

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 957**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61K 8/66** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 8/24** (2006.01)

**A61K 8/25** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2003 E 03736563 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1503726**

54 Título: **Dentífrico antibacteriano que muestra propiedades antiplaca y refrescantes del aliento**

30 Prioridad:

**10.05.2002 US 143395**

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

**28.11.2013**

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)  
300 Park Avenue  
New York NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:

**SZELES, LORI, H.;  
LIU, XIAOYAN;  
WILLIAMS, MALCOLM y  
MASTERS, JAMES, G.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 431 957 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

Dentífrico antibacteriano que muestra propiedades antiplaca y refrescantes del aliento

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a una composición dentífrica de cuidado oral que contiene un compuesto antibacteriano no iónico eficaz para retardar la acumulación de placa bacteriana en los dientes y más particularmente a una composición dentífrica de dos componentes que contiene un compuesto antibacteriano en combinación con una enzima que consigue la reducción de placa con características refrescantes del aliento superiores.

15 **2. La técnica anterior**

La halitosis, el término técnico para el mal aliento, o *Fetor ex Oris*, es una afección indeseable. De hecho, todo el mundo, incluyendo personas muy jóvenes, tiene ocasionalmente mal aliento, con aproximadamente el 25% sufriendolo de forma regular y el problema tiende a empeorar y a hacerse más frecuente a medida que las personas envejecen. El problema parece estar dividido de forma uniforme entre hombres y mujeres. El mal aliento se produce cuando las proteínas de los alimentos que ingerimos y los restos de saliva se degradan por las bacterias. Incluso la boca más limpia aloja millones de bacterias que tienen el potencial de descomponer estas partículas que contienen proteínas que han quedado en la boca. La lengua, con sus fisuras y área de superficie grande y con bultos, conserva cantidades considerables de alimento y restos que soportan y protegen a una población bacteriana grande. En condiciones de oxígeno bajas, esta población bacteriana forma productos que tienen mal olor, denominados compuestos de azufre volátiles (VSC), tales como sulfuro de hidrógeno ("huevos podridos") y metil mercaptanos ("olor a mofeta") y otros compuestos olorosos y de mal sabor. Hasta el 80-90% del mal aliento que se origina en la boca es por este mecanismo.

30 La placa dental o biopelícula de placa es un depósito blando que se forma sobre los dientes y está compuesto de una acumulación de bacterias y saliva así como también subproductos alimenticios. La placa se adhiere de forma tenaz en los puntos de irregularidad o discontinuidad, por ejemplo, sobre superficies rugosas de cálculo, en la línea de las encías, en 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.

35 Las bacterias prosperan en la lengua. En su mayor parte, las bacterias son una parte de una biopelícula protectora que esencialmente las hace resistentes a la mayoría de los tratamientos. Pocas personas limpian su lengua después del cepillado, a pesar de que se ha demostrado que hasta un 50 por ciento de las bacterias de la boca se pueden encontrar aquí. Adicionalmente, para muchas personas, el cepillado o raspado de la lengua es difícil debido al reflejo nauseoso. Por lo tanto, la limpieza de la lengua de forma no mecánica es muy deseable para aquellos que no pueden hacerlo con un dispositivo mecánico.

45 En la técnica se ha sugerido una amplia diversidad de agentes antibacterianos para retardar la formación de placa y las infecciones orales y enfermedades dentales asociadas con la formación de placa. Por ejemplo, compuestos antibacterianos no iónicos tales como Triclosán se conocen bien en la técnica por su actividad antibacteriana y se han usado en composiciones orales para contrarrestar la formación de placa mediante acumulación bacteriana en la cavidad oral.

50 A pesar de la amplia técnica anterior relacionada con composiciones dentífricas antibacterianas, todavía existe una necesidad en la técnica de formular un producto dentífrico capaz de suministrar un agente antibacteriano eficaz en el retraso de la acumulación de placa bacteriana sobre los dientes, así como también sobre la lengua, sin inhibir la biodisponibilidad del compuesto antibacteriano. La administración del compuesto antibacteriano a la lengua permitirá el control eficaz del mal aliento.

55 El documento FR- A- 2051992 divulga un dentífrico que tiene dos fases, una fase grasa que contiene una enzima y una fase acuosa que contiene un antiséptico.

**Sumario de la invención**

60 La presente invención proporciona una composición dentífrica antiplaca de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 1. Las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

65 La presente invención abarca una composición dentífrica de dos componentes que cuando se aplica a los dientes contiene una combinación de un compuesto antibacteriano no iónico y un ingrediente de enzima mediante lo cual se consigue la reducción de la placa acompañada por un beneficio contra el mal olor superior durante el cepillado de los dientes.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que cuando un primer compuesto antibacteriano no iónico mantenido por separado que contiene el componente dental y un segundo componente dentífrico que contiene la enzima se combinan al mismo tiempo y a partir de entonces se aplican a la superficie de los dientes, la eficacia antiplaca no disminuida se obtiene de forma inesperada con un retardo superior del mal olor de la cavidad oral cuando los dientes se cepillan con los componentes combinados.

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición dentífrica de dos componentes de la presente invención que está comprendida de un compuesto antibacteriano no iónico separado y componentes dentífricos que contienen enzima que se alojan en un recipiente en el que los componentes se mantienen por separado los unos de los otros y no se combinan ni mezclan hasta que la aplicación simultánea a los dientes tiene que ser realizada por el usuario como mediante el cepillado. De forma inesperada, cuando los componentes dentales mantenidos por separado se ponen en contacto entre sí inmediatamente antes de la aplicación a los dientes, se obtiene una eficacia antiplaca no disminuida del compuesto antibacteriano no iónico acompañada por un beneficio contra el mal olor mejorado.

La composición dentífrica de dos componentes de la presente invención se observó que reducía de forma significativa las bacterias totales en la lengua. Incluso más específicamente, esta combinación de dentífrico de dos componentes se observó que reducía significativamente el nivel de especies bacterianas en la superficie de la lengua responsables de la evolución del mal olor oral hasta cinco horas después del cepillado en comparación con una crema dental comercial probada clínicamente que contenía Triclosán.

### **Descripción de las realizaciones preferidas**

#### **Agente antibacteriano no iónico**

Los agentes antibacterianos no iónicos usados en la práctica de la presente invención incluyen compuestos de difeniléter halogenados tales como 2, 4, 4'- tricloro- 2'- hidroxidifenil éter (Triclosán) y 2, 2'- dihidroxi- 5, 5'- dibromodifenil éter. Otros agentes antibacterianos no iónicos útiles incluyen compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono- y polialquil halofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados y compuestos bisfenólicos, desvelándose de forma más completa tales compuestos fenólicos en la Patente de Estados Unidos N° 5.368.844.

El agente antibacteriano no iónico se puede incluir en la composición dentífrica a una concentración de aproximadamente el 0,10 a aproximadamente el 1,5% en peso y preferentemente aproximadamente el 0,3 a aproximadamente 1,2% en peso.

#### **Abrasivos**

Los abrasivos preferidos para su uso en la práctica de la presente invención incluyen materiales de sílice y particularmente geles de sílice y sílice amorfo precipitado que tiene un valor de absorción de aceite de menos de 100 cc/100 g de sílice y preferentemente en el intervalo de desde 45 cc/100 g hasta menos de aproximadamente 70 cc/100 g de sílice. Estos sílices son partículas coloidales que tienen un tamaño de partícula promedio que varía desde aproximadamente 3 micrómetros hasta aproximadamente 12 micrómetros y más preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 micrómetros y un intervalo de pH desde 4 hasta 10 preferentemente 6 a 9 cuando se mide como una pasta al 5% en peso.

Los valores de absorción de aceite se miden usando el Método Rub-Out ASTM D281. El abrasivo de sílice de baja absorción de aceite puede estar presente en las composiciones de cuidado oral de la presente invención a una concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40% en peso y preferentemente aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso.

Los abrasivos de sílice de baja absorción de aceite particularmente útiles en la práctica de la presente invención se comercializan con la denominación comercial Sylodent XWA por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, MD 21203. Sylodent 650 XWA, un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tienen un contenido de agua del 29% en peso que promedian de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 micrómetros de diámetro y una absorción de aceite de menos de 70 cc/100 g de sílice es un ejemplo preferido de un abrasivo de sílice de baja absorción de aceite útil en la práctica de la presente invención.

Otro abrasivo de sílice de baja absorción de aceite particularmente útil en la práctica de la presente invención se comercializa con la denominación comercial DP-105 por J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078 es un sílice amorfo precipitado que tiene una distribución de tamaño de partícula promedio de 5 a 12 micrómetros y una absorción de aceite en el intervalo de 50 a 70 cc/100 g.

Otros abrasivos que se pueden usar en la práctica de la presente invención incluyen sílices precipitados que tienen un tamaño de partícula medio de hasta aproximadamente 20 micrómetros, tal como Zeodent 115, comercializado por J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078, o Sylodent 783 comercializado por Davison

Chemical Division de W.R. Grace & Company, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos o combinaciones de los mismos.

- 5 Los materiales abrasivos se pueden usar individualmente como el abrasivo único en la preparación de la composición dental de la presente invención o en combinación con otros abrasivos dentífricos conocidos. La cantidad total de abrasivo presente en las composiciones dentífricas de la presente invención está en un nivel de desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente 60% en peso, preferentemente desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 55% en peso cuando la composición dentífrica es una pasta de dientes.

10

### **Enzimas**

- 15 Las enzimas útiles en la práctica de la presente invención incluyen sustancias proteicas dentro de la clase de proteasas, que degradan o hidrolizan proteínas (proteasas). Estas enzimas proteolíticas se obtienen a partir de fuentes naturales o mediante la acción de microorganismos que tienen una fuente de nitrógeno y una fuente de carbono. Los ejemplos de enzimas proteolíticas útiles en la práctica de la presente invención incluyen papaína, bromelaína, quimotripsina, ficina y alcalasa.

- 20 La papaína obtenida a partir del látex lechoso del árbol de la Papaya es la enzima proteolítica preferida para su uso en la práctica de la presente invención y se puede incorporar en la composición de cuidado oral de la presente invención en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso y preferentemente aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5% en peso, teniendo tal papaína una actividad de 150 a 300 MCU por miligramo determinada por la Prueba del Ensayo de Coágulo de la Leche del Biddle Sawyer Group (véase J. Biol. Chem., vol. 121, páginas 737-745).

25

- Una enzima adicional que se puede formular en combinación con la enzima proteasa papaína es glucoamilasa. La glucoamilasa es una glucoamilasa sacarificante de origen de *Aspergillus niger* cultivada por fermentación. Esta enzima puede hidrolizar tanto los puntos de ramificación alfa- D- 1, 6 glucosídicos como los enlaces alfa- 1, 4 glucosídicos de glucosil oligosacáridos. El producto de la presente invención puede comprender aproximadamente el 0,001 al 2% de la carbohidrasa y preferentemente aproximadamente el 0,01 al 0,55% en peso. Las carbohidrasas adicionales útiles de acuerdo con la presente invención son glucoamilasa, alfa y beta amilasa, dextranasa y mutanasa.

30

- 35 Otras enzimas que se pueden usar en la práctica de la presente invención incluyen otras carbohidrasas tales como alfa-amilasa, beta-amilasa, dextranasa y mutanasa y lipasas tales como lipasa vegetal, lipasa gástrica, lipasa pancreática, pectinasa, lisozima tanasa y serina proteasas.

- 40 En una realización, la enzima proteolítica está presente en la composición dentífrica en combinación con una lipasa y glicoamilasa, preferentemente donde cada enzima está presente en la composición a una concentración del 0,02 al 5,0% en peso de la composición.

40

- 45 La enzima lipasa se obtiene a partir de una cepa selecta de *Aspergillus niger*, que muestra escisión aleatoria de las posiciones 1,3 de grasas y aceites. La enzima tiene una actividad lipolítica máxima a pH 5,0 a 7,0 cuando se ensaya con aceite de oliva. La lipasa se puede incluir en la composición dentífrica a una concentración de aproximadamente el 0,010 a aproximadamente el 5,0% en peso y preferentemente aproximadamente el 0,02 a aproximadamente 0,10% en peso.

45

- 50 La presencia de enzima tanasa puede ser beneficiosa adicionalmente para facilitar la degradación de mancha extrínseca. Las enzimas tanasas se han purificado a partir de *Aspergillus niger* y *Aspergillus allianceus* y son útiles en la hidrólisis de taninos, que se conoce que decoloran la superficie de los dientes.

50

- 55 Otras enzimas adecuadas que puede comprender la presente invención incluyen lisozima, obtenida a partir de clara de huevo, que contiene una cadena polipeptídica única entrecruzada mediante cuatro enlaces disulfuro que tienen un peso molecular de 14.600 Dalton. La enzima puede mostrar propiedades antibacterianas facilitando la hidrólisis de paredes celulares bacterianas escindiendo el enlace glicosídico entre el carbono número 1 del ácido N-acetilmurámico y el carbono número 4 de N- acetil- D- glucosamina las cuales, *in vivo*, se polimerizan para formar el polisacárido de pared celular. Adicionalmente, pectinasa, y una enzima que está presente en la mayoría de las plantas, facilita la hidrólisis del polisacárido pectina en azúcares y ácido galacturónico.

55

### **Vehículo dentífrico**

- 60 El vehículo dentífrico oralmente aceptado usado para preparar la composición dentífrica comprende una fase acuosa, que contiene un humectante en la misma. El humectante es preferentemente glicerina, sorbitol, xilitol, y/o propilenglicol de peso molecular en el intervalo de 200 a 1.000. Otros humectantes, tales como polietilenglicol y mezclas de los mismos también se pueden usar. La concentración de humectante típicamente totaliza aproximadamente el 5 a aproximadamente el 70% en peso de la composición oral.

65

La referencia en el presente documento a sorbitol se refiere al material disponible típicamente en el mercado como una solución acuosa al 70%. El agua está presente típicamente en una cantidad de aproximadamente el 10% en peso y generalmente aproximadamente el 15 al 30% en peso de la composición oral. El agua empleada en la preparación de pastas dentales comercialmente adecuadas debería ser preferentemente desionizada y no tener impurezas orgánicas. Estas cantidades de agua incluyen el agua libre que se añade más aquella que se introduce con otros materiales tales como con sorbitol.

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden contener una diversidad de ingredientes dentífricos opcionales. Como se ha descrito más adelante, tales ingredientes opcionales pueden incluir, pero sin limitación, agentes espesantes, tensioactivos, agentes antisarro, una fuente de iones fluoruro, un policarboxilato aniónico sintético, un agente saporífero, agentes antisarro y colorantes.

### **Agentes espesantes**

Los espesantes que se pueden usar en las composiciones en la presente invención incluyen gomas naturales y sintéticas y coloides. Los espesantes adecuados incluyen polímeros de origen natural tales como carrageninas, goma de xantano, poliglicoles de pesos moleculares variables comercializados con el nombre comercial Polyox y polivinilpirrolidona. Los espesantes inorgánicos compatibles incluyen compuestos de sílice amorfo que funcionan como agentes espesantes e incluyen compuestos de sílices coloidales disponibles bajo la denominación comercial Cab-o-sil fabricado por Cabot Corporation y distribuido por Lenape Chemical, Bound Brook, Nueva Jersey; Zeodent 165 de J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078; y Sylodent 15, disponible en Davison Chemical Division de W.R. Grace Corporation, Baltimore, MD 21203. Otros espesantes inorgánicos incluyen arcillas naturales y sintéticas tales como arcillas de hectorita, silicato de magnesio y litio (laponita) y silicato de aluminio y magnesio (Veegum).

Preferentemente, el agente espesante está presente en la composición dentífrica en cantidades de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso, preferentemente aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 4,0% en peso.

### **Tensioactivos**

Se pueden usar tensioactivos en las composiciones de la presente invención para conseguir acción profiláctica aumentada y volver a las composiciones dentífricas más cosméticamente aceptables. El tensioactivo es preferentemente un material detergente que imparte a la composición propiedades detergentes y espumantes.

Los tensioactivos aniónicos tales como sulfatos de alquilo superiores tales como lauril sulfato de sodio no son compatibles con enzimas. Los tensioactivos aniónicos desnaturalizan la enzima y provocan pérdida de actividad. Como resultado, es importante para la práctica de la presente invención el uso de un tensioactivo o combinación de tensioactivos que sean compatibles con las enzimas presentes en la formulación de pasta dental y que proporcionen las características espumantes necesarias. Los ejemplos de tensioactivos compatibles con enzimas incluyen tensioactivos de polioxietileno no aniónico tales como Pluronic F127, Polyoxamer 407, Steareth 30, Polisorbato 20, y tensioactivos anfotéricos tales como cocamidopropil betaína y lauril glucósido de cocamidopropil betaína. Los tensioactivos preferidos incluyen una combinación de pluronic F127, Polyoxamer 407, Polisorbato 20 y cocamidopropil betaína a una concentración de tensioactivo total en la composición dentífrica de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 10% en peso y preferentemente entre aproximadamente el 3,5 y aproximadamente el 6,5% en peso a proporciones en peso de 2,5 Polyoxamer 407, aceite de ricino 2,5 PEG-40, 3,3 Polisorbato-20 y 1,0 cocamidopropil betaína.

### **Fluoruro y otros agentes activos**

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener una fuente de iones fluoruro o componente que proporcione flúor, como agente anticaries en cantidad suficiente para suministrar aproximadamente 25 ppm a 5.000 ppm de iones fluoruro e incluye sales de fluoruro inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos solubles. Por ejemplo, las fuentes de fluoruro preferidas que son compatibles con enzimas presentes en la composición son fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, así como fluoruros de estaño, tales como fluoruro estannoso y cloruro estannoso. Se prefiere el fluoruro de sodio.

Además de los compuestos de fluoruro, también se pueden incluir agentes antisarro tales como sales de pirofosfato incluyendo sales pirofosfato de metales dialcalinos o tetraalcalinos tales como  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$  y  $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , tripolifosfato de sodio, polifosfatos de cadena larga tales como hexametáfosfato de sodio y fosfatos cíclicos tales como trimetáfosfato de sodio. Estos agentes antisarro se incluyen en la composición dentífrica a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5% en peso.

**Agentes estabilizantes de enzimas**

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener ingredientes que estabilizan las enzimas en un entorno dentífrico. Estos estabilizantes protegen a la enzima de inactivación mediante impurezas metálicas  
 5 quelantes presentes en la composición dentífrica. Los agentes quelantes incluyen, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y gluconato de sodio a concentraciones entre el 0,01 y el 1%, preferentemente entre 0,1 y el 0,5%. Otros estabilizantes también pueden prevenir la oxidación de aminoácidos, tales como cisteína, que son críticos para la actividad enzimática. Los ejemplos de agentes que estabilizan enzimas frente a la oxidación incluyen bisulfito de sodio, galatos metálicos, estannato de sodio y ácido ascórbico a concentraciones entre aproximadamente el 0,1 y  
 10 aproximadamente el 1,5%, preferentemente entre aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 0,75%.

**Policarboxilato aniónico**

Los policarboxilatos aniónicos sintéticos también se pueden usar en las composiciones dentífricas de la presente invención como un agente potenciador de eficacia para cualquier agente antibacteriano, antisarro u otro agente activo dentro de la composición dentífrica. Tales policarboxilatos aniónicos generalmente se emplean en forma de sus ácidos libres o preferentemente sales de metales alcalinos solubles en agua neutralizados preferentemente parcialmente o más preferentemente completamente (por ejemplo potasio y preferentemente sodio) o de amonio. Se prefieren copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado  
 20 polimerizable, preferentemente metilviniléter/anhídrido maleico que tiene un peso molecular (P.M.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.800.000, más preferentemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 700.000. Los ejemplos de estos copolímeros están disponibles en GAF Corporation con la denominación comercial Gantrez, por ejemplo AN 139 (P.M. 500.000), AN 119 (P.M. 250.000); S- 97 de Calidad Farmacéutica (P.M. 700.000), AN 169 (P.M. 1.200.000-1.800.000) y AN 179 (P.M. por encima de  
 25 1.800.000); donde el copolímero preferido es S-97 de Calidad Farmacéutica (P.M. 700.000).

Cuando están presentes, los policarboxilatos aniónicos se emplean en cantidades eficaces para conseguir la mejora deseada de la eficacia de cualquier agente antibacteriano, antisarro u otro agente activo dentro de la composición dentífrica. En general, los policarboxilatos aniónicos están presentes dentro de la composición dentífrica desde  
 30 aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 4% en peso, preferentemente desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2,5% en peso.

**Sabor**

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener un agente saporífero. Los agentes saporíferos que se usan en la práctica de la presente invención incluyen aceites esenciales así como también diversos aldehídos, ésteres, alcoholes saporíferos y materiales similares. Los ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles agentes químicos tales como mentol, carvona y anetol. De estos, los más  
 40 comúnmente empleados son los aceites de menta y hierbabuena.

El agente saporífero se incorpora en la composición dentífrica a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en peso y preferentemente aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5% en peso.

**Otros ingredientes**

Se puede incorporar diversos materiales diferentes en las composiciones dentífricas de la presente invención, incluyendo desensibilizantes, tales como nitrato de potasio; agentes blanqueadores; conservantes; siliconas y compuestos de clorofila. Estos aditivos, cuando están presentes, se incorporan en la composición dentífrica en  
 50 cantidades que no afectan sustancialmente de forma negativa las propiedades y características deseadas.

Se obtiene un producto dentífrico rayado de acuerdo con la práctica de la presente invención donde los colorantes de colores contrastantes se incorporan en cada uno de los componentes dentífricos usados en la práctica de la presente invención, siendo los colorantes farmacéuticamente y fisiológicamente no tóxicos cuando se usan en las  
 55 cantidades sugeridas. Los colorantes usados en la práctica de la presente invención incluyen pigmentos y colorantes.

Para preparar los componentes dentífricos separados de la presente invención, por ejemplo como en la preparación del componente dentífrico que contiene el compuesto antibacteriano no iónico, el humectante y el aglutinante polimérico se dispersan en un mezclador convencional hasta que la mezcla se vuelve una pasta bien dispersa que tiene un aspecto suave, después de lo cual se añade agua. La mezcla se calienta a 38 - 54 °C (100 - 100 °F) y se mezcla durante 10 a 30 minutos produciendo una fase de gel homogénea. Se añaden edulcorante y color y se mezcla durante 20 minutos. La mezcla se transfiere a un mezclador al vacío y se añade el abrasivo y se mezcla durante 10 a 30 minutos a alta velocidad en un vacío en el intervalo de 5 a 100 mm de mercurio de presión,  
 65 preferentemente 5 a 50 mm Hg, proporcionando una mezcla homogénea. Como la etapa final, se añaden el saporífero y el compuesto antibacteriano seguido por una mezcla adicional de 20 minutos al vacío.

- Para la preparación de la enzima que contiene el componente dentífrico, el aglutinante polimérico se dispersa en humectante para formar una pasta dispersada suave. A esta dispersión se añade agua, que contiene arcilla sintética disuelta, sales y el edulcorante. La fase continua resultante se mezcla a alta velocidad durante un periodo de no menos de 20 minutos. A la fase continua homogénea resultante, se añade lentamente abrasivo de sílice, junto con el
- 5 sílice espesante y se mezcla al vacío en el intervalo de 5 a 100 mm de mercurio durante un periodo de 20 minutos. En esta fase, se añaden el color, los tensioactivos y los ingredientes enzimáticos y se mezclan a alta velocidad durante 10 a 20 minutos en un vacío de 5 a 50 mmHg. Los aceites de sabor se añaden posteriormente a la mezcla lo cual viene seguido por mezcla durante 10 a 20 minutos adicionales en vacío de 5 a 50 mmHg.
- 10 Los componentes resultantes son composiciones dentífricas de una textura similar a las pastas de dientes normales que tienen un pH en el intervalo de 5 a 8, preferentemente 6,5 a 7,5, por ejemplo, 7 y de sabor satisfactorio.

**Invasado del dentífrico de dos componentes**

- 15 La composición de dos componentes de la presente invención se envasa en un recipiente dosificador adecuado tal como un tubo o bomba en el cual los componentes se mantienen físicamente separados y a partir de los cuales se pueden dosificar los componentes separados de forma sincrónica. Tales recipientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de tales dispositivos de bomba se divulgan en los documentos US 4.528.180 y US 5.332.124. Los ejemplos de un tubo dosificador adecuado se divulgan en los documentos US 4.487.757 y 4.687.663 donde el tubo
- 20 se forma a partir de una banda de plástico plegable y está provisto de una separación dentro del tubo que define compartimentos separados en los cuales se almacenan los componentes físicamente separados y a partir de los cuales los mismos se dispersan a través de una salida dosificadora adecuada.
- El siguiente Ejemplo específico ilustra la presente invención. Los componentes dentífricos individuales descritos más adelante se preparan siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. Las cantidades de los diversos ingredientes son en peso a menos que se indique de otra manera. Los componentes resultantes se envasaron en tubos u otros
- 25 recipientes provistos de medios de separación física de los componentes dentífricos individuales.

**Ejemplo I**

- 30 Se preparó una composición dentífrica de dos componentes que tiene los siguientes ingredientes:

<b>Componente A</b>		<b>Componente B</b>	
<b>Ingredientes</b>	<b>% p.</b>	<b>Ingredientes</b>	<b>% p.</b>
Agua desionizada	10,079	Agua desionizada	16,0
Fluoruro de sodio	0,486	Sodio MFP	0,76
Sacarina de sodio	0,25	Sacarina de sodio	0,40
Carragenina lota	0,735	Sorbitol (70%)	19,25
Dióxido de titanio	0,50	Glicerina	20,30
Sorbitol (70%)	8,00	Tripolifosfato de sodio	3,00
Glicerina	17,00	Xantano	0,50
Gantrez	27,20	Laponita D	0,70
Solución de NaOH al 50%	2,00	Zeodent-115	5,00
Zeodent-165	2,00	Zeodent-165	2,00
Zeodent-115	18,65	Syloident XWA650	20,00
Sabor	1,00	Sabor	1,10
Bicarbonato de sodio	10,00	Pirofosfato tetrasódico	2,00
Triclosán	0,60	Dióxido de titanio	0,4
Lauril sulfato de sodio	1,50	Tegobetaína	2,00
		Polisorbato 20	2,00
		Polietilenglicol 600	3,00
		Papaína	1,00
		Glucamilasa	0,20
		Lipasa	0,06
		Bisulfito de sodio	0,10
		Fosfato de sodio monobásico	0,03
		Fosfato de Na dibásico Anhi	0,20
<b>Total</b>	<b>100,00</b>		<b>100,00</b>

Tras el uso, los Componentes A y B se combinan, por ejemplo, en el cepillo de dientes, para proporcionar una composición combinada, denominada Composición "X". La Composición "X" se evalúa para determinar su capacidad de controlar bacterias en la parte posterior de la lengua que son responsables de la formación del mal olor oral así como también del control de VSC usando el Halimeter™.

5 La evaluación de la cantidad de bacterias responsables del mal olor oral se determinó *in vivo* en un estudio de microflora de lengua. Las composiciones se ensayaron para determinar su capacidad de reducir la microflora en la parte posterior de la lengua, especialmente aquellas especies responsables de la generación de H<sub>2</sub>S. El estudio requería que los panelistas realizaran un hisopado de un lado de la parte posterior de la lengua para recolección bacteriana en línea basal y del lado posterior alterno de la lengua cuatro horas después del tratamiento. Esto se realizó antes (línea basal) y después de que los panelistas se cepillaran con los productos de tratamiento durante 1 minuto seguido por buches con la pasta dentífrica durante 15 segundos. Las muestras recogidas se sembraron en placas en medio agar de acetato de plomo para la selección de bacterias formadoras de H<sub>2</sub>S así como también medio agar sangre para determinar el nivel total de bacterias presentes en la lengua y se incubaron en condiciones anaeróbicas a 37 °C. Después de 72 horas, se enumeraron las unidades formadoras de colonias de bacterias formadoras de H<sub>2</sub>S y las unidades formadoras de colonias de bacterias totales. Los resultados de unidades formadoras de colonias medias se usaron para calcular el porcentaje de reducción a partir de la línea basal.

20 Los resultados del estudio de microflora en lengua *in vivo* se registran en la Tabla I más adelante. Para los fines de comparación también se evaluó en el estudio un producto de pasta dental comercial clínicamente probado, que contiene Triclosán al 0,3%, denominado Composición "C", que no contenía enzimas. También se preparó un dentífrico placebo que no contenía enzimas o Triclosán que contenía un abrasivo de sílice y tensioactivo de SLS. Los resultados de dentífrico comparativo y placebo se registran también en la Tabla I más adelante.

TABLA I			
REDUCCIÓN DE BACTERIAS TOTALES DE LA SUPERFICIE DE LA LENGUA			
Composición	UFC* Media de línea basal	UFC Media 5 horas después del cepillado	% De reducción de la línea basal de UFC media
Placebo	6,2 10 <sup>9</sup>	5,4 10 <sup>9</sup>	14
C	3,7 10 <sup>9</sup>	1,4 10 <sup>9</sup>	63
X	1,2 10 <sup>9</sup>	1,2 10 <sup>9</sup>	89

UFC = Unidades formadoras de colonias

25 Los resultados registrados en la Tabla I indican que la composición dentífrica de la presente invención, Composición X, proporcionaba de forma inesperada una cantidad sustancialmente reducida de bacterias en la lengua en comparación con el placebo y el dentífrico comparativo, Composición C, un producto comercial que contiene Triclosán clínicamente probado.

### Ejemplo II

30 El procedimiento de estudio de microflora de la lengua del Ejemplo I también se realizó para evaluar la capacidad de la Composición "X" de reducir específicamente las bacterias formadoras de olor (H<sub>2</sub>S) en la parte posterior de la lengua.

Los resultados de este segundo estudio se registran en la Tabla II más adelante.

TABLA II			
REDUCCIÓN DE BACTERIAS FORMADORAS DE H <sub>2</sub> S DE LA SUPERFICIE DE LA LENGUA			
Composición	UFC Media de línea basal	UFC Media 5 horas después del tratamiento	% De reducción de la línea basal
Placebo	9,8 10 <sup>4</sup>	5,1 10 <sup>4</sup>	48
C	2,4 10 <sup>5</sup>	8,8 10 <sup>4</sup>	63
X	1,4 10 <sup>5</sup>	2,4 10 <sup>4</sup>	83

40 Los resultados registrados en la Tabla II con respecto a las bacterias formadoras de H<sub>2</sub>S son consistentes con los hallazgos para la carga de bacterias totales registrada en la Tabla I.

### Ejemplo III

45 La composición dentífrica de dos componentes de la presente invención también se observó que controlaba la formación de compuesto de azufre volátil (VSC) en un estudio clínico de VSC de aliento que implicaba los mismos sujetos humanos descritos en el Ejemplo I y Ejemplo II. El olor del aliento se midió usando un Halimeter™ a la línea

basal y cuatro horas después del cepillado de los dientes durante un minuto y buches con la pasta durante 30 segundos. Los resultados registrados en la Tabla III son consistentes con los datos representados en la Tabla II que indican una mayor reducción en las VSC del aliento responsables del mal olor oral en comparación con composiciones comparativas en las cuales las enzimas no se usaron en combinación con Triclosán.

5

<b>TABLA III</b>			
<b>Estudio clínico que implica reducción del mal olor oral.</b>			
<b>Composición</b>	<b>Línea basal [VSC] en ppb*</b>	<b>[VCS] después de 5 horas del cepillado en ppb</b>	<b>% de reducción del mal olor</b>
Placebo	270	270	0
C	180	130	31
X	380	100	66
*ppb = partes por billón			

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición dentífrica antiplaca de dos componentes eficaz para reducir placa y el mal olor oral que comprende un primer componente que contiene un agente antibacteriano no iónico y un segundo componente que contiene una enzima proteolítica, donde el primer y el segundo componentes comprenden una fase acuosa, que contiene un humectante en la misma, estando el primer y segundo componentes combinados simultáneamente para aplicación a los dientes, estando el primer y segundo componentes físicamente separados antes del uso, proporcionando los componentes cuando se mezclan tras la aplicación a los dientes un efecto antiplaca con un beneficio contra el mal olor superior.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 donde el dentífrico contiene un abrasivo de sílice que tiene un valor de absorción de aceite medido usando el Método Rub-Out ASTM D281 menor de  $100 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$  de sílice.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2 donde el abrasivo de sílice de baja absorción de aceite está presente en la composición a una concentración del 5 al 40% en peso de la composición.
4. La composición de la reivindicación 1 donde la enzima proteolítica es papaína.
- 20 5. La composición de la reivindicación 1 donde la enzima proteolítica está presente en la composición dentífrica en combinación con una lipasa.
6. La composición de la reivindicación 1 donde la enzima proteolítica está presente en la composición dentífrica en combinación con una lipasa y glicoamilasa.
- 25 7. La composición de la reivindicación 6 donde cada enzima de la reivindicación 6 está presente en la composición a una concentración del 0,02 al 5,0% en peso de la composición.
8. La composición de la reivindicación 1 donde el agente antibacteriano no iónico es Triclosán.