

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 722**

51 Int. Cl.:  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**A61K 8/02** (2006.01)  
**A61K 8/72** (2006.01)  
**A61K 8/73** (2006.01)  
**A61K 8/66** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765741 .8**  
96 Fecha de presentación: **18.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1528911**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.05.2005**

54 Título: **Película refrescante del aliento mejorada con proteasa**

30 Prioridad:  
**23.07.2002 US 200939**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.10.2012**

73 Titular/es:  
**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)**  
**300 PARK AVENUE**  
**NEW YORK, NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:  
**SZELES, LORI, H.;**  
**MOHSENI, SONYA;**  
**XU, GUOFENG;**  
**WILLIAMS, MALCOLM;**  
**VISCIO, DAVID, B. y**  
**MASTERS, JAMES, G.**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 389 722 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**

Película refrescante del aliento mejorada con proteasa.

Antecedentes de la invención

## 1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una película consumible por vía oral para aportar a la cavidad bucal agentes refrescantes del aliento y, en particular, a una película consumible que tiene propiedades refrescantes del aliento intensificadas por la presencia de enzimas incorporadas en la película.

## 2. Técnica anterior

- 10 La halitosis, término técnico para designar el mal olor del aliento, es una situación no deseable. Se origina mal olor del aliento cuando proteínas, partículas procedentes de los alimentos y restos de la saliva son descompuestos por bacterias presentes en la boca. La lengua, con sus fisuras y gran superficie irregular, retiene cantidades considerables de partículas y restos de los alimentos que mantienen y albergan una gran población bacteriana. En condiciones bajas de oxígeno, las bacterias forman compuestos de azufre volátiles (VSC) malolientes, como sulfuro de hidrógeno y metilmercaptanos.

- 15 En la lengua se desarrollan bacterias. En la mayor parte, las bacterias son una parte de una biopelícula protectora que las hace esencialmente resistentes a la mayoría de los tratamientos. Poca gente se limpia la lengua después de cepillarla, aunque se ha demostrado que en ella se puede encontrar tanto como el 50 por ciento de las bacterias presentes en la boca. Adicionalmente, para mucha gente, el cepillado o raspado de la lengua es difícil debido al reflejo nauseoso. Por lo tanto, una limpieza no mecánica de la lengua es muy deseable para aquellos que no son capaces de hacerla con un dispositivo mecánico.

- 20 En la técnica es conocido usar películas solubles o dispersables en agua consumibles destinadas a desintegrarse en la cavidad bucal, películas que contienen agentes aromatizantes que aportan agentes refrescantes del aliento para enmascarar o reducir el mal olor del aliento producido por bacterias. Por ejemplo, la solicitud PCT número WO 00/18365 describe una película refrescante del aliento destinada a disolverse en la boca del usuario, estando compuesta la película de un polímero soluble en agua, como pululano o hidroxipropilmetilcelulosa, y un aceite esencial seleccionado de timol, salicilato de metilo, eucaliptol y mentol.

- 25 La patente US-A-4.713.243 describe una película para aportar a la cavidad bucal agentes terapéuticos, película compuesta de una matriz polimérica soluble en agua de una hidroxipropilcelulosa y un homopolímero de óxido de etileno, teniendo incorporada la película una cantidad farmacéuticamente eficaz de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

- 30 La patente US-A-5.354.551 describe una película soluble en agua, presegmentada en unidades de dosificación, conteniendo la película ingredientes convencionales de pastas dentífricas y formulada con polímeros hinchables, como gelatina y almidón de maíz, como agentes formadores de la película que, tras su aplicación a la cavidad bucal, se desintegran liberando los agentes activos incorporados en la película.

- 35 La patente US-A-6.177.096 describe la composición de una película que contiene agentes terapéuticos y/o refrescantes del aliento para uso en la cavidad bucal, composición preparada a partir de un polímero soluble en agua, como hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilcelulosa, y un polialcohol, como glicerol y polietilenglicol.

- 40 La patente US-A-5.992.346 describe una composición para reducir el daño de radicales libres inducido por productos del tabaco y contaminantes medioambientales, composición que contiene glutatión y una fuente de selenio. La memoria describe un método para la incorporación de los ingredientes activos glutatión y selenio en chicles, chicles de globo, pastillas y comprimidos. En la columna 10, líneas 59-66, esta patente describe que se pueden añadir, como ingredientes opcionales, refrescantes del aliento, como la amilasa descrita en la patente de Estados Unidos número 4.740.368.

- 45 La patente US-A-4.740.368 describe una composición sólida refrescante del aliento, que contiene la enzima amilasa que descompone en la boca restos de alimentos de almidón que producen halitosis.

La patente EP-A-0524732 describe un alimento o medicina que contiene bacterias de ácido láctico que son capaces de permanecer en la cavidad bucal y capaces de la producción extracelular de dextranasa que degrada eficazmente la placa dental y evita la caries dental.

- 50 La solicitud de patente WO-A-97/38670 describe una composición oral que contiene las enzimas dextranasa y mutanasa eficaces para la eliminación y prevención de la formación de placa dental. Hay una actividad significativa de las enzimas a un pH dentro del intervalo de 4 a menos de 6. En la página 9, líneas 10-11 de D4, se definen ejemplos de productos para la higiene bucal en forma de gel, líquido, ungüento o comprimido.

La solicitud de patente europea 02801042.0, publicada como WO-A-03/030883, comprende parte del estado de la técnica bajo las disposiciones del artículo 54(3) y (4)EPC y describe una película soluble rápidamente que comprende una enzima y un polímero soluble en agua.

5 Aunque las películas consumibles solubles en agua de la técnica anterior han proporcionado beneficios refrescantes del aliento, la técnica busca continuamente intensificar dichos beneficios.

Resumen de la invención

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición de una película consumible por vía oral y que comprende una mezcla homogénea de una enzima proteasa, estando dispersa la enzima en un diluyente o dispersante hidrófobo, y un polímero soluble o dispersable en agua que forma la película, estando presente el polímero en la composición en una cantidad de 0,1 a 5% en peso. La composición de la película puede aportar a la cavidad bucal agentes eficaces que reducen el mal olor del aliento, intensificándose significativamente la eficacia de la película contra el mal olor por la incorporación de una enzima proteasa en la matriz de la película.

15 Las enzimas son proteínas cuaternarias y su estructura, función y estabilidad son sensibles a las condiciones de procesamiento y entorno químico y frecuentemente se desnaturalizan en dicho entorno, por ejemplo, a temperaturas elevadas, esto es, temperaturas sustancialmente por encima de 45°C. Por lo tanto, fue inesperado que una enzima proteasa incorporada en la matriz de una película destinada a desintegrarse en el entorno de la cavidad bucal conservara su actividad proteolítica durante la fabricación de la película a las temperaturas y tiempos de residencia elevados implicados en el proceso de fabricación de la película.

Descripción detallada de la invención

20 La película de la presente invención comprende una película soluble o dispersable en agua que contiene una enzima contra el mal olor. La película puede comprender además agentes adicionales formadores de la película, agentes aromatizantes, agentes plastificantes, otros agentes contra el mal olor, agentes emulsionantes, agentes colorantes, edulcorantes y fragancias.

Enzimas

25 Las enzimas útiles en la práctica de la presente invención incluyen enzimas extraídas de sustancias proteínicas de frutas naturales, bien conocidas e incluidas dentro de la clase de las proteasas, que descomponen o hidrolizan proteínas (proteasas).

30 Las enzimas proteolíticas se obtienen de fuentes naturales o por la acción 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 papaína, bromelaína, quimotripsina, ficina y alcalasa. Las enzimas se incluyen en las composiciones de las películas de la presente invención a una concentración de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente de 0,2 a 2% en peso.

35 La papaína obtenida del látex lechoso del papayo es la enzima proteolítica preferida para uso en la práctica de la presente invención y se incorpora en la matriz de la película de la presente invención en una cantidad de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 5% en peso, teniendo la papaína una actividad de 150 a 939 MCU por miligramo, determinada por el ensayo de coagulación de leche del grupo Biddle Sawyer (véase J. Biol. Chem., vol. 121, páginas 737-745).

40 Enzimas adicionales que pueden ser útiles en la práctica de la presente invención incluyen sustancias proteínicas incluidas dentro de la clase de las proteasas, que descomponen o hidrolizan proteínas (proteasas). Estas enzimas proteolíticas se obtienen de fuentes naturales o por la acción de microorganismos que tienen una fuente de nitrógeno y una fuente de carbono. Ejemplos de enzimas proteolíticas alternativas útiles en la práctica de la presente invención incluyen bromelaína, quimotripsina, ficina y alcalasa.

Matriz de la película

45 Los agentes solubles o dispersables en agua que forman una película usados para formar la matriz de la película de la presente invención incluyen polímeros solubles en agua, como polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas como hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), alginato sódico, goma guar y goma de xantano, así como polímeros dispersables en agua, como poliacrilatos, copolímeros de carboxivinilo, copolímeros de metacrilato de metilo y poli(ácido acrílico). Un material preferido de la matriz de la película es un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad, que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 milipascales.segundo (mPa.s), determinada en una solución acuosa de 2% en peso de HPMC a 20°C usando un viscosímetro Ubbelohde. Preferiblemente la HPMC tiene una viscosidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mPa.s a 20°C. Esta HPMC se puede conseguir comercialmente de Dow Chemical Company bajo la designación comercial de Methocel E5 Premium LV. Methocel E5 Premium LV es una HPMC de baja viscosidad, calidad USP, que tiene 29,1% de grupos metoxilo y 9% de sustitución de grupos hidroxipropilo. Es un polvo seco blanco o blanquecino de buena

55

fluidez. Tiene una viscosidad de 5,1 mPa.s a 20°C, medida en una solución acuosa de 2% en peso con un viscosímetro Ubbelohde.

La hidroxialquilmetilcelulosa se incorpora en la composición de la película en cantidades que varían de 10 a 60% en peso, preferiblemente de 15 a 40% en peso.

- 5 Almidones modificados físicamente y pregelatinizados, hinchables y dispersables en agua fría, son particularmente útiles como modificadores de la textura para incrementar la rigidez de las películas de polímeros de hidroxialquilmetilcelulosa de la presente invención. Para preparar estos productos de almidón, el almidón granular se calienta en presencia de agua, y posiblemente de un disolvente orgánico, a una temperatura no mayor que 10°C mayor que la temperatura de gelatinización. Después se seca el almidón obtenido.
- 10 Se puede conseguir comercialmente almidón pregelatinizado de maíz. Un almidón preferido se puede conseguir de Cerestar Company bajo la designación comercial de Cerestar Polar Tex-Instant 12640. Este almidón Cerestar es un almidón céreo, pregelatinizado, estabilizado y reticulado de maíz. Es fácilmente hinchable y dispersable en agua fría. En su forma seca, es un polvo blanco de buena fluidez, con un tamaño medio de partículas no mayor que 180 micrómetros y con el 85% de partículas menores que 75 micrómetros. Tiene una densidad aparente de 7,06 g/cm<sup>3</sup>.
- 15 El almidón pregelatinizado se puede incorporar en la matriz de la presente invención en una cantidad que varía de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 35% en peso.

#### Emulsionantes

- 20 Se incorporan agentes emulsionantes en los ingredientes de la matriz de la película para favorecer una dispersión homogénea de los ingredientes. Ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen productos de condensación de óxido etileno con ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes polihidroxilados (por ejemplo, monoestearato de sorbitol, oleato de sorbitol), alquilfenoles (por ejemplo, Tergitol) y poli(óxido de propileno) o poli(óxido de butileno) (por ejemplo, Pluronic); óxidos de aminas, como óxido de dimetilcocoamina, óxido de dimetil-laurilamina y polisorbatos de óxidos de cocoalquildimetilamina, como Tween 40 y Tween 80 (Hercules), y ésteres de ácidos grasos y glicerol (por ejemplo, Arlacel 186).
- 25 El agente emulsionante se incorpora en la composición de la matriz de la película de la presente invención a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,0% en peso.

#### Agentes aromatizantes

- 30 Agentes aromatizantes que se pueden usar para preparar la película de la presente invención incluyen los conocidos en la técnica, como aromatizantes naturales y artificiales. Estos agentes aromatizantes se pueden elegir de aceites esenciales y/o aceites aromáticos sintéticos, oleorresinas y extractos obtenidos de plantas, hojas, frutas, etc., y combinaciones de estos compuestos. Aceites esenciales representativos incluyen: esencia de menta verde, esencia de canela, esencia de menta, esencia de clavo, esencia de laurel, esencia de tomillo, esencia de hojas de cedro, esencia de nuez moscada, esencia de salvia y esencia de almendras amargas. Estos agentes aromatizantes se pueden usar solos o mezclados. Los agentes aromatizantes usados comúnmente incluyen mentas como menta verde, vainilla artificial, derivados de canela y esencias de diversas frutas, empleados solos o mezclados. En general, se puede usar cualquier aromatizante o aditivo alimenticio, como los descritos en Chemicals Used in Food Processing, publicación 1274 de la National Academy of Sciences, páginas 63-258.
- 40 La cantidad de agente aromatizante empleado es normalmente materia de preferencia sujeta factores tales como tipo, aromatizante individual e intensidad deseada. En general, el agente aromatizante se incorpora en la película de la presente invención en una cantidad que varía de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 25% en peso.

- 45 Los edulcorantes útiles en la práctica de la presente invención incluyen edulcorantes naturales y artificiales. Los edulcorantes adecuados incluyen agentes edulcorantes solubles en agua, como monosacáridos, disacáridos y polisacáridos como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar) y maltosa, y edulcorantes artificiales como las sales solubles de sacarina, esto es, sales sódicas y cálcicas de sacarina, edulcorantes basados en dipéptidos de sales ciclamatos, como edulcorantes derivados del ácido L-aspartico, como aspartamo (éster metílico de la L-aspartil-L-fenilalanina) y sucralosa.

- 50 En general, la cantidad eficaz de edulcorante utilizado para proporcionar el nivel de dulzor deseado para una composición particular variará con el edulcorante seleccionado. Esta cantidad será normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% en peso de la composición.

- 55 Las composiciones de la presente invención también pueden contener agentes colorantes. Los agentes colorantes se usan en cantidades eficaces para producir el color deseado e incluyen colorantes alimenticios naturales y colorantes adecuados para aplicaciones alimenticias, farmacéuticas y cosméticas. Estos colorantes se conocen como colorantes y lacas FD&C. Los materiales aceptables para el espectro antes mencionado de uso son

preferiblemente solubles en agua e incluyen Azul número 2 (FD&C), que es la sal disódica del ácido 5,5-indigotindisulfónico. Igualmente, el colorante conocido como Verde número 3 comprende un colorante de trifenilmetano y es la sal monosódica de 4-[4-N-etil-p-sulfobencilamino]difenilmetileno]-[1-N-etil-1-N-sulfoniobencil)-2,5-ciclohexadienimina]. Una lista completa de todos los colorantes FD&C y D&C y sus correspondientes estructuras químicas se puede encontrar en Encyclopedia of Chemical Technology, de Kirk-Othmer, volumen 5, páginas 857-884, texto que se incorpora como referencia en la presente memoria.

En la composición de la película de la presente invención se pueden incorporar agentes que se sabe que tienen actividad contra los malos olores, incluidos gluconato de cinc, citrato de cinc y/o  $\alpha$ -ionona. Estos agentes funcionan ayudando a reducir el olor de la boca y actúan junto con enzimas reduciendo compuestos bacterianos volátiles de azufre que causan malos olores. Estos agentes se pueden incorporar en la matriz de la película de la presente invención a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5% en peso.

Para preparar la composición de la película de acuerdo con la presente invención, se disuelve un agente formador de la película, soluble en agua o dispersable en agua, como hidroxipropilmetilcelulosa, en un disolvente compatible, como agua caliente a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 71°C, para formar la composición formadora de la película. Después, opcionalmente se añade secuencialmente un segundo agente formador de otra película (como almidón), edulcorante, tensioactivo, aromatizante y enzima, para preparar una suspensión de ingredientes de la película.

La suspensión se vierte sobre un portador antiadherente y se seca. El material portador debe tener una tensión superficial que permita extender la solución de la película uniformemente por todo el ancho del portador sin que sea absorbida, formando una unión destructiva entre la película y el portador usado como sustrato. Ejemplos de materiales portadores adecuados incluyen vidrio, acero inoxidable, teflón y papel impregnado con polietileno. El secado de la película se puede realizar a temperaturas elevadas pasándola a través de un secador dividido en zonas, a una velocidad de aproximadamente 50-76 cm/min y a temperaturas que varían, por ejemplo, de 70 a 120°C, usando un horno de secado, terminal de secado, secador de vacío o cualquier otro equipo de secado, durante tiempos de residencia que no afecten negativamente a los ingredientes de los que está compuesta la película.

Para asegurar la estabilidad de la enzima durante la fabricación de la película y proteger la estructura terciaria de la proteína enzimática, la enzima se predispensa en un diluyente o dispersante hidrófobo, como un aceite vegetal (incluidos aceite de canola, aceite de maíz, aceite de cacahuete), un polietilenglicol o un aceite de silicona, para proporcionar a la enzima una pantalla protectora durante el proceso de fabricación.

Una vez formada la película, ésta se segmenta en unidades de dosificación mediante cortado con troquel o cortado a lo largo y con troquel. La película segmentada tiene la longitud y anchura correspondientes a un sello de correos, generalmente una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 milímetros y una anchura de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 milímetros. La película tiene un espesor que varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 micrómetros.

La película se conforma y dimensiona para ser colocada en la cavidad bucal. La película es flexible y se adhiere a una superficie de la boca, usualmente el cielo de la boca o la lengua, y se disuelve rápidamente, generalmente en menos de 25-60 segundos.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Se preparó una película refrescante del aliento, designada "composición A", usando los ingredientes relacionados en la tabla 1. Para preparar la película, se añadió la HMPC (Methocel E5LV) a una temperatura de 70 a 90°C a la mitad del agua desionizada usada y se agitó la solución durante 20 minutos a baja velocidad usando un mezclador modelo RW20DZ de IKA Labortechnik. Después se añadió el resto de la cantidad de agua mantenida a temperatura ambiente (21°C) y se continuó mezclando durante 40 minutos. Se añadió a esta solución el almidón de maíz (Cerestar Polar Tex Instant 12640) y se agitó la mezcla durante 20 minutos más hasta que se dispersó completamente el almidón y se formó una mezcla homogénea. Se añadió a esta mezcla sucralosa y se mezcló durante 10 minutos, después de lo cual se añadió el emulsionante Tween 80 y se mezcló durante 5 minutos más. Después, se añadió el aromatizante y se mezcló durante 30 minutos más, para formar una emulsión en suspensión a la que se añadió lentamente, como etapa final, la enzima papaína dispersa en aceite de canola hasta dispersarla uniformemente en la suspensión de los ingredientes de la película. La emulsión se vertió después sobre un sustrato de papel recubierto con polietileno y se pasó a través de un estufa de 6 zonas a una velocidad de 50-76 cm/min y se secó a 115°C formándose una película translúcida fina (40  $\mu$ m de espesor).

Tabla 1  
Composición A

Ingredientes	% en peso
Agua	77,5
HPMC	8,55
Almidón de maíz	4,00
Aromatizante	6,00
Tween 80	0,50
Aceite de canola	1,00
Sucralosa	0,20
Papaína	1,00

5 Estudios clínicos con seres humanos determinaron que la película de la composición A reducía significativamente el nivel de especies bacterianas en la superficie de la lengua responsables de la presencia del mal olor bucal durante hasta 60 minutos después de su aplicación, en comparación con composiciones idénticas preparadas sin la enzima papaína.

10 La evaluación de la cantidad de bacterias responsables del mal olor bucal se determinó *in situ* en un estudio de la microflora de la lengua. Se ensayó la capacidad de la composición de la película de reducir la microflora en el dorso de la lengua, especialmente especies responsables de la generación de H<sub>2</sub>S. El estudio requirió que los individuos restregaran un lado del dorso de la lengua para recoger bacterias en la en la línea de referencia y en el lado opuesto alternativo de la lengua 1 hora después de la primera aplicación de la película de la composición A a la lengua que permaneció en la lengua durante un tiempo suficiente para que la película se disolviera y desintegrara. Las muestras recogidas se colocaron en una placa sobre medio de agar-acetato de plomo para la selección de bacterias que generan H<sub>2</sub>S así como sobre medio de agar-sangre para determinar el nivel total de bacterias presentes en la lengua y se incubó en condiciones anaerobias a 37°C. Después de 72 horas, se contó las unidades formadoras de colonias (CFU) de bacterias que generan H<sub>2</sub>S y las unidades formadoras de colonias de bacterias totales. Los resultados medios de unidades formadoras de colonias se usaron para calcular el porcentaje de reducción con respecto a la línea de referencia.

20 Los resultados del estudio *in vivo* de la microflora de la lengua se muestran en la tabla 2. Con fines comparativos, se repitió el procedimiento del ejemplo 1 con la excepción de que se usó una composición (designada "composición B") de película sustancialmente idéntica a la composición A excepto que no había papaína en la composición de la película. Se valoró también la eficacia de la composición B contra el mal olor en el ensayo de la microflora usado para evaluar la composición A. Los resultados se muestran también en la tabla 2.

Tabla 2

Composición	Línea de referencia (CFU medio)		1 hora después de aplicar la película (CFU medio)		Reducción (%)	
	Bacterias que generan mal olor presentes en la lengua	Bacterias totales presentes en la lengua	Bacterias que generan mal olor presentes en la lengua	Bacterias totales presentes en la lengua	Bacterias que generan mal olor presentes en la lengua	Bacterias totales presentes en la lengua
A	4,5x10 <sup>5</sup>	8,2x10 <sup>5</sup>	6,9x10 <sup>4</sup>	8,9x10 <sup>4</sup>	84,7	89,2
B	1,1x10 <sup>5</sup>	2,1x10 <sup>5</sup>	2,2x10 <sup>3</sup>	4,7x10 <sup>5</sup>	Desarrollo bacteriano	Desarrollo bacteriano

Los resultados mostrados en la tabla 2 indican que la composición A de la presente invención que contiene papaína proporciona inesperadamente una cantidad sustancialmente reducida de bacterias presentes en la lengua en comparación con la composición comparativa B de la película que no contiene papaína.

5 También se encontró que la composición A de la película de la presente invención controla la formación de compuestos volátiles de azufre (VSC) en un estudio clínico de aliento/VSC con las mismas personas que participaron en el estudio de la microflora de la lengua. El olor del aliento se midió usando un Halímetro® en la línea de referencia y 1 hora después de aplicar en la lengua la película. Los resultados mostrados en la tabla 3 son congruentes con los datos representados en la tabla 2 indicando una mayor reducción, en el aliento, de VSC responsables del mal olor bucal en comparación con la composición de la película comparativa B que no tenía papaína.

10

Tabla 3

Estudio clínico sobre reducción del mal olor bucal

Composición	VSC de referencia (ppb)	VSC 1 hora después de aplicar la película (ppb)	Reducción del mal olor (%)
A	390	290	28,0
B	520	490	7,0

ppb = partes por billón

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de una película consumible por vía oral para aportar agentes refrescantes del aliento a la cavidad bucal, que se disuelve o desintegra rápidamente cuando se aplica a la cavidad bucal, comprendiendo la composición de la película una mezcla homogénea de una enzima proteasa dispersa en un diluyente o dispersante hidrófobo y un polímero soluble o dispersable en agua que forma la película, en la que la enzima está presente en la composición de la película a una concentración de 0,1 a 5% en peso.
2. La composición de la película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero es una hidroxialquilcelulosa.
3. La composición de la película de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la hidroxialquilcelulosa es hidroximetilpropilcelulosa.
4. La composición de la película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero dispersable en agua está presente a una concentración de 10 a 60% en peso.
5. La composición de la película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la enzima proteasa es papaína.
6. Uso de una composición de una película consumible por vía oral que se disuelve o desintegra rápidamente en la cavidad bucal, comprendiendo la composición una mezcla homogénea de un polímero soluble o dispersable en agua y una enzima proteasa, estando dispersa la enzima en un diluyente o dispersante hidrófobo, en la que la enzima está presente en la composición de la película a una concentración de 0,1 a 5% en peso, para la fabricación de un medicamento para aplicar la composición de la película a la lengua del usuario.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el polímero es una hidroxialquilcelulosa.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la hidroxialquilcelulosa es hidroximetilpropilcelulosa.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el polímero dispersable en agua está presente a una concentración de 10 a 60% en peso.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enzima proteasa es papaína.