

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 781**

51 Int. Cl.:

A61K 8/66 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61K 6/00 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2005 E 05822306 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 1895996**

54 Título: **Formulación para profilaxis de enfermedades de la cavidad oral**

30 Prioridad:

23.05.2005 RU 2005115513

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

24.07.2015

73 Titular/es:

**"WDS" COMPANY (100.0%)
Building 1G, 20 Kulakova Street
Moscow 123592, RU**

72 Inventor/es:

**MANASHEROV, TAMAZ OMAROVICH;
MATELO, SVETLANA KONSTANTINOVNA y
GROSSER, ALEXANDR VLADIMIROVICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 541 781 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

Formulación para profilaxis de enfermedades de la cavidad oral

Campo de aplicación

5 La invención se refiere a la medicina, a saber, a la estomatología, y atañe específicamente a una formulación para la profilaxis de enfermedades de la cavidad oral.

Antecedentes de la invención

10 Existen formulaciones conocidas para la prevención de caries dental y enfermedades periodontales en forma de pastas de dientes, elixires y colutorios, que comprenden fluoruros, extractos vegetales, minerales, perfumes y agua (RU C1 N°2204990, A61K7/16, 2003; SU C1 N° 1837867, A61K7/16, 1991), pasta de dientes "Parodontol" con extracto de té verde (RU C1 N° 2241437, A61K7/16, 2004), pastas de dientes "Novy Zhemchug" (New Pearls), "Parodontax".

15 El análogo más cercano a la solución propuesta proporciona una formulación para la profilaxis dental y periodontal (RU C1 N° 2188626, A61K7/16, 2002) que comprende: fluoruro de sodio o monofluorofosfato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de titanio, sacarato de sodio, sorbitol o glicerol, sílice, tinte alimentario, aceite de vaselina, perfume y agua, extracto de manzanilla, pantenol, glicerofosfato de calcio y polivinilpirrolidona. Sin embargo, la formulación conocida no proporciona una limpieza suficientemente buena de los dientes ni su mineralización, así como un efecto terapéutico y profiláctico.

Contenido de la invención

20 El resultado técnico de la invención propuesta consiste en una limpieza dental mejorada, el mantenimiento de su mineralización, la inhibición de la formación de depósitos bacterianos dentales así como una resistividad del esmalte potenciada y fenómenos inflamatorios periodontales reducidos.

Este resultado se consigue con una nueva formulación para la profilaxis de enfermedades dentales y periodontales.

25 La formulación propuesta contiene los siguientes componentes: glicerol, xilitol, sílice, goma Xantana, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio, perfume, bromelaína, sacarina de sodio, laurilsulfato de sodio (alquilamidobetaina), glicerofosfato de calcio, cloruro de magnesio (glicerofosfato de magnesio) y agua potable. Su distinción de las formulaciones conocidas se basa en el uso de la enzima proteolítica bromelaína, obtenida de los tallos de piña, el edulcorante natural xilitol y cloruro de magnesio o glicerofosfato de magnesio, que aseguran una acción terapéutica y profiláctica superior, remineralizante, antiinflamatoria marcada, antifonnación de depósitos y limpiadora.

30 La bromelaína es un grupo de glicoproteínas de alto peso molecular (H. R. Maurer, CMLS Cell. Mol. Life Sci., 58 (2001), pág.1234-1245). La bromelaína se encuentra en el zumo de frutas de piña (tanto maduras como verdes) y también en los tallos de la planta. El análisis fraccionado ha revelado en su composición 8 proteasas. La hidrólisis de proteína tiene lugar en un amplio intervalo de pH medio (3,0-8,0), permitiendo por tanto potenciar la calidad de la higiene oral y creando condiciones para la captación de componentes minerales por los tejidos dentales.

35 La enzima se reabsorbe activamente por la mucosa todo a lo largo del tracto gastrointestinal. La bromelaína posee una acción antiinflamatoria e inmunocorrectora que está asociada tanto a la acción proteolítica directa de la enzima como a los efectos reguladores de sus productos de utilización (fragmentos peptídicos). Se usa para aliviar procesos inflamatorios en lesiones, la prevención de edema de tejidos blandos, así como para la potenciación de su reconstitución después de traumatismos y otras lesiones. Por aplicación oral, reduce la inflamación y edema y acelera los procesos de reparación de tejidos. Debido a la presencia de inhibidores de proteasa, es seguro para los tejidos viables. Su muy baja toxicidad la hace un medio adecuado para la regulación de enfermedades inflamatorias crónicas. Estas proteasas se usan como aditivos alimentarios.

45 Xilitol. En formulación de pasta de dientes, esta sustancia efectúa varias funciones: al ser un edulcorante, el xilitol mejora sus propiedades saborizantes; al ser un alcohol poliatómico, actúa como componente retenedor de agua. El mecanismo de su implicación en el metabolismo bioquímico de los estreptococos se caracteriza como una síntesis mortal, dando como resultado una actividad reducida de los microorganismos patogénicos y condiciones mejoradas de los órganos de la cavidad oral. El xilitol facilita los procesos de remineralización dental (Tanzer J.M. "Xylitol chewing gum and dental caries". Int. Dent. J., febrero de 1995; 45 (1 Supl 1): 65-76).

50 El glicerofosfato de calcio es una fuente de fósforo activo y un suministro de calcio para tejidos dentales y periodontales que acelera los procesos de mineralización y mejora el efecto anticaries de la formulación. Aparte, potencia los procesos anabólicos en tejidos, lo que es importante para la profilaxis de enfermedades dentales.

El magnesio (de sales inorgánicas u orgánicas) es un componente estructural de los dientes. El magnesio se incorpora a la formulación compleja como un microelemento que es un cofactor para fosfatasas. Bajo la influencia de estas enzimas, aumenta la incorporación de fosfatos a tejidos dentales sólidos.

5 Por tanto, se ha desarrollado una formulación altamente eficaz para la profilaxis de enfermedades dentales de tejidos dentales y blandos de la cavidad oral, en la que las preparaciones potencian sinérgicamente su acción entre sí. Como resultado de la acción de la formulación propuesta, se ha observado un retardo sustancial en la formación de depósitos dentales blandos sobre todas las superficies dentales, creando por tanto las condiciones para la saturación del esmalte dental con componentes minerales de la saliva, y ayudando también a reducir la carga microbiana en los tejidos periodontales.

Realización de la invención

Se enumeran ejemplos de combinaciones de formulación en la Tabla 1.

Tabla 1

	Concentración del ejemplo 1, %	Concentración del ejemplo 2, %	Concentración del ejemplo 3, %
Glicerol*	20	22	25
Xilitol	10	12	14
Sílice	22	24	26
Goma Xantana	1,2	1,3	1,4
Metilparabeno	0,2	0,24	0,3
Propilparabeno	0,08	0,1	0,12
Sacarina de sodio	0,1	0,2	0,3
Dióxido de titanio	0,2	0,3	0,4
Perfume TP 8065	0,7	0,8	1,0
Bromelaína	0,1	0,3	0,7
Laurilsulfato de sodio	-	1,3	1,4
Alquilamidobetaina	1,2	-	-
Glicerofosfato de calcio	0,6	0,8	1
Cloruro de magnesio	0,08	0,12	-
Glicerofosfato de magnesio	-	-	0,16
Agua potable	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %

- 10 Las formulaciones se preparan en forma de pasta de dientes como sigue.
1. Se pesan 2/3 de la cantidad de glicerol requerida. Se añaden a ello la goma Xantana y el glicerofosfato de calcio. Se mezcla hasta la formación de una masa homogénea.
 - 15 2. Se calienta la cantidad requerida de agua en un envase de medida a 75-78 °C y se alimenta entonces agua al mezclador.
 3. Se añaden al agua sacarato de sodio, xilitol, parabenos, cloruro de magnesio (o glicerofosfato de magnesio en el ejemplo 3). Se mezcla hasta la formación de una solución transparente.
 4. Se añade una suspensión de los componentes en glicerol (véase el punto 1.1) a la solución obtenida. Se mezcla hasta la formación de una masa homogénea.
 - 20 5. Se desgasifica y se mezcla durante 10 minutos hasta la desgasificación total de la mezcla.
 6. Se añade dióxido de titanio al mezclador.
 7. Se desgasifica y se mezcla durante 10 minutos hasta la desgasificación total de la mezcla.

8. Se añade sílice al mezclador.
9. Se desgasifica y se mezcla durante 30-40 minutos
10. Se homogeneiza la pasta de dientes con una bomba homogeneizante durante 15-20 minutos.
11. Se enfría la pasta de dientes hasta 40-45 °C con mezclado.
- 5 12. Se añade bromelaína al resto del glicerol y se mezcla hasta la formación de una masa homogénea.
13. Se alimenta la suspensión de bromelaína a 1/3 del glicerol en el mezclador y se mezcla durante 20 minutos hasta la formación de una masa homogénea.
14. Se añade perfume y laurilsulfato de sodio (o amidopropilbetaína en el ejemplo 1).
15. Se mezcla la pasta durante 30 minutos hasta la formación de una masa homogénea.
- 10 El procedimiento de fabricación y la secuencia de operaciones fueron los mismos en todos los ejemplos de formulación.

Se usa la formulación para el cepillado dental dos veces al día durante 2-3 minutos

Se usó la formulación propuesta por voluntarios como medio higiénico que posee acción terapéutica y profiláctica para evaluar su acción higiénica y antiinflamatoria.

- 15 Los estudios clínicos de la pasta de dientes incluían:

- estudios de la acción limpiadora,
- estudios del efecto antiinflamatorio,
- determinación de la posible acción alérgica y localmente irritante.

- 20 Se realizaron los estudios durante 3 meses en un esquema con anonimato, no sabiendo el estomatólogo-epidemiólogo que realiza el examen dental a cuál grupo pertenece cada paciente.

Los estudios clínicos incluían 10 personas de 27 a 42 años de edad. Todos los adultos aceptaron voluntariamente participar en dichos estudios.

- 25 Antes de los estudios, se evaluó el estado dental de todos los participantes. La investigación clínica consistía en 4 series de pruebas de pasta de dientes. Cada serie comprendía un uso preliminar de dos semanas de una pasta de dientes idéntica de tipo "Colgate maximum caries protection" y 14 días de prueba de las muestras de pastas de dientes estudiadas, que se procuraron a los sujetos de prueba en orden aleatorio.

Los estudios comprendían:

- 30 - examen de los tejidos sólidos y blandos de la cavidad oral: labios, lengua, paladar duro y blando, dientes y encías;
- determinación del estado higiénico de la cavidad oral por el índice PHP (Podshadley A.G., Haley P., 1968);
- evaluación del estado de los tejidos periodontales por el índice de gingivitis (IG) (Loe H., Silness J., 1963) indicando la localización y gravedad de la gingivitis.

Se realizaron los exámenes de 5 a 6 horas después del cepillado dental.

Se presentan en la Tabla 2 los cambios en el índice higiénico de los participantes en los estudios.

35

Tabla 2

Nº de formulaciones estudiadas	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Estado inicial (M ± m)	2,43 ± 0,42	2,62 ± 0,42	2,60 ± 0,53
Examen nº 2 (M ± m)	2,05 ± 0,40	2,27 ± 0,36	2,02 ± 0,35
Examen nº 3 (M ± m)	1,55 ± 0,37	1,77 ± 0,27	1,51 ± 0,35
Examen nº 4 (M ± m)	1,43 ± 0,35	1,59 ± 0,40	1,32 ± 0,39

Examen nº 5 (M ± m)	1,40 ± 0,41	1,38 ± 0,38	1,40 ± 0,26
Examen nº 6 (M ± m)	1,38 ± 0,28	1,34 ± 0,32	1,37 ± 0,32
Examen nº 7 (M ± m)	1,42 ± 0,18	1,37 ± 0,25	1,29 ± 0,25
Examen nº 8, día 14 (M ± m)	1,45 ± 0,16	1,36 ± 0,26	1,12 ± 0,21
Eficacia (%)	40,3	48,1	56,9

5 Las investigaciones de la pasta de dientes que contiene un 0,7 % de bromelaína demostraron que los valores iniciales de índice higiénico PHP en los participantes en el estudio ascendían a $2,60 \pm 0,53$, correspondientes a un nivel insatisfactorio de higiene de la cavidad oral. Los resultados de los exámenes posteriores revelaron una mejora fiable en la condición higiénica de la cavidad oral en los participantes en los estudios, disminuyendo el índice PHP hacia el final de las investigaciones a $1,12 \pm 0,21$ ($p < 0,02$). La eficacia de limpieza de la pasta de dientes durante el periodo de uso ascendía a 56,9 %.

10 Se observó una tendencia similar también en estudios de las propiedades de limpieza de la pasta de dientes que contiene 0,3 % de bromelaína. Durante su uso, el valor del índice higiénico se redujo fiablemente de $2,62 \pm 0,42$ a $1,36 \pm 0,26$ ($p < 0,02$). La eficacia de limpieza de esta muestra ascendía a 48,1 %.

Los estudios de las propiedades de limpieza de la pasta que contiene 0,1 % de bromelaína revelaron que los valores del índice higiénico se reducen de manera similar, pero en menor extensión. Este índice ascendía a 40,3 %

Se enumeran en la Tabla 3 los cambios en el índice de gingivitis de los participantes en los estudios.

Tabla 3

Grupo	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Estado inicial (M ± m)	1,11 ± 0,11	1,16 ± 0,21	1,13 ± 0,12
Examen nº 2 (M ± m)	0,98 ± 0,07	0,09 ± 0,13	1,01 ± 0,08
Examen nº 3 (M ± m)	0,93 ± 0,08	0,96 ± 0,14	0,89 ± 0,19
Examen nº 4 (M ± m)	0,88 ± 0,12	0,89 ± 0,12	0,70 ± 0,14
Examen nº 5 (M ± m)	0,84 ± 0,13	0,82 ± 0,15	0,83 ± 0,12
Examen nº 6 (M ± m)	0,81 ± 0,11	0,81 ± 0,12	0,94 ± 0,11
Examen nº 7 (M ± m)	0,77 ± 0,14	0,75 ± 0,11	0,95 ± 0,09
Examen nº 8, día 14 (M ± m)	0,79 ± 0,14	0,71 ± 0,12	0,92 ± 0,14
Eficacia (%)	28,8	38,8	18,6

15 El estado inicial de los tejidos periodontales en personas participantes en la prueba del índice IG corresponde a una gingivitis de gravedad leve o media. Valores del índice de gingivitis en los exámenes iniciales: $1,13 \pm 0,12$ en la primera serie, $1,16 \pm 0,21$ en la segunda serie y $1,11 \pm 0,11$ en la tercera. La reducción de la tasa de eventos inflamatorios en tejidos periodontales ascendía a 18,6 % cuando se usaba pasta de dientes con una concentración máxima de bromelaína; a 38,8 % cuando se usaba la pasta de dientes con una concentración de bromelaína 0,3 %; y a 28,8 % cuando se usaba la pasta que contiene 0,1 % de bromelaína, correspondientemente.

20 Mediante una estimación subjetiva de la mayoría de los participantes, se observó un retardo sustancial en la formación de depósitos dentales evidentes en los dientes frontales durante el periodo de uso de la formulación de pasta de dientes propuesta, así como una retención prolongada de la suavidad dental sobre las superficies linguales (en una serie de informes, 24 horas y más). Aparte, aquellas personas que se lavaban regularmente las superficies dentales laterales con seda dental señalaron una brusca reducción de la cantidad de depósitos dentales en las zonas laterales de los dientes cuando usaban pastas de dientes con concentraciones de 0,3 y 0,7 % de bromelaína, en comparación con la que contenía 0,1 % de bromelaína y la pasta de Colgate.

25 Es especialmente significativo el hecho de que durante el periodo de reposo se había observado un deterioro sustancial tanto del índice higiénico como de los índices que caracterizan la condición periodontal.

5 Se efectuó la evaluación de los efectos de la formulación de pasta de dientes propuesta sobre la condición del esmalte dental en comparación con una pasta de dientes que tiene una concentración de fluoruro de sodio de 0,15 % en términos de F⁻ (pasta de dientes Blend-a-Med) por biopsia de esmalte ácida. Se realizaron los estudios durante un mes, con control semanal del índice determinado mediante el procedimiento descrito a continuación. Se efectuó la toma de muestras en las superficies intactas de los dientes frontales. Cada grupo de prueba incluía 30 personas de entre los usuarios de producción típicos.

10 El procedimiento de biopsia de esmalte ácida según V.K.Leontjev y V.A.Distel (1975), que comprende la aplicación de una cantidad determinada estrictamente de líquido desmineralizante sobre el esmalte, su toma de muestras después de un cierto periodo de tiempo y la posterior determinación del contenido de calcio y desmineralizado ácido, permite determinar la tasa de solubilidad ácida del esmalte. Se efectúa el análisis cuantitativo del contenido de calcio en el material de biopsia ácida mediante espectrofotometría.

Se presentan los resultados de la prueba en la Tabla 4.

15 Los resultados de la biopsia de esmalte ácida indican el refuerzo de la estructura del esmalte dental. La reducción de la recuperación de calcio y fósforo en el material de biopsia indican el aumento de la resistividad ácida y química del esmalte, atestiguando su endurecimiento. Durante las cuatro semanas de los estudios, como resultado del uso de la formulación de pasta de dientes propuesta, la recuperación de calcio con ácido se reduce un 20,53 % con una concentración de bromelaína de 0,3 % y un 20,71 % con una concentración de bromelaína de 0,1 %, mientras que el correspondiente indicador en sujetos de prueba que se cepillan los dientes con una pasta Blend-a-Med ascendía a 11,95 %, indicando un alto potencial de remineralización de la formulación de pasta de dientes propuesta.

20 Tabla 4

	Formulación 1	Formulación 2	Pasta de dientes Blend-a-med
Antes	Ca 113,25; P 56,1	Ca 113,25; P 55,0	Ca 91,2; P 46,0
1 semana	Ca 112,25; P 50,5	Ca 110,20; P 50,8	Ca 90,0; P 42,5
2 semanas	Ca 92,8; P 47,7	Ca 99,25; P 48,3	Ca 85,2; P 40,5
1 mes	Ca 89,7; P 44,9	Ca 90,0; P 45,7	Ca 80,3; P 39,2
Reducción de la solubilidad del esmalte, %	Ca 20,79; P 19,96	Ca 20,53; P 16,91	Ca 11,95; P 14,7

Por lo tanto, la formulación propuesta permite conseguir un resultado técnico que comprende la mejora del cepillado dental, el retardo en la formación de depósitos dentales, la potenciación de la remineralización dental así como el aumento de la resistividad del esmalte y la reducción de los eventos de inflamación en tejidos periodontales.

25

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n para uso en la profilaxis de enfermedades de la cavidad oral en forma de una pasta de dientes que comprende glicerol, s3lice, glicerofosfato de calcio, metilparabeno, propilparabeno, di3xido de titanio, perfume, sacarato de sodio, laurilsulfato de sodio o alquilamidobetaina y agua potable, **caracterizada porque** comprende adicionalmente la enzima proteol3tica bromela3na, el edulcorante natural xilitol, goma Xantana y cloruro de magnesio o glicerofosfato de magnesio a la siguiente relaci3n de componentes, % en peso:
- 5 Glicerol: 20- 25;
Xilitol: 10-14;
S3lice: 22-26;
- 10 Goma Xantana: 1,2-1,4;
Metilparabeno: 0,2- 0,3;
Propilparabeno: 0,08- 0,12;
Sacarina de sodio: 0,1- 0,3;
Di3xido de titanio: 0,2-0,4;
- 15 Perfume: 0,7-1,0;
Bromela3na: 0,1- 0,7;
Laurilsulfato de sodio: 1,2- 1,4 o alquilamidobetaina: 1,2;
Glicerofosfato de calcio: 0,6-1,0;
Cloruro de magnesio: 0,08-0,16 o glicerofosfato de magnesio: 0,16; y
- 20 Agua: hasta 100.