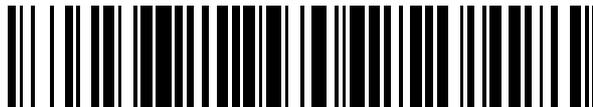


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 854**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2007 E 07754488 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2079468**

54 Título: **Composiciones para el cuidado bucal que contienen combinaciones de agentes antibacterianos y agentes moduladores de la respuesta al huésped**

30 Prioridad:

10.11.2006 US 595530

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

15.02.2013

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202 , US**

72 Inventor/es:

**DOYLE, MATTHEW JOSEPH;
LAUGHLIN, LEO TIMOTHY;
UNDERINER, TODD LAURENCE;
HO, BEGONIA Y. y
GRAYLING, ROWAN ANDREW**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 854 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el cuidado bucal que contienen combinaciones de agentes antibacterianos y agentes moduladores de la respuesta al huésped

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que comprenden combinaciones de agentes terapéuticos, específicamente agentes antibacterianos combinados con agentes moduladores de la respuesta al huésped, en particular a agentes con actividad antiinflamatoria para el control y tratamiento de alta eficacia de la enfermedad periodontal y para la mejora de la salud oral en su conjunto y de la salud general del cuerpo o salud sistémica. Las presentes composiciones son especialmente efectivas para inhibir o eliminar patógenos bacterianos presentes en la cavidad oral y para modular la reacción del huésped a la presencia de estos patógenos y a las toxinas, endotoxinas, citoquinas inflamatorias y otros mediadores liberados o generados por dichos patógenos. Mediante el tratamiento y prevención eficaz de la enfermedad periodontal, las presentes composiciones también proporcionan ventajas a la salud general del cuerpo o salud sistémica puesto que la infección periodontal es un factor de riesgo en el desarrollo de un número de condiciones sistémicas, incluida la enfermedad cardiovascular, el infarto, la aterosclerosis, la diabetes, diversas infecciones respiratorias, partos prematuros y bajo peso del recién nacido.

Antecedentes de la invención

Recientes investigaciones han revelado que la enfermedad periodontal (enfermedad gingival) puede ser una amenaza mucho más grave para la salud sistémica general de lo que se creía. La periodontitis, una forma de enfermedad periodontal, es un proceso destructor de tejidos ocasionado por la acumulación de bacterias patógenas a lo largo del margen gingival y la consiguiente respuesta destructora de tejidos del huésped frente a estos patógenos. La presencia de periodontitis puede también dar lugar a la liberación de bacterias y/o toxinas bacterianas en el torrente sanguíneo. Las respuestas del huésped a la presencia de estos patógenos bacterianos y/o toxinas en el flujo sanguíneo puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis (enfermedad del corazón), aumentar el riesgo de nacimiento prematuro de bebés, que tendrían un peso inferior al deseado; y suponer una seria amenaza para las personas cuya salud está comprometida por la diabetes, diversas enfermedades respiratorias, infarto y bacteremia (presencia de bacterias en la sangre).

Durante mucho tiempo se ha sabido que las bacterias podían afectar al corazón. Ahora aumenta la evidencia que sugiere que las personas con periodontitis, una enfermedad mediada por bacterias, pueden tener mayor riesgo de enfermedad cardíaca y un riesgo significativamente superior de sufrir un infarto de miocardio fatal con respecto a los pacientes sin periodontitis. La enfermedad cardíaca es la causa principal de muerte en la mayoría de los países desarrollados y la periodontitis es una de las enfermedades mediadas por bacterias más comunes en humanos, afectando a hasta un tercio de las personas mayores de 50 años. Por tanto aún cuando la periodontitis sólo tenga un modesto efecto sobre el aumento del riesgo de infarto de miocardio, su prevalencia puede convertirla en un elemento contribuyente significativo al riesgo de enfermedad cardíaca en el conjunto de la población.

Existen varias teorías para explicar la relación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardíaca. Una teoría es que los patógenos bacterianos orales entran en la sangre a través de la encía inflamada, se adhieren a las placas grasas en las arterias coronarias (vasos sanguíneos del corazón) y forman pequeños coágulos de sangre que obstruyen las arterias. Los investigadores han descubierto que el 70% de la placa grasa que bloquea las arterias carótidas y causa el ictus contiene bacterias. El 40% de estas bacterias han sido detectadas en la boca. La enfermedad arterial coronaria se caracteriza por un engrosamiento de las paredes de las arterias coronarias debido a la acumulación de proteínas grasas. Los coágulos de sangre pueden obstruir el flujo sanguíneo normal, limitando la cantidad de nutrientes y oxígeno necesario para que el corazón funcione adecuadamente. Esto puede tener como resultado un infarto de miocardio. Otra posibilidad es que los cambios en los mediadores inflamatorios sistémicos causados por la periodontitis aumentan el desarrollo de placa aterosclerótica, que después contribuye al engrosamiento de las paredes arteriales.

Las investigaciones también sugieren que las personas con diabetes son más proclives a tener periodontitis que las personas sin diabetes, y la presencia de periodontitis puede dificultar en los diabéticos el control de su azúcar en sangre. Es conocido que la presencia de periodontitis puede aumentar el azúcar en sangre contribuyendo a aumentar los períodos de tiempo en los que el cuerpo funciona con un nivel elevado de azúcar en sangre, lo que hace que una persona diabética tenga mayor riesgo de complicaciones diabéticas. Por tanto, el control de la periodontitis puede ayudar también a controlar la diabetes. En un estudio reciente ("Heightened Gingival Inflammation and Attachment Loss in Type 2 Diabetics with Hyperlipidemi", en el *Journal of Periodontology*, noviembre de 1999) se descubrió que los pacientes con diabetes de tipo 2 deficientemente controlados tienen mayor tendencia a desarrollar enfermedad periodontal que los diabéticos bien controlados. Además, el estudio también explica por qué los diabéticos son más susceptibles de padecer una enfermedad periodontal grave. El estudio concluyó que los diabéticos deficientemente controlados responden de forma diferente a la placa bacteriana en la

línea gingival que los diabéticos bien controlados y los no diabéticos, posiblemente debido a sus elevados niveles de triglicéridos séricos. Los diabéticos deficientemente controlados tienen proteínas (citoquinas) más perniciosas en su tejido gingival, lo que provoca una inflamación destructiva de las encías. A su vez las proteínas beneficiosas (factores de crecimiento) son reducidas, interfiriendo con la respuesta curativa a la infección. “Los niveles más altos de triglicéridos séricos en los diabéticos no controlados parecen estar relacionados con una mayor pérdida de unión y profundidades de sonda, que son indicadores de la enfermedad periodontal”, afirmó Christopher Cutler, D.D.S., Ph.D., el investigador principal del estudio.

La evidencia también sugiere que las mujeres embarazadas que padecen periodontitis pueden ser significativamente más proclives a dar a luz a un bebé prematuro de bajo peso. La respuesta inflamatoria causada por la periodontitis y/o la presencia asociada de patógenos/toxinas bacterianas en el flujo sanguíneo son causa de preocupación en las mujeres embarazadas porque suponen un riesgo para la salud del feto. Parece que la presencia de periodontitis retrasa el crecimiento fetal al liberar en el torrente sanguíneo de la mujer toxinas bacterianas que alcanzan la placenta e interfieren en el desarrollo del feto aumentando los niveles sistémicos de mediadores inflamatorios que podrían provocar partos prematuros. Los científicos han propuesto también que la presencia de una infección de bajo grado puede hacer que las células dañadas descarguen sustancias químicas inflamatorias, similares a las utilizadas para inducir el aborto. Esto puede ocasionar la dilatación del cuello uterino y provocar contracciones uterinas. Se ha estimado que el riesgo de tener un bebé prematuro con bajo peso al nacer es al menos 7,5 veces mayor en mujeres con enfermedad periodontal grave y que ocurre en el 5% de los embarazos, con un coste de 5.700 millones de dólares estadounidenses al año. [S. Offenbacher, *J. Periodontol.* 1996 Oct; 67(10Suppl): 1103-13].

Las investigaciones también sugieren que la enfermedad periodontal puede suponer un mayor riesgo de enfermedades respiratorias graves como neumonía, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El estudio longitudinal dental de VA (DLS) y el estudio normativo de envejecimiento (NAS) examinaron la relación entre enfermedad periodontal y mortalidad a partir de todos los resultados y concluyeron que el estado periodontal de referencia era un predictor significativo e independiente de la mortalidad. [*Annals of Periodontology*, 3(1), 339-49, Julio 1998] El estudio se comenzó a mediados de los años 60 del siglo XX entre hombres con una buena salud dental y se continuó durante un período de más de 25 años. Se descubrió que por cada incremento de 20% en la media de pérdida de hueso alveolar de toda la boca (PHA, medida con una regla Schei utilizando series de dentadura completa de tejidos periapicales), el riesgo de muerte del sujeto aumentaba en 51%. También se descubrió que el riesgo de muerte estaba asociado con el estado periodontal medido clínicamente mediante la profundidad de sondeo periodontal. Los sujetos del grupo de población con la profundidad de sondeo medio mayor presentaron un riesgo superior en un 74%.

Según Dr. Michael Roizen, internista y anestesiólogo de la Universidad de Chicago, el hecho de conservar los dientes y las encías sanos añade 6,4 años a la vida de una persona. De hecho, la Academia Americana de Periodontología (AAP) está de acuerdo en que mantener los dientes y encías saludables es tan significativo como tomar vitaminas, dejar de fumar y reducir el estrés, entre las principales medidas que una persona puede adoptar para aumentar su esperanza de vida.

La enfermedad periodontal (“enfermedad gingival”) es un término amplio utilizado para describir aquellas enfermedades que atacan la encía y el hueso alveolar subyacente que soporta a los dientes. La enfermedad aparece en varias especies de animales de sangre caliente tales como humanos y perros e incluye una serie de enfermedades que presentan diferentes síndromes que varían entre sí según la fase, la evolución de la enfermedad o la edad del paciente. El término se utiliza para cualquier enfermedad inflamatoria que inicialmente se produce en una zona marginal de la encía y puede afectar al hueso alveolar. La enfermedad periodontal afecta al periodoncio, que es el tejido de recubrimiento y soporte alrededor del diente (es decir, el ligamento periodontal, la encía y el hueso alveolar). Dos etapas habituales de la enfermedad periodontal son la gingivitis (inflamación de la encía) y la periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que se manifiesta por la reabsorción progresiva del hueso alveolar con aumento de la movilidad de los dientes y pérdida de los dientes en su fase avanzada). La combinación de afecciones inflamatorias y degenerativas se denomina periodontitis compleja. Otros términos utilizados para diferentes aspectos de la enfermedad periodontal son “periodontitis juvenil”, “gingivitis ulcerativa necrosante aguda” y “piorrea alveolar”.

La enfermedad periodontal puede implicar una o más de las siguientes afecciones: inflamación de la encía, formación de bolsas periodontales, sangrado y/o descarga de pus de las bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, dientes con movilidad y pérdida de dientes. Las bacterias presentes en la placa dental que se forma sobre la superficie de los dientes y en la bolsa periodontal contribuyen tanto al comienzo como al avance de la enfermedad periodontal. Por tanto, para impedir o tratar la enfermedad periodontal, estas bacterias deben ser suprimidas mediante algún medio que no sea el simple cepillado mecánico. Para ello se han realizado gran cantidad de investigaciones dirigidas a desarrollar dentífricos y enjuagues bucales terapéuticos y métodos para tratar la enfermedad periodontal que sean eficaces para suprimir estas bacterias. Sin embargo, la enfermedad periodontal no solo comprende la infección bacteriana. La enfermedad periodontal severa comprende la destrucción del tejido

periodontal a causa principalmente de los efectos indirectos ocasionados por la reacción del hospedador a la bacteria en el periodonto y el surco gingival, en concreto la inflamación.

Como se ha indicado, la gingivitis es una enfermedad inflamatoria de la encía y del periodonto caracterizada por el enrojecimiento, hinchamiento y sangrado posterior al sondeo. Si no se controla, la gingivitis puede progresar a periodontitis, que puede resultar en la pérdida de unión, destrucción de hueso y pérdida de dientes. Las bacterias anaeróbicas se consideran generalmente como el agente iniciador de la gingivitis, estando determinados el posterior avance y grado de severidad de la enfermedad por la respuesta inmune del huésped, es decir, la inflamación, que es un proceso celular y bioquímico no específico que incluye múltiples agentes proinflamatorios.

Los metabolitos bacterianos provocan la quimiotaxis de los leucocitos dando lugar a la acumulación de células inflamatorias en el lugar de la provocación bacteriana. Además, los metabolitos bacterianos inducen la producción de mediadores inflamatorios por parte de células leucocíticas, en particular monocitos. Entre estas se encuentran los mediadores de la enfermedad local tales como metabolitos del ácido araquidónico, p. ej. leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos. Se ha descubierto que las prostaglandinas son especialmente importantes para el metabolismo y la destrucción del tejido y hueso alveolar. De hecho, se ha descubierto que la producción de prostaglandinas en los tejidos periodontales es un mediador importante de la pérdida de hueso alveolar en el periodonto. Los pacientes con ruptura periodontal muestran un nivel de prostaglandina E₂ elevado tanto en el tejido gingival como en el fluido crevicular. Las prostaglandinas y los tromboxanos se forman a partir del ácido araquidónico mediante una cascada enzimática, siendo la primera etapa la ciclooxigenación por parte de una enzima llamada ciclooxigenasa (COX). La inhibición de la ciclooxigenasa inhibiría la formación de prostaglandinas y, por tanto, reduciría la pérdida de hueso alveolar y, de hecho, se ha observado que ciertos inhibidores de la ciclooxigenasa, especialmente los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como, por ejemplo, la indometacina y el flurbiprofeno, reducen de forma considerable la resorción del hueso alveolar.

Una vez que ha comenzado la inflamación, el proceso puede autopropagarse incluso cuando se elimina el agente causante. Por lo tanto, un producto antibacteriano como, por ejemplo, estannoso, cinc, CPC y peróxido, junto con un agente antiinflamatorio, sería una terapia más eficaz para la gingivitis que el método convencional de usar agentes antibacterianos únicamente. La presente invención comprende dicha combinación de agentes antibacterianos y agentes antiinflamatorios particulares en las composiciones para el cuidado bucal para tratar y prevenir eficazmente las enfermedades de la cavidad oral mediadas por bacterias e inhibir con ello la enfermedad sistémica inducida por bacterias periodontales.

Sumario de la invención

La presente invención comprende composiciones para el cuidado bucal que comprenden la combinación de agentes antibacterianos particulares con agentes que tienen actividad antiinflamatoria, es decir, contra uno o más factores inflamatorios producidos por el cuerpo (huésped) en respuesta a la infección bacteriana en la cavidad oral, incluida metaloproteinasas de matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE₂, interleucina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1β (ICE), factor transformador del crecimiento β1 (TGF-β1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear kappa B (NF-κB), y kinasa asociada al receptor IL-1 (IRAK) para proporcionar eficacia mejorada contra las enfermedades de la cavidad oral mediadas por bacterias. Las presentes composiciones son eficaces para la inhibición y/o eliminación de bacterias orales y en la modulación de la reacción del huésped ante la presencia de estos patógenos en la cavidad oral, así como a las toxinas, endotoxinas, citoquinas inflamatorias y mediadores liberados por o generados por estos patógenos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende composiciones para el cuidado bucal tópicas que comprenden la combinación de un agente antibacteriano con un agente antiinflamatorio en un vehículo oralmente aceptable para el tratamiento y prevención eficaz de las enfermedades mediadas por bacterias y condiciones de la cavidad oral y para modular la reacción del huésped frente a los patógenos bacterianos presentes en la cavidad oral y frente a las toxinas, endotoxinas, citoquinas inflamatorias y mediadores asociados con las mismas. La presente invención también engloba métodos de uso de estas composiciones que comprenden aplicación tópica a la cavidad oral. Las ventajas de las presentes composiciones y métodos van más allá del tratamiento y prevención de las infecciones bacterianas orales en la cavidad oral y alcanzan hasta la promoción a todo el cuerpo o salud sistémica.

La expresión “salud global” en la presente memoria significa la salud sistémica general caracterizada por una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones sistémicas importantes incluyendo enfermedad cardiovascular, infarto, diabetes, infecciones respiratorias graves, partos de bebés prematuros y de bajo peso al nacimiento (incluyendo la disfunción post-parto asociada con la función neurológica/de desarrollo) y el mayor riesgo de mortalidad asociado.

El término “enfermedades y afecciones de la cavidad bucal”, en la presente memoria, incluye enfermedad periodontal, gingivitis, periodontitis, periodontosis, periodontitis de adultos y juvenil, y otras afecciones inflamatorias

de los tejidos del interior de la cavidad bucal, además de caries, gingivitis ulcerosa necrotizante, afecciones resultantes de estas enfermedades, como, por ejemplo, malos olores de la boca o el aliento, y otras afecciones como, por ejemplo, lesiones herpéticas e infecciones que pueden desarrollarse después de procedimientos dentales tales como cirugía ósea, extracción de dientes, cirugía de colgajo periodontal, implantes dentales, y raspado y alisado radicular. También se incluyen específicamente infecciones dentoalveolares, abscesos dentales (p. ej., celulitis de la mandíbula; osteomielitis de la mandíbula), gingivitis ulcerativa necrótica aguda (es decir, infección de Vincent), estomatitis infecciosa (es decir, inflamación aguda de la mucosa bucal mucosa), y Noma (es decir, estomatitis gangrenosa o cancrum oris). Las infecciones orales y dentales se describen más totalmente en *Bacteria in Human Diseases*, de Finegold, capítulo 4, pág. 78-104 y capítulo 6, pág. 115-154 (Academic Press, Inc., NY, 1977). Las composiciones y métodos de tratamiento de la presente invención son especialmente eficaces para tratar o prevenir la enfermedad periodontal (gingivitis y/o periodontitis) y el mal olor del aliento.

“Composición oral tópica” o “composición para el cuidado oral” en la presente memoria significa un producto que durante el uso normal no se traga de forma intencionada para la administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que se retiene en la cavidad bucal durante el tiempo suficiente para que entre en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para fines de actividad oral.

La composición oral de la presente invención puede estar en diversas formas incluidas pasta dental, dentífrico, polvo dental, gel oral tópico, enjuague bucal, producto dental, pulverizador bucal, espuma en forma de mousse, espuma, gominola, pastilla oral, y chicle.

El término “dentífrico” en la presente memoria significa formulaciones en pasta, gel o líquidas, salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede estar en cualquier forma deseada tal como con rayas profundas, con rayas superficiales, con múltiples capas, con gel alrededor de la pasta, o cualquier combinación de las mismas.

La expresión “cantidad segura y eficaz” en la presente memoria significa una cantidad suficiente de principio activo para proporcionar la deseada ventaja pero que al mismo tiempo es segura para los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal. La cantidad segura y eficaz de un agente antibacteriano o de un agente antiinflamatorio variará en función de la afección específica que debe ser tratada, la edad y el estado físico del paciente tratado, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, la forma específica del agente o agentes empleados, y el vehículo específico desde el cual se aplica el agente o agentes.

El término “vehículo aceptable por vía oral” en la presente memoria incluye materiales seguros y eficaces para usar en las composiciones de la presente invención. Dichos materiales son aditivos convencionales en composiciones para el cuidado bucal incluyendo de forma no excluyente fuentes de ion fluoruro, agentes anticálculos o antisarro, tampones, agentes abrasivos como, por ejemplo, sílice, agentes blanqueantes como, por ejemplo, fuentes de peróxidos, sales bicarbonato de metales alcalinos, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, óxido de titanio, sistema saborizante, agentes edulcorantes, xilitol, agentes colorantes, y mezclas de los mismos.

En la presente invención, los términos “sarro” y “cálculos” se utilizan indistintamente y se refieren a biopelículas de placa dental mineralizada.

Todos los porcentajes utilizados en la presente memoria se expresan en peso de la composición para el cuidado bucal, salvo que se indique lo contrario. Las relaciones utilizadas en la presente memoria son relaciones molares de la composición total, salvo que se indique lo contrario. Todas las mediciones se realizan a 25 °C, salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, “que comprende” significa que pueden añadirse otras etapas y otros ingredientes que no afecten al resultado final. Los términos abarcan los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

En la presente memoria, la palabra “incluye,” y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. Sin embargo, también pueden preferirse otras realizaciones, bajo las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no está previsto excluir otras realizaciones del ámbito de la invención.

Las sustancias activas y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden categorizarse o describirse en la presente memoria en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o su modo de acción o de función postulado. Sin embargo, se debe entender que la sustancia activa y otros ingredientes útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más

de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones de la presente invención están hechas por comodidad de uso y no está previsto que se limiten a un ingrediente para la aplicación o aplicaciones especialmente descritas.

Las presentes composiciones se utilizan para tratar y prevenir enfermedades y afecciones de la cavidad bucal incluyendo enfermedad periodontal, fomentando y mejorando así la salud general del cuerpo o salud sistémica del individuo que se esté tratando, según se comprueba mediante los siguientes índices de salud (o biomarcadores):

- 1) reducción del riesgo de desarrollo de paro cardíaco, ictus, diabetes, infecciones respiratorias graves, peso reducido del bebé, disfunción post-parto en cuanto a la función neurológica/del desarrollo, y mayor riesgo asociado de mortalidad;
- 2) reducción del desarrollo de estrías grasas en las arterias, placas ateroscleróticas, progresión del desarrollo de placas, debilitamiento de la capa fibrosa de las placas ateroscleróticas, ruptura de las placas ateroscleróticas y acontecimientos de coagulación de la sangre posteriores;
- 3) reducción del espesor de pared de la arteria carótida (íntima) (p. ej., valorado mediante técnicas de ultrasonidos)
- 4) reducción de la exposición de la circulación sanguínea y sistémica a patógenos orales y/o sus componentes tóxicos, en particular que causan la reducción en sangre de las bacterias orales, lipopolisacárido (LPS) y/o la incidencia de patógenos orales y/o componentes de los mismos que se encuentran en las placas arteriales, estructuras arteriales y/u órganos distantes (p. ej., corazón, hígado, páncreas, riñón);
- 5) reducción de la exposición del tracto respiratorio inferior a la inhalación de patógenos bacterianos y el posterior desarrollo de neumonías y/o la exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- 6) reducción de alteraciones de hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos y/o recuento de plaquetas en la sangre circulante;
- 7) reducción de la incidencia de la disregulación en los niveles en sangre/séricos y niveles en saliva de los mediadores/citoquinas de la inflamación como, por ejemplo, TNF- α , IL-1, IL-6, y CD-14;
- 8) reducción de la incidencia de disregulación de niveles en sangre/suero y saliva de reactivos de fase aguda incluyendo proteína C-reactiva, fibrinogen, antitripsina α 1-, y haptoglobina;
- 9) reducción de la incidencia de desajustes de los niveles en sangre/suero y de saliva de marcadores de desajuste metabólico incluyendo homocisteína, hemoglobina glicosilada, 8-iso-PGF-2alfa y ácido úrico;
- 10) reducción de la incidencia de desajustes del metabolismo de la glucosa valorados de forma típica mediante el ensayo de reducción de la tolerancia a la glucosa, mayores niveles de glucosa en sangre en ayunas y niveles anómalos de insulina en ayunas; y
- 11) reducción de desajustes de los niveles de lípidos en sangre, incluyendo en particular colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, VLDL, apolipoproteína B, y/o apolipoproteína A-1 en sangre o suero.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las presentes composiciones potencian la salud general del cuerpo o salud sistémica al modular de forma eficaz la respuesta del cuerpo a las bacterias orales patógenas y toxinas bacterianas asociadas, endotoxinas, mediadores inflamatorios y citoquinas. Las presentes composiciones son eficaces para tratar y prevenir enfermedades mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal, incluidas placa, gingivitis, periodontitis y lesiones herpéticas, así como infecciones que se pueden desarrollar después de procedimientos dentales tales como cirugía ósea, extracción de dientes, cirugía de colgajo periodontal, implantes dentales y raspado y alisado radicular. Controlando las enfermedades y afecciones mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal, se previene o minimiza la propagación en el torrente sanguíneo y otras partes del cuerpo de bacterias patógenas y sustancias perniciosas asociadas incluyendo toxinas y endotoxinas.

Las infecciones orales pueden dar lugar a infección sistémica. Las bacterias se pueden propagar desde la boca al torrente sanguíneo y otras partes del cuerpo y poner la salud de la persona en peligro. Investigaciones recientes han descubierto que la periodontitis puede contribuir al desarrollo de un número de afecciones graves incluyendo enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedades respiratorias graves y partos prematuros de bajo peso.

Se sabe que una infección crónica de la cavidad bucal produce una carga biológica de toxinas bacterianas y citoquinas inflamatorias que puede iniciar y exacerbar aterosclerosis y casos tromboembólicos. De forma adicional, un conocido patógeno periodontal, *Porphyromonas gingivalis*, se ha aislado de la placa arteriosclerótica periodontal. La enfermedad periodontal también ha mostrado que produce alteraciones bacteremias y tromboembólicas como, por ejemplo, infarto de miocardio; puede producirse ictus con posterioridad a bacteremia. Se ha demostrado que

ciertas bacterias asociadas con enfermedades de la cavidad oral, *Streptococcus sanguis* y *Porphyromonas gingivalis*, hacen que las plaquetas formen agregados al contacto con estas bacterias. Los agregados plaquetarios resultantes inducidos por bacterias pueden formar coágulos que pueden ser responsables del infarto de miocardio agudo o del ictus.

Se cree que la periodontitis, una forma común de enfermedad periodontal, está causada por un pequeño grupo de bacterias gram-negativas presentes en las superficies de la raíz de los dientes como biopelículas. Las biopelículas se describen como poblaciones bacterianas encerradas en matriz adherentes entre sí y/o a superficies o interfases. Los expertos han concluido recientemente que en estas biopelículas se encuentran presentes tres especies, las cuales son todas Gram-negativas y anaeróbicas y suponen la mayor parte de los casos de periodontitis. Se trata de *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, encontrándose esta última generalmente en casos de periodontitis juvenil. Las bacterias de las biopelículas desprenden vesículas ricas en lipopolisacáridos (LPS). Las bacterias y sustancias bacterianas, especialmente LPS, atraviesan el epitelio de unión y de las bolsas para conseguir acceder al tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos e iniciar y perpetuar inmunoinflamación. Todos los componentes de la sangre y el suero entran en el tejido conjuntivo. En los tejidos periodontales aparecen linfocitos B y linfocitos T, células plasmáticas y macrófagos. Los LPS interactúan con monocitos y macrófagos activando las células y sintetizando grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-1, TNF α , PGE $_2$) y metaloproteinasas de matriz (MMP). Las MMP destruyen los tejidos conectivos del ligamento gingival y periodontal; Se ha observado que IL-1, TNF α , y PGE $_2$ median en la destrucción del hueso. La periodontitis puede aumentar la propensión a enfermedades sistémicas de diversas maneras. Los LPS y las bacterias gram-negativas viables de las biopelículas y las citoquinas de los tejidos periodontales inflamados pueden entrar en la circulación en cantidades patógenas.

En un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones orales tópicas para humanos y animales, incluidos aclarados terapéuticos, especialmente enjuagues bucales; dentífricos como, por ejemplo, pastas dentales, geles dentales, y polvos dentales; geles no abrasivos; pulverizadores bucales; espuma en forma de mousse; espumas; chicles, gominolas y pastillas para el mal aliento; soluciones dentales y fluidos de irrigación; accesorios dentales como, por ejemplo, hilo y cinta dental; y productos para el cuidado de mascotas incluidos suplementos nutricionales, alimentos, aditivos para el agua de bebida, productos para mascar o juguetes, que comprenden una combinación de

- (a) un principio activo o más de uno que tiene actividad inhibitoria frente a, al menos, uno de los factores pro-inflamatorios del huésped seleccionado de metaloproteinasas de matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE $_2$, interleucina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1 β (ICE), factor transformador del crecimiento β 1 (TGF- β 1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y quinasa asociada al receptor IL-1 (IRAK); y
- (b) un segundo principio activo o más de uno que tiene actividad inhibitoria frente a, al menos, uno de los factores de virulencia bacterianos seleccionados de formación de biopelícula, adherencia de biopelícula y enzimas bacterianas seleccionadas de gingipainas, METasa, y cistalisina.

La combinación de al menos dos principios activos diferentes proporciona una mayor eficacia para tratar y prevenir las condiciones de la cavidad oral mediadas por bacterias y para inhibir el desarrollo de enfermedades sistémicas mediadas por bacterias orales.

El primer principio activo tiene actividad antiinflamatoria mostrada por la actividad frente a, al menos, preferiblemente dos o más de factores pro-inflamatorios del huésped claves incluidas metaloproteinasas de matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE $_2$, interleucina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1 β (ICE), factor transformador del crecimiento β 1 (TGF- β 1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y quinasa asociada al receptor IL-1 (IRAK). Los niveles elevados de estos factores están asociados con gingivitis y periodontitis, indicando que estos componentes son mediadores mayores de la inflamación en el huésped.

Las MMP (incluidos diversos subtipos, p. ej., MMP 1, 2, 3, 8, 9, 13), son proteasas de matriz extracelulares del huésped que contribuyen a la destrucción y remodelización del tejido. Las coencimas COX catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, lo que resulta en vasodilatación, enrojecimiento, hinchazón y dolor. La IL-1 β es una citoquina proinflamatoria que induce la síntesis de PGE $_2$ y de diversas MMP y que probablemente interviene en la destrucción de hueso alveolar. La IL-1 β es sintetizada como un péptido precursor mayor y requiere el clivaje mediante ICE para transformarse en su forma activa. La ICE es, por lo tanto, la encima de procesamiento para la producción de IL-1 β . Las IRAK son moléculas de señalización aguas abajo de la IL-1 β . La sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) es una enzima que interviene en la producción de grandes cantidades de óxido nítrico, que puede ser citotóxica. La TGF- β 1 promueve la proliferación celular y se sugiere como uno de los factores de crecimiento que modulan la respuesta exagerada del huésped junto con otros mediadores mayores de la inflamación. La hialuronidasa cataliza la degradación de ácido hialurónico endógeno (hialuronano), un glicosaminoglicano con propiedades anti-inflamatorias y anti-edematosas que tienen, por lo tanto, un efecto benéfico en la gingivitis inducida por la placa. La inhibición de la hialuronidasa aumentaría por lo tanto el nivel endógeno de

ácido hialurónico. Una característica importante de la gingivitis y de la periodontitis es la destrucción de la matriz de colágeno del tejido conectivo circundante. Las catepsinas son enzimas proteolíticas liberadas por las células adyacentes al sitio de destrucción. El factor kappa nuclear B (NF-κB) es un factor transcripcional que es estimulado por LPS y estimula la expresión de citoquinas múltiples y de MMP, controlando con ello múltiples vías inflamatorias.

Debido a que la inflamación en sí misma es un proceso multifactorial, son preferidos los agentes antiinflamatorios que suprimen, al menos, dos factores proinflamatorios diferentes. Son incluso más eficaces los agentes que suprimen tres o más de estos factores proinflamatorios. O pueden usarse combinaciones de agentes para complementarse entre sí y proporcionar actividad frente a factores proinflamatorios múltiples, preferiblemente frente a la mayor parte de ellos o frente a todos ellos.

Se evaluó la actividad de agentes potenciales en términos de su capacidad para inhibir enzimas del huésped y bacterianas purificadas que se sabe intervienen en la gingivitis y periodontitis. La inhibición de MMP humanas purificadas (comercializadas por Biomol International) y de ICE (comercializadas por Calbiochem) se midió mediante el clivaje de los sustratos fluorogénicos de Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (Biomol International) y N-acetyl-Trp-Glu-His-Asp-AMC (Biomol International), respectivamente. La actividad se midió usando un ensayo de fluorescencia descrito en C.G. Knight, y col. *FEBS Lett.* 296, 263 (1992).

La inhibición de ciclooxigenasas COX1 y 2 se midió usando el kit de ensayo Cayman COX Screening Assay Kit (Cayman Chemical) según las instrucciones del fabricante.

La actividad de TGF-β se midió usando un gen codificador de β-lactamasa controlado por el elemento de unión a Smad (SBE) expresado en células HEK 293 de riñón embrionarias humanas. La inhibición de la actividad de TGF-β se observó detenidamente mediante el descenso de actividad de β-lactamasa inducida por TGF-β. La actividad de β-lactamasa se midió mediante el clivaje de un sustrato fluorogénico que contenía dos marcadores fluorescentes (cumarina y fluoresceína) usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia.

La actividad de IL-1R (receptor) se midió mediante un ensayo con marcador génico en células ECV 304 del endotelio humano. El gen marcador ICAM-1/luciferasa es controlado por el promotor ICAM-1 regulado por dos factores transcripcionales NF-κB y AP-1, que son activados por IL-1R. La inhibición de actividad IL-1R se observó detenidamente mediante la disminución de actividad de luciferasa inducida por IL-1β. La actividad de luciferasa se midió usando un ensayo de quemiluminiscencia dependiente de ATP.

La inhibición de la formación de PGE₂ se midió mediante la reducción en la liberación de PGE₂ inducida por IL-1β en células A549 epiteliales humanas. La cantidad de PGE₂ liberada en el cultivo de tejido se midió usando el kit de fluorescencia para PGE₂ Homogeneous Time Resolved Fluorescence (HTRF) (comercializado por CisBio) según las instrucciones del fabricante.

Los ensayos permitieron identificar agentes con actividad antiinflamatoria incluidos compuestos vitamínicos como, por ejemplo, riboflavina, fosfato de rivotravina, ácido fólico, cianocobalamina (vitamina B12), y menadiona (vitamina K3); curcuminoides como, por ejemplo, curcumina, demetoxicurcumina, bismetoxicurcumina y tetrahidrocurcumina; aceites y extractos obtenidos a partir de especias y plantas como, por ejemplo, clavo, canela, cassia, jengibre, albahaca, coriandro, cilantro y pimienta de Jamaica que contienen compuestos de tipo sustancia activa incluidos cinamaldehído, ácido cinámico, guaiacol y derivados como, por ejemplo, eugenol, isoeugenol, dihidroeuogenol, vanililbutiléter, vainillina (4-formilguaiacol), 5-propenilguaetol, 4-etil-2-metoxifenol, 4-alil-2-metoxifenolacetato, y 4-metilguaiacol; aceites o extractos de tomillo, orégano y salvia que contienen timol, carvacrol y carvacrililéter; aceite de nim; flavonoides y flavonas como, por ejemplo, baicaleína, baicalina, wogonosida, wogonina, y quercetina; compuestos fenólicos de fuentes vegetales como, por ejemplo, té, arándano rojo, granada y corteza de roble incluidos la catequina, el galato de galocatequina, la epicatequina (EC), la epigalocatequina (EGC), el galato de epigalocatequina (EGCG), el galato de epicatequina (ECG), la teaflavina, tearubiginas, antocianidinas/proantocianidinas y antocianinas (p. ej., cianidina, delphinidina, pelargonidina, peonidina, malvidina y petunidina); ácido tánico; ácido gálico; ácido elágico; elagitaninos; hexamidina; y berberina.

Los resultados de los ensayos que muestran la actividad de agentes útiles representativos se resumen en la Tabla 1. La ausencia de datos no es indicativa de ausencia de actividad por parte del compuesto/sustancia activa; sino de que no se evaluó dicha actividad del compuesto/sustancia activa.

Tabla I. Inhibición de factores proinflamatorios en el huésped

| Sustancia activa | MMP-1 | MMP-2 | MMP-3 | MMP-9 | MMP-13 | COX-1 | COX-2 | PGE ₂ | IL-1 | TGF-β1 | ICE |
|------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|------------------|------|--------|------|
| Riboflavina | ++++ | ++++ | ++++ | ++ | ++ | ++++ | ++++ | + | | | ++++ |
| Baicaleína | ++++ | ++++ | +++ | +++ | + | ++++ | ++++ | ++++ | + | ++ | + |
| Ácido tánico | + | ++ | + | + | + | ++++ | ++++ | ++++ | + | + | ++++ |
| Quercetina | + | ++ | + | + | + | ++++ | ++++ | ++++ | +++ | +++ | +++ |

ES 2 395 854 T3

| Sustancia activa | MMP-1 | MMP-2 | MMP-3 | MMP-9 | MMP-13 | COX-1 | COX-2 | PGE ₂ | IL-1 | TGF-β1 | ICE |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|------------------|------|--------|------|
| Timol | + | + | + | + | + | ++++ | ++++ | ++++ | + | + | + |
| Ácido fólico | + | +++ | + | ++++ | + | ++++ | ++++ | + | + | + | ++ |
| Hexamidina | + | + | + | ++++ | | | | ++++ | | | + |
| Epigalocatequina | | +++ | | | | ++++ | ++++ | | | | |
| EGCG | ++++ | +++ | ++ | ++++ | ++++ | ++++ | +++ | ++++ | + | ++ | |
| Eugenol | + | + | + | + | + | ++ | ++ | ++++ | + | + | |
| Dihidroeugenol | | + | + | | | ++++ | ++++ | ++++ | + | ++ | |
| Curcumina | + | +++ | + | + | + | | | ++++ | ++++ | | |
| Cinamaldehído | + | + | ++ | + | + | + | + | ++++ | + | + | |
| Carvacrol | + | + | + | + | + | +++ | ++ | ++++ | + | + | |
| Berberina | ++ | +++ | + | ++ | +++ | ++++ | + | ++ | | | |
| Antocianidina | | | + | | | | | ++ | | | |
| Apigenina | + | + | + | + | ++++ | + | + | ++++ | ++++ | ++++ | + |
| Resveratrol | + | + | ++++ | + | + | ++++ | +++ | ++++ | +++ | + | + |
| Ácido elágico | + | + | + | + | + | ++ | + | +++ | | + | + |
| Astaxantina | + | + | + | + | + | | | | | | ++++ |
| Ácido lipoico | + | + | + | + | + | + | + | ++++ | + | ++ | + |
| Eucaliptol | + | + | + | + | + | | | | | | + |
| Citral | + | + | + | + | + | | | | | | + |
| Cimen-5-ol | + | + | + | + | + | + | ++ | ++++ | + | + | + |
| Hesperetina | + | + | + | + | + | + | + | ++++ | + | ++ | + |
| Hesperidina | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Té verde ¹ | ++++ | ++++ | +++ | ++++ | ++++ | | | ++ | | | ++ |
| Cranberry ¹ | + | + | ++++ | ++++ | ++++ | | | ++ | | | ++ |
| Granada ¹ | ++++ | ++++ | ++ | ++ | + | | | + | | | ++++ |
| Jengibre ² | + | + | + | | | | | ++++ | | | |
| Semilla de perejil ² | | | + | | | | | ++++ | | | |
| Coriandro ² | | | + | | | | | ++++ | | | |
| Aceite de clavo | | | | | | ++++ | ++++ | | | + | |
| Aceite de salvia | | | + | | | | | ++++ | | | |
| Aceite de albahaca | | | + | | | | | ++++ | | | |
| Pimienta de Jamaica | | | + | | | | | ++++ | | | |
| CPC | ++++ | ++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | +++ | +++ | +++ | + | + |
| SnF ₂ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | | | | | | + |
| Citrato de cinc | +++ | ++++ | ++ | +++ | + | | | | | | ++++ |
| Lactato de cinc | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | | | | | | ++++ |
| Óxido de cinc | + | +++ | + | ++ | + | + | + | + | + | + | ++++ |
| Triclosán | ++++ | + | ++++ | +++ | ++++ | + | + | ++ | ++ | +++ | + |
| Gluconato de Cu | | + | ++ | | | + | + | + | + | + | |
| Sulfato de Cu | | | + | | | + | + | + | ++ | + | |

+ % de inhibición < 25% para 200 uM para los compuestos, 0,001% para los aceites, 0,03% para los extractos

++ % de inhibición ≥ 25% para 200 uM para los compuestos, 0,001% para los aceites, 0,03% para los extractos

+++ % de inhibición ≥ 50% para 200 uM para los compuestos, 0,001% para los aceites, 0,03% para los extractos

5 ++++ % de inhibición ≥ 75% para 200 uM para los compuestos, 0,001% para los aceites, 0,03% para los extractos

¹ Extracto

² Oleoresina

10 Entre los agentes útiles adicionales que se han identificado como agentes con actividad, por ejemplo, como inhibidor de las MMP, se incluyen antranilato de mentilo, (usado comercialmente en bálsamo labial como agente de filtro solar); isobutirato de hexilo (saborizante con sabor a uva); 4-hidroxibenzaldehído (componente de sabor del extracto de vainilla); un amplio grupo de polifenoles incluidos resveratrol (componente de los vinos tintos que se encuentra presente en el hollejo de la uva), isoliquertigenina (presente en el regaliz), apigenina (presente en la camomila), pratol (presente en el trébol rojo), 4'-metoxiflavona, 8-metil-4'-metoxiflavona y 6-metil-4'-metoxiflavona. Los agentes adicionales con actividad inhibitoria incluyen: brazilina y quercetina contra los iNOS; extractos de té verde y de Echinacea contra la hialuronidasa; canela contra las catepsinas; curcumina, fenetiléster del ácido cafeico, preparados de propolis, y silimarina contra NF-κB; y curcumina, fisetina, quercetina, luteolina, apigenina y diosmetina

contra IRAK. Entre los agentes adicionales con actividad antiinflamatoria se incluyen una amplia variedad de sustancias químicas vegetales: flavonoides, isoflavonoides y otros compuestos fenólicos (p. ej., miricetina, kaempferol, luteolina, hesperitina, naringenina, pterostilbeno, rutina, ácido rosmarínico, glabridina); carotenoides (p. ej., licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, beta-caroteno); limonoides y terpenoides (p. ej., limoneno, geraniol, farnesol); fitosteroles (p. ej., beta-sitosterol, estigmasterol, campesterol, ácido ursólico); alicina; ácido clorogénico; ácido ferúlico; emodina; isotiocanatos (p. ej., sulforafano); N-acetilcisteína; ácido fítico; y betaína.

Una ventaja de la presente invención es que muchos de los principios activos más potentes son materiales naturales que ya se sabe son inocuos. Por ejemplo, un número de los polifenoles anteriores con potente actividad antiinflamatoria son componentes naturales del té (*Camellia sinensis*) que son consumidos por los humanos con regularidad. Algunos ejemplos de té adecuados para proporcionar polifenoles de la presente invención incluyen aunque no de forma limitativa, té rojo, té oolong, té baozhong, té hangzhou, y té verde. Además, los presentes materiales no son antibióticos sino que frenan el avance de la enfermedad periodontal sin dañar la flora microbiana oral beneficiosa. Los polifenoles del té, por ejemplo, tienen la capacidad de mejorar incluso el crecimiento de microbios beneficiosos (p. ej., *Bifidobacillus*). Las sustancias activas utilizadas en la práctica hoy en día como, por ejemplo, la clorhexidina, la doxiciclina y el metronidazol son antibióticos con problemas de resistencia bacteriana potencial junto con un potencial de eliminación de organismos más extenso, es decir, tanto para bacterias perniciosas como para bacterias beneficiosas.

Los agentes antibacterianos preferidos en la presente invención son aquellos con selectividad para bacterias anaeróbicas gram negativas que intervienen en la enfermedad periodontal como, por ejemplo, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. socranskii*, *F. nucleatum*, y *P. intermedia* y contra otras cepas presentes en la cavidad oral como, por ejemplo, *L. acidophilus*, *L. casei*, *A. viscosus*, *S. sobrinus*, *S. sanguis*, *S. viridans*, y *S. mutans*. Las presentes composiciones son eficaces para eliminar y/o alterar el metabolismo bacteriano, y/o suprimir el crecimiento de estos microorganismos que causan infecciones que pueden tratarse tópicamente y enfermedades de la cavidad oral.

P. gingivalis es una bacteria anaerobia gram-negativa responsable de la mayor parte de casos de enfermedad periodontal en humanos y en animales de compañía. *P. gingivalis* infecta el surco gingival produciendo un número de factores de virulencia incluidas las cisteín-proteasas conocidas como gingipaínas. Las gingipaínas actúan sobre diversas moléculas del sistema inmunológico, incluidas quinógenos, factores de complemento, inmunoglobinas, resultando en un flujo de fluido en el surco, captación de neutrófilos, y sangrado. El resultado final es una respuesta inflamatoria en el huésped caracterizada por la inducción de COX2, expresión de proteasa (MMP), elevación del nivel de prostaglandinas y elevaciones del oxígeno reactivas que resultan en daños en el tejido y reabsorción del hueso, dando lugar finalmente a que se produzcan desprendimientos. La inhibición de la actividad proteolítica de las gingipaínas sobre las proteínas inmunorregulatorias debería dar lugar a una reducción en la respuesta inflamatoria en el huésped y posterior daño de los tejidos. La actividad antibacteriana de los agentes para el cuidado bucal puede por lo tanto evaluarse en términos de su actividad inhibitoria frente a gingipaínas y otras enzimas bacterianas, por ejemplo, METasa y cistalisina, que intervienen en la degradación de aminoácidos que contienen azufre para producir compuestos de azufre volátiles (VSC) como, por ejemplo, sulfuro de hidrógeno o metilmercaptano que producen mal aliento o malos olores de la boca.

La actividad de la R-gingipaína se midió mediante el clivaje del sustrato fluorogénico Z-Phe-Arg-AMC•HCl (Calbiochem). El dominio catalítico recombinante de R-gingipaína de *Porphyromonas gingivalis* se expresó y purificó a partir de *E. coli*. La actividad de R-gingipaína se midió mediante un ensayo de fluorescencia.

La actividad de METasa se midió mediante la conversión de L-metionina en quetobutirato, la cual se cuantifica mediante acoplamiento a hidrazina, usando un método de espectrofotometría descrito en Takakura, y col. *Analytical Biochemistry* 327: 233-240 (2004). La actividad de cistalisina se midió mediante acoplamiento de la producción de piruvato a la reducción de NADH mediante lactato deshidrogenasa.

Otro aspecto de la actividad antibacteriana de los agentes presentes se refiere a la formación y dispersión o disrupción de biopelícula. Las biopelículas se forman cuando los microorganismos se establecen sobre una superficie y activan los genes que intervienen en la producción de una matriz que incluye los polisacáridos. Esta matriz puede proporcionar protección de las bacterias que forman la biopelícula frente a los biocidas. Las moléculas llamadas señales sensibles al quórum ayudan a disparar y coordinar parte del proceso de formación de una biopelícula. Las bacterias constantemente segregan bajos niveles de las señales y las perciben bien a través de los receptores presentes en sus superficies, o internamente. Los receptores disparan los cambios de comportamiento cuando hay suficientes bacterias presentes como para permitir que las concentraciones de señales alcancen un umbral crítico. Cuando esto ocurre, las bacterias responden adoptando un comportamiento comunitario como, por ejemplo, conformando una biopelícula y, en el caso de las bacterias patógenas, desarrollando factores de virulencia como, por ejemplo, toxinas. Además de comunicarse con los miembros de su propia especie, las bacterias también llevan a cabo comunicaciones entre diferentes especies, de modo que una biopelícula puede contener más de una especie de bacterias. Las biopelículas que se adhieren a los dientes y otras superficies orales dan lugar a la formación de placa y de cálculos y, en última instancia, a la enfermedad periodontal y a otras infecciones de la cavidad oral. Los agentes antibacterianos útiles son los que previenen la adherencia bacteriana, la colonización en la

boca y la maduración que da lugar a la formación de biopelículas. La actividad de los agentes para inhibir la formación de biopelícula y/o para dispersar biopelículas se mide usando métodos de ensayo como, por ejemplo, los descritos en la solicitud comúnmente asignada WO 02/088298A1. El control de biopelículas se determina ensayando la cantidad de biopelículas resultante del tratamiento en presencia de un compuesto experimental en comparación con la cantidad resultante del tratamiento en ausencia de un compuesto experimental. Un cambio en la cantidad de biopelícula presente como resultado de un tratamiento puede resultar a partir de un efecto sobre la matriz de exopolisacárido de biopelícula o en un efecto de un microorganismo presente en el interior de la biopelícula, o en un efecto sobre la relación entre estos. Por ejemplo, la formación o dispersión de biopelícula puede medirse usando cristal violeta como un tinte cuantitativo que cubre completamente la biopelícula que cubre tanto las células como el polisacárido extracelular.

Los agentes antibacterianos que son especialmente útiles en la práctica de la presente invención son los que mostraron actividad inhibitoria frente a una o más de las enzimas bacterianas y/o biopelículas mencionadas anteriormente. Los agentes antibacterianos preferidos son los que tienen múltiples actividades inhibitorias. Los resultados de los ensayos que muestran la actividad de los agentes útiles representativos se resumen en la Tabla II siguiente. La ausencia de datos no es indicativa de ausencia de actividad por parte del compuesto/sustancia activa; sino de que no se analizó dicha actividad del compuesto/sustancia activa.

Tabla II. Inhibición de enzimas bacterianas/factores

| Sustancia activa | R-gingipaina | METasa | Cistalisina | Prevención de la biopelícula | Dispersión de la biopelícula |
|----------------------------|--------------|--------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| CPC | +++ | + | + | ++ | ++ |
| SnF ₂ | ++++ | + | + | | +++ |
| Citrato de cinc | ++++ | + | + | | |
| Lactato de cinc | ++++ | + | + | | |
| Óxido de cinc | +++ | + | + | + | |
| Gluconato cúprico | ++++ | ++ | + | + | |
| Sulfato de cobre | ++++ | | + | | |
| Gluconato de hierro | ++++ | + | + | + | |
| Ascorbato de hierro | ++++ | + | + | + | |
| Estearato de ascorbilo | ++++ | | | + | |
| Oleilsarcosina | ++++ | | | + | |
| Alquilsulfato | ++++ | | | + | + |
| Sulfosuccinato de dioctilo | ++++ | | | + | |
| Triclosán | ++ | + | + | | ++ |
| Riboflavina | ++++ | + | + | ++ | + |
| Epigallocatequina | ++++ | ++ | +++ | + | |
| EGCG | +++ | ++ | +++ | +++ | |
| Vitamina B12 | ++++ | | | ++++ | ++ |
| Menadiona (Vit. K) | ++++ | | | + | |
| Ácido rosmarínico | ++++ | | | | |
| Baicaleína | ++ | | | | |
| Ácido fólico | ++ | | | + | |
| Timol | + | | | +++ | ++ |
| Berberina | | ++ | +++ | | ++ |
| Carvacrol | + | + | + | + | |
| Cinamaldehído | | + | + | + | |
| Eugenol | | + | + | ++ | |
| Dihidroeugenol | + | + | + | ++ | |

+ % inhibición < 25% para 200 uM (prevención y dispersión de la biopelícula evaluada para una concentración de 390 uM)

++ % de inhibición ≥ 25% para 200 uM (prevención y dispersión de la biopelícula comprobada para 390 uM)

+++ % de inhibición ≥ 50% para 200 uM (prevención y dispersión de la biopelícula evaluada para 390 uM)

++++% de inhibición ≥ 75% para 200 uM (prevención y dispersión de la biopelícula comprobada para 390 uM)

Entre los agentes antibacterianos adecuados se incluye el cloruro de cetilpiridinio (CPC), el agente de ion estannoso, el agente de ion cinc, el agente de ion de cobre, el agente de ion de hierro, el triclosano, el estearato de ascorbilo; la oleilsarcosina, el sulfosuccinato de dioctilo, el alquilsulfato y mezclas de los mismos.

- 5 Además de su actividad antibacteriana, se ha descubierto que los agentes antibacterianos seleccionados anteriores tienen actividad antiinflamatoria como se ha constatado usando los mismos ensayos para los agentes antiinflamatorios según se muestra en la Tabla I anterior. Por ejemplo, se constató que el CPC inhibe varios subtipos de MMP, con un orden de potencia de MMP13 > MMP1 > MMP9 > MMP3 > MMP2. El CPC también inhibió otras enzimas proinflamatorias incluidas ciclooxigenasas COX1 y COX2 y enzima de conversión de la interleucina (ICE).
 10 Se constató que el fluoruro de estannoso tenía actividad, con un orden de potencia de MMP13 > MMP3 > MMP2 > ICE > MMP9 > MMP1. Estos descubrimientos indican que la ventaja frente a la antigingivitis de las sustancias activas orales como, por ejemplo, CPC y estannoso, es mediada en parte por su acción antiinflamatoria y prevención de la destrucción de tejido además de su acción antibacteriana.
- 15 Un descubrimiento adicional es que los agentes antiinflamatorios anteriores también tienen una cierta actividad antibacteriana medida usando los ensayos in vitro para inhibición de factores de virulencia bacterianos. Por ejemplo, se descubrió que la riboflavina, el fosfato monosódico de riboflavina, la epigalocatequina y el galato de epigalocatequina (EGCG) tenían una fuerte actividad inhibitoria frente a la gingipaina, a la METasa, a la cistatina y a las biopelículas. De forma significativa, la eficacia de estos agentes fue confirmada en ensayos clínicos. Por ejemplo, en un modelo con ratones, el fosfato monosódico de riboflavina en una concentración de 10 mm en agua potable redujo significativamente la pérdida de hueso debida a la infección con *P. gingivalis* en comparación con un control sin tratamiento. En un modelo de gingivitis en perros, un aclarado de dos veces al día con fosfato monosódico de riboflavina acuoso (0,39% en peso) fue direccionalmente mejor que un tratamiento con clorhexidina (0,12% en peso) para la reducción de sitios de sangrado, y en comparación con un tratamiento con clorhexidina para la medición del índice de gingivitis y del índice de inflamación.
 20
 25

Por lo tanto, la combinación de los agentes antibacterianos y antiinflamatorios de la presente invención proporciona una eficacia mejorada frente a la enfermedad periodontal y a sus muchos aspectos, específicamente, la reducción en la placa, la reducción en la hinchazón, en el sangrado de encías y en la inflamación gingival; la reducción en la profundidad de bolsa, la contención de la pérdida progresiva de hueso alveolar y la unión dental; mejora en el mal aliento; y, lo que resulta importante, la reducción en la inflamación sistémica que da lugar a una mejor salud general del cuerpo o salud sistémica. Las combinaciones más preferidas contienen agentes que tienen actividad tanto frente a factores bacterianos como a factores del huésped. El agente antibacteriano de forma típica estará presente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso de la composición y el agente antiinflamatorio estará presente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso.
 30
 35

Agentes terapéuticos adicionales

Las composiciones de la presente invención pueden de forma opcional comprender agentes terapéuticos para obtener un efecto óptimo. Por lo tanto, por ejemplo, las presentes composiciones pueden comprender un agente adicional como, por ejemplo, agentes antimicrobianos/antiplaca, agentes inhibidores de la biopelícula, antibióticos; analgésicos y agentes anestésicos locales; agentes desensitizantes dentinales; agentes enmascarantes del mal olor, y otros agentes moduladores de la respuesta del huésped.
 40

Los agentes antiplaca antimicrobianos puede incluir, aunque no de forma limitativa, clorhexidina (Merck Index, n.º 2090), alexidina (Merck Index, n.º 222); hexetidina (Merck Index, n.º 4624); sanguinarina (Merck Index, n.º 8320); cloruro de benzalconio (Merck Index, n.º 1066); salicilanilida (Merck Index, n.º 8299); bromuro de domifeno (Merck Index, n.º 3411); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparados de nisina; aceites esenciales (incluidos salicilato de metilo, eucaliptol, mentol); fuentes de ion de metal como, por ejemplo, manganeso y plata, y análogos y sales de los agentes antiplaca antimicrobianos mencionados anteriormente. De estar presentes, los agentes antimicrobianos antiplaca generalmente comprenden al menos aproximadamente 0,01% en peso de las composiciones de la presente invención.
 45
 50

Los agentes inhibidores de biopelículas pueden incluir furanonas, enzimas líticas de pared celular como, por ejemplo, lisozima, inhibidores de matriz de placa como, por ejemplo, dextranasas y mutanasas, y péptidos como, por ejemplo, bacteriocinas, histatinas, defensinas y cecropinas.
 55

Otros agentes terapéuticos opcionales incluyen antibióticos como, por ejemplo, augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina, o clindamicina; agentes desensitizantes dentinales como, por ejemplo, cloruro de estroncio (adecuado como hexahidratado), acetato de estroncio (adecuado como hemihidrato), nitrato de potasio, citrato de potasio, citrato sódico/gel Plurónico, fluoruro estannoso, y fluoruro de sodio; agentes enmascarantes de los malos olores como, por ejemplo, aceite de menta piperita o clorofila; agentes anestésicos locales como, por ejemplo, la lidocaína o la benzocaína; y agentes nutricionales como, por ejemplo, aminoácidos, grasas esenciales, y minerales.
 60
 65

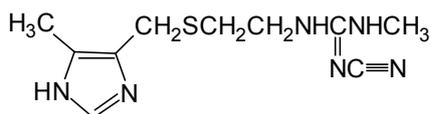
Otros tipos de agentes moduladores de la respuesta en el huésped que pueden incorporarse a las composiciones de la presente invención se describen en los siguientes párrafos.

5 Antagonistas H-2

Los compuestos antagonistas del receptor de histamina-2 (H-2 o H₂) (antagonistas H-2) se pueden usar en la composición para el cuidado oral de la presente invención. En la presente memoria, los antagonistas H-2 selectivos son compuestos que bloquean los receptores H-2, pero que no tienen una actividad significativa en el bloqueo de los receptores de histamina-1 (H-1 o H₁). Los antagonistas H-2 selectivos estimulan la contracción del músculo liso de diferentes órganos, tales como el tracto digestivo y los bronquios y este efecto puede ser suprimido mediante bajas concentraciones de mepiramina, un medicamento antihistamínico típico. Los receptores farmacológicos que intervienen en estas respuestas histamínicas sensibles a la mepiramina se han definido como receptores H-1 (Ash, A.S.F. & H.O. Schild, *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, vol. 27 (1966), pág. 427. La histamina también estimula la secreción de ácido por parte del estómago (Loew, E.R. & O. Chickering, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 48 (1941), pág. 65), aumenta la frecuencia cardíaca (Trendelenburg, U., *J. Pharmacol.*, vol. 130 (1960), pág. 450), e inhibe las contracciones en el útero de la rata (Dews, P.B. & J.D.P. Graham, *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, vol. 1 (1946), pág., 278); Estas acciones no pueden ser antagonizadas por la mepiramina ni por fármacos relacionados. Los antagonistas H-2 útiles en las composiciones o sustancias para el cuidado oral son aquellos que bloquean los receptores que intervienen en las respuestas histamínicas no-H-1 (H-2) insensibles a mepiramina, y no bloquean los receptores que intervienen en las respuestas histamínicas sensibles a mepiramina.

Los antagonistas H-2 selectivos son aquellos compuestos que se ha visto que son antagonistas H-2 por su rendimiento en los tests de cribado preclínico clásicos de la función antagonista H-2. Los antagonistas H-2 selectivos se definen como compuestos que se puede demostrar que actúan como inhibidores competitivos o no competitivos de los efectos mediados por la histamina en aquellos modelos de detección específicamente dependientes de la función del receptor H-2, pero que carecen de una significativa actividad antagonista de la histamina en aquellos modelos de cribado dependientes de la función del receptor H-1. En concreto, esto incluye compuestos que se clasificarían como los descritos por Black, J.W., W.A.M. Duncan, C.J. Durant, C. R. Ganellin & E.M. Parsons, en "Definition and Antagonism of Histamine H₂-Receptors", *Nature*, vol. 236 (21 de abril de 1972), pág. 385-390 (Black), como antagonistas H-2 si se evalúan como fue descrito por Black ensayando con las aurículas derechas de cobaya con latido espontáneo en ensayo in vitro y la secreción de ácido gástrico de rata en ensayo in vivo, pero muestra falta de actividad de antagonista H-1 relativa a la actividad de antagonista H-2, si se evalúa como fue descrito por Black bien con contracción del ileum de cobaya en ensayos in vitro o la contracción del músculo del estómago de rata en ensayos in vivo. Preferiblemente los antagonistas selectivos H-2 demuestran una actividad H-1 no significativa en niveles de dosis razonables en los ensayos H-1 anteriores. Niveles de dosificaciones razonables típicos es el nivel de dosificación más bajo en el cual se consigue un 90% de inhibición de histamina, preferiblemente 99% de inhibición de histamina, en los ensayos H-2 anteriores.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen compuestos que cumplen los criterios anteriores descritos en las patentes US-5.294.433 y US-5.364.616, concedidas a Singer y col. el 15/3/94 y el 15/11/94 respectivamente y a Procter & Gamble, en donde el antagonista H-2 selectivo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cimetidina, etintidina, ranitidina, ICIA-5165, tiotidina, ORF-17578, lupitidina, donetidina, famotidina, roxatidina, pifatidina, lamtidina, BL-6548, BMY-25271, zaltidina, nizatidina, mifentidina, BMY-25368 (SKF-94482), BL-6341A, ICI-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxtidina, DA-4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728, y HB-408. Especialmente preferida es la cimetidina (SKF-92334), N-ciano-N'-metil-N''-(2-(((5-metil-1H-imidazol-4-il) metil) tio)etil) guanidina:



La cimetidina también se describe en Merck Index, 11ª edición (1989), pág. 354 (entrada n.º 2279), y en Physicians' Desk Reference, 46ª edición (1992), pág. 2228. Los antagonistas del H-2 preferidos relacionados incluyen burimamida y metiamida.

Si están presentes, los agentes antagonistas H-2 de forma general comprenden de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15%, más preferiblemente aún de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, aún más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, en peso de las composiciones de la presente invención. Además de cimetidina, los antagonistas H-2 preferidos incluyen ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina y mifentidina.

60 Agentes antiinflamatorios

Otros agentes antiinflamatorios deben también estar presentes en las composiciones orales de la presente invención. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, inhibidores de la lipoxigenasa como, por ejemplo, ácido nordihidroguaiarético; inhibidores de la ciclo-oxygenasa como, por ejemplo, flurbiprofeno; y agentes antiinflamatorios no esteroideos como, por ejemplo, aspirina, quetorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, rofecoxib, celecoxib, y mezclas de los mismos. Si están presentes, los otros agentes antiinflamatorios de forma general comprenden de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones de la presente invención. El ketorolac se describe en USRE-036.419, concedida el 30 de noviembre de 1999; US-5.785.951, concedida el 28 de julio de 1998 y US-5.464.609, concedida el 7 de noviembre de 1995.

Inhibidores de la metaloproteínasa de matriz (MMP)

Otros inhibidores de la metaloproteínasa de matriz pueden también estar presentes en las composiciones orales de la presente invención. Las metaloproteínasas (MP) son enzimas que a menudo actúan en la matriz intercelular y, por tanto, están implicadas en el remodelado y degradación de tejidos. Ejemplos de MP incluyen colagenasa de fibroblasto de la piel humana, gelatinasa de fibroblasto de la piel humana, colagenasa de septum humano, agrecanasa y gelatinasa, y estromelisin humana. Las enzimas colagenasa, estromelisin, agrecanasa y enzimas relacionadas se consideran importantes en la mediación en la sintomatología de un número de enfermedades incluyendo enfermedad periodontal. Las posibles indicaciones terapéuticas de los inhibidores de las MP han sido comentadas en la bibliografía, incluido el tratamiento de: artritis reumatoide (Mullins, D. E., y col., *Biochim. Biophys. Acta.* (1983) 695:117-214); osteoartritis (Henderson, B., y col., *Drugs of the Future* (1990) 15:495-508); la metástasis de las células tumorales (ibid, Broadhurst, M. J., y col., solicitud de patente europea 276.436 (publicada en 1987), Reich, R., y col., 48 *Cancer Res.* 3307-3312 (1988); y diversas ulceraciones o condiciones ulcerativas del tejido. Así, p. ej., pueden producirse condiciones ulcerosas en la córnea como consecuencia de quemaduras con álcalis o de infecciones por virus *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, *Herpes simplex* y vaccinia. Otros ejemplos de afecciones caracterizadas por actividad de metaloproteínasa no deseada incluyen enfermedad periodontal, epidermólisis ampollosa, fiebre, inflamación y escleritis (DeCicco y col., WO 95/29892 publicada el 9 de noviembre de 1995).

Otros inhibidores de MMP útiles para las composiciones presentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, derivados de ácido hidroxámico, amidas de ácido fosfínico, y estructuras cíclicas y acíclicas que contienen heteroátomos como, por ejemplo, las descritas en US-6.015.912, concedida el 18 de enero de 2000; US-5.830.915, concedida el 3 de noviembre de 1998; US-5.672.598, el 30 de septiembre de 1997 y US-5.639.746, concedida el 17 de junio de 1997 y en WO 99/52868; WO 99/06340; WO 98/08827; WO98/08825; WO 98/08823; WO 98/08822; WO 98/08815; y WO 98/08814, concedidas todas a Procter & Gamble Co.

Si están presentes, los inhibidores de MMP generalmente comprenden al menos aproximadamente 0,001% en peso de las composiciones de la presente invención.

Antioxidantes, vitaminas y nutrientes

Los modificadores del estado redox de la célula incluyen antioxidantes como, por ejemplo, cisteína de N-acetilo y ácido gálico; productores de enzima antioxidante como, por ejemplo, anetol-ditiona, oltipraz, ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC) e indol-3-carbinol; nutrientes y vitaminas como, por ejemplo, Co-enzima Q10, quinona de pirroloquinolina (PQQ), vitaminas A, C, y E, selenio y combinaciones de los mismos.

Materiales de vehículo aceptables por vía oral

El vehículo aceptable por vía oral comprende uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para administración oral tópica. El término "compatible", en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interactuar de manera que prácticamente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición. Dichos materiales son muy conocidos en la técnica y el experto en la técnica los selecciona fácilmente basándose en las propiedades físicas, estéticas y de eficacia deseadas para las composiciones que se preparen. Estos vehículos pueden incluirse a un nivel de forma típica de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%, preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% y, más preferiblemente, de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, en peso de la composición oral.

Los vehículos o excipientes de la presente invención pueden incluir los componentes habituales y convencionales de dentífricos, geles no abrasivos, geles subgingivales, colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, gomas de mascar, gominolas y pastillas de menta para el aliento como se describe más detalladamente a continuación.

La elección de un vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en el que la composición se ha de introducir en la cavidad bucal. Materiales de vehículo para pasta dental, gel dental o similares incluyen materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y

edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict Materiales de vehículo para formulaciones de dentífrico bifásicas se describen en US-5.213.790, concedida el 23 de mayo de 1993, US-5.145.666, concedida el 8 de septiembre de 1992, y US-5.281.410 concedida el 25 de enero de 1994 todas ellas a Lukacovic y col., y en las patentes U S-4.849.213 y US-4.528.180 concedida a Schaeffer. Los materiales de colutorio, enjuague o pulverizador bucal de forma típica incluyen agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe en, p. ej., US-3.988.433, concedida a Benedict. Los materiales de vehículo para gominola de forma típica incluyen una base para caramelo; los materiales de vehículo para chicle/goma de mascar incluyen una base para goma, agentes saborizantes y edulcorantes como, p. ej., US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. Los materiales de vehículo para bolsitas de forma típica incluyen una bolsa a modo de bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes. Para los geles subgingivales usados para el suministro de sustancias activas a los bolsos periodontales o alrededor de las bolsas periodontales, se escoge un "vehículo de gel subgingival" según se describe en, p. ej. US-5.198.220 y US-5.242.910, concedidas el 30 de marzo de 1993 y el 7 de septiembre de 1993 ambas a Damani. Los vehículos adecuados para la preparación de composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad de almacenamiento, etc.

Las composiciones de la presente invención pueden también estar en forma de geles no abrasivos y geles subgingivales que pueden ser acuosos o no acuosos. En otro aspecto, la invención proporciona un utensilio dental impregnado con la presente composición. El utensilio dental comprende un utensilio que se pone en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad bucal, estando el utensilio impregnado con la presente composición. El utensilio dental puede consistir en fibras impregnadas, incluidos hilo o cinta dental, pastillas, tiras, películas y fibras poliméricas.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están en forma de dentífricos, tales como pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles para dientes incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 6% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%), un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%). Los polvos dentales, lógicamente, contienen prácticamente en su totalidad componentes no líquidos.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención son productos líquidos, incluidos enjuagues bucales o pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de: agua (de aproximadamente 45% a aproximadamente 95%), etanol (de aproximadamente 0% a aproximadamente 25%), un humectante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 7%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de: un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculos (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%). Los componentes de las soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de: agua (de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%), conservante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agente espesante (de 0% a aproximadamente 5%), agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y tensioactivo (de 0% a aproximadamente 5%).

Se describen ejemplos de materiales de tipo vehículo adecuados para las composiciones descritas en los siguientes párrafos.

Fuentes de ion fluoruro

Las composiciones orales de la presente invención incluirán, de forma opcional una fuente de fluoruro soluble capaz de proporcionar iones fluoruro de forma biodisponible y eficaz. Las fuentes de ion fluoruro solubles incluyen fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, fluoruro de amina y monofluorofosfato sódico. El fluoruro estannoso es una fuente de fluoruro soluble preferida. Este ingrediente puede servir tanto como una/la fuente de ion estannoso como de fluoruro. US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col., y US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col., describen, entre otras, dichas fuentes de fluoruro.

Las presentes composiciones pueden contener una fuente de ion fluoruro soluble capaz de proporcionar de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 3500 ppm, y preferiblemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 3000 ppm de iones fluoruro libres. Para proporcionar la cantidad deseada de iones fluoruro, las

fuentes de iones fluoruro pueden estar presentes en la composición oral total en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1% y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,6%, en peso de la composición total administrada a la cavidad oral.

5

Fuente de peróxido

La presente invención puede incluir una fuente de peróxido en la composición. Además del blanqueador, el peróxido también proporciona otras ventajas a la cavidad oral. Se ha reconocido durante mucho tiempo que el peróxido de hidrógeno y otros compuestos de peroxígeno son eficaces en tratamientos curativos y/o profilácticos con respecto a la caries, la placa dental, la gingivitis, periodontitis, el mal aliento, las úlceras aftosas recurrentes, las irritaciones ocasionadas por el uso de dentadura postiza, las lesiones ocasionadas por el uso de aparatos ortodóncicos, la cirugía de postextracción y postperiodontal, lesiones orales traumáticas e infecciones de la mucosa, estomatitis herpética y similares. Los agentes que contienen peróxido en la cavidad oral ejercen una acción quemomecánica que genera miles de diminutas burbujas de oxígeno producidas por la interacción con el tejido y enzimas salivares. La acción de agitación en el aire de un enjuague bucal mejora esta acción quemomecánica inherente. Dicha acción se ha recomendado para el suministro de otros agentes en hendiduras gingivales infectadas. El peróxido previene, por lo tanto, la colonización y multiplicación de bacterias anaerobias que se sabe están asociadas con la enfermedad periodontal y se encuentra entre los agentes antibacterianos preferidos para su uso en la presente invención.

20

La fuente de peróxido se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de urea y mezclas de las mismas. Las siguientes cantidades representan la cantidad de materia prima de peróxido, aunque la fuente de peróxido puede contener ingredientes distintos de la materia prima de peróxido. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 3% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,8% de una fuente de peróxido, en peso de la composición oral.

25

Sal bicarbonato de metal alcalino

30

La presente invención también puede incluir una sal bicarbonato de metal alcalino. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato de sodio, es la sal bicarbonato de metal alcalino preferida. Como se ha indicado anteriormente, el bicarbonato sódico tiene algo de actividad antibacteriana y antiinflamatoria y, por lo tanto, puede usarse como un ingrediente activo. La sal bicarbonato de metal alcalino también funciona como agente tamponador. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% y con máxima preferencia de aproximadamente 5% a aproximadamente 18% de una sal bicarbonato de metal alcalino, en peso de la composición oral.

35

Agente antisarro

40

Las presentes composiciones pueden opcionalmente incluir un agente anticálculos, que son materiales con actividad quelante y eficaces en la reducción de la deposición mineral relacionada con la formación de cálculos. Dichos agentes quelantes son capaces de acomplejar el calcio presente en las paredes celulares de las bacterias y pueden también romper la placa al eliminar calcio de los puentes de calcio que ayudan a mantener esta biomasa intacta. Sin embargo, no es deseable utilizar un agente quelante que tenga una afinidad por el calcio demasiado elevada ya que esto puede provocar una desmineralización de los dientes, lo que iría en contra del objeto y la intención de la presente invención. Los agentes quelantes adecuados generalmente tendrán una constante de estabilidad para el calcio de aproximadamente 10^1 a 10^5 para proporcionar una limpieza mejorada con una formación de placa y de cálculos reducida. Los agentes quelantes también tienen la capacidad de acomplejarse con iones metálicos y, por lo tanto, pueden usarse para estabilizar el estannoso si se encuentra presente en las composiciones.

45

50

Dichos agentes quelantes útiles por su actividad anticálculos incluyen pirofosfatos, tripolifosfatos, y difosfonatos como, por ejemplo, EHDP y AHP. Las sales de pirofosfato útiles como fuente de ion pirofosfato en las presentes composiciones incluyen las sales de pirofosfato de dimetal alcalino, las sales pirofosfato de tetrametal alcalino, y mezclas de las mismas. El dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en su forma deshidratada, así como las forma hidratada son las especies preferidas. En las composiciones de la presente invención, la sal pirofosfato puede estar presente en una de las tres formas siguientes: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

55

60

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0% de iones pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10% en una

65

realización, y de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en otra realización. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente menos de aproximadamente 10% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición. La sal pirofosfato tetrasódico es la sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones para dentífrico. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro, generalmente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, en peso de la composición dentífrica.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Otros ejemplos de agentes quelantes usados como agentes anticálculos incluyen ácido etilendiaminotetraacético, ácido nitrilotriacético y compuestos relacionados descritos en la patente británica 490.384, publicada el 15 de febrero de 1937; polifosfonatos en US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col., US-5.338.537, concedida el 16 de agosto de 1994 a White, Jr., y US-5.451.401, concedida el 19 de septiembre de 1995 a Zerby y col.; difosfonatos de carbonilo en US-3.737.533, concedida el 5 de junio de 1973 a Francis; una combinación de polvo de cinc formada por la reacción o interacción de un compuesto de cinc con un polímero aniónico que contiene radicales de ácido carboxílico, sulfónico y/o ácido fosfónico en US-4.138.477, concedida el 6 de febrero de 1979 a Gaffar; ácido tartárico en las patentes US-5.849.271, concedida el 15 de diciembre de 1998 y US-5.622.689, concedida el 22 de abril de 1997, ambas concedidas a Lukacovic; forma de ácido o de sal de tartrato monosuccinato, tartrato disuccinato, y mezclas de los mismos en US-5.015.467, concedida el 14 de mayo de 1991 a Smitherman; polímero o copolímero de ácido acrílico en US-4.847.070, concedida el 11 de julio de 1989 a Pyrz y col. y en US-4.661.341, concedida el 28 de abril de 1987 a Benedict y col.; alginato de sodio en US-4.775.525, concedida el 4 de octubre de 1988 a Pera; polivinilpirrolidona en GB-741.315, publicada el 30 de noviembre de 1955; WO 99/12517, publicada el 18 de marzo de 1999 y US-5.538.714, concedida el 23 de julio de 1996 a Pink y col.; y los copolímeros de vinilpirrolidona con carboxilatos en las patentes US-5.670.138, concedida el 23 de sep. de 1997 a Venema y col., y en JP, publicación n.º 2000-0633250, concedida a Lion Corporation y publicada el 29 de febrero de 2000. Otros agentes quelantes que pueden usarse como agentes anticálculos incluyen ácido gluconico, ácido tartárico, ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos incluyen gluconato y citrato de sodio o de potasio; combinación de ácido cítrico/metal alcalino; citrato de cinc trihidratado; tartrato disódico; tartrato dipotásico; tartrato sodio potásico; hidrógenotartrato de sodio; hidrógenotartrato de potasio. Las cantidades de dichos agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención son de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,5% y, más preferiblemente, de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 2,5%.

Otros agentes anticálculos adecuados para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos descritos en US-4.138.477, concedida el 6 de febrero de 1979 y US-4.183.914, concedida el 15 de enero de 1980, concedidas a Gaffar y col. e incluyen copolímeros de anhídrido maleico o ácido con otro monómero saturado etilénicamente polimerizable como, por ejemplo, metilviniléter (metoxietileno), estireno, isobutileno o etilviniléter. Tales materiales son bien conocidos en la técnica y se emplean en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metal alcalino (p. ej., potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua parcialmente o preferiblemente totalmente neutralizadas. Son ejemplos de los mismos los copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido maleico con metilviniléter que tienen un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y grado farmacéutico S-97 (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros policarboxilatos poliméricos incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, siendo comercializado el último, por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, PM. 10.000 y EMA de grado 61, y los copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metilo o metacrilato de hidroxietilo, acrilato de metilo o de etilo, isobutiviniléter o N-vinil-2-pirrolidona.

Abrasivos

Los abrasivos dentales útiles en los vehículos bucales tópicos de las composiciones de la presente invención incluyen materiales muy distintos. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición que

5 interese y no desgastar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices incluyendo geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato bicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, fosfato tricálcico, polimetafosfato de calcio y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

10 Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones son las resinas polimerizadas termoendurecibles en forma de partículas como se describe en la patente US-3.070.510, concedida a Cooley & Grabenstetter el 25 de diciembre de 1962. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados.

15 Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y abrillantado dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538.230, concedida a Pader y col. el 2 de marzo de 1970, y US-3.862.307, concedida a DiGiulio el 21 de enero de 1975. Entre los ejemplos se incluyen los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division y materiales de sílice precipitada como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent[®], particularmente las sílices que llevan la designación Zeodent[®] 119, Zeodent[®] 118, Zeodent[®] 109 y Zeodent[®] 129. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583, concedida el 29 de julio de 1982; y en las patentes comúnmente concedidas US-5.603.920, concedida el 18 de febrero de 1997; US-5.589.160, concedida el 31 de diciembre de 1996; US-5.658.553, concedida el 19 de agosto de 1997; US-5.651.958, concedida el 29 de julio de 1997, y US-6.740.311, concedida el 25 de mayo de 2004.

20 Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de las sílices de los diversos grados de abrasión Zeodent[®] citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención de forma típica están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas dentífricas preferiblemente contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

35 Contenido en agua

40 El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar libre de impurezas orgánicas. En la composición oral, el agua puede comprender de 0% hasta aproximadamente 95% y, preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, en peso de la composición de la presente invención. Las cantidades de agua incluyen el agua libre que se añade además de aquella que se introduce con otros materiales, tales como sorbitol, sílice, soluciones tensioactivas y/o soluciones de color.

45 Agente tamponador

50 Las presentes composiciones pueden contener un agente tamponador. En la presente memoria agentes tamponadores se refiere a agentes que pueden utilizarse para ajustar el pH de las composiciones a un intervalo de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 10.

55 Los agentes tamponadores adecuados incluyen hidróxidos de metal alcalino, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol y mezclas de los mismos. Agentes tamponadores específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, benzoato sódico, ácido benzoico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales carbonato de metal alcalino, carbonato sódico, imidazol, sales pirofosfato, ácido cítrico y citrato sódico. Serían tampones preferidos los que controlan el pH en el intervalo deseado sin acomplejar los principios activos como, por ejemplo, los iones estannosos. Los agentes tamponadores preferidos incluyen ácido acético, acetato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido benzoico y benzoato sódico. Los agentes tamponadores se utilizan a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, en peso de la presente composición.

60 Agentes espesantes

65 Al preparar pastas dentífricas o geles, es necesario añadir un agente espesante para proporcionar una consistencia deseable a la composición, para proporcionar las características de liberación de sustancias activas deseables con

el uso, para proporcionar estabilidad durante el almacenamiento, y para proporcionar estabilidad de la composición, etc. Los agentes espesantes preferidos son polímeros carboxivinílicos, carragenato, hidroxietilcelulosa, laponita y sales solubles en agua de éteres de celulosa como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilhidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tracaganto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato coloidal de magnesio y aluminio o sílice finamente dividida como parte del espesante.

Una clase preferida de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alquiléter de pentaeritrita o un alquiléter de sacarosa o carbómeros. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como la serie Carbopol[®]. Los carbopoles especialmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956 y mezclas de los mismos.

Los copolímeros de monómeros de lactida y glicólida, en los que el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 120.000 (promedio), son útiles para suministrar sustancias activas a los sacos periodontales o alrededor de los sacos periodontales en forma de "vehículo subgingival de tipo gel". Estos polímeros se describen en US-5.198.220, concedida el 30 de marzo de 1993 y US-5.242.910, concedida el 7 de septiembre de 1993, concedidas ambas a Damani, y US-4.443.430, concedida el 17 de abril de 1984 a Mattei.

Pueden utilizarse agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, en peso de la composición total de pasta o gel dentífrico. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para gomas de mascar, gominolas, pastillas para el aliento, bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

Humectantes

Otro componente opcional de los vehículos orales tópicos de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan al ser expuestas al aire y proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta de dientes. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

Agentes saborizantes y edulcorantes

También pueden añadirse agentes saborizantes a las composiciones. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de menta verde, aceite de brotes de clavo, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, cassia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, timol, linalool, cinamaldehido-glicerol-acetal conocido por CGA y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

Los agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales de ciclamato, especialmente ciclamato de sodio y sacarina de sodio y mezclas de los mismos. Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de estos agentes, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Además de los agentes saborizantes y edulcorantes, pueden utilizarse como ingredientes opcionales en las composiciones de la presente invención agentes refrescantes, agentes de salivación, agentes de calentamiento y agentes insensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

El refrigerante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos productos se incluyen carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los refrigerantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxamida de paramentano como, por ejemplo, N-etil-p-mentan-3-carboxamida, comercializados como "WS-3", o N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23," y mezclas de los mismos. Otros refrigerantes preferidos se seleccionan entre el mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido como TK-10 y fabricado por Takasago, glicerolacetal de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann and Reimer, y lactato de mentilo, conocido como Frescolat[®] y fabricado por Haarmann and Reimer. Los

términos “mentol” y “mentil” según se utilizan en la presente invención incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. El TK-10 se describe en la patente US-4.459.425, concedida a Amano y col. el 10 de julio de 1984. El WS-3 y otros agentes se describen en US-4.136.163, concedida a Watson y col. el 23 de enero de 1979.

5 Los agentes salivantes preferidos en la presente invención incluyen Jambu[®] fabricado por Takasago. Los agentes térmicos preferidos incluyen pimentón y ésteres nicotinato como el benzilnicotinato. Los agentes insensibilizantes preferidos incluyen benzocaina, lidocaina, aceite de germen de clavo y etanol.

10 Tensioactivos

Las presentes composiciones pueden también comprender tensioactivos, a los que comúnmente se alude también como agentes espumantes. Tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables y hacen espuma en una amplia gama de pH. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfótero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos.

15 Tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato de sodio) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecylbencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos en la patente por Agricola, y col. en US-3.959.458, concedida el 25 de mayo de 1976.

20 Los tensioactivos no iónicos que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención pueden ser definidos a grandes rasgos como compuestos obtenidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de tipo hidrófilo) con un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de tipo alifático o alquil-aromático. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (vendidos con el nombre comercial Pluronic), polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán (vendidos con el nombre comercial Tweens), aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40, alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina de cadena larga, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga, y mezclas de dichos materiales. El poloxámero tensioactivo no iónico 407 es uno de los tensioactivos más preferidos porque el poloxámero puede también funcionar como un emulsionante, aglutinante, estabilizante y reduciendo la astringencia de los iones de metales como, por ejemplo, el estannoso y el cinc. Los poloxámeros son polímeros de bloque difuncionales que terminan en grupos hidroxilo primarios con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a más de 15.000. Los poloxámeros se comercializan con el nombre comercial de Pluronic y Pluraflo de BASF. Los poloxámeros preferidos para esta invención son Poloxamer 407 y Pluraflo L4370.

25 Los tensioactivos anfóteros útiles en la presente invención pueden describirse, en términos generales, como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y un sustituyente contiene un grupo soluble en agua aniónico, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betainas, específicamente cocamidopropil betaína. También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos anfóteros. Muchos de los tensioactivos no iónicos y anfóteros adecuados se describen en US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977. La presente composición de forma típica comprende uno o más tensioactivos cada uno a nivel de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 12%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 8% y, más preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 6%, en peso de la composición.

30 Materiales de vehículo adicionales

55 Otros agentes emulsionantes que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen emulsionantes poliméricos como, por ejemplo, la serie Pemulen[®] comercializada por B.F. Goodrich, y que son, predominantemente, polímeros de ácido poliacrílico de elevado peso molecular útiles como emulsionantes para sustancias hidrófobas.

60 También se puede añadir dióxido de titanio a la presente composición. El dióxido de titanio es un polvo blanco que añade opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio de forma general comprende de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones de dentífrico.

También se pueden añadir agentes colorantes a la presente composición. El agente colorante puede estar en forma de solución acuosa, preferiblemente 1% de agente colorante en una solución de agua. Las soluciones de color generalmente comprenden de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

- 5 Otros agentes opcionales que se pueden utilizar en las presentes composiciones incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas. Muy preferida es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. La copoliol dimeticona está presente generalmente a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 25%,
10 preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, en peso. Las copoliol dimeticonas ayudan a proporcionar ventajas de tacto de dientes positivas.

Uso de la composición

- 15 Una cantidad segura y eficaz de las composiciones de la presente invención que comprende la combinación de uno o más agentes antibacterianos y de agentes antiinflamatorios puede aplicarse tópicamente al tejido mucoso de la cavidad oral, al tejido gingival de la cavidad oral, y/o a la superficie de los dientes, para el tratamiento o prevención de las enfermedades o condiciones anteriormente mencionadas de la cavidad oral de sujetos, de varios modos convencionales. El sujeto puede ser cualquier persona o animal que necesite tratamiento o prevención de
20 condiciones orales incluidas placa, gingivitis y periodontitis. Como “animales” se incluyen en particular mascotas y otros animales domésticos, o animales mantenidos en cautividad.

- Por ejemplo, el tejido gingival o mucosal puede aclararse con una solución (p. ej., enjuague bucal, pulverizador bucal); o, si la composición es un dentífrico (p. ej., pasta dentífrica, gel dentífrico o polvo dentífrico), el tejido
25 gingival/mucosal o los dientes se bañan en el líquido y/o espuma generada por el cepillado de los dientes. Otros ejemplos no limitativos incluyen aplicar un gel o pasta no abrasiva directamente al tejido gingival/mucosal o a los dientes con o sin un aparato para el cuidado bucal descrito más adelante en la presente memoria; goma de mascar; mascar o chupar un comprimido o gominola para el mal aliento. Los métodos preferidos de aplicación oral tópica de las presentes composiciones son mediante aclarado con una solución de enjuague bucal y mediante cepillado con un dentífrico. Otros métodos para aplicar de forma tópica las presentes composiciones al tejido gingival/mucoso y a
30 las superficies de los dientes son evidentes para el experto en la técnica.

- La concentración de agente antimicrobiano y de agente antiinflamatorio en las composiciones de la presente invención depende del tipo de composición (p. ej., pasta de dientes, enjuague bucal, gominola, chicle, etc.) utilizado
35 para aplicar la composición al tejido gingival/ mucoso y/o a los dientes debido a los diferentes niveles de eficacia de la composición que entra en contacto con el tejido y los dientes y debido también a la cantidad de composición generalmente utilizada. La concentración también dependerá de los agentes específicos que se estén utilizando y de la enfermedad o condición que se esté tratando. De forma típica, el agente antibacteriano estará presente en las composiciones de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso y el agente antiinflamatorio de
40 aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso. Estas cantidades se refieren a la cantidad de principios activos antibacterianos o antiinflamatorios en la fuente usada. Por ejemplo, pueden incorporarse polifenoles de té en la composición como extracto de té que de forma típica contendrá otros componentes como, por ejemplo, ácido tánico, cafeína, vitaminas y polisacáridos. Los polifenoles del té pueden comprender de 85% a 95% del extracto.

- 45 Las composiciones de la presente invención se aplican preferiblemente al tejido gingival/mucoso y/o a los dientes (por ejemplo, mediante aclarado con un enjuague bucal, aplicando directamente un gel no abrasivo con o sin un dispositivo, aplicando un dentífrico o un gel dentífrico con un cepillo dental, chupando o mascando una gominola o pastilla para el mal aliento, etc.), preferiblemente durante, al menos, aproximadamente 10 segundos, preferiblemente de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 10 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 60 segundos. El método a menudo comprende la expectoración de la mayor parte de la composición después de este contacto. La frecuencia de este contacto es preferiblemente de aproximadamente una vez por semana a aproximadamente cuatro veces al día, más preferiblemente de aproximadamente tres veces por semana a aproximadamente tres veces al día, incluso más preferiblemente de aproximadamente una vez al día a aproximadamente dos veces al día. La duración de este tratamiento de forma típica es de aproximadamente una
55 día a toda la vida. Para determinadas enfermedades o afecciones bucales la duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad o de la afección oral tratada, la forma de administración utilizada y la respuesta del paciente al tratamiento. Si se desea una administración a las bolsas periodontales, como, p. ej., en el tratamiento de la enfermedad periodontal, puede administrarse un enjuague bucal a la bolsa periodontal utilizando una jeringa o un dispositivo de inyección de agua. Estos dispositivos son conocidos para el experto en la técnica. Los dispositivos de este tipo incluyen “Water Pik” de Teledyne Corporation. Después de la irrigación, el sujeto puede desplazar el enjuague bucal por la boca para cubrir también la parte dorsal de la lengua y otras superficies de la encía y la mucosa. Además puede cepillarse con pasta de dientes, gel no abrasivo, gel dental, etc., sobre la superficie de la
60 lengua y otros tejidos de la encía y la mucosa de la cavidad bucal.

Las presentes composiciones también pueden ser suministradas a tejidos y/o espacios dentro de la cavidad bucal utilizando dispositivos electromecánicos tales como dispositivos dosificadores, dispositivos de aplicación dirigida y sistemas de limpieza o higiene bucodental integrados.

5 Para tratar heridas del tejido oral y favorecer la regeneración del tejido, las composiciones de gel subgingival fluidas que pueden ser introducidas mediante jeringa y una aguja o un catéter directamente en las zonas que necesitan tratamiento, tales como las cavidades periodontales, resultan muy útiles y adecuadas. Las composiciones fluidas similares a geles preferidas son aquellas que se transforman en fase casi sólida en presencia de fluido acuoso como, por ejemplo, agua o fluido crevicular, comprendiendo dichos geles de forma típica de 0,02% a 6% del agente activo en un sistema de vehículo que comprende un copolímero de poli(lactida-co-glicolida) y disolvente como, por ejemplo, propilencarbonato. La composición hidrogenada se retiene así en el lugar de la aplicación y, por tanto, el vehículo polimérico sufre una degradación lenta mediante hidrólisis, el agente o agentes activos continúan liberando de forma sostenida desde dichas composiciones.

15 Los productos para el cuidado de mascotas como, por ejemplo, comidas, objetos masticables y juguetes también se pueden formular para contener las presentes composiciones. El agente o agentes activos se pueden incorporar, por ejemplo, en un material relativamente flexible pero resistente y duradero como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos hechos con nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, chupa o roe el producto, los principios activos incorporados se liberan en la cavidad oral del animal en un medio salivar comparable a un cepillado o aclarado eficaz. En realizaciones de alimentos para mascotas, el agente o agentes activos pueden incorporarse como ingredientes o mezclarse en un alimento para mascotas como, por ejemplo, en forma de alimentos de tipo croquetas, alimentos semisecos o alimentos en lata. Realizaciones de alimentos muy preferidas incluyen vehículos que tienden a aumentar el tiempo de residencia del alimento en la cavidad bucal. Por ejemplo, el agente activo se puede incorporar en un vehículo que tenderá a pegarse o adherirse a los dientes con el fin de que una cantidad determinada de producto permanezca en la boca y no sea ingerida de forma inmediata. Las presentes composiciones también se pueden incorporar en otros productos para el cuidado de mascotas incluyendo suplementos nutritivos y aditivos para el agua de beber.

30 Los siguientes ejemplos no limitativos también describen realizaciones preferidas dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no deben considerarse como limitaciones de la presente invención ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

35 Ejemplo I. Composiciones de enjuague bucal

Las siguientes composiciones de enjuague bucal para el cuidado bucal según la presente invención se muestran a continuación con cantidades de componentes en % en peso. Estas composiciones se preparan utilizando métodos convencionales.

| Componente | IA | IB | IC | ID | IE | IF | IG | IH |
|--|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|
| 5'-Monofosfato de riboflavina | 0,026 | 0,026 | 0,026 | 0,078 | 0,026 | | | 0,026 |
| EGCG | | | | | | 0,100 | 0,100 | 0,100 |
| Cloruro de cetilpiridinio (CPC) | 0,035 | 0,070 | 0,070 | 0,050 | 0,045 | 0,075 | 0,065 | 0,075 |
| Bromuro de domifeno (DB) | -- | -- | -- | -- | 0,005 | -- | -- | |
| Lactato de cinc | -- | -- | -- | 0,250 | -- | -- | -- | 0,050 |
| Sol. al 35% de H ₂ O ₂ . | | 2,145 | | | | | | |
| Agente saborizante/Refrigerante | 0,080 | 0,210 | 0,120 | 0,160 | 0,080 | 0,120 | 0,200 | 0,070 |
| Glicerina | 23,000 | 20,000 | 23,000 | 13,000 | 5,000 | 5,000 | 13,000 | 18,000 |
| Sacarina | 0,025 | 0,060 | 0,018 | 0,030 | 0,025 | 0,030 | 0,010 | 0,013 |
| Sacaralosa | | | | | | | | 0,008 |
| Poloxamer 407 | -- | 0,100 | 0,050 | 0,025 | -- | 0,050 | 0,050 | 0,001 |
| Propilenglicol | | 4,000 | | | | | | |
| Fosfato monosódico | 0,085 | 0,050 | -- | -- | -- | 0,085 | 0,050 | 0,053 |
| Fosfato sódico dibásico | 0,070 | 0,020 | -- | -- | -- | 0,070 | 0,020 | 0,020 |
| Color | 0,020 | 0,020 | 0,010 | 0,020 | 0,020 | 0,020 | 0,020 | 0,020 |
| Etanol | -- | -- | -- | 1,200 | 5,000 | -- | -- | - |
| Metilparabeno | | | | | | | | 0,020 |
| Propilparabeno | | | | | | | | 0,005 |
| Agua | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. |

Ejemplo II composiciones dentífricas

A continuación se muestran composiciones dentífricas según la presente invención con cantidades de componentes en % en peso. Estas composiciones se preparan utilizando métodos convencionales.

| Componente | IIA | IIB | IIC | IID | IIE | IIF |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Fluoruro estannoso | 0,454 | 0,454 | | 0,454 | 0,454 | 0,454 |
| Cloruro estannoso | | | 1,500 | | | 1,500 |
| Carbonato de cinc | 2,000 | | | | | |
| Óxido de cinc | | | 5,000 | | | |
| Citrato de cinc | | | | 0,400 | | |
| Lactato de cinc | | | | | 2,500 | |
| Triclosán | | 0,280 | | | | |
| 5'-Monofosfato de riboflavina | | 0,100 | 1,000 | 0,400 | | |
| EGCG | | | | | | 1,000 |
| Extracto de té | 2,000 | 2,000 | | | | |
| Eugenol | | | | | 0,100 | |
| Vitamina C | L | 0,050 | | | | |
| Vitamina E | | 0,010 | | | | |
| Ácido fítico (sol. al 20%) | 4,000 | | | | | |
| Fitato sódico (sol. al 20%) | | | 10,000 | | | |
| Polifosfato de Na | | | | | 13,000 | |
| Polifosfato de tetrasodio | | 0,740 | | | | |
| Pirofosfato de tetrapotasio | | 1,985 | | | | |
| Pirofosfato sódico | | 3,500 | | | | |
| Gantrez S97 | | | | 1,000 | | |
| Fluoruro sódico | | | 0,243 | | | |
| Carbómero 956 | | 0,250 | | | | |
| Gluconato sódico | 0,670 | | 0,670 | | 0,650 | 2,100 |
| Solución de sorbitol | 34,275 | 27,910 | 34,275 | 16,275 | | 37,496 |
| Glicerina | | 7,000 | | 5,000 | 35,800 | 14,425 |
| Hidroxietilcelulosa | 0,300 | | 0,300 | | | |
| Na CMC | 1,200 | | 1,200 | | | 0,600 |
| Carragenina | 0,500 | | 0,500 | | 0,600 | |
| Goma de xantano | | 0,900 | | | 0,350 | 0,700 |
| Polietilenglicol | | 6,000 | | 0,400 | 7,000 | |
| Propilenglicol | | | | | 7,000 | |
| Sílice abrasiva | 20,000 | 20,000 | 20,000 | | 25,000 | 20,000 |
| Pirofosfato cálcico | | | | 40,00 | | |
| TiO ₂ (Anatasa) | 0,525 | 3,940 | 0,525 | | | 0,525 |
| SLS (sol. al 28%) | 4,000 | 7,500 | 4,000 | 2,800 | 2,500 | 5,000 |
| Sacarina de Na | 0,250 | 0,370 | 0,250 | 0,200 | 0,500 | 0,300 |
| Sabor | 0,950 | 1,000 | 0,950 | 1,000 | 0,800 | 1,000 |
| NaOH | 0,006 | | 0,006 | 0,450 | | 0,600 |
| Fosfato de Na tribásico | | | | | 1,100 | |
| Agua y componentes minoritarios, p. ej., sol. de colorante, conservante | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. |

5

Ejemplo III Ensayo de eficacia *In Vivo*

- Se llevó a cabo un estudio para evaluar la eficacia *in vivo* de un enjuague de riboflavina + cloruro de cetilpiridinio (CPC) en un modelo canino. Al comienzo del estudio, sujetos de beagle se sometieron a profilaxis.
- 10 Aproximadamente al cabo de una semana, se evaluaron para calcular el índice gingival de referencia (GI) y el índice de placa. El índice gingival es un valor según una escala 0-3 (0=sin inflamación; 1=inflamación presente, la encía está roja; 2=sangrado tras el sondeo; 3=sangrado espontáneo). El índice de placa es una cobertura de placa en tanto por ciento de cada diente. Los perros se asignaron al azar en grupos de tratamiento homogeneizados según los índices de inflamación de referencia (II) usando un programa de randomización. Los tratamientos comienzan el
- 15 día posterior a la asignación. Los animales se trataron de forma tópica en cada diente/encía con una botella de nebulización mediante pulverización dos veces al día durante la semana y una vez al día durante los fines de semana durante treinta días (30 ml/tratamiento). Al cabo de los treinta días, los animales recibieron una puntuación clínica final.
- 20 Las puntuaciones clínicas se realizaron en la evaluación de referencia y en la evaluación final. Para el índice gingival, las superficies bucales de los dientes siguientes en los cuatro cuadrantes se midieron para un total de

veinte dientes: primer molar, cuarto, tercero y segundos premolares y primer canino. Se determinaron tres puntuaciones para cada diente para sesenta puntuaciones. Se registró la máxima puntuación de las tres superficies bucales por diente. A continuación, se computaron los promedios de estas puntuaciones (puntuación de nivel de diente medio). Los datos se analizaron con análisis de covarianza (ANCOVA), con la referencia respectiva como covariable del modelo usando el programa Statistical Analysis System (SAS). La placa se midió mediante porcentaje de cobertura de cada diente. La placa se describe con un 1% de solución de fucsina básica aplicada con un aplicador de punta de algodón. El agua se pulveriza para eliminar exceso de solución de manchado. El porcentaje de púrpura se registra también en incrementos del 5% para cada diente. Los datos de la placa se analizaron usando análisis de varianza (ANOVA). Los métodos se resumen a continuación.

Estos resultados demuestran que la combinación de un agente antiinflamatorio (riboflavina) y de un agente antibacteriano (CPC) proporciona una eficacia mejorada contra la placa y contra la gingivitis. De hecho, la combinación proporciona eficacia incluso a niveles menores de CPC. Esto es ventajoso puesto que los agentes antimicrobianos de tipo amonio cuaternario como, por ejemplo, el CPC, si bien son eficaces, se sabe que imparten un sabor desagradable y que causan manchas o decoloración de los dientes, especialmente a las concentraciones empleadas para proporcionar eficacia. Usando dichos niveles inferiores, se evitará tanto el sabor desagradable como la tendencia a causar manchas en la piel. Las presentes composiciones, por lo tanto, pueden no necesitar los aditivos antimanchas y de enmascaramiento del sabor que se han usado en la técnica para abordar aspectos negativos asociados con el CPC.

| Tratamiento | Análisis de covarianza Índice gingival (Løe-Silness modificado) Promedio de la puntuación máxima Por diente | | | Análisis de varianza Índice de placa | |
|---------------------------------------|--|--|---------------------------|--|---------------------------|
| | N | Adj. Medio Nivel del diente Puntuación | Adj. Suma de puntuaciones | N | Medio Placa Puntuación |
| Agua | 9 | 1,40 | 28,0 | 9 | 81,65 |
| Riboflavina 0,078% | 9 | 1,31 | 26,3 | 9 | 80,61 |
| 0,07% de CPC | 9 | 1,18 | 23,7 | 9 | 55,53 |
| 0,035% de CPC + 0,078% de riboflavina | 9 | 1,16 | 23,3 | 9 | 64,89 |
| 0,07%/ CPC + 0,078% de riboflavina | 9 | 1,16 | 23,1 | 9 | 57,68 |
| 0,035% de CPC + 0,026% de riboflavina | 9 | 1,13 | 22,5 | 9 | 68,47 |

Promedio del índice gingival del nivel de diente de referencia=0,83

Las magnitudes y los valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos mencionados. En su lugar, a menos que se indique lo contrario, cada magnitud expresa tanto el valor mencionado, como un intervalo funcionalmente equivalente aproximado a ese valor. Por ejemplo, una magnitud descrita como “40 mm” significa aproximadamente “40 mm”.

Todos los documentos citados en la Descripción detallada de la invención se incorporan, en su parte relevante, como referencia en la presente memoria; La mención de cualquier documento no debe ser considerada como una aceptación de que forma parte del estado de la técnica con respecto a la presente invención. En la medida en la que cualquier significado o definición de un término del presente documento escrito entre en conflicto con cualquier significado o definición del término de un documento incorporado como referencia, prevalecerá el significado o la definición asignados al término en el presente documento escrito.

Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, resultará evidente para el experto en la técnica que es posible realizar otros cambios y modificaciones sin por ello abandonar el ámbito de la invención. Por consiguiente, las reivindicaciones siguientes pretenden cubrir todos esos cambios y modificaciones contemplados dentro del ámbito de la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de riboflavina y de cloruro de cetilpiridinio en la fabricación de una composición oral tópica en forma de un enjuague bucal para tratar y prevenir infecciones bacterianas de la cavidad oral e inhibir la enfermedad sistémica mediada por dicha infección bacteriana de la cavidad oral en sujetos que padecen o que tienen riesgo de desarrollar dicha infección bacteriana oral y enfermedad sistémica, comprendiendo la composición, además, un vehículo oralmente aceptable.