

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 793**

51 Int. Cl.:

A61K 8/19 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2009 E 09789566 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2413893**

54 Título: **Dentífrico desensibilizante**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MIRAJKAR, YELLOJI-RAO, K.;
MATTAI, JAIRAJH y
PRENCIPE, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 524 793 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 desensibilizante

Antecedentes de la invención

5 La hipersensibilidad de la dentina es definida como un dolor de diente agudo y localizado en respuesta a un estímulo físico que puede ser térmico (calor o frío), osmótico, táctil y/o una combinación de estimulación térmica, osmótica y táctil de la dentina expuesta.

10 Se sabe de la técnica que el uso de sales de potasio ha sido efectivo en el tratamiento de la hipersensibilidad de la dentina. Por ejemplo, la técnica anterior revela que las pastas de dientes que contienen sales de potasio, tales como el nitrato de potasio, clorhidrato de potasio o fosfato de potasio, desensibilizan los dientes después del cepillado durante varias semanas. Se ha informado que una elevación de la concentración de potasio extracelular en las proximidades de los nervios pulpaes subyacentes a la dentina sensible es responsable del efecto desensibilizante terapéutico de los productos orales de aplicación tópica que contienen sales de potasio. Debido a la difusión pasiva de iones de potasio en y fuera de los túbulos dentarios abiertos, es necesario repetir la aplicación del ingrediente activo para mantener la concentración necesaria en la vecindad de los nervios pulpaes.

15 Además de tratar la hipersensibilidad dental, es deseable proveer un dentífrico para controlar la placa dental. La placa se adhiere tenazmente en los puntos de irregularidad o discontinuidad, por ejemplo, sobre superficies de cálculos rugosos, en la línea de las encías y similares. Además de ser antiestética, la placa está implicada en la aparición de gingivitis y otras formas de enfermedad periodontal.

20 Se ha sugerido en la técnica, una amplia variedad de agentes antibacterianos para retardar la formación de la placa y las infecciones orales y enfermedades dentales asociadas con la formación de placa. Por ejemplo, compuestos de éter hidroxidifenilo halogenados tales como el triclosán son bien conocidos en la técnica por su actividad antibacteriana y se han usado en composiciones orales para contrarrestar la formación de placa por acumulación bacteriana en la cavidad oral. La efectividad del agente antibacteriano depende de su suministro y absorción por los dientes y las áreas de tejido blando de las encías.

25 En algunas formulaciones dentífricas comerciales actuales, el triclosán se solubiliza en presencia de lauril sulfato de sodio (SLS), que es un agente tensioactivo que promueve la formación de espuma y sus beneficios en la limpieza, con el fin de que el triclosán sea capaz de ofrecer los beneficios de la eficacia antiplaca y de protección contra la gingivitis.

30 Sin embargo, las sales de potasio, tales como el cloruro de potasio o fosfatos de potasio, son incompatibles con el lauril sulfato de sodio debido a la formación de lauril sulfato de potasio, una molécula que es insoluble en agua. Además, esta combinación resulta en un dentífrico que exhibe muy poca formación de espuma.

35 La hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) es una molécula conocida por su capacidad para aumentar la solubilidad de los ingredientes hidrófobos, incluyendo el triclosán, en agua. Sin embargo, se ha informado que el uso combinado de dos agentes solubilizantes, un agente tensioactivo (tal como lauril sulfato de sodio) y ciclodextrina, da como resultado una solubilidad mucho menor de ingredientes hidrófobos que cuando cualquiera de ellos se usa a la misma concentración.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de proveer medios por los cuales el suministro y la absorción por el tejido dental de compuestos antibacterianos, contenidos en composiciones orales que contienen iones de potasio brinden la eficacia terapéutica del agente antibacteriano con un dentífrico desensibilizante.

40 También hay una necesidad en la técnica de lograr una composición dentífrica que pueda proveer beneficios tanto terapéuticos como desensibilizantes.

Existe además una necesidad en la técnica de una composición dentífrica que pueda proveer tanto beneficios terapéuticos, a partir del triclosán, como beneficios desensibilizantes, a partir de una sal de potasio, y sin embargo proveer una buena solubilidad del triclosán y un nivel aceptable de formación de espuma.

45 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a un dentífrico desensibilizante, y en particular a un dentífrico tal que tiene, además, una eficacia anti-bacteriana.

5 En un primer aspecto, esta invención provee una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable, una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto antibacteriano, una cantidad terapéutica eficaz de una fuente de cationes de potasio, un agente tensioactivo aniónico y una ciclodextrina, en el que la fuente de cationes de potasio comprende una sal de potasio soluble en agua seleccionada entre nitrato de potasio, citrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio y oxalato de potasio, sal de potasio que está presente en la composición a una concentración de 3% en peso a 15% en peso, basándose en el peso de la composición, y en el que el agente tensioactivo aniónico es lauril sulfato de sodio, presente en la composición a una concentración de 0.5% en peso a 2% en peso, basándose en el peso de la composición. También se describe en este documento una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable para dicha composición, una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto antibacteriano, una cantidad terapéutica eficaz de una fuente de cationes de potasio, un agente tensioactivo aniónico y una ciclodextrina.

10 El compuesto antibacteriano puede comprender un éter de difenilo halogenado, por lo general 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter. El 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter puede estar presente en la composición en una concentración de 0.05 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición.

15 La fuente de cationes de potasio comprende una sal de potasio soluble en agua, tal como cloruro de potasio. La sal de potasio está presente en la composición a una concentración de 3 % en peso a 15 % en peso, basándose en el peso de la composición.

El agente tensioactivo aniónico es lauril sulfato de sodio. El lauril sulfato de sodio puede estar presente en la composición a una concentración de 0.5 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición

20 La ciclodextrina por lo general es la hidroxipropil-beta-ciclodextrina. La ciclodextrina puede estar presente en la composición a una concentración de 1 % en peso a 15 % en peso, basándose en el peso de la composición.

La composición oral por lo general es un dentífrico.

25 También se revela en este documento una composición dentífrica que comprende un vehículo oralmente aceptable para dicha composición, 0.05 % en peso a 2 % en peso de un compuesto antibacteriano que comprende 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, 0.5 % en peso a 20 % en peso de una fuente de cationes de potasio, 0.5 % en peso a 2 % en peso de un agente tensioactivo aniónico que comprende lauril sulfato de sodio y 1 % en peso a 15 % en peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, todos los pesos basándose en el peso de la composición.

30 En un tercer aspecto, esta invención provee un agente solubilizante para el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter en una composición para el cuidado oral, el agente solubilizante que comprende, en combinación, lauril sulfato de sodio e hidroxipropil-beta-ciclodextrina .

35 En un aspecto adicional, esta invención provee un método para solubilizar un éter de difenilo halogenado en una composición dentífrica que comprende una fuente de iones de potasio, en la que la fuente de cationes de potasio comprende una sal de potasio soluble en agua seleccionada de nitrato de potasio, citrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio y oxalato de potasio, sal de potasio que está presente en la composición a una concentración de 3% en peso a 15% en peso, basándose en el peso de la composición, y lauril sulfato de sodio presente en la composición a una concentración de 0.5% en peso a 2% en peso, basándose en el peso de la composición, el método comprende la adición de una ciclodextrina a la composición. También se revela en este documento un método de solubilización de éter de difenilo halogenado en una composición dentífrica que comprende una fuente de iones de potasio y lauril sulfato de sodio, el método comprende la adición de una ciclodextrina a la composición. El éter de difenilo halogenado puede comprender 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter. La ciclodextrina puede comprender hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

40 También se describe en este documento una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable para dicha composición, una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto antibacteriano que comprende un éter de difenilo halogenado, una cantidad terapéutica eficaz de un agente anti-hipersensibilidad que comprende una sal de potasio, y un agente solubilizante para el compuesto antibacteriano, el agente solubilizante que comprende, en combinación, lauril sulfato de sodio y una ciclodextrina.

45 El éter de difenilo halogenado puede consistir en 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter. El 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter puede estar presente en la composición en una concentración de 0.05 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición.

50 La sal de potasio puede ser soluble en agua. La sal de potasio puede ser al menos una de cloruro de potasio y de nitrato de potasio.

El agente solubilizante puede comprender 0.5 % en peso a 2 % en peso de lauril sulfato de sodio y 1 % en peso a 15 % en peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, basándose en el peso de la composición.

5 La presente invención también provee un método para el tratamiento y prevención de la acumulación de la placa bacteriana con molestia leve y dolor asociado con la hipersensibilidad dental que comprende la administración en la cavidad oral de una composición oral de acuerdo con la presente invención.

10 La presente invención se basa en el hallazgo por los presentes inventores, que la incorporación de una ciclodextrina, en particular una ciclodextrina sustituida, más particularmente un hidroxialquil-beta-ciclodextrina, más específicamente hidroxipropil beta-ciclodextrina, en soluciones acuosas que contienen un agente tensioactivo aniónico, en particular, lauril sulfato de sodio, una sal de potasio y un éter de difenilo halogenado, tal como 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter ("triclosán") redujo inesperadamente la formación de precipitados y mostró un incremento en la solubilidad del triclosán y aumentó la formación de espuma en general. Estos efectos técnicos también se exhiben en una composición dentífrica que comprende estos componentes. El aumento de la solubilidad del triclosán puede resultar en un aumento correspondiente en la eficacia del triclosán en una composición dentífrica.

15 Descripción detallada de la invención

20 La presente invención provee una composición oral, tal como un dentífrico, que comprende un vehículo oralmente aceptable para dicha composición, una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto antibacteriano, una cantidad terapéutica eficaz de una fuente de cationes de potasio, un agente tensioactivo aniónico y una ciclodextrina. La composición puede mostrar aumento de la captación por el tejido dental de compuestos antibacterianos contenidos en el mismo y eliminar o reducir sustancialmente la incomodidad y el dolor asociado con la hipersensibilidad de la dentina.

25 Los presentes inventores han encontrado que una combinación de un agente tensioactivo aniónico, que normalmente es incompatible con las sales de potasio porque tiende a formar un precipitado, con una ciclodextrina puede actuar como un agente solubilizante para el compuesto anti-bacteriano, incluso en la presencia de una sal de potasio. La combinación del agente tensioactivo aniónico y la ciclodextrina se puede emplear en composiciones dentífricas que contienen un compuesto anti-bacteriano y, como un agente anti-hipersensibilidad, una sal de potasio. Al retener el compuesto anti-bacteriano en solución, de modo que no se precipite en la composición, se ha encontrado por los inventores que el suministro y la absorción del compuesto antibacteriano por los dientes es mucho mayor.

30 La composición oral contiene una mezcla de un agente tensioactivo aniónico y una ciclodextrina. Las ciclodextrinas útiles incluyen alfa-CD, beta-CD, gamma-CD, hidroxipropil-alfa-ciclodextrina (HP-alfa-CD), HP-beta-CD, HP-gamma-CD y trimetil-beta-CD (TM-beta-CD), particularmente hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

35 En una modalidad, la composición contiene un agente tensioactivo aniónico que tiene una concentración que varía de 0.5 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición y una ciclodextrina que tiene una concentración en el intervalo de 1 % en peso a 15 % en peso, basándose en el peso de la composición. En otra modalidad, la composición contiene un agente tensioactivo aniónico que tiene una concentración que varía de 1.25 % en peso a 1.75 % en peso, basándose en el peso de la composición y una ciclodextrina que tiene una concentración que oscila de 3 % en peso a 10 % en peso, basándose en el peso de la composición. En una modalidad, el agente tensioactivo aniónico es el lauril sulfato de sodio ("SLS") y la ciclodextrina es le hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

45 En presencia de iones de potasio, la mezcla del agente tensioactivo aniónico SLS/hidroxipropil-beta-ciclodextrina de una modalidad actúa como un agente solubilizante para el compuesto antibacteriano, en particular cuando el compuesto antibacteriano comprende un éter de difenilo halogenado, tal como 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, de manera que el compuesto antibacteriano permanece en solución, que es esencial para el suministro eficaz del compuesto antibacteriano. Esto a diferencia de ciertas composiciones orales que contienen lauril sulfato de sodio que hace que el compuesto antibacteriano se precipite a partir de soluciones que contienen iones de potasio.

50 Los agentes antibacterianos útiles en esta invención incluyen compuestos insolubles en agua no catiónicos, especialmente los éteres de difenilo halogenados, fenol y homólogos, mono- y poli-alquilo y halófenoles aromáticos, compuestos bisfenólicos, y resorcinol y sus derivados. Más particularmente, los éteres de difenilo halogenados que son útiles para la preparación de las composiciones para el cuidado oral de la presente invención, con base en consideraciones de eficacia y seguridad antiplaca, incluyen el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter (triclosán) y el 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromo-difenil éter. En una modalidad, el compuesto antibacteriano es el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter ("Triclosán").

Los compuestos antibacterianos incluyendo el fenol y sus homólogos, mono y polialquil halófenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados y los compuestos bisfenólicos están completamente revelados en la Patente de Estados Unidos. Nº 5,368,844. Los compuestos fenólicos incluyen n-hexilo resorcinol y 2,2'-metileno bis (4-cloro-6-bromofenol)

5 El éter de difenilo halogenado o compuesto antibacteriano fenólico está presente en la composición oral de la presente invención en una cantidad terapéutica eficaz. En una modalidad, la cantidad terapéutica eficaz oscila de 0.05 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición. En otra modalidad, la cantidad terapéutica eficaz varía de 0.1 % en peso a 1 % en peso, basándose en el peso de la composición oral.

10 La fuente del ion potasio desensibilizante es generalmente una sal de potasio soluble en agua incluyendo nitrato de potasio, citrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio y oxalato de potasio. En una modalidad, la sal de potasio soluble en agua es el nitrato de potasio. En otra modalidad, la sal de potasio soluble en agua es el cloruro de potasio. En dicha modalidad, la sal de potasio se incorpora generalmente en uno o más de los componentes de dentífrico a una concentración que varía de 0.5 % en peso a 20 % en peso, basándose en el peso de la composición. En otra de dichas modalidades, la sal de potasio se incorpora generalmente en uno o más de los componentes del dentífrico a una concentración que varía de 3 % en peso a 15 % en peso, basándose en el peso de la composición.

20 En la preparación de una composición oral de acuerdo con la práctica de la presente invención, está presente un vehículo oralmente aceptable que incluye una fase acuosa con un humectante. El humectante incluye uno o más de glicerina, sorbitol, propilenglicol y mezclas de los mismos. En una modalidad, el agua está presente en una cantidad de al menos 10 % en peso, basándose en el peso de la composición. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de al menos 30 % en peso a 60 % en peso, basándose en el peso de la composición. En aún otra modalidad, la concentración de humectante por lo general asciende a 40-60 % en peso de la composición oral.

25 Las composiciones dentífricas tales como pastas de dientes y geles también suelen contener materiales de pulido. En una Modalidad, el material de pulido incluye sílice cristalina, que tiene un tamaño de partículas de hasta 20 micrones, como el disponible comercialmente Zeodent 115, o Zeodent 165, gel de sílice o sílice coloidal. En otra Modalidad, el material de pulido incluye composiciones tales como aluminosilicatos de metales alcalinos amorfos complejos, alúmina hidratada, metafosfato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato dicálcico y fosfato dicálcico dihidratado. En una Modalidad, el material de pulido está incluido en composiciones dentífricas semisólidas o pastosas, de la presente invención, en una cantidad de 15 % en peso a 60% en peso. En otra Modalidad, la composición de la presente invención incluye materiales de pulido en concentraciones que van de 20 % en peso a 55 % en peso, basándose en el peso de la composición.

35 Los dentífricos preparados de acuerdo con la presente invención por lo general contienen un espesante natural o sintético. Los espesantes apropiados incluyen musgo irlandés, i-carragenano, goma de tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietilpropil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa de sodio (CMC de sodio) y sílice coloidal. En una Modalidad, la concentración del espesante varía de 0.1 % en peso a 5 % en peso, basándose en el peso de la composición. En otra Modalidad, la concentración del espesante varía de 0.5 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición.

40 La composición oral también puede contener una fuente de iones fluoruro, o un compuesto que proporcione fluoruro, como agente anticaries. En una Modalidad, la composición de iones fluoruro se provee en una cantidad suficiente para suministrar iones fluoruro que van desde 25 ppm a 5.000 ppm de la composición oral. En otra Modalidad, la composición de iones fluoruro se provee en una cantidad suficiente para suministrar iones fluoruro que van desde 500 a 1.500 ppm de la composición oral. Los compuestos que proporcionan iones fluoruro representativos incluyen sales inorgánicas de fluoruro, tales como sales solubles de metales alcalinos, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio y monofluorofosfato de sodio, así como fluoruros de estaño, tales como fluoruro de estaño y cloruro de estaño.

45 También puede ser incluido un agente potenciador antibacteriano en la composición oral. En una Modalidad, el agente potenciador antibacteriano se incorpora en las composiciones de la presente invención en cantidades de peso que van de 0.05 % en peso a 3 % en peso, basándose en el peso de la composición. En otra Modalidad, el agente potenciador antibacteriano se incorpora en las composiciones de la presente invención en cantidades de peso que van de 0.1 % en peso a 2 % en peso, basándose en el peso de la composición.

55 El uso de agentes potenciadores antibacterianos en combinación con agentes antibacterianos tales como triclosán es conocido en la técnica, como por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 5,188,821 y la patente de EE.UU. No. 5,192,531. En una modalidad, el agente potenciador antibacteriano es un policarboxilato polimérico aniónico que tiene un peso molecular que varía de 1,000 a 5,000,000 g/mol. En otra modalidad, el agente potenciador antibacteriano es un policarboxilato polimérico aniónico que tiene un peso molecular que oscila de 30,000 a 2,500,000 g/mol. En una modalidad, los policarboxilatos poliméricos aniónicos se emplean generalmente en forma de sus ácidos libres. En otra modalidad, los policarboxilatos poliméricos aniónicos se emplean en forma de una sal de

de metal alcalino soluble en agua neutralizada parcial o totalmente, por ejemplo, sales de sodio, potasio o amonio. En una modalidad, los agentes potenciadores antibacterianos incluyen copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable. En una de tales modalidades, el copolímero de anhídrido maleico incluye un copolímero de anhídrido maleico/metil-éter de vinilo que tiene un peso molecular ("M.W.") que varían de 30,000 a aproximadamente 2,500,000 g/mol. Estos copolímeros están disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo la marca comercial Gantrez, incluyendo Gantrez® AN 139 (M.W. 1,000,000 g/mol), Gantrez® AN 119 (M.W. 200,000 g/mol), Gantrez® ES-225 (M.W. 100,000 a 150,000 g/mol) y Gantrez® S-97 de grado farmacéutico (M.W. 2,000,000 g/mol), de ISP Corporation.

Cualquier aromatizante adecuado o materiales edulcorantes se pueden emplear también en la preparación de las composiciones orales de la presente invención. Ejemplos de constituyentes aromatizantes apropiados incluyen aceites aromatizantes, por ejemplo, aceite de hierbabuena, menta, gaulteria, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, naranja, y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes apropiados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, éster metílico de aspartil fenilalanina, sacarina y similares. Convenientemente, los agentes aromatizantes y edulcorantes pueden cada uno o en conjunto constituir el 0.1 % en peso a 5 % en peso de la composición oral.

Otros materiales diferentes pueden ser incorporados en las preparaciones orales de esta invención tales como agentes blanqueantes, que incluyen peróxido de urea, peróxido de calcio, y peróxido de hidrógeno, conservantes, vitaminas tales como la vitamina B6, B12, E y K, siliconas, compuestos de clorofila y sales de potasio para el tratamiento de la hipersensibilidad dental, tales como nitrato de potasio y citrato de potasio. Estos agentes, cuando están presentes, se incorporan en las composiciones de la presente invención en cantidades que no afecten adversamente de forma sustancial las propiedades y características deseadas.

La presente invención también provee un método para el tratamiento y la prevención de la acumulación de placa bacteriana con reducidas molestias y dolor asociado con la hipersensibilidad dental mediante la administración de la composición oral planteada en el presente documento, en la cavidad oral.

La fabricación de la composición oral de la presente invención se logra por cualquiera de las diversas técnicas estándar para producir tales composiciones. Para hacer un dentífrico, se prepara un vehículo que contiene un humectante, por ejemplo, uno o más de: glicerina, glicerol, sorbitol, y propilenglicol, se adicionan los agentes espesantes y un agente antibacteriano tal como el triclosán, el vehículo y el agente tensioactivo aniónico, tal como SLS, y la ciclodextrina, seguido por la mezcla en un agente de pulido, así como sales de fluoruro, con la pre-mezcla. Finalmente, un agente aromatizante, se mezcla y se ajusta el pH entre 6.8 a 7.

Los siguientes ejemplos son adicionalmente ilustrativos de la presente invención, pero se entiende que la invención no se limita a ello. Todas las cantidades y proporciones referidas en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1

Se prepararon cuatro soluciones acuosas que contienen lauril sulfato de sodio (SLS), cloruro de potasio e hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Su composición con respecto a estos ingredientes (todas las cantidades están en % en peso), junto con sus características de formación de espuma y apariencia, se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Soluciones acuosas que contienen Lauril Sulfato de Sodio, Cloruro de Potasio e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina y su apariencia física y atributos de formación de espuma.

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Lauril Sulfato de Sodio	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Cloruro de Potasio	1.0%	1.0%	1.25%	1.5%
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	----	10.0%	10%	10%
Agua	98%	88%	87.75%	87.5%

Apariencia	Turbidez precipitado y	Clara	Clara	Ligeramente Turbia
Formación de espuma	Muy poca	Cantidad significativa	Espuma moderada	Espuma moderada

5 La Fórmula No.1, que contiene 1% de SLS y 1% de KCl, mostró la formación de un precipitado espeso con poca formación de espuma. Para demostrar el impacto de la ciclodextrina sobre la formación de precipitado y de espuma, se ensayaron las fórmulas nos. 2, 3 y 4. Estas Fórmulas contenían niveles incrementados de KCl (de 1% a 1.5% de KCl), junto con 1% de SLS y 10% de Hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Las soluciones se mantuvieron claras hasta una concentración de KCl al 1.25%. Más allá de eso, con KCl al 1.5%, la solución se volvió ligeramente turbia; sin embargo, la turbidez se redujo significativamente en comparación con la Fórmula no.1 sin ciclodextrina. Además, las soluciones que contienen ciclodextrina exhibieron mayores cantidades de espuma en comparación con la Fórmula No.1 sin ciclodextrina.

10 Una solución acuosa adicional, la Fórmula no. 5, que contiene 1.5% de SLS y 3.75% de KCl (que representa las concentraciones típicas de estos componentes en dentífricos), se muestra en la Tabla 2. Cuando estos agentes están presentes en el agua, la solución apareció turbia con una formación de precipitado, y no mostró formación de espuma. Una solución similar con la adición de 10% de hidroxipropil beta-ciclodextrina (fórmula no. 6, Tabla 2), sin embargo, parecía menos turbia, con una menor cantidad de precipitado, y exhibía una mayor formación de espuma.

15 **Tabla 2:** Soluciones acuosas que contienen Lauril Sulfato de Sodio, Cloruro de Potasio e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina y su apariencia física y atributos de formación de espuma.

Ingrediente	Fórmula 5	Fórmula 6
Lauril Sulfato de Sodio Polvo	1.50%	1.50%
Cloruro de Potasio	3.75%	3.75%
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	----	10%
Agua	94.75%	84.75%
Apariencia	Turbidez y precipitado	Turbidez y menos precipitado
Formación de espuma	Sin formación de espuma	Algo de formación de espuma

20 La reducida formación de precipitado y el aumento de la formación de espuma con la hidroxipropil-beta-ciclodextrina fué atribuida por los presentes inventores a la capacidad de hidroxipropil-beta-ciclodextrina para interferir con la precipitación, dando lugar a SLS más libre. Si esta atribución es cierta, puesto que la solubilidad del triclosán es dependiente de la disponibilidad de SLS en solución, la adición de hidroxipropil-beta-ciclodextrina se postuló por los presentes inventores para ser probablemente la que aumente la solubilidad del triclosán.

Ejemplo 2

25 Los resultados de los siguientes experimentos confirmaron el aumento de la solubilidad del triclosán en presencia y en ausencia de KCl debido a la adición de hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

30 En la primera serie de experimentos, se midió la solubilidad del triclosán en presencia/ausencia de KCl utilizando una metodología de filtración en la que se analizó el filtrado para triclosán. Los resultados de solubilidad, que se muestran en la Tabla 3, sugieren que la adición de SLS aumentó la solubilidad del triclosán (en comparación con el control sin SLS). La adición de KCl mostró la precipitación y el análisis del filtrado mostró disminución de la solubilidad del triclosán (en comparación con SLS al 1.5% solo).

Estos resultados fueron según se predice basados en los resultados previos del Experimento 1

Tabla 3: Solubilidad del triclosán en solución acuosa que contiene ya sea lauril sulfato de sodio solo o en combinación con cloruro de potasio.

Descripción	Apariencia	Solubilidad del triclosán, %
0% de SLS - 0%	Suspensión y sin precipitado	0.012
1.5% de SLS - 0% de KCl	Suspensión y sin precipitado	0.330%
1.5% de SLS - 3.75% de KCl	Turbidez y precipitado espeso	0.110

5 En los siguientes experimentos, la solubilidad del triclosán se midió con concentraciones crecientes de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (sin SLS, sin KCl). Los resultados se muestran en la Tabla 4, y mostraron claramente que la solubilidad del triclosán aumentó de una manera dependiente de la dosis.

Tabla 4: Solubilidad del triclosán en soluciones acuosas que contienen solo Hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Descripción	Solubilidad del triclosán, %
0% de HPβCD en agua	0.012
10% de HPβCD en agua	0.510
15% de HPβCD en agua	0.680
20% de HPβCD en agua	0.710

10 En los siguientes experimentos, se midió la solubilidad del triclosán en presencia de hidroxipropil-beta-ciclodextrina junto con SLS y KCl. Los resultados mostrados en la Tabla 5 mostraron claramente el aumento de la solubilidad de triclosán en presencia de ciclodextrina; la cantidad disuelta también aumentó de manera dependiente de la dosis.

Tabla 5: Solubilidad del triclosán en soluciones acuosas que contienen SLS/KCl e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Descripción	Solubilidad del triclosán, %
0% de SLS	0.012
1.5% de SLS - 3.75% de KCl	0.110
1.5% de SLS - 3.75% de KCl - 10% de HPβCD	0.190
1.5% de SLS - 3.75% de KCl - 20% de HPβCD	0.380

15 Los resultados de estos experimentos sugieren que mediante la incorporación de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, se puede mejorar la solubilidad del triclosán en las formulaciones.

Ejemplo 3: Ejemplo Comparativo 1

Se prepararon formulaciones dentífricas que contienen los componentes activos típicos y vehículos oralmente aceptables.

20 De acuerdo con el Ejemplo 1, una composición dentífrica tenía la formulación mostrada en la Tabla 6, y contenía, entre otras cosas, triclosán, SLS, KCl, e hidroxipropil-beta-ciclodextrina en las cantidades mostradas. Una composición de dentífrico comparativa tenía la formulación mostrada en la Tabla 6, para el Ejemplo Comparativo 1, y

contenía, entre otras cosas, triclosán, SLS, y KCl en las cantidades mostradas, pero no incluía hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Las composiciones se ensayaron para determinar la solubilidad del triclosán en las respectivas composiciones y los resultados se muestran en la Tabla 7

- 5 En la Tabla 7 se puede ver claramente que la solubilidad del triclosán aumentó con la adición de la hidroxipropil-beta-ciclodextrina a la composición dentífrica. La cantidad solubilizada del triclosán de la composición de dentífrico del Ejemplo 1 fue medida incluso después de ser diluida tres veces en agua, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 6: Formulaciones de dentífricos prototipo que contienen SLS y KCl, con y sin hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Ingredientes (% en peso)	Ejemplo Comparativo 1 (sin HPβCD)	Ejemplo 1 (con 5% de HPβCD)
Glicerina	29.52	29.52
Agua	24.36	19.36
Cloruro de Potasio	3.75	3.75
Fluoruro de Sodio	0.32	0.32
Sacarina de sodio	0.40	0.40
SLS	1.50	1.50
Polímero PVM/MA (Solución al 13%)	15.0	15.0
Hidróxido de sodio - 50% de solución	1.20	1.20
Sabor Crema Dental	1.15	1.15
KCl	3.75	3.75
Triclosán	0.30	0.30
Silicas	18.75	18.75
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	Nulo	5
Total	100	100

- 10 **Tabla 7:** Solubilidad del triclosán en soluciones diluidas de formulaciones de dentífricos prototipo que contienen SLS y KCl, con y sin hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Dilución	Solubilidad del Triclosán, ppm	
	Ejemplo Comparativo 1 (sin HPβCD)	Ejemplo 1 (con 5% de HPβCD)
1-1	120	560
1-2	0	470
1-3	0	160

5 Tomados en conjunto, estos resultados demuestran claramente el beneficio inesperado de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en el aumento de la solubilidad del triclosán en presencia de KCl y SLS. Mientras que la sal de potasio podría ofrecer el beneficio desensibilizante, el triclosán, ahora fácilmente disponibles en forma disuelta, podría proveer potencialmente otros beneficios terapéuticos.

10 La invención no está limitada en su alcance por las modalidades específicas reveladas en los ejemplos, que se pretenden como ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención, y cualquiera de las modalidades, que sean funcionalmente equivalentes, están dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que caigan dentro de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable, una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto antibacteriano, una cantidad terapéutica eficaz de una fuente de cationes de potasio, un agente tensioactivo aniónico y una ciclodextrina, en la que la fuente de cationes de potasio comprende una sal de potasio soluble en agua seleccionada de nitrato de potasio, citrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio y oxalato de potasio, sal de potasio que está presente en la composición a una concentración de 3% en peso a 15% en peso, basándose en el peso de la composición, y en el que el agente tensioactivo aniónico es lauril sulfato de sodio, presente en la composición a una concentración de 0.5% en peso a 2% en peso, basándose en el peso de la composición.
- 10 2. La composición oral de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto antibacteriano comprende un éter de difenilo halogenado, opcionalmente en el que el éter de difenilo halogenado comprende éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo, además opcionalmente en el que el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter está presente en la composición a una concentración de 0.05% en peso a 2% en peso, basándose en el peso de la composición.
3. La composición oral de la reivindicación 1, en la que la fuente de iones de potasio es el cloruro de potasio.
- 15 4. La composición oral de la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina es la hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
5. La composición oral de la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina está presente en la composición a una concentración de 1% en peso a 15 % en peso, basándose en el peso de la composición.
6. La composición oral de la reivindicación 1, en la que dicha composición es un dentífrico.
- 20 7. La composición dentífrica de la reivindicación 6, en la que dicho compuesto antibacteriano comprende el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, opcionalmente presente en la composición a una concentración de 0.05% en peso a 2% en peso, basándose en el peso de la composición.
- 25 8. Un método para solubilizar un éter de difenilo halogenado en una composición dentífrica que comprende una fuente de iones de potasio, en la que la fuente de cationes de potasio comprende una sal de potasio soluble en agua seleccionada de nitrato de potasio, citrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio y oxalato de potasio, en la que la sal de potasio está presente en la composición a una concentración de 3% en peso a 15% en peso, basándose en el peso de la composición, y lauril sulfato de sodio presente en la composición a una concentración de 0.5% en peso a 2% en peso, basándose en el peso de la composición, el método comprende la adición de una ciclodextrina a la composición.
- 30 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el éter de difenilo halogenado comprende el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la ciclodextrina comprende la hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
- 35 11. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento y la prevención de la acumulación de placa bacteriana con molestias reducidas y dolor asociado con la hipersensibilidad de la dentina, el método que comprende la administración de la composición oral de acuerdo con la reivindicación 1 a la cavidad oral.
12. La composición oral de la reivindicación 1, en la que la sal de potasio es al menos uno de cloruro de potasio y nitrato de potasio, y/o en la que el agente solubilizante comprende 1% en peso a 15 % en peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, basándose en el peso de la composición.
- 40 13. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en un método para el tratamiento y la prevención de la acumulación de placa bacteriana con molestia reducida y dolor asociado con la hipersensibilidad de la dentina que comprende administrar la composición oral de acuerdo con la reivindicación 12 en la cavidad oral.