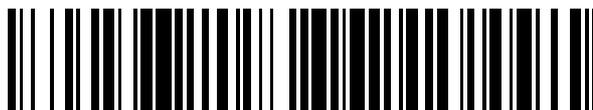


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 903**

51 Int. Cl.:

A61K 8/98	(2006.01)	A61K 8/65	(2006.01)
A61K 8/365	(2006.01)		
A61K 8/66	(2006.01)		
A61K 39/395	(2006.01)		
A61Q 11/00	(2006.01)		
A61K 38/48	(2006.01)		
A61K 38/46	(2006.01)		
A61K 38/39	(2006.01)		
A61K 39/39	(2006.01)		
A61K 8/64	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12835599 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2732809**

54 Título: **Composición estomatológica que comprende ácido cítrico y una sal de metal del ácido cítrico**

30 Prioridad:

30.09.2011 JP 2011217960

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

18.04.2016

73 Titular/es:

**NIPPON ZETTOC CO., LTD. (100.0%)
3-26, Kudanminami 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 102-0074, JP**

72 Inventor/es:

**TOMABECHI, YASUYUKI;
SATO, MANAMI y
YASUMURO, MISAO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 566 903 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

Composición estomatológica que comprende ácido cítrico y una sal de metal del ácido cítrico

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición estomatológica.

5 Técnica relacionada

Como una de las causas de la odontonecrosis, está la adhesión de placa dental (placa). Se ha señalado en el pasado que la eliminación de la placa y la prevención de la adhesión (concretamente, la prevención de la adhesión de la placa dental) son importantes para la salud dental. La placa se produce al permitir que *Streptococcus mutans* (S. *mutans*) se adhiera firmemente a una superficie dental a través de glucano insoluble que tiene viscosidad. Tal glucano se sintetiza por glucosiltransferasa unida a membrana, que es una enzima producida a partir de

10 *Streptococcus mutans*, con el uso de sacarosa como sustancia.

Además, tal adhesión de la placa dental provoca enfermedad periodontal que es una clase de inflamación tal como gingivitis desarrollada en tejido periodontal, infección periodontal y piorrea alveolar.

15 Con el fin de prevenir o mejorar una enfermedad en la cavidad bucal tal como la odontonecrosis o la enfermedad periodontal, se ha desarrollado una composición estomatológica que contiene un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, una enzima y similares (por ejemplo, documento de patente 1 y documento de patente 2).

20 Sin embargo, es imposible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y la enzima de manera estable en una composición estomatológica existente, de modo que es difícil prevenir de manera suficiente que se adhiera placa a los dientes de una manera sostenida. Por tanto, no se ha logrado de manera suficiente la prevención o mejora de la odontonecrosis y la enfermedad periodontal en la composición estomatológica existente.

El documento de patente 1 es el documento JP-B 2641228, que es un ejemplo de técnica relacionada. El documento de patente 2 es el documento JP-A 2001-181163, que también es un ejemplo de técnica relacionada.

25 El documento CN1613344 da a conocer un anticuerpo de yema de huevo anticaries (al 0,01-2%), una sustancia triturada de goma, goma arábica, manitol, ácido cítrico, lecitina y saborizante alimentario.

En el documento JP2011084500 se muestra una composición que contiene al menos una clase seleccionada del grupo que consiste en lipasa, proteasa y un anticuerpo de huevo de gallina, un agente quelante, un cloruro de un metal alcalino o metal alcalinotérreo y colágeno, siendo además un agente quelante una zeolita, ácido etilendiaminetetraacético, ácido cítrico, ácido glucónico y ácido fítico.

30 Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición estomatológica que pueda contener un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y una enzima de manera estable, permitiendo de ese modo prevenir o mejorar una enfermedad en la cavidad bucal tal como odontonecrosis o enfermedad periodontal.

Tal objeto se logra mediante las presentes invenciones (1) a (8) descritas a continuación.

35 (1) Una composición estomatológica que comprende: al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lipasa, proteasa y un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina; ácido cítrico; y una sal de metal del ácido cítrico según la reivindicación 1.

40 (2) En la composición estomatológica en el punto anteriormente mencionado (1), se prefiere que la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina esté en el intervalo del 0,001 al 10% en peso.

(4) En la composición estomatológica en uno cualquiera de los puntos anteriormente mencionados (1) a (3), también se prefiere que cuando la cantidad del ácido cítrico se define como "A" [% en peso] y la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina se define como "C" [% en peso], se satisfaga la siguiente relación: $0,0005 \leq A/C \leq 10000$.

45 (5) En la composición estomatológica en uno cualquiera de los puntos anteriormente mencionados (1) a (4), también se prefiere que cuando la cantidad de la sal de metal del ácido cítrico se define como "B" [% en peso] y la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina se define como "C" [% en peso], se satisfaga la siguiente relación: $0,005 \leq B/C \leq 10000$.

50 (6) En la composición estomatológica en uno cualquiera de los puntos anteriormente mencionados (1) a (5), también se prefiere que la composición estomatológica comprenda además un éster de ácido graso de poliglicerilo o un

tensioactivo anfólico basado en aminoácido como tensioactivo.

(7) En la composición estomatológica en uno cualquiera de los puntos anteriormente mencionados (1) a (6), también se prefiere que la composición estomatológica comprenda además un colágeno.

5 (8) En la composición estomatológica en uno cualquiera de los puntos anteriormente mencionados (1) a (7), también se prefiere que la concentración de sal en la composición estomatológica esté en el intervalo del 0,1 al 20%.

Según la composición estomatológica de la presente invención, es posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y la enzima de manera estable, permitiendo de ese modo prevenir o mejorar la enfermedad en la cavidad bucal tal como la odontonecrosis o la enfermedad periodontal.

Modo de llevar a cabo la invención

10 A continuación en el presente documento se realizará una descripción de una composición estomatológica según la presente invención en detalle con referencia a realizaciones preferidas.

Con respecto a esto, debe indicarse que la composición estomatológica en esta memoria descriptiva incluye: un agente dental tal como un agente de pasta de dientes, un agente de polvo dental, un agente dental de tipo líquido y un agente dental líquido; una pastilla para chupar; un comprimido; un agente de crema; un agente de pomada; un 15 parche cutáneo adhesivo; un agente de enjuague bucal; un chicle; y similares.

La composición estomatológica de la presente invención se usa con el fin de realizar la supresión de la formación de placa y prevenir que se desarrolle una enfermedad en la cavidad bucal. Se caracteriza porque la composición estomatológica de la presente invención contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lipasa, proteasa y un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, ácido cítrico y una sal de metal del ácido 20 cítrico.

Mientras tanto, con el fin de prevenir o mejorar una enfermedad en la cavidad bucal tal como odontonecrosis o enfermedad periodontal, se ha desarrollado una composición estomatológica que contiene un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina. Sin embargo, es imposible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y una enzima de manera estable en una composición estomatológica existente. Por tanto, es difícil prevenir o mejorar de manera suficiente la odontonecrosis y la enfermedad periodontal en la composición 25 estomatológica existente.

A la vista de tales problemas, los presentes inventores han estudiado mucho y han desarrollado una composición estomatológica que contiene ácido cítrico y una sal de metal del ácido cítrico con el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y la enzima tal como se describe a continuación. Haciendo esto, los presentes inventores han encontrado que es posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y la enzima tal como se describe a continuación en la composición estomatológica de manera estable. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que es posible que una composición estomatológica de este tipo muestre 30 excelentes efectos de prevención y mejora de la enfermedad en la cavidad bucal.

A continuación en el presente documento se realizará una descripción de cada componente en detalle.

35 [Anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina]

El anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina es un anticuerpo obtenido a partir de un huevo de gallina en el que se inmuniza una enzima (antígeno) producida a partir de bacterias causales de la enfermedad en la cavidad bucal. El anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina tiene la función de inactivar la enzima producida a partir de las bacterias causales de la enfermedad en la cavidad bucal.

40 Tal como se describió anteriormente, ha sido imposible que esté contenido un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina de este tipo de manera estable en la composición estomatológica existente, disminuyendo de ese modo la función anterior a lo largo del tiempo. Por consiguiente, ha sido imposible mostrar un efecto suficiente de prevención de la enfermedad en la cavidad bucal. En la presente invención, la composición estomatológica contiene el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina con componentes tal como se describe a 45 continuación. Haciendo esto, es posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina de manera estable, de modo que es posible mostrar la función del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina de manera estable. Como resultado, es posible mostrar los efectos de prevención y mejora de la enfermedad en la cavidad bucal.

Los ejemplos del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina incluyen uno obtenido a partir de un 50 huevo de gallina en el que se inmuniza un antígeno producido a partir de bacterias en la cavidad bucal tales como *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* y similares.

En particular, en el caso en el que se usa el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina en el que se inmuniza una enzima producida a partir de *Streptococcus mutans*, se obtienen los siguientes efectos.

Generalmente, la odontonecrosis de entre las enfermedades en la cavidad bucal está provocada por *Streptococcus mutans* de entre las bacterias en la cavidad bucal.

Streptococcus mutans produce glucosiltransferasa unida a membrana en la cavidad bucal. La glucosiltransferasa unida a membrana producida sintetiza glucano insoluble que tiene viscosidad usando sacarosa como sustancia.

- 5 *Streptococcus mutans* se adhiere firmemente a una superficie dental a través del glucano insoluble sintetizado para formar placa. Esta placa hace que se genere la odontonecrosis. Además, se desarrolla una enfermedad periodontal tal como inflamación gingival, infección periodontal y similares, por la existencia de la placa en la cavidad bucal durante un periodo de tiempo prolongado.

- 10 Cuando la composición estomatológica contiene el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina con la enzima producida a partir de *Streptococcus mutans*, es posible prevenir de manera eficaz que se añada la placa a la superficie dental, mostrando así los excelentes efectos de prevención de la odontonecrosis y la enfermedad periodontal. En otras palabras, el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina inactiva la enzima producida a partir de *Streptococcus mutans*. Haciendo esto, es posible suprimir que se forme una biopelícula (una capa de placa) sobre la superficie dental debido a la adición de la placa a la misma, de modo que es posible prevenir de manera fiable que se produzca la odontonecrosis y la enfermedad periodontal.

- 15 Entre las enzimas producidas a partir de *Streptococcus mutans*, la enzima que actúa frente al anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina es preferiblemente glucosiltransferasa unida a membrana, que es un factor de adhesión de *Streptococcus mutans* a los dientes. Esto hace posible prevenir que *Streptococcus mutans* se adhiera a la superficie dental, previniendo de ese modo que se adhiera la placa a la superficie dental de manera más eficaz. Como resultado, es posible prevenir de manera fiable que se produzca la odontonecrosis y la enfermedad periodontal de de manera más eficaz.

El anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina que actúa frente a la glucosiltransferasa unida a membrana puede obtenerse como una inmunoglobulina preparada a partir de un huevo que se produce por una gallina y en el que se inmuniza la glucosiltransferasa unida a membrana.

- 25 Como inmunoglobulina obtenida tal como se describió anteriormente, el anticuerpo no sólo actúa frente al factor de adhesión de *Streptococcus mutans* a los dientes, sino que también suprime que se produzca la glucosiltransferasa unida a membrana. Como resultado, es posible prevenir que se sintetice el glucano y además suprimir de manera eficaz que se forme la placa.

- 30 El uso combinado de un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina de este tipo y componentes tal como se describe a continuación hace posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina en la composición estomatológica de manera estable así como suprimir la acción de *Streptococcus mutans* de manera más eficaz. Como resultado, es posible prevenir que se produzca la enfermedad en la cavidad bucal tal como la odontonecrosis y la enfermedad periodontal de manera más eficaz.

- 35 En el caso en el que se usa un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina en el que se inmuniza una enzima producida a partir de *Porphyromonas gingivalis*, se obtienen los siguientes efectos.

Porphyromonas gingivalis tiene aversión por una enzima y existe en la placa. Esta *Porphyromonas gingivalis* produce una proteasa denominada gingipaínas para crecer de manera proliferante. Esta proteasa descompone tejidos gingivales, haciendo que progrese de ese modo la inflamación de la encía. Por tanto, la enfermedad en la cavidad bucal progresa.

- 40 Cuando la composición estomatológica contiene el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina con la enzima (gingipaínas) producida a partir de *Porphyromonas gingivalis*, es posible inactivar la enzima producida a partir de *Porphyromonas gingivalis*. Haciendo esto, es posible suprimir la progresión de la inflamación de la encía, de modo que es posible prevenir o mejorar la enfermedad en la cavidad bucal de manera más fiable.

[Lipasa]

- 45 Lipasa es un término genérico para una enzima que cataliza una hidrólisis de una grasa y una de las tres enzimas digestivas principales junto con amilasa y proteasa. La lipasa es una enzima de hidrólisis para descomponer la pared celular, una grasa y un azúcar. La lipasa es una enzima que tiene la función de prevenir actividades de bacterias en la cavidad bucal descomponiendo la pared celular de las bacterias en la cavidad bucal así como el azúcar que va a usarse por las bacterias en la cavidad bucal.

- 50 Ha sido difícil que las composiciones estomatológicas convencionales contengan lipasa de manera estable. Sin embargo, es posible que la presente invención contenga lipasa en la composición estomatológica de manera estable mediante el uso combinado de ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico, y la lipasa.

Los ejemplos de la lipasa incluyen: una derivada de un órgano de un cerdo; una derivada de un microbio; y similares. Específicamente, los ejemplos de la lipasa incluyen una derivada del género *Pseudomonas* y una derivada

del género *Bacillus*.

[Proteasa]

5 Proteasa es un término genérico para una enzima que hidroliza un péptido (generalmente, incluye estructuras de menos de 100 residuos y tiene un peso molecular relativamente pequeño) en el que los aminoácidos están unidos entre sí mediante un enlace peptídico a modo de cadena, y un enlace peptídico de una proteína (generalmente, incluye las estructuras de 100 residuos o más y tiene un peso molecular relativamente grande).

La placa contiene una gran cantidad de proteínas. La proteasa tiene la función de descomponer y eliminar tales proteínas. La proteasa contenida en la composición estomatológica hace posible eliminar de manera eficaz la placa.

10 Ha sido difícil que las composiciones estomatológicas convencionales contengan proteasa de manera estable. Sin embargo, es posible que la presente invención contenga proteasa en la composición estomatológica de manera estable mediante el uso combinado de ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico, y la proteasa.

15 Los ejemplos de la proteasa incluyen: subtilisina (producida por Novozymes), Alcalase (producida por Novozymes), Esperase (producida por Novozymes), Savinase (producida por Novozymes), Nagarse (producida por Nagase ChemteX Corporation) y API-21 (producida por SHOWA DENKO K.K.), que se producen por bacterias del género *Bacillus*; Prozyme (producida por Amano Enzyme Inc.) producida por hongos filamentosos del género *Aspergillus*; serratiopeptidasa producida por bacterias del género *Serratia*; y similares. Además, los ejemplos de la proteasa incluyen papaína y bromelaína que se derivan de frutos. Además, también puede usarse como proteasa una disolución de cultivo de una cepa productora de proteasa que se aísla a partir de la tierra y similares.

20 La cantidad total del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa tal como se describió anteriormente está preferiblemente en el intervalo del 0,001 al 10% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,05 al 5% en peso. Esto hace posible suprimir de manera fiable la acción de las bacterias en la cavidad bucal. En cambio, si la cantidad total es menor que el valor del límite inferior indicado anteriormente, se vuelve difícil que un anticuerpo que tenga una cantidad suficiente permanezca en la cavidad bucal. Por consiguiente, existe un caso en el que se vuelve difícil suprimir de manera suficiente la acción de las bacterias en la cavidad bucal. Por otro lado, si la cantidad total supera el valor del límite superior indicado anteriormente, existe un caso en el que pueden no obtenerse efectos suficientes correspondientes con la cantidad.

[Ácido cítrico y sal de metal del ácido cítrico]

La composición estomatológica de la presente invención contiene el ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico.

30 El ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico son componentes que contribuyen a que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera estable. Al contener tal ácido cítrico y sal de metal del ácido cítrico, es posible mostrar de manera estable la función de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa. Como resultado, es posible prevenir o mejorar la enfermedad en la cavidad bucal tal como la odontonecrosis y la enfermedad periodontal. Esto se debe a los siguientes motivos.

35 El anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina incluye una gran cantidad de aminoácidos y constituye una estructura tridimensional producida por fuerza electrostática debida a las cargas eléctricas de los aminoácidos. Sin embargo, la estructura tridimensional es frágil y se ve afectada por la humedad, la temperatura, el pH y la concentración de sal. Por tanto, si la composición estomatológica contiene el ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico, se considera que es posible ajustar el pH adecuado y la concentración de sal adecuada con respecto al anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y similares, permitiendo de ese modo que se forme una estructura tridimensional adicionalmente estable.

Los ejemplos de la sal de metal del ácido cítrico incluyen: citrato de sodio; citrato de potasio; citrato de calcio; citrato de magnesio; citrato de cobre; y similares.

45 La cantidad del ácido cítrico en la composición estomatológica está preferiblemente en el intervalo del 0,005 al 10% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 5% en peso. Esto hace posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera estable.

50 La cantidad de la sal de metal del ácido cítrico en la composición estomatológica está preferiblemente en el intervalo del 0,05 al 10% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 5% en peso, e incluso más preferiblemente en el intervalo del 0,2 al 1% en peso. Esto hace posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz.

Cuando la cantidad del ácido cítrico en la composición estomatológica se define como "A" [% en peso] y la cantidad de la sal de metal del ácido cítrico en la composición estomatológica se define como "B" [% en peso], se satisface la

siguiente relación: preferiblemente $0,005 \leq A/B \leq 1$, y más preferiblemente $0,01 \leq A/B \leq 0,5$. Satisfaciendo tal relación, es posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz. En particular, es posible mejorar la estabilización del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina notablemente.

5 Además, cuando la cantidad del ácido cítrico se define como "A" [% en peso] y la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina en la composición estomatológica se define como "C" [% en peso], se satisface la siguiente relación: preferiblemente $0,0005 \leq A/C \leq 10000$, y más preferiblemente $0,002 A/C \leq 2000$. Satisfaciendo tal relación, es posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz. En particular, es posible mejorar la estabilización del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina notablemente.

10 Además, cuando la cantidad de la sal de metal del ácido cítrico se define como "B" [% en peso] y la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina se define como "C" [% en peso], se satisface la siguiente relación: preferiblemente $0,005 \leq B/C \leq 10000$, y más preferiblemente $0,01 \leq B/C \leq 2000$. Satisfaciendo tal relación, es posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz. En particular, es posible mejorar la estabilización del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina notablemente.

[Otros componentes]

20 La composición estomatológica de la presente invención puede contener cualquier componente tal como se describe a continuación distinto de los componentes anteriores.

[Colágeno]

La composición estomatológica de la presente invención puede contener un colágeno.

25 El colágeno es un componente que contribuye a que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera estable. El uso combinado del ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico y el colágeno hace posible fomentar el que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera estable. Por tanto, es posible mostrar la función de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa de manera adicionalmente estable. Como resultado, es posible prevenir o mejorar la enfermedad en la cavidad bucal tal como la odontonecrosis y la enfermedad periodontal de manera más eficaz.

30 Los ejemplos del colágeno incluyen: un colágeno fibroso tal como colágenos tipo I a III, un colágeno tipo V y similares; un colágeno no fibrilar tal como un colágeno tipo IV, colágenos tipo VI a VIII y similares; un colágeno hidrolizado (péptido de colágeno) obtenido hidrolizando estos colágenos con un ácido o una enzima; un colágeno soluble (atelocolágeno); gelatina; y similares.

35 Entre ellos, en el caso en el que se usa el colágeno hidrolizado, es posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera estable, permitiendo de ese modo mostrar la función de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa de manera más eficaz. Como resultado, es posible prevenir y mejorar de manera fiable la enfermedad en la cavidad bucal.

40 Con respecto a esto, el colágeno hidrolizado es una proteína muy pura obtenida hidrolizando una gran cantidad de colágenos incluidos en las pieles de peces, bovinos y cerdos con un ácido, una base y similares para obtener un compuesto de bajo peso molecular de los mismos y absorberlo dentro del organismo con facilidad. Un colágeno de este tipo puede derivarse de peces (piel, escamas y similares) o un mamífero tal como el bovino y los cerdos (piel y similares), y otro organismo vivo adicional (gallina y similares). Los ejemplos del pez no están particularmente limitados, pero incluyen salmón keta, trucha, carbonero, caballa, jurel, besugo, tilapia del Nilo, lubina, arenque, carpa, carpa prusiana, y similares. Con respecto a esto, debe observarse que el colágeno hidrolizado obtenido puede usarse como una disolución, una disolución concentrada en la que se concentra la disolución si es necesario, y un sólido que se obtiene evaporando todo el líquido en la disolución.

45 Además, la gelatina es un componente que tiene un intervalo de varias decenas de miles de unidades de peso molecular a varios cientos de miles de unidades de peso molecular, que se obtiene descomponiendo el colágeno y purificándolo.

50 La cantidad del colágeno en la composición estomatológica está preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 10% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 5% en peso. Esto hace posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz, permitiendo de ese modo mostrar la función de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa de manera adicionalmente eficaz. Como

resultado, es posible prevenir o mejorar la enfermedad en la cavidad bucal de manera más fiable.

Además, cuando la cantidad total del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa se define como "C" [% en peso] y la cantidad del colágeno en la composición estomatológica se define como "D" [% en peso], se satisface la siguiente relación: preferiblemente $0,001 \leq D/C \leq 10000$, y más preferiblemente $0,02 \leq D/C \leq 100$. Esto hace posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz.

Además, la composición estomatológica de la presente invención puede contener diversas clases de componentes distintos de los componentes anteriores, dependiendo de la forma de la misma. Por ejemplo, en el caso en el que se aplica la composición estomatológica de la presente invención a un agente de pasta de dientes, la composición estomatológica puede contener un agente de abrasión, un agente humectante, un aglutinante, un agente formador (tensioactivo), un agente edulcorante, un agente antiséptico, un componente saborizante, un componente medicinal distinto de estos agentes y similares.

Los ejemplos del agente de abrasión incluyen: un agente de abrasión basado en sílice tal como un gel de sílice, sílice que tiene propiedad de sedimentación, sílice que tiene propiedad pirogénica, silicato hidratado, ácido silícico anhidro, aluminosilicato y circonosilicato; hidrogenofosfato de calcio para el cepillado de dientes tal como fosfato de dicalcio deshidratado y fosfato de dicalcio no hidratado; pirofosfato de calcio; fosfato de trimagnesio; fosfato de tricalcio; hidróxido de aluminio; alúmina; carbonato de calcio ligero; carbonato de calcio pesado; carbonato de magnesio; silicato de circonio; un agente de abrasión basado en resina sintética; y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.

La cantidad del agente de abrasión en la composición estomatológica no está particularmente limitada, pero está preferiblemente en el intervalo del 3 al 60% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 10 al 45% en peso.

Los ejemplos del agente humectante incluyen: un poliol tal como glicerina, glicerina concentrada, diglicerina, sorbitol, maltitol, dipropilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol y xilitol; y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.

La cantidad del agente humectante en la composición estomatológica no está particularmente limitada, pero está preferiblemente en el intervalo del 1 al 60% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 5 al 50% en peso.

Los ejemplos del aglutinante incluyen: un alginato tal como carragenanos (τ , λ , κ), ácido algínico, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, alginato de sodio que contiene calcio, alginato de potasio, alginato de calcio y alginato de amonio; derivados de los mismos; goma xantana; goma guar; gelatina; un agar, carboximetilcelulosa sódica; hidroxietilcelulosa; poliacrilato de sodio; y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.

La cantidad del aglutinante en la composición estomatológica no está particularmente limitada, pero está preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 5,0% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 3,0% en peso.

Los ejemplos del agente formador (tensioactivo) incluyen: laurilsulfato de sodio; lauroanfoacetato de sodio; alquilsulfosuccinato de sodio; monoglicerina de ácido graso de aceite de coco-sulfonato de sodio; α -olefina-sulfonato de sodio; una sal de N-acilaminoácido tal como N-acilglutamato; un tensioactivo anfólico basado en aminoácido tal como betaína de 2-alquil-N-carboximetil-N-hidroxietil-imidazolinio y betaína sódica de undecilhidroxietil-imidazolinio; un éster de maltitol de ácido graso; un éster de sacarosa de ácido graso; un éster de ácido graso de poliglicerilo; dietanolamida de ácido graso, monoestearato de polioxietileno-sorbitano; un aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno; un éster de polioxietileno de ácido graso; y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.

Entre ellos, en el caso en el que se usa el éster de ácido graso de poliglicerilo y/o el tensioactivo anfólico basado en aminoácido, es posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera estable, permitiendo de ese modo mostrar la función de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa de manera estable. Como resultado, es posible prevenir o suprimir que se produzca la enfermedad en la cavidad bucal de manera más fiable.

Además, se prefiere que se use un éster de poliglicerol y un ácido graso que tenga un número de carbonos en el intervalo de 12 a 16 como éster de ácido graso de poliglicerilo. Esto hace posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera adicionalmente estable, permitiendo de ese modo mostrar la función de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa de manera estable. Como resultado, es posible prevenir o suprimir que se produzca la enfermedad en la cavidad bucal de manera adicionalmente eficaz.

La cantidad del agente formador (tensioactivo) en la composición estomatológica no está particularmente limitada, pero está preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 10,0% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 5,0% en peso.

- Además, cuando la cantidad total del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa se define como "C" [% en peso] y la cantidad del agente formador en la composición estomatológica se define como "E" [% en peso], se satisface la siguiente relación: preferiblemente $0,01 \leq E/C \leq 10000$, y más preferiblemente $0,1 \leq E/C \leq 100$. Esto hace posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera más eficaz.
- Los ejemplos del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, aspartamo, trehalosa, esteviósido, extractos de *Stevia*, aldehído parametoxicinámico, neohesperidina-dihidrochalcona, perilartina, y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.
- La cantidad del agente edulcorante en la composición estomatológica no está particularmente limitada, pero está preferiblemente en el intervalo del 0,005 al 5,0% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 3,0% en peso.
- Los ejemplos del agente antiséptico incluyen: un parabeno tal como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; benzoato de sodio; fenoxietanol; clorhidrato de alquildiaminoetilglicina; y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.
- La cantidad del agente antiséptico en la composición estomatológica depende de la clase del mismo, pero está preferiblemente en el intervalo del 0,005 al 5,0% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 3,0% en peso.
- Los ejemplos del componente saborizante incluyen 1-menthol, anetol, mentona, cineol, limoneno, carvona, salicilato de metilo, butirato de etilo, eugenol, timol, aldehído cinámico, trans-2-hexenal, y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos. Estos materiales pueden estar contenidos en la composición estomatológica por sí mismos. Alternativamente, un aceite esencial que contiene estos materiales y similares puede estar contenido en la composición estomatológica. Adicionalmente además del componente saborizante anterior, la composición estomatológica puede contener un alcohol alifático, un éster del mismo, un hidrocarburo terpénico, un éter de fenol, aldehído, cetona, otro componente saborizante tal como lactona, y un aceite esencial dentro de un alcance que no previene los efectos de la presente invención.
- La cantidad del componente saborizante en la composición estomatológica no está particularmente limitada, pero está preferiblemente en el intervalo del 0,02 al 2% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 0,05 al 1,5% en peso.
- Los ejemplos del componente medicinal incluyen monofluorofosfato, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, zeolita, hinoquitiol, una sal de clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de decualinio, triclosán, isopropil-metil-fenol, bisabolol, ácido ascórbico y/o derivados del mismo, acetato de tocoferol, ácido ϵ -aminocaproico, ácido tranexámico, hidroxialantoína de aluminio, lactato de aluminio, dihidrocolesterol, ácido glicirretínico, glicirricinato, una sal de clorofilina de cobre, sulfonato de guayazuleno, dextranasa, clorhidrato de piridoxina, zeolita, y similares. Estos materiales pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.
- La composición estomatológica puede contener un pigmento tal como azul brillante FCF; un colorante tal como óxido titánico; un antioxidante tal como dibutilhidroxitolueno; un extracto de té; un alquitrán de té; una sustancia saborizante tal como glutamato de sodio; y similares distintos de los componentes anteriores.
- La concentración de sal de la composición estomatológica tal como se describió anteriormente está preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 20%, y más preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 15%. Esto hace posible que esté contenido de manera estable el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, la lipasa y la proteasa en la composición estomatológica de manera adicionalmente eficaz.
- En este caso, el término "concentración de sal" significa la concentración total de sales contenidas en la composición estomatológica.
- La composición estomatológica de la presente invención obtenida combinando los componentes anteriores se produce de la manera habitual. El método de producción no está particularmente limitado. En particular, se prefiere que se añada el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina a la composición estomatológica en un estado de disolución del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina con el colágeno en agua. Esto hace posible que esté contenido el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina en la composición estomatológica de manera estable. Como resultado, es posible mostrar la función del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina de manera más fiable, de modo que es posible prevenir o suprimir de manera eficaz que se produzca la enfermedad en la cavidad bucal.
- La composición estomatológica obtenida tal como un agente dental puede usarse llenándola en un tubo de aluminio, un tubo de material laminado, un tubo de deposición de vidrio, un tubo de plástico, un frasco de plástico, un recipiente de aerosol, y similares.

Se ha descrito la composición estomatológica de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a la misma. Por ejemplo, la composición estomatológica de la presente invención puede contener cualquier componente que tenga una función arbitraria distinto de los componentes descritos anteriormente.

Ejemplos

- 5 A continuación, se realizará una descripción de ejemplos concretos de la invención.

(Ejemplo 1)

En primer lugar, se produjo un agente de pasta de dientes de la composición estomatológica usando los siguientes componentes 1 a 11 (unidad: % en peso).

- 10 Con respecto a esto, se usó una inmunoglobulina como anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina. Se preparó tal inmunoglobulina a partir de un huevo que se produjo por una gallina y en el que se inmunizó la glucosiltransferasa unida a membrana de *Streptococcus mutans*. Se produjo el agente de pasta de dientes de la manera habitual, excepto porque se añadió el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina a agua con un colágeno de hidrólisis para disolverlos.

1. Anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina:	1,0
2. Ácido cítrico:	0,08
3. Citrato de sodio:	1,0
4. Colágeno de hidrólisis:	0,5
5. Monolaurato de poliglicerilo:	0,2
6. Xilitol:	1,0
7. Glicerina concentrada:	20,0
8. Sorbitol:	40,0
9. Carboximetilcelulosa sódica:	2,7
10. Material de perfume:	1,0
11. Agua destilada:	resto

(Ejemplos 2 a 10)

- 15 En cada uno de los ejemplos 2 a 10, se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se cambió la cantidad de cada uno del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, el ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico tal como se muestra en la tabla 1.

(Ejemplo 11)

- 20 Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se cambió la inmunoglobulina como anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina por una inmunoglobulina preparada a partir de un huevo que se produjo por una gallina y en el que se inmunizaron las gingipainas de *Porphyromonas gingivalis*, se cambió el colágeno de hidrólisis por gelatina, y estaba contenida betaína de 2-alkil-N-carboximetil-N-hidroxiethyl-imidazolinio como tensioactivo en lugar de monolaurato de poliglicerilo en la cantidad mostrada en la tabla 1.

25 (Ejemplo 12)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la composición estomatológica usando los siguientes componentes 1 a 13 (unidad: % en peso).

- 30 Con respecto a esto, se usó una inmunoglobulina como anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina. Se preparó tal inmunoglobulina a partir de un huevo que se produjo por una gallina y en el que se inmunizó la glucosiltransferasa unida a membrana de *Streptococcus mutans*. Se produjo el agente de pasta de dientes de la manera habitual, excepto porque se añadió el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina a agua con un colágeno de hidrólisis para disolverlos.

1. Anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina:	1,0
2. Ácido cítrico:	0,08
3. Citrato de sodio:	1,0
4. Colágeno de hidrólisis:	1,0
5. Monolaurato de poliglicerilo:	2,0
6. Hidrogenofosfato de calcio:	25,0
7. Anhídrido silícico:	7,0
8. Xilitol:	1,0
9. Glicerina concentrada:	25,0
10. Carboximetilcelulosa sódica:	1,0
11. Polietilenglicol 400:	2,0

12. Material de perfume:	1,0
13. Agua destilada:	resto

(Ejemplo 13)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la composición estomatológica usando los siguientes componentes 1 a 11 (unidad: % en peso).

5 Con respecto a esto, se produjo el agente de pasta de dientes de la manera habitual, excepto porque se añadió lipasa a agua con un colágeno de hidrólisis para disolverlos.

1. Lipasa (derivada del género <i>Pseudomonas</i>):	1,0
2. Ácido cítrico:	0,08
3. Citrato de sodio:	1,0
4. Colágeno de hidrólisis:	0,5
5. Monolaurato de poliglicerilo:	0,2
6. Xilitol:	1,0
7. Glicerina concentrada:	20,0
8. Sorbitol:	40,0
9. Carboximetilcelulosa sódica:	2,7
10. Material de perfume:	1,0
11. Agua destilada:	resto

(Ejemplos 14 a 22)

En cada uno de los ejemplos 14 a 22, se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto porque se cambió la cantidad de cada uno de la lipasa, el ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico tal como se muestra en la tabla 2.

10 (Ejemplo 23)

Se produjo un agente de pasta de dientes usando los siguientes componentes 1 a 11 (unidad: % en peso).

Con respecto a esto, se produjo el agente de pasta de dientes de la manera habitual, excepto porque se añadió proteasa a agua con un colágeno de hidrólisis para disolverlos.

1. Proteasa (papaína):	1,0
2. Ácido cítrico:	0,08
3. Citrato de sodio:	1,0
4. Colágeno de hidrólisis:	0,5
5. Monolaurato de poliglicerilo:	0,2
6. Xilitol:	1,0
7. Glicerina concentrada:	20,0
8. Sorbitol:	40,0
9. Carboximetilcelulosa sódica:	2,7
10. Material de perfume:	1,0
11. Agua destilada:	resto

(Ejemplos 24 a 32)

15 En cada uno de los ejemplos 24 a 32, se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 23, excepto porque se cambió la cantidad de cada uno de la proteasa, el ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico tal como se muestra en la tabla 2.

(Ejemplo comparativo 1)

20 Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía ácido cítrico.

(Ejemplo comparativo 2)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía citrato de sodio y se usó el tensioactivo mostrado en la tabla 1.

(Ejemplo comparativo 3)

25 Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía ni ácido cítrico y ni citrato de sodio y se usó el tensioactivo mostrado en la tabla 1.

(Ejemplo comparativo 4)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía ácido cítrico.

(Ejemplo comparativo 5)

- 5 Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía citrato de sodio y se usó el tensioactivo mostrado en la tabla 2.

(Ejemplo comparativo 6)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía ni ácido cítrico ni citrato de sodio y se usó el tensioactivo mostrado en la tabla 2.

- 10 (Ejemplo comparativo 7)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 23, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía ácido cítrico.

(Ejemplo comparativo 8)

- 15 Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 23, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía citrato de sodio y se usó el tensioactivo mostrado en la tabla 2.

(Ejemplo comparativo 9)

Se produjo un agente de pasta de dientes de la misma manera que en el ejemplo 23, excepto porque el agente de pasta de dientes no contenía ni ácido cítrico ni citrato de sodio y se usó el tensioactivo mostrado en la tabla 2.

- 20 En cada uno de los ejemplos y los ejemplos comparativos, la clase y la cantidad del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina o la enzima, la cantidad de cada uno del ácido cítrico, el citrato de sodio y el cloruro de sodio, la clase y la cantidad de cada uno del colágeno y el tensioactivo, y similares se muestran en la tabla 1 y la tabla 2. Además, en las tablas, se indican el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina como la inmunoglobulina preparada a partir del huevo, que se produjo por una gallina y en el que se inmunizó la glucosiltransferasa unida a membrana de *Streptococcus mutans*, como "X", el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina como la inmunoglobulina preparada a partir del huevo, que se produjo por una gallina y en el que se inmunizaron las gingipainas de *Porphyromonas gingivalis*, como "Y", la lipasa como "L", la proteasa como "P", el colágeno de hidrólisis como "a", la gelatina como "b", el monolaurato de poliglicerilo como "A", el lauroanfoacetato de sodio como "B" y la betaína de 2-alkuil-N-carboximetil-N-hidroxietil-imidazolinio como "C".

Tabla 1

	Agentes de pasta de dientes								A/B	A/C	B/C	D/C	E/C	Concentración de sal [%]	Evaluaciones de que esté contenido de manera estable
	Anticuerpos obtenidos a partir de yema de huevo de gallina		Ácidos cítricos	Sales de metal del ácido cítrico	Colágenos		Tensioactivos								
	clases	Cantidades C [% en peso]			Cantidades A [% en peso]	Cantidades B [% en peso]	clases	Cantidades D [% en peso]							
Ej. 1	X	1	0,08	1	a	0,5	A	0,2	0,08	0,08	1	0,5	0,2	1	A
Ej. 2	X	1	0,75	3	a	0,5	A	0,2	0,25	0,75	3	0,5	0,2	3	B
Ej. 3	X	1	0,03	6	a	0,5	A	0,2	0,005	0,03	6	0,5	0,2	6	C
Ej. 4	X	1	0,01	0,5	a	0,5	A	0,2	0,02	0,01	0,5	0,5	0,2	0,5	A
Ej. 5	X	1	0,02	2	a	0,5	A	0,2	0,01	0,02	2	0,5	0,2	2	B
Ej. 6	X	1	0,6	1	a	0,5	A	0,2	0,6	0,6	1	0,5	0,2	1	B
Ej. 7	X	1	0,009	1	a	0,5	A	0,2	0,009	0,009	1	0,5	0,2	1	C
Ej. 8	X	0,1	0,08	1	a	0,5	A	0,2	0,08	0,8	10	5	2	1	A
Ej. 9	X	0,1	0,75	3	a	0,5	A	0,2	0,25	7,5	30	5	2	3	B
Ej. 10	X	0,1	0,03	6	a	0,5	A	0,2	0,005	0,3	60	5	2	6	C
Ej. 11	Y	1	0,08	1	b	0,5	C	0,2	0,08	0,08	1	0,5	0,2	1	A

ES 2 566 903 T3

Ej. 12	X	1	0,08	1	a	1,0	A	2,0	0,08	0,08	1	1	2	1	A
Ej. com. 1	X	1	-	1	a	0,5	A	0,2	-	-	1	0,5	0,2	1	D
Ej. com. 2	X	1	0,08	-	a	0,5	B	0,2	-	0,08	-	0,5	0,2	-	D
Ej. com. 3	X	1	-	-	a	1,5	B	1,2	-	-	-	1,5	1,2	-	D

Tabla 2

	Agentes de pasta de dientes								A/B	A/C	B/C	D/C	E/C	Concentraciones de sal [%]	Evaluaciones de que esté contenido de manera estable
	Enzimas		Ácidos cítricos	Sales de metal del ácido cítrico	Colágenos		Tensioactivos								
	clases	Cantidades C [% en peso]	Cantidades A [% en peso]	Cantidades B [% en peso]	Clases	Cantidades D [% en peso]	clases	Cantidades E [% en peso]							
Ej. 13	L	1	0,08	1	a	0,5	A	0,2	0,08	0,08	1	0,5	0,2	1	A
Ej. 14	L	1	0,75	3	a	0,5	A	0,2	0,25	0,75	3	0,5	2	3	B
Ej. 15	L	1	0,03	6	a	0,5	A	0,2	0,005	0,03	6	0,5	0,2	6	C
Ej. 16	L	1	0,01	0,5	a	0,5	A	0,2	0,02	0,01	0,5	0,5	0,2	0,5	A
Ej. 17	L	1	0,02	2	a	0,5	A	0,2	0,01	0,02	2	0,5	0,2	2	B
Ej. 18	L	1	0,6	1	a	0,5	A	0,2	0,6	0,6	1	0,5	0,2	1	B
Ej. 19	L	1	0,009	1	a	0,5	A	0,2	0,009	0,009	1	0,5	0,2	1	C
Ej. 20	L	0,1	0,08	1	a	0,5	A	0,2	0,08	0,8	10	5	2	1	A
Ej. 21	L	0,1	0,75	3	a	0,5	A	0,2	0,25	7,5	30	5	2	3	B
Ej. 22	L	0,1	0,03	6	a	0,5	A	0,2	0,005	0,3	60	5	2	6	C
Ej. 23	P	1	0,08	1	a	0,5	A	0,2	0,08	0,08	1	0,5	0,2	1	A
Ej. 24	P	1	0,75	3	a	0,5	A	0,2	0,25	0,75	3	0,5	0,2	3	B
Ej. 25	P	1	0,03	6	a	0,5	A	0,2	0,005	0,03	6	0,5	0,2	6	C

ES 2 566 903 T3

Ej. 26	P	1	0,01	0,5	a	0,5	A	0,2	0,02	0,01	0,5	0,5	0,2	0,5	A
Ej. 27	P	1	0,02	2	a	0,5	A	0,2	0,01	0,0	2	0,5	0,2	2	B
Ej. 28	P	1	0,6	1	a	0,5	A	0,2	0,6	0,6	1	0,5	0,2	1	B
Ej. 29	P	1	0,009	1	a	0,5	A	0,2	0,009	0,009	1	0,5	0,2	1	C
Ej. 30	P	0,1	0,08	1	a	0,5	A	0,2	0,08	0,8	10	5	2	1	A
Ej. 31	P	0,1	0,75	3	a	0,5	A	0,2	0,25	7,5	30	5	2	3	B
Ej. 32	P	0,1	0,03	6	a	0,5	A	0,2	0,005	0,3	60	5	2	6	C
Ej. com. 4	L	1	-	1	a	0,5	A	0,2	-	-	1	0,5	0,2	1	D
Ej. com. 5	L	1	0,08	-	a	0,5	B	0,2	-	0,08	-	0,5	0,2	-	D
Ej. com. 6	L	1	-	-	a	1,5	B	1,2	-	-	-	1,5	1,2	-	D
Ej. com. 7	P	1	-	1	a	0,5	A	0,2	-	-	1	0,5	0,2	1	D
Ej. com. 8	P	1	0,08	-	a	0,5	B	0,2	-	0,08	-	0,5	0,2	-	D
Ej. com. 9	P	1	-	-	a	L5	B	1,2	-	-	-	1,5	1,2	-	D

Evaluaciones

[Evaluación de que esté contenido de manera estable anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina]

5 En el agente de pasta de dientes obtenido en cada uno de los ejemplos 1 a 12 y los ejemplos comparativos 1 a 3, se suspendieron en 9 ml de una solución salina tamponada con fosfato (PBS) 1 g del agente de pasta de dientes justo después de la producción del mismo y 1 g del agente dental tras almacenarse a una temperatura de 40°C durante 6 meses para obtener una disolución. Se incubó la disolución en un baño de agua a 37°C durante 15 minutos. Se añadieron 10 ml de cloroformo a la disolución para obtener una mezcla. Se incubó la mezcla en un baño de agua a 37°C durante 15 minutos. Posteriormente, se sometió la mezcla a una separación centrífuga durante 20 minutos para obtener una parte de fase acuosa. Por tanto, se usó la parte de fase acuosa como disolución de muestra.

10 Se añadió la disolución de muestra a una placa de ELISA, sobre la cual se adsorbió un antígeno en fase sólida, a una razón de 100 µl/pocillo. Se dejó la placa de ELISA a 25°C durante 1 hora para llevar a cabo una reacción de antígeno-anticuerpo. Tras completarse la reacción, se lavó la placa de ELISA con PBS-T cinco veces. Además, se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de pollo unido a peroxidasa como anticuerpo secundario a la placa de ELISA para llevar a cabo la reacción de antígeno-anticuerpo a 25°C durante 30 minutos. Posteriormente, se lavó la

15 placa de ELISA con PBS-T seis veces. A continuación, se añadieron 100 µl de una disolución, en la que se disolvieron 20 mg de fenilendiamina de un sustrato y 10 µl de peróxido de hidrógeno, a 50 ml de una disolución de tampón fosfato de disodio 0,2 M-ácido cítrico 0,1 M (pH 5,0). Por tanto, se obtuvo una mezcla. Posteriormente, se hizo reaccionar la mezcla a 25°C durante 20 minutos. Se realizó la parada de la reacción añadiendo 100 µl de una disolución de ácido sulfúrico 3 N en la mezcla. Tras completarse la reacción, se midió la absorbancia (DO₄₉₀) de la

20 disolución de reacción obtenida para obtener un valor de anticuerpo. Se obtuvo la cantidad del valor de anticuerpo

ES 2 566 903 T3

obtenido usando el agente de pasta de dientes almacenado a 40°C durante 6 meses con respecto al valor de anticuerpo obtenido usando el agente de pasta de dientes justo después de la producción. Se evaluó la cantidad según los siguientes cuatro criterios como razón residual del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina.

5 A: La razón residual del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina es del 80% o más.

B: La razón residual del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina es del 70% o más pero inferior al 80%.

C: La razón residual del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina es del 50% o más pero inferior al 70%.

10 D: La razón residual del anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina es inferior al 50%.

[Evaluación de que esté contenida lipasa de manera estable]

En el agente de pasta de dientes obtenido en cada uno de los ejemplos 13 a 22 y los ejemplos comparativos 4 a 6, se suspendieron en 10 ml de una disolución de tampón fosfato 0,1 M (pH 7,0) 5,0 g del agente de pasta de dientes justo después de la producción del mismo y 5,0 g del agente de pasta de dientes tras almacenarse a una temperatura de 40°C durante 6 meses para obtener un líquido de suspensión. A continuación, se sometió el líquido de suspensión a una separación centrífuga durante 5 minutos para obtener un sobrenadante de centrifugación. Se añadieron 2 ml de una disolución de tampón fosfato 0,1 M (pH 7,0) a 1 ml del sobrenadante de centrifugación para obtener una mezcla A. Se calentó la mezcla A durante 5 minutos en un recipiente a temperatura constante de 37°C. Además, se añadieron 3 ml de un líquido emulsionado de aceite de oliva calentado a 37°C durante 5 minutos por adelantado a la mezcla A para obtener una mezcla B. Se agitó la mezcla B a 37°C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 20 ml de una mezcla de partes iguales de acetona y etanol a la mezcla B para obtener una disolución de muestra.

Aparte de esto, en el agente de pasta de dientes obtenido en cada uno de los ejemplos 13 a 22 y los ejemplos comparativos 4 a 6, se suspendieron en 10 ml de una disolución de tampón fosfato 0,1 M (pH 7,0) 5,0 g del agente de pasta de dientes justo después de la producción del mismo y 5,0 g del agente de pasta de dientes tras almacenarse a una temperatura de 40°C durante 6 meses para obtener un líquido de suspensión. A continuación, se sometió el líquido de suspensión a una separación centrífuga durante 5 minutos para obtener un sobrenadante de centrifugación. Se añadieron 2 ml de una disolución de tampón fosfato 0,1 M (pH 7,0) a 1 ml del sobrenadante de centrifugación para obtener una mezcla C. Además, se añadieron 20 ml de una mezcla de partes iguales de acetona y etanol a la mezcla C, y después se mezcló de manera suficiente. Posteriormente, se añadieron 3 ml de un líquido emulsionado de aceite de oliva a la mezcla C para obtener una mezcla D. Se agitó la mezcla D a 37°C durante 30 minutos para obtener una disolución de control.

Se añadieron tres gotitas de fenolftaleína a la disolución de muestra y la disolución de control, respectivamente, para la titulación con una disolución de hidróxido de sodio 0,1 N. Se calculó el título de lipasa (unidad/g) mediante la siguiente fórmula. Se obtuvo la cantidad de título de lipasa obtenido usando el agente de pasta de dientes almacenado a 40°C durante 6 meses con respecto al título de lipasa obtenido usando el agente de pasta de dientes justo después de la producción. Se evaluó la cantidad según los siguientes cuatro criterios como razón residual de la lipasa.

$$\text{Título de lipasa [unidad/g]} = [400 \times (a-b)] / 3$$

40 donde "a" representa el título (ml) de la disolución de muestra y "b" representa el título (ml) de la disolución de control.

A: La razón residual de la lipasa es del 80% o más.

B: La razón residual de la lipasa es del 70% o más pero inferior al 80%.

C: La razón residual de la lipasa es del 50% o más pero inferior al 70%.

45 D: La razón residual de la lipasa es inferior al 50%.

[Evaluación de que esté contenida proteasa de manera estable]

En el agente de pasta de dientes obtenido en cada uno de los ejemplos 23 a 32 y los ejemplos comparativos 7 a 9, se añadieron con precisión 20 ml de agua a 0,25 g del agente de pasta de dientes de justo después de la producción del mismo y 0,25 g del agente de pasta de dientes tras almacenarse a una temperatura de 40°C durante 6 meses. Se mezclaron y se suspendieron para obtener líquidos de suspensión, respectivamente. Posteriormente, se sometió el líquido de suspensión a una separación centrífuga durante 5 minutos para obtener un sobrenadante de centrifugación. Se añadieron 4 ml de una disolución de tampón fosfato 0,1 mol/l a 1 ml del sobrenadante de centrifugación para obtener una mezcla E. Se calentó la mezcla E durante 5 minutos en un recipiente a temperatura

5 constante de 30°C. Además, se añadieron 4 ml de un clorhidrato de éster metílico de p-tosil-arginina 0,1 mol/l calentado a 30°C durante 5 minutos por adelantado a la mezcla E para obtener una mezcla F. Se calentó la mezcla F a 30°C durante 30 minutos, y después se filtró inmediatamente (un filtro de membrana que tenía un tamaño de poro de 0,45 µm). Después, se añadieron 0,4 ml de una disolución de ácido tricloroacético (15→100) a 0,6 ml del filtrado obtenido para detener la reacción enzimática. Por tanto, se obtuvo una mezcla G. A continuación, se añadieron 0,2 ml de una disolución de permanganato de potasio (2→100) a la mezcla G para obtener una mezcla H. Se agitó la mezcla H y se dejó durante 1 minuto. Se oxidó el contenido de la misma y, posteriormente, se añadieron 0,2 ml de una disolución de sulfito ácido de sodio (1→10) a la mezcla H para obtener una mezcla I. Se agitó la mezcla I y se redujo el permanganato de potasio en exceso. A continuación, se añadieron 8 ml de una disolución de ácido cromotrópico al 0,4% a la mezcla I para obtener una mezcla J. Se agitó bien la mezcla J y se calentó en un baño de agua en ebullición durante 15 minutos exactamente. Por tanto, se produjo color en la mezcla J. Se dejó la mezcla J a temperatura ambiente durante 40 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia a una longitud de onda de 580 nm de la mezcla J usando una disolución de blanco de agua. De manera similar, se llevó a cabo una prueba de blanco, y se obtuvo un título de proteasa [unidad/g] mediante la siguiente fórmula. Se obtuvo la cantidad del título de proteasa obtenido usando el agente de pasta de dientes almacenado a 40°C durante 6 meses con respecto al título de proteasa obtenido usando el agente de pasta de dientes justo después de la producción. Se evaluó la cantidad según los siguientes cuatro criterios como razón residual de la proteasa.

$$\text{Título de proteasa [unidad/g]} = (a-b) \times 188$$

20 donde "a" representa la absorbancia de la disolución de muestra y "b" representa la absorbancia de la disolución de muestra para la prueba de blanco.

A: La razón residual de la proteasa es del 80% o más.

B: La razón residual de la proteasa es del 70% o más pero inferior al 80%.

C: La razón residual de la proteasa es del 50% o más pero inferior al 70%.

D: La razón residual de la proteasa es inferior al 50%.

25 En la tabla 1 y la tabla 2 se muestran los resultados evaluados tal como se describió anteriormente.

Tal como se muestra claramente en la tabla 1 y tabla 2, el agente de pasta de dientes obtenido en cada uno de los ejemplos pudo contener la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina de manera estable.

30 En cambio, el agente de pasta de dientes obtenido en cada uno de los ejemplos comparativos pudo obtener resultados insuficientes.

Aplicabilidad industrial

35 La presente invención proporciona la composición estomatológica que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina, ácido cítrico y la sal de metal del ácido cítrico. Según la presente invención, es posible proporcionar la composición estomatológica que puede contener el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina y la enzima de manera estable, y prevenir o mejorar la enfermedad en la cavidad bucal tal como odontonecrosis o enfermedad periodontal. Por consiguiente, la presente invención tiene aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

1. Composición estomatológica que comprende:
al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lipasa, proteasa y un anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina;
5 ácido cítrico; y
una sal de metal del ácido cítrico,
en la que cuando la cantidad del ácido cítrico se define como "A" [% en peso] y la cantidad de la sal de metal del ácido cítrico se define como "B" [% en peso], se satisface la siguiente relación: $0,01 \leq A/B \leq 0,5$, y "B" está en el intervalo del 0,2 al 1 [% en peso].
- 10 2. Composición estomatológica según la reivindicación 1, en la que la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina está en el intervalo del 0,001 al 10% en peso.
3. Composición estomatológica según la reivindicación 1 ó 2, en la que cuando la cantidad del ácido cítrico se define como "A" [% en peso] y la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina se define como "C" [% en peso], se satisface la siguiente relación: $0,0005 \leq A/C \leq 10000$.
15
4. Composición estomatológica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que cuando la cantidad de la sal de metal del ácido cítrico se define como "B" [% en peso] y la cantidad total de la lipasa, la proteasa y el anticuerpo obtenido a partir de yema de huevo de gallina se define como "C" [% en peso], se satisface la siguiente relación: $0,005 \leq B/C \leq 10000$.
- 20 5. Composición estomatológica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un éster de ácido graso de poliglicerilo o un tensioactivo anfóptico basado en aminoácido como tensioactivo.
6. Composición estomatológica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un colágeno.
- 25 7. Composición estomatológica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la concentración de sal en la composición estomatológica está en el intervalo del 0,1 al 20%.