 72-77°F (23°C) se molió a polvo y se comprimió en una tableta usando una prensa de tabletas.

5

TABLA II GOMA MASTICABLE	
Ingrediente	% en peso
Goma base	31,20
Sorbitol	28,08
Manitol	5,23
Papaína	1,00
Acelsulfamo potásico	0,16
Aspartamo	0,16
Mentol en polvo	1,00
Sabor líquido	0,47
Isomalta PF	11,70
Isomalta DC	16,00
Agentes antiaglutinantes	4,00
Sabor	2,00
*Estearato de magnesio, talco, gel de sílice.	

Actividad enzima papaína.

Se midió y se monitorizó la actividad de la papaína en las tabletas masticables y gomas masticables que contienen papaína usando el equipo de detección de proteasa de Panvera Corp. El equipo de actividad cuantifica la actividad de la proteasa usando un sustrato fluorescente tiocarbamoil (FTC)-caseína. FTC-caseína es atacado por la

5 proteasa, rompiendo las caseínas en TC-péptidos. La cantidad de la actividad de la proteasa se determina midiendo la fluorescencia expresada como unidades de fluorescencia relativa (RFU). La señal de fluorescencia generada es proporcional al nivel de actividad de la papaína en el sistema proveedor de la tableta o goma. Con el propósito de comparación se prepararon las tabletas masticables designadas "tableta A" y la goma masticable designada "goma masticable B", en las que la papaína no se incluyó en estas composiciones. La actividad de la papaína de la tableta masticable o tabla I y de la goma masticable o tabla II se listaron en las tablas III y IV siguientes así como la actividad de la papaína de las composiciones comparativas de tableta y goma.

TABLA III		
Fluorescencia de la actividad de la proteasa de la tableta masticable		
Composición	4 semanas (RFU)	8 semanas (RFU)
Tabla I	29.000	30.000
A	2.000	2.000

TABLA IV	
Fluorescencia de la goma masticable	
Composición	4 semanas (RFU)
Tabla II	38.000
B	1.500

10 Los resultados listados en las tablas III y IV indican que la actividad de la enzima papaína cuando se incorpora en una tableta o goma masticable se retrasa durante al menos un periodo de 4 semanas.

Eficacia de la reducción de placa in vivo.

15 Se ensayó la tableta masticable de la tabla I para la reducción de placa en 2 y 5 horas después de que humanos voluntarios lo masticaran usando crecimiento de placa in vivo en un frenillo intrabucal sobre discos de hidroxiapatita. Se usó microscopio confocal para visualizar y cuantificar los cambios en la cobertura de placa y ultraestructura de placa. También se midió la eliminación de la placa mediante microcopia ligera convencional tiñendo la placa antes y después del tratamiento con indicador de cristal violeta y se midieron los cambios de la intensidad de color. Se utilizó el software Image Pro Analysis para realizar el análisis de la imagen y la medición cuantitativa. Se midió la intensidad de color y se usó para determinar la eliminación de tinción. Cuanto mayor es la intensidad, mayor es la eficacia de la limpieza. Estos resultados se muestran en la tabla V siguiente.

TABLA V				
Eficacia de reducción de placa de la tableta masticable				
	Superficie total (micrómetros²)	% de reducción a partir de la línea base	Superficie media del racimo (micrómetros²)	% de reducción
Línea base	8681	---	54,45	---
2 horas	3537	59	20,10	63
5 horas	2959	66	26,18	52

20 Se hicieron imágenes con confocal de la placa antes del tratamiento (línea base) y 2 y 5 horas después del tratamiento con la tableta. Cualitativamente, las imágenes mostraron que había menos cobertura bacteriana 2 y 5 horas después del tratamiento en comparación con la línea base. El análisis de la imagen se usó para cuantificar estas observaciones. Los resultados listados en la tabla V indicaron que la superficie total de la placa, media por conteo de píxeles, se redujo significativamente en comparación a la línea base y 2 y 5 horas después del tratamiento. La tabla V también muestra que la superficie media del racimo de la bacteria de la placa se redujo significativamente después del tratamiento demostrando la eficacia significativa en la reducción de placa sin la ayuda de asistencia mecánica.

30 En un segundo estudio, la placa antes y después de la tinción con cristal violeta se visionó mediante microscopía ligera convencional. Se utilizó el análisis de imágenes para determinar la intensidad blanca medida en píxeles, a mayor número de píxeles más blanca era la tinción. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla VI. Los

discos teñidos en la línea base tenían color más intenso (azul) que los discos teñidos 2 horas después de tratamiento con la tableta masticable que contenía papaína. Los discos eran 47,3% más blancos que la línea base, indicando menos tinción, y por lo tanto, menos placa. Se observaron resultados similares con la goma masticable de papaína de la tabla II como se muestra en la tabla VII siguiente.

TABLA VI					
Eliminación de tinción de la tableta masticable					
(intensidad del blanco)					
	*	*	*	Media	Mejora a partir de la línea base
Línea base	125	100	---	112,5	---
Tratamiento	240	200	200	213,3	47,3%
*Inventores: ¿qué unidades son estas?					

5

TABLA VII				
Eficacia de reducción de placa de la goma masticable				
	Superficie total (micrómetros ²)	% de reducción a partir de la línea base	Superficie media del racimo (micrómetros ²)	% de reducción
Línea base	47.832	---	2897	---
2 horas	38.137	16	2446	15
5 horas	27.267	52	1398	52

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de confitería masticable que libera en la superficie dental una unidad de dosis de una enzima reductora de placa, la composición comprende (A) 0,1 a 3% en peso que una enzima cuya función es interrumpir o interferir con la formación y adhesión de placa a la superficie dental, cuya enzima es una proteasa, (B) un material con base sólida, y (C) la composición además comprende (D) un agente estabilizante de enzimas que es un agente quelante de impurezas de metal que protege la enzima de la inactivación o de 0,05 a 1,5% en peso de un agente reductor que estabiliza el enzima contra la oxidación; (E) menos de 5% en peso de agua, en la que la proteasa se extrae a partir de un producto de fruta natural y se incorpora en el material con base sólida de la composición a una temperatura de menos de 80°C.
- 10 2. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde la enzima es papaína.
3. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde la composición está en la forma de una tableta.
4. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde la composición es una goma masticable.
- 15 5. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde el edulcorante no cariogénico es un azúcar alcohol.
6. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde el edulcorante no cariogénico es un edulcorante artificial.
7. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde el edulcorante no cariogénico es un azúcar alcohol de un disacárido.
- 20 8. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde el edulcorante no cariogénico está presente en la composición a una concentración de 25 a 95% en peso.
9. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde el agente estabilizante de enzimas que mediante quelación de impurezas de metal protege la enzima de la inactivación es 0,01 a 1% de un agente seleccionado a partir de EDTA y gluconato sódico.
- 25 10. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde el agente estabilizante de enzimas se selecciona a partir de agentes reductores.
11. La composición de confitería masticable de la reivindicación 1 donde la composición además comprende un enzima seleccionado a partir de carbohidrasas.