

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 493**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/66 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2005 E 05852366 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1824565**

54 Título: **Composiciones bucales para la prevención y reducción de la adhesión bacteriana a superficies orales**

30 Prioridad:

16.12.2004 US 636788 P

16.12.2004 US 636787 P

06.10.2005 US 244663

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

08.08.2013

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)
300 PARK AVENUE
NEW YORK, N.Y. 10022-7499, US**

72 Inventor/es:

**TRIVEDI, HARSH, M.;
XU, TAO y
PANALIGAN, KIMBERLEE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 417 493 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 bucales para la prevención y reducción de la adhesión bacteriana a superficies orales.

La presente invención se refiere a composiciones bucales y a un método para reducir el crecimiento de la placa en una cavidad oral.

5 Antecedentes de la Invención.

10 La placa dental o la biopelícula de placa es un depósito blando que se forma sobre las superficies de la cavidad oral, tales como tejido y dientes, y comprende una acumulación de bacterias y saliva así como de productos derivados de alimentos. La placa se adhiere tenazmente a los puntos de irregularidad o discontinuidad (por ejemplo, al sarro, en la línea de las encías, sobre la superficie de la lengua y dentro de las grietas, y similares). Además de ser antiestética, la placa está implicada en la aparición de gingivitis y otras formas de enfermedad periodontal.

15 Para la mayoría, las bacterias en la cavidad oral son parte de una biopelícula protectora que esencialmente las hace resistentes a la mayoría de los tratamientos. Pocas personas limpian sus lenguas después del cepillado, a pesar de que se ha demostrado que hasta un 50 por ciento de las bacterias de la boca se puede encontrar ahí. Adicionalmente, para muchas personas, el cepillado o raspado de la lengua es dificultoso debido al reflejo nauseoso. Por lo tanto, la limpieza de la lengua de forma no mecánica es altamente deseable para aquellos que son incapaces de hacerlo con un dispositivo mecánico.

Se ha sugerido una amplia variedad de agentes en la técnica para retrasar la formación de la placa y las infecciones orales y las enfermedades dentales asociadas con la formación de la placa.

20 A pesar de la amplia técnica anterior relacionada con dentífricos antibacterianos y composiciones bucales, todavía existe una necesidad en la técnica de formular un producto capaz de tener un efecto mejorado en el retraso de la acumulación de la placa bacteriana.

El documento FR-A-2036M describe composiciones terapéuticas que tienen propiedades antiinfecciosas y anti-inflamatorias que pueden contener ficina.

25 Los documentos CA-A-959764 y US-A-4.082.481 describen dentífricos que comprenden iones de zinc y una enzima que puede ser una proteasa.

El documento WO-A-93/24142 describe los usos farmacéuticos de las enzimas del krill.

El documento US-A-2004/0156796 describe composiciones bucales que contienen enzimas.

30 La base de datos CA [En línea] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, EE.UU., Mukherjee, S.: "Estudio de los agentes antisarro" XP recuperada de la base de datos STN, nº de orden 1969:113593, describe agentes antisarro que incluyen ficina.

La base de datos CA [En línea] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, EE.UU.; Miller, William A. et al: "Técnicas de separación de enzimas para el estudio del crecimiento de células procedentes de las capas de pulpa dental bovina" recuperada de la base de datos STN, nº de orden 1977:39755, describe la ficina como una enzima para el estudio del crecimiento de células procedentes de las capas de pulpa dental bovina.

35 En Poultry Science vol. 60, páginas 1443-1447, 1981, G.W. Froning et al., describen que la combinación de papaína y ficina actúa sobre las fibras del músculo y del tejido conjuntivo, y se pueden usar para determinar el tamaño de partículas óseas en las aves de corral

Breve compendio de la invención.

40 La presente invención proporciona una composición para el cuidado oral que comprende un agente anti-adherencia que comprende ficina junto con, al menos una de papaína y krillasa. El agente anti-adherencia está presente en la composición en una cantidad eficaz para mitigar la interacción entre una cavidad oral del sujeto y el material que forma la placa.

45 La proteasa de cisteína puede estar en combinación con uno o varios ingredientes, tales como un agente antibacteriano y un tensioactivo. El agente anti-adherencia mitiga la interacción entre una superficie de la cavidad oral y los materiales que forman la placa, tales como bacterias.

La presente invención proporciona además una composición que comprende un agente anti-adherencia para uso según la reivindicación 14.

Descripción detallada de la invención.

50 La presente invención proporciona un tipo específico de enzimas para prevenir, interrumpir o al menos inhibir la unión, o la adhesión o la fijación de material que forma la placa, incluyendo material biológico, productos químicos,

- microorganismos y bacterias, a las superficies de una cavidad oral. Las enzimas para uso en la presente invención inhiben la acumulación de una capa bacteriana que daría lugar a la acumulación de placa. Se cree que tales enzimas actúan a través de la fijación a superficies orales, incluyendo el tejido blando, y por tanto, inhiben el crecimiento de la placa o su crecimiento adicional. Los términos "anti-adherencia" y "anti-fijación" se emplean en esta memoria de forma intercambiable. Las enzimas para uso en la invención incluyen enzimas proteasas anti-adherentes, en particular enzimas proteasas de cisteína, seleccionadas entre ficina y al menos una de papaína y krillasa. Preferiblemente, el agente anti-adherencia comprende adicionalmente una o varias enzimas, tales como otra(s) enzima(s) anti-adherente(s) u otro tipo de enzima, tal como bromelaína, quimotripsina, alcalasa, amalisecs, oxidasa de glucosa, celulasas, lipasas y/o otras proteasas además de la proteasa de cisteína anti-adherencia.
- 5 La ficina para uso en la invención puede obtenerse, por ejemplo, mediante secado y filtrado del látex procedente del género *Ficus*, incluyendo *Ficus glabrata*.
- La cantidad de agente anti-adherencia presente en la composición depende de la aplicación para uso. Está presente al menos en 100 partes en peso en una composición o en un vehículo adecuado. El agente anti-adherencia está presente deseablemente en una cantidad en peso de al menos 0,01 partes por 100 partes de la composición. En un aspecto amplio, el agente de la enzima anti-adherencia está presente en una cantidad en peso desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 partes en peso por cada 100 partes en peso de la composición total. Más deseablemente, está al menos en 0,05 partes; y preferiblemente en 0,03 a 0,30 partes adecuadas para una composición en pasta.
- 15 Uno o varios de otros agentes antiplaca pueden estar presentes en una cantidad total eficaz antiplaca. Los agentes adecuados incluyen, sin limitación, sales de estaño, cobre, magnesio y estroncio, copolios de dimeticona tales como copoliol de cetil dimeticona, glucoamilasa, oxidasa de glucosa, urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio, poliácridatos de estroncio y agentes quelantes tales como ácidos cítrico y tartárico y sales de metales alcalinos de los mismos.
- Las composiciones pueden contener otros agentes y materiales adicionales, incluyendo cualquier agente activo o cosmético deseable y/o aditivos o excipientes convencionales para el cuidado oral. Por ejemplo, pueden estar presentes agentes antibacterianos, incluyendo cloruro de bencetonio, cloruro de diisobutilfenoxietoxietil dimetil bencil amonio y cloruro de cetil piridinio, así como los enumerados en el documento de Patente de EE.UU. nº 5.776.435 de Gaffar et al., cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia.
- 25 Las composiciones de la invención también pueden incluir agentes abrasivos, tales como silicio o perlita; agentes humectantes, tales como glicerina, sorbitol, xilitol y/o propilenglicol; agentes espesantes, tensioactivos, una fuente de iones fluoruro, un policarboxilato aniónico sintético, un agente aromatizante, agentes antisarro, agentes colorantes, desensibilizantes (tales como nitrato de potasio), agentes blanqueantes, conservantes, siliconas y compuestos de clorofila. Estos aditivos, cuando están presentes, se incorporan en la composición bucal en cantidades que no afectan de forma sustancialmente negativa a las propiedades y características deseadas.
- 30 La composición para el cuidado oral de la invención puede prepararse de cualquier manera convencional. La técnica de preparación variará necesariamente dependiendo de la forma de suministro final deseada, la cual puede incluir cualquier forma conocida para una formulación para el cuidado oral, tal como pastas, geles, suspensiones, golosinas (chicles, caramelos, pastillas y grageas), cintas, películas, enjuagues y lavados, y comprimidos.
- Por ejemplo, una pasta se puede preparar del modo siguiente: los agentes humectantes (por ejemplo, glicerina, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol) se dispersan en agua en un mezclador convencional con agitación. En la dispersión se añaden las enzimas, espesantes orgánicos (tales como goma de xantano), cualquier policarboxilato aniónico, cualquier sal (tal como agentes anticaries a base de fluoruro de sodio), pirofosfato tetrasódico, sales antisarro de tripolifosfato sódico, y cualquier edulcorante; la mezcla resultante se agita hasta formar una fase de gel homogéneo. En la fase de gel se añade un pigmento (por ejemplo, TiO₂) y cualquier ácido o base necesarios para ajustar el pH. Estos ingredientes se mezclan hasta que se obtiene una fase homogénea. La mezcla se transfiere entonces a un mezclador de alta velocidad/vacío, en donde se añade a la mezcla el espesante inorgánico de sílice y los ingredientes tensioactivos. El abrasivo de sílice de baja absorción de aceite se añade en este momento, junto con otros abrasivos para ser usados en la composición. La mezcla se mezcla a continuación a alta velocidad durante 5 a 30 minutos, a vacío desde aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferiblemente aproximadamente 30 mm de Hg. El producto resultante es en cada caso una pasta o un producto de gel semisólido, extruible, homogéneo.
- 45 La presente invención proporciona formulaciones útiles para el mantenimiento y la estabilización de la actividad de las enzimas proteasas o al menos para minimizar la pérdida de actividad. Ventajosamente, los agentes antibacterianos se combinan con las enzimas proteasas en la formulación para proporcionar resultados sinérgicos basándose en la funcionalidad anti-adherencia y antibacteriana. La funcionalidad de la presente composición de la invención incluye tanto acciones de anti-adherencia como de rotura de la placa. La ficina se selecciona para la primera y la papaína se selecciona preferiblemente para la segunda. En otro aspecto, un modo de acción anti-adherente proporcionaba una eficacia antiplaca en un estudio clínico en humanos, según lo exhibido por la ficina y la papaína, mostrando la ficina una mayor eficacia que la papaína. La invención proporciona enzimas proteasas que tienen actividad anti-adherente de bacterias de la placa oral y composiciones adecuadas para el tratamiento oral, que incluyen un vehí-

culo de tratamiento que tiene otras funcionalidades que también estabilizan a las enzimas proteasas. Resumiendo, la enzima proteasa obtenida a partir de las higueras (ficina) mostró una actividad anti-adherente en soluciones aisladas, en dentífricos líquidos y en pastas completas. El compuesto muestra una prevención de la adhesión de bacterias de una sola especie y de especies de cultivos mixtos sobre los testigos negativos, sobre superficies de poliestireno, superficies de hidroxiapatita y dientes reales. El compuesto muestra, además, una capacidad para modificar superficies similares a dientes; es decir, prismas de germanio, mediante la reducción de la energía de la superficie de tales superficies. Este compuesto, en combinación con al menos una de papaína y krillasa, se puede utilizar en forma de mezclas con otras enzimas o agentes antibacterianos. La composición bucal de la presente invención es utilizable para el tratamiento de cualquier organismo de un sujeto que tiene una cavidad oral, incluyendo criaturas humanas y animales, y la cavidad oral incluye la boca, la lengua, el tejido, los dientes, el paladar y el esmalte, y similares. La composición bucal se puede poner en contacto con la cavidad oral por cualquiera de una variedad de métodos y no se limita a una puesta en contacto a través de un método en particular cualquiera. Los ejemplos incluyen un vehículo líquido, tal como un enjuague bucal; un vehículo en pasta, tal como pasta de dientes; dentífrico; gotas para la boca y refrescantes; chicles; juguetes; masticables; composiciones y geles aplicados; consumibles, comestibles y golosinas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado oral que comprende un agente anti-adherencia que comprende ficina en combinación con al menos una de papaína y krillasa.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en donde, basándose en 100 partes en peso de la composición bucal, el agente anti-adherencia está presente en una cantidad de hasta 10 partes.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde el agente anti-adherencia está presente en una cantidad en peso de al menos 0,01 partes por 100 partes de la composición.
4. La composición según la reivindicación 3, en donde, basándose en 100 partes en peso de la composición bucal, el agente anti-adherencia está presente en una cantidad de 0,01 a 10 partes.
- 10 5. La composición según la reivindicación 3, en donde, basándose en 100 partes en peso de la composición bucal, el agente anti-adherencia está presente en una cantidad de al menos 0,05 partes.
6. La composición según la reivindicación 3, en donde, basándose en 100 partes en peso de la composición bucal, el agente anti-adherencia está presente en una cantidad de 0,03 a 0,3 partes.
- 15 7. La composición según la reivindicación 1, que incluye además al menos una enzima diferente de una proteasa de cisteína.
8. La composición según la reivindicación 7, en donde la enzima diferente es al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en amilasas, lipasas, nucleasas y otras proteasas.
9. La composición según cualquier reivindicación precedente, que comprende además un agente antibacteriano.
- 20 10. La composición según la reivindicación 9, en donde el agente antibacteriano comprende un agente antibacteriano catiónico.
11. La composición según la reivindicación 9, en donde el agente antibacteriano comprende un compuesto de amonio cuaternario.
12. La composición según la reivindicación 9, en donde el agente antibacteriano comprende un haluro de alquil piridinio.
- 25 13. La composición según la reivindicación 9, en donde el agente antibacteriano incluye cloruro de cetil piridinio.
14. Una composición que comprende un agente anti-adherencia, comprendiendo dicho agente anti-adherencia ficina en combinación con al menos una de papaína y krillasa, para uso en la reducción del crecimiento de la placa en una cavidad oral de un sujeto poniendo en contacto la cavidad oral con una cantidad eficaz del agente anti-adherencia.