

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 336**

51 Int. Cl.:

A61K 8/41 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2005 PCT/US2005/002917**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2005 WO05072693**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2005 E 05712378 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 1708791**

54 Título: **Composiciones para el cuidado bucal que comprenden mayores niveles de biodisponibilidad de cloruro de cetilpiridinio**

30 Prioridad:

29.01.2004 US 540949 P

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

**ROBERGE, REBECCA, LYNN y
WONG, ANDREW, LEE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 606 336 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el cuidado bucal que comprenden mayores niveles de biodisponibilidad de cloruro de cetilpiridinio

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal, incluidos los enjuagues terapéuticos, especialmente colutorios y métodos de uso que proporcionan una acción antimicrobiana significativamente potenciada, reduciendo de esta forma las bacterias bucales y estimulando la salud bucal general. Las presentes composiciones se formulan para suministrar agentes antimicrobianos catiónicos de elevada biodisponibilidad y eficacia, especialmente compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio (CPC) y son útiles para prevenir y tratar enfermedades o dolencias de la cavidad oral incluidas la placa dental, caries, gingivitis, enfermedad periodontal y mal aliento.

15 **Antecedentes de la invención**

La placa dental es una matriz mixta de bacterias, células epiteliales, leucocitos, macrófagos y otros exudados orales. Las bacterias comprenden aproximadamente tres cuartas partes de la matriz de la placa. Cualquier muestra de placa dental podría contener más de 400 variantes de microorganismos diferentes. Esta mezcla incluye bacterias aerobias y anaerobias, hongos y protozoos. También se han descubierto virus en muestras de placa dental.

Esta matriz de microorganismos y exudado oral se sigue expandiendo y coalesce con otros crecimientos de placa situados en las proximidades. Las bacterias sintetizan levanos y glucanos de la sacarosa que se encuentra en la cavidad oral proporcionando energía para los microorganismos. Estos glucanos, levanos y microorganismos forman un esqueleto adhesivo para la proliferación continua de placa.

Las bacterias que se encuentran en la placa pueden secretar ácidos, enzimas y toxinas, que pueden causar caries, malos olores bucales y enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal (“enfermedad gingival”) es un término amplio utilizado para describir aquellas enfermedades que atacan la encía y el hueso alveolar subyacente que soporta a los dientes. La enfermedad aparece en varias especies de animales de sangre caliente incluidos los seres humanos y perros e incluye una serie de enfermedades que presentan diferentes síndromes que varían entre sí según la fase o la evolución de la enfermedad o la edad del paciente. El término se utiliza para cualquier enfermedad inflamatoria que inicialmente se produce en una zona marginal de la encía y puede afectar al hueso alveolar. La enfermedad periodontal afecta al periodonto, que es el tejido de recubrimiento y soporte alrededor del diente (es decir, el ligamento periodontal, la encía y el hueso alveolar). Dos enfermedades periodontales comunes son la gingivitis (inflamación de la encía) y la periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que se manifiesta por una progresiva resorción del hueso alveolar, una mayor movilidad de los dientes y pérdida de los dientes en una fase más avanzada). Las combinaciones de afecciones inflamatorias y degenerativas se denomina periodontitis compleja. Otros términos utilizados para diferentes aspectos de la enfermedad periodontal son “periodontitis juvenil”, “gingivitis ulcerativa necrótica aguda” y “piorrea alveolar”.

La enfermedad periodontal puede implicar una o más de las siguientes dolencias: inflamación de la encía, formación de bolsas periodontales, sangrado y/o descarga de pus de las bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, dientes con movilidad y pérdida de dientes. La enfermedad periodontal está generalmente considerada como causada por o asociada con bacterias que generalmente están presentes en la placa dental que se forma sobre la superficie de los dientes y en la bolsa periodontal. Por tanto, los métodos conocidos para tratar la enfermedad periodontal a menudo incluyen el uso de agentes antimicrobianos y/o fármacos antiinflamatorios.

La enfermedad periodontal es una causa importante de pérdida dental en los humanos adultos. La pérdida dental debida a enfermedad periodontal es un problema significativo que comienza a los 35 años, pero incluso a los 15 años se estima que aproximadamente 4 de cada 5 personas ya padecen gingivitis y 4 de cada 10 padecen periodontitis. Aunque una buena higiene bucodental, conseguida, por ejemplo, mediante cepillado de los dientes con un dentífrico, puede ayudar a reducir la incidencia de enfermedad periodontal, esto no evita o elimina necesariamente su ocurrencia. Esto se debe a que los microorganismos contribuyen tanto al inicio como al avance de la enfermedad periodontal. Por tanto, para impedir o tratar la enfermedad periodontal, estos microorganismos deben ser suprimidos mediante algún medio que no sea el simple cepillado mecánico. Para ello se han realizado gran cantidad de investigaciones dirigidas a desarrollar colutorios y dentífricos terapéuticos y métodos para tratar la enfermedad periodontal que sean eficaces para suprimir estos microorganismos.

El mal olor de la cavidad oral también se conoce como halitosis o mal aliento. En una estimación amplia, en Estados Unidos, 20-90 millones de individuos tienen malos olores bucales. Se cree por lo general que la causa de esta dolencia se debe a la presencia de bacterias anaerobias, especialmente bacterias anaerobias gram-negativas, en la boca. Estas bacterias generan compuestos de sulfuro volátiles (VSC) conocidos por causar malos olores bucales o mal aliento. También se reconoce en la técnica que el mal olor bucal no solo proviene de la superficie dorsal posterior de la lengua, sino también de las bolsas periodontales. Además, una persona con gingivitis o enfermedad

periodontal puede tener mayor mal olor bucal debido a la disgregación de las células epiteliales. Las células epiteliales se renuevan más rápidamente si hay inflamación. Por tanto, un gran número de estas células epiteliales muertas permanecen en la cavidad oral y se degradarán produciendo compuestos malolientes.

5 El uso de colutorios que comprenden agentes antimicrobianos de amonio cuaternario tales como CPC para reducir o eliminar la flora bacteriana oral y el mal olor bucal se ha reconocido durante algún tiempo. Los ejemplos de descripciones anteriores incluyen: US-6.440.395 a Libin; US-6.355.229 a Adamy; US-6.344.184 a Rolla; US-6.117.417 a Wicks y col.; US-5.980.925 a Jampani y col.; US-5.948.390 a Nelson y col.; US-5.686.063 y U.S.-5.681.549, ambas a McLaughlin y col.; US-5.560.906 a Scodari y col.; US-5.407.664 y US-5.292.527, ambas a Konopa; US-5.405.604 a Hall; US-5.374.418 y US-5.370.865, ambas a Yamagishi y col., US-5.286.479 a Garlich y col.; US-5.525.330; US-5.256.396; US-5.158.763; US-4.370.314; US-4.339.430; US-4.273.759; US-4.224.309; US-4.188.372; US-4.137.303; US-4.123.512; US-4.118.476; US-4.118.475; US-4.118.474; US-4.118.473; US-4.118.472; US-4.110.429; US-4.102.993; US-4.100.270; US-4.089.880; US-4.080.441; US-4.042.679; y US-3.864.472 y WO 03/075865 (todas concedidas a Colgate Palmolive); US-4.994.262 a Charbonneau y col.; US-4.959.204; US-4.663.154 y US-4.472.373, todas a Ryan; US-4.325.939 a Shah; US-4.323.551, a Parran, Jr.; WO 96/15770, WO 94/27566 y WO 94/18939 (todas concedidas a Warner-Lambert); WO 00/44338 (concedida a Bioglobe Tech., Inc.); WO 95/17159; WO 94/08558; GB 1365030; US-5.451.401; WO 95/34277; EP0485616; y WO 94/12150.

20 Aunque los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario tales como CPC se han utilizado durante mucho tiempo como colutorios orales, sigue existiendo la necesidad de formulaciones adicionales, que proporcionen una acción antimicrobiana potenciada junto con una mayor aceptación del usuario. La presente invención se refiere a composiciones de colutorios que proporcionan mayores niveles de biodisponibilidad de un agente antimicrobiano de amonio cuaternario y, por tanto, una eficacia mejorada. Las composiciones se formulan para que estén prácticamente exentas de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros, y alcohol etílico. Los tensioactivos se suelen utilizar para conseguir la dispersión de los aditivos insolubles en agua tales como aceites saborizantes en las composiciones para el cuidado bucal. La presente invención ha descubierto que la presencia de dichos tensioactivos en composiciones que contienen agentes antimicrobianos de amonio cuaternario pueden inhibir significativamente su actividad. Específicamente, se ha descubierto que el uso de tensioactivos disminuye la cantidad de agente antimicrobiano biodisponible y, por tanto, es perjudicial para conseguir una eficacia bactericida aceptable. Las presentes composiciones de colutorios se formulan, por tanto, para que estén prácticamente exentas de este tipo de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros, dando como resultado una eficacia bactericida potenciada de las composiciones, a la vez que sorprendentemente son estéticamente agradables.

Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal, en particular enjuagues terapéutico, especialmente colutorios, que comprenden:

- (a) de 0,05% a 0,1% en peso de la composición de cloruro de cetilpiridinio (CPC); y
 - (b) un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que comprende, en peso de la composición, de 60% a 95% de agua, de 5% a 30% de glicerina, de 0,04% a 2% de un agente saborizante, de 0,01% a 3% en peso de un agente edulcorante, y de 0,001% a 0,5% de un agente colorante;
- 40 en donde la composición contiene menos de 0,1% en peso de tensioactivos y en donde la composición tiene al menos una biodisponibilidad del 65% como se determina mediante el ensayo de retención de disco para suministrar una cantidad biodisponible de al menos 324 ppm de agente antimicrobiano de amonio cuaternario y en donde la composición no comprende un conservante y en donde la composición no comprende alcohol etílico.

45 La composición está exenta de alcohol etílico y de disolventes orgánicos tales como polipropilenglicol, butilenglicol y polietilenglicol, que normalmente se utilizan como vehículo de los componentes insolubles en agua tales como los aceites saborizantes. El agente antimicrobiano de amonio cuaternario comprende cloruro de cetilpiridinio.

50 La presente invención se refiere además a un método para tratar o prevenir enfermedades y dolencias de la cavidad oral, tales como gingivitis, placa, enfermedad periodontal, y/o mal aliento, en seres humanos u otros sujetos animales, mediante la aplicación de las composiciones anteriores a la cavidad oral del sujeto.

Descripción detallada de la invención

55 Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que describen de forma especial y reivindican de forma específica la invención, se cree que la presente invención será mejor comprendida a partir de la siguiente descripción.

60 Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente memoria son en peso de la composición para el cuidado bucal específica. Todas las mediciones se realizan a 25 °C, salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, la expresión “que comprende” significa que se pueden añadir otras etapas y otros ingredientes que no afecten al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

65 El término “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que

se mantiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal de la presente invención puede estar en la forma de un colutorio (o enjuague bucal), pulverizador bucal o una solución dental.

5 El término “enfermedades o dolencias de la cavidad oral”, en la presente memoria, significa enfermedades de la cavidad oral incluidas la enfermedad periodontal, gingivitis, periodontitis, periodontosis, periodontitis juvenil y del adulto, y otras dolencias inflamatorias de los tejidos del interior de la cavidad oral, además de caries, gingivitis ulcerativa necrótica, y otras dolencias tal como malos olores bucales y mal aliento. También se incluyen específicamente infecciones dentoalveolares, abscesos dentales (p. ej., celulitis de la mandíbula; osteomielitis de la mandíbula), gingivitis ulcerativa necrótica aguda (es decir, infección de Vincent), estomatitis infecciosa (es decir, inflamación aguda de la mucosa bucal), y Noma (es decir, estomatitis gangrenosa o cancrum oris). Las infecciones orales y dentales se describen más totalmente en *Anaerobic Bacteria in Human Diseases*, de Finegold, capítulo 4, pág. 78-104 y capítulo 6, pág. 115-154 (Academic Press, Inc., NY, 1977). Las composiciones y métodos de tratamiento de la presente invención son especialmente eficaces para tratar o prevenir la placa dental, caries, enfermedad periodontal (gingivitis y/o periodontitis) y el mal aliento.

15 El término “cantidad segura y eficaz”, en la presente memoria, significa una cantidad de principio activo, tal como un agente antimicrobiano de amonio cuaternario, lo suficientemente alta como para modificar significativamente (positivamente) la dolencia que se va a tratar, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos adversos graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) según el buen juicio médico/dental. La cantidad segura y eficaz del agente antimicrobiano de amonio cuaternario variará con la dolencia particular a tratar, la edad y el estado físico del paciente tratado, la gravedad de la dolencia, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, el compuesto de amonio cuaternario concreto utilizado, y el vehículo concreto con el que se aplica el agente antimicrobiano de amonio cuaternario.

25 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar o prevenir enfermedades de la cavidad oral incluidas las caries, placa, gingivitis, enfermedad periodontal y mal aliento, en seres humanos u otros animales, mediante la aplicación tópica a la cavidad oral de una composición en forma de colutorio que comprende una cantidad segura y eficaz de uno o más agentes antimicrobianos de amonio cuaternario, especialmente cloruro de cetilpiridinio. Las presentes composiciones de colutorio se formulan para estar prácticamente exentas de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros, de los que se ha descubierto que tienen un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario y, por tanto, de su eficacia bactericida. Al hacer que el agente antimicrobiano de amonio cuaternario sea más biodisponible, es ahora posible formular composiciones eficaces con niveles muy bajos del principio activo. Esto es importante, puesto que los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario, si bien son eficaces, se sabe que transmiten un sabor desagradable y que causan manchas o decoloración de los dientes, especialmente a las concentraciones empleadas para proporcionar eficacia. Usando dichos niveles bajos, se evitará tanto el sabor desagradable como la tendencia a causar manchas dentales. Las presentes composiciones, por lo tanto, pueden no necesitar los aditivos antimanchas y de enmascaramiento del sabor que se han usado en la técnica para abordar aspectos negativos asociados con los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario. Además, debido a la acción antimicrobiana potenciada del agente de amonio cuaternario, es posible que las presentes composiciones no requieran un conservante.

40 Además de promover la salud general de la cavidad oral, se cree que la eficacia antimicrobiana potenciada de las presentes composiciones para tratar infecciones orales es beneficiosa para promover la salud sistémica. Las composiciones para tratar enfermedades e infecciones de la cavidad oral y para promover la salud sistémica o de todo el organismo se describen en las solicitudes de titularidad compartida publicadas como WO 02/02128; WO 02/02096; WO 02/02063; y US-2003/0206874. Se ha establecido bien ahora que las infecciones orales pueden causar una infección sistémica. Las bacterias pueden dispersarse desde la boca al flujo sanguíneo y otras partes del cuerpo, poniendo en riesgo la salud de la persona. Investigaciones recientes han descubierto que la infección periodontal puede contribuir al desarrollo de un número de afecciones graves incluyendo enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedades respiratorias graves y partos prematuros de bajo peso. Se ha observado que la infección periodontal crónica produce una carga biológica de toxinas bacterianas y citoquinas inflamatorias que puede iniciar y exacerbar aterosclerosis y casos tromboembólicos. De forma adicional, un conocido patógeno periodontal, *Porphyromonas gingivalis*, se ha aislado de la placa arteriosclerótica periodontal. También se ha observado que la enfermedad periodontal induce episodios de bacteremias y acontecimientos tromboembólicos significativos tales como infarto de miocardio y que puede producirse un ictus como consecuencia de una bacteremia. Se ha demostrado que las bacterias asociadas con la enfermedad periodontal, *Streptococcus sanguis* y *Porphyromonas gingivalis*, hacen que las plaquetas se agreguen al contacto con estas bacterias. Los agregados plaquetarios resultantes inducidos por bacterias pueden formar coágulos que pueden ser responsables del infarto de miocardio agudo o del ictus.

60 Se cree que el uso de las presentes composiciones que tienen una eficacia antimicrobiana potenciada inhiben de forma eficaz la diseminación al torrente sanguíneo de las bacterias patógenas orales, las toxinas y endotoxinas bacterianas asociadas, las citoquinas inflamatorias resultantes y los mediadores activados por estos patógenos orales, disminuyendo de esta forma los factores etiológicos que contribuyen al desarrollo de enfermedades sistémicas, tales como cardiopatías en seres humanos y otros animales. Al disminuir los factores etiológicos de una enfermedad sistémica, el riesgo de desarrollar dicha enfermedad también disminuye, lo que lleva a una mejor salud sistémica general del sujeto.

65

Las presentes composiciones incluyen un agente antimicrobiano de amonio cuaternario como ingrediente esencial para proporcionar eficacia bactericida, es decir, eficacia para destruir y/o alterar el metabolismo, y/o suprimir el crecimiento de microorganismos que ocasionan infecciones y enfermedades de la cavidad oral que se pueden tratar tópicamente tales como placa, caries, gingivitis, y enfermedad periodontal.

Los compuestos antimicrobianos de amonio cuaternario usados en las composiciones de la presente invención incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustituyentes del nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de 8 a 20, de forma típica de 10 a 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, tal como de 1 a 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Ejemplos de agentes antibacterianos de amonio cuaternario típicos son bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetilestearil amonio, cloruro de cetilpiridinio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metil-hexahidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio. Otros compuestos son bis[4-(R-amino)-1-piridinio] alcanos según se describe en US-4.206.215, concendida el 3 de junio de 1980 a Bailey. Los compuestos de piridinio son los compuestos de amonio cuaternario preferidos, siendo especialmente preferidas las sales de haluro de cetilpiridinio o tetradecilpiridinio (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro). El cloruro de cetilpiridinio está definitivamente presente. Los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario están incluidos en la presente invención a un nivel de al menos 0,035%, de forma típica de 0,045% a 1,0% o de 0,05% a 0,10% en peso de la composición.

Un segundo componente esencial de las composiciones de la presente invención es un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que comprende una proporción importante de agua y humectante. El humectante sirve para proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable. El humectante, basado en humectante puro, generalmente comprende de 5% a 30%, o de 7% a 25%, en peso de las composiciones en determinadas realizaciones. El humectante en las composiciones de la invención es glicerina.

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería ser preferiblemente de bajo contenido en iones y exenta de impurezas orgánicas. El agua generalmente comprende de 60% a 95% y de forma típica de 75% a 93%, en peso de la composición en la presente memoria. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, tal como con el humectante.

Para las composiciones de colutorios, el pH de la composición puede estar comprendido en un intervalo de pH 3,0 a pH 10,0. En numerosas realizaciones, el pH de la composición es de 5,0 a 8,0. El pH de las presentes composiciones puede ajustarse utilizando agentes tamponadores. Los agentes tamponadores, en la presente memoria, se refieren a agentes que se pueden utilizar para ajustar el pH de las composiciones a un intervalo de pH 3,0 a pH 10,0. Los agentes tamponadores incluyen fosfato monosódico, fosfato sódico dibásico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, pirofosfato de ácido sódico, ácido cítrico y citrato sódico. Los agentes tamponadores pueden ser administrados a un nivel de 0,5% a 10%, en peso de las presentes composiciones.

Las presentes composiciones de colutorio son deseablemente transparentes por motivos estéticos. El término "transparente" en la presente memoria no significa incoloro, sino que significa que carece sustancialmente de la presencia de partículas de tamaño suficiente para dispersar la luz visible a medida que se detecta visualmente.

Las presentes composiciones están prácticamente exentas de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros, de los que se ha descubierto que tienen un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario y, por tanto, de su eficacia bactericida. El término "prácticamente exenta de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros", en la presente memoria, significa que la composición puede comprender únicamente una cantidad de tensioactivo tal que no afecte negativamente de forma sustancial la actividad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario. Por lo general, esto significa que la composición contendrá menos de 0,1% de tensioactivo total en peso de la composición. Preferiblemente, la composición contendrá menos de 0,05%, más preferiblemente menos de 0,01% y con máxima preferencia 0% de tensioactivo aniónico o tensioactivo anfótero. Preferiblemente, la composición contendrá menos de 0,1%, más preferiblemente menos de 0,06% de tensioactivo no iónico. Si está presente en la composición, los tensioactivos no iónicos preferidos incluyen poloxámeros (comercializados con el nombre comercial Pluronic). Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes grasos etoxilados polioxietilenados, condensados de poli(óxido de etileno) de alquifenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga, ésteres de sorbitán (comercializados con el nombre comercial Tweens) y mezclas de tales materiales. Si están presentes, los tensioactivos anfóteros que se pueden usar incluyen betaínas, específicamente cocamidopropil betaína. Si están presentes, los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato sódico y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros

tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecilbencenosulfonato de sodio.

Las presentes composiciones también están exentas de alcohol etílico, por lo tanto, son adecuadas para usar con seguridad por personas que padecen alcoholismo, mujeres embarazadas, y otras personas que no pueden, o no deben usar por cuestiones médicas y de salud, o por motivos psicológicos, sociales y laborales. Por ejemplo, muchas personas no pueden tolerar el alcohol, y deben evitar el uso de composiciones de colutorios que contienen alcohol. Además, los niños, mujeres embarazadas y personas mayores son extremadamente susceptibles a los riesgos para la salud cuando se ingieren grandes cantidades de alcohol. Por lo general, los alcohólicos en recuperación deben evitar el contacto oral con el alcohol, así como las personas con determinadas creencias religiosas. También, aquellas personas afectadas por el síndrome de la boca seca, o que utilizan determinadas medicaciones, a menudo prefieren evitar las composiciones de colutorios que contienen alcohol ya que el alcohol tiende a retirar la humedad de los tejidos orales y complica el síndrome o la sensación de boca seca. La formulación sin prácticamente alcohol puede proporcionar también algunas ventajas en el sabor del producto, eliminando la sensación de “quemazón” asociada con el alcohol.

Mecanismo de acción de los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario y biodisponibilidad en formulaciones de colutorios

Para evaluar la biodisponibilidad y actividad biológica de los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario en formulaciones de colutorios, se puede usar un ensayo de retención en disco (DRA) in vitro para estimar la biodisponibilidad del fármaco así como un modelo ex vivo de glucólisis y recrecimiento de placa (PGRM) para evaluar la actividad biológica (S. J. Hunter-Rinderle, y col., “Evaluation of Cetylpyridinium Chloride-Containing Mouthwashes Using In Vitro Disk Retention and Ex Vivo Plaque Glycolysis Methods,” *J. Clin. Den.*, 1997, 8:107-113). Estos ensayos están recomendados para usar en la monografía de la OTC propuesta (*Federal Register* Vol. 68, N.º 103 Parte 356, “Oral Health Care Drug Products For Over-The-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph: Proposed Rules”).

Los resultados de los ensayos usando cloruro de cetilpiridinio como el agente antimicrobiano de amonio cuaternario se detallan a continuación.

El cloruro de cetilpiridinio (CPC) es un compuesto de amonio cuaternario que tiene una cadena alifática (C=16) y que está clasificado como un agente tensioactivo catiónico (*The United States Pharmacopeia-23, The National Formulary* 18, pág. 329, 1995). Así, tiene tanto una región hidrófila cargada positivamente como una región hidrófoba. Se ha observado que CPC tiene acción antimicrobiana contra numerosas bacterias bucales (R.N. Smith, y col., “Inhibition of Intergeneric Co-aggregation Among Oral Bacteria by Cetylpyridinium Chloride, Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride,” *J. of Periodontal Research*, 1991, 26: 422-429). El mecanismo de acción del CPC depende de la capacidad de esta molécula cargada positivamente de interactuar con los sitios aniónicos cargados negativamente de las paredes de la célula bacteriana.

En condiciones fisiológicas, las células bacterianas tienen una carga neta negativa. Cuando las bacterias se exponen al CPC, el grupo hidrófilo cargado positivamente asociado a los grupos cargados negativamente sobre la superficie bacteriana permite que la parte hidrófoba del CPC interactúe con la membrana celular, dando como resultado la pérdida de componentes celulares, la perturbación del metabolismo bacteriano, la inhibición del crecimiento celular y la muerte celular (A. A. Scheie, “Modes of Action of Currently Known Chemical Antiplaque Agents Other Than Chlorhexidine,” *J. Dent. Res.* 1989, 68:1606-1616; R.N. Smith, y col. “Inhibition of Intergeneric Co-aggregation Among Oral Bacteria by Cetylpyridinium Chloride, Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride,” *J. Period. Res.*, 1991, 26:422-429; J.J. Merianos, “Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds,” en *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 1991, editado por S.S. Block, 4ª edición, págs. 225-255).

En la acción antimicrobiana del CPC, es fundamental la biodisponibilidad de su región hidrófila cargada positivamente para facilitar la unión a la bacteria y a las superficies de la mucosa. Tal como se presenta, la unión a las superficies bacterianas es necesaria para conseguir la lisis celular durante la exposición al CPC a la vez que la unión a las superficies de la mucosa oral ayuda a establecer un depósito de CPC durante y después del tratamiento. Los excipientes habituales, en particular los tensioactivos añadidos a las formulaciones comerciales de cuidado bucal, pueden disminuir significativamente o incluso neutralizar completamente la acción antimicrobiana del CPC (S. Jenkins, y col., “The Magnitude and Duration of the Effects of Some Mouthrinse Products on Salivary Bacteria Counts,” *J. Clin. Periodontol.* 1994, 21: 397-401; M. Pader, “Mouthwash Formulation,” en *Oral Hygiene Products and Practice. Cosmetic Science and Technology Series*, 1988, págs. 489-516). El grado con el que disminuye la actividad del CPC se determina por la selección y concentración de los excipientes añadidos a la formulación del CPC.

Al evaluar la biodisponibilidad y actividad biológica del CPC en las formulaciones para colutorios, se utilizan los ensayos DRA y PGRM. Se ha demostrado que, entre las clases adecuadas de agentes antimicrobianos incluidos los presentes compuestos de amonio cuaternario, los resultados de los ensayos DRA y PGRM se correlacionan en gran medida con los resultados clínicos de los tratamientos con formulaciones de cuidado bucal que contienen dichos principios activos, por ejemplo, cambios en las puntuaciones de placa y egingivitis.

Método de ensayo del comportamiento DRA

Este método está diseñado como un ensayo de comportamiento para analizar formulaciones de colutorio que contienen de 0,03% a 0,1% del CPC para determinar cuantitativamente el nivel de CPC “libre” (“no unido”) o “biodisponible” necesario para una eficacia clínica. El ensayo DRA mide la cantidad de “unión” del CPC a discos de filtro de celulosa normalizados durante la filtración de una muestra de colutorio sin diluir. El CPC “biodisponible” se une a los grupos hidroxilo de la fibra de celulosa durante la filtración mientras que el CPC, que se ha vuelto “no biodisponible” (o “unido”) por las interacciones con los componentes del colutorio, simplemente atraviesa el papel de filtro, es decir, la carga positiva del compuesto ya no está disponible para unirse a los discos de celulosa cargados negativamente. De esta forma, el ensayo DRA proporciona una estimación de la cantidad del CPC disponible para unirse a la bacteria y a las superficies mucosas durante el uso del colutorio. Las mediciones por DRA de la disponibilidad del CPC se han correlacionado positivamente con los resultados de los ensayos microbiológicos in vitro y los ensayos de destrucción de gérmenes in vivo. Históricamente, las fibras de celulosa se han utilizado en otras aplicaciones para supervisar análogamente la actividad biológica de principios activos (“Dairy Products” en Official Methods of Analysis of the Association of Chemical Analytical Chemists. 13^a ed., 1980, Capítulo 16:256).

El CPC “biodisponible” es la cantidad del CPC unido o adsorbido a los discos de celulosa. Esto se determina midiendo las diferencias en la concentración del CPC en el colutorio antes y después de la exposición a discos de celulosa normalizados. El método se ha validado y muestra comportarse con una exactitud, precisión y selectividad aceptables. Se proporciona a continuación una descripción más detallada del ensayo.

Método de ensayo PGRM

El PGRM (Modelo de glucólisis y recrecimiento de placa) es un modelo utilizado para evaluar la actividad biológica terapéutica in vivo de agentes antiplaca y antigingivitis que tienen actividad antimicrobiana de amplio espectro que incluyen acciones generalizadas sobre la respuesta a la glucólisis de biopelículas de placa nocturna de novo. El modelo está diseñado de forma única en que garantiza que el tratamiento tópico de la placa se produce in vivo, por tanto, la placa se trata de novo, como en una situación clínica, en forma de biopelícula intraoral. El modelo permite el muestreo de las muestras de placa tratada en intervalos temporalizados, tras la exposición al enjuague, permitiendo de esta forma la valoración de la actividad retenida del tratamiento posterior con agentes antimicrobianos. Finalmente, el modelo utiliza muestras de placa sin tratar tomadas de sujetos para servir como control interno para comparaciones de tratamiento. En principio, el método permite la múltiple identificación analítica de los efectos antiplaca/antibacterianos in situ de las formulaciones tópicas, incluida la valoración de las poblaciones de bacterias vivas/muertas, el recrecimiento o la capacidad de reproducción de la matriz de las biopelículas tratadas, y la actividad metabólica de las biopelículas tratadas. La parte de la glucólisis de los ensayos evalúa la capacidad de la biopelícula bacteriana tratada para absorber y metabolizar el azúcar de la dieta para producir productos finales ácidos que se analizan con facilidad tanto por reducción del pH en un medio tamponado, o por valoración del ácido producido. La parte ácida del ensayo ofrece una diana conveniente, específica y sensible para evaluar la actividad de la formulación, lo que resulta ser de interés principal para establecer la equivalencia entre variaciones de la formulación y verificar, por tanto, su eficacia clínica. De forma importante, se ha observado que el ensayo se correlaciona en gran medida con las puntuaciones de gingivitis clínica y de sangrado de varios productos que tienen resultados clínicos similares.

Evidentemente, el uso de la parte de reducción de ácido del PGRM como un marcador de la bioequivalencia, es importante para que el agente antimicrobiano tenga propiedades intensas a este respecto, lo que es cierto para el CPC. También se pueden aplicar criterios de valoración de la eficacia alternativos tales como la composición microbiana, actividad de recrecimiento bacteriano, síntesis de exopolisacáridos, generación de azufre volátil y catabolismo de péptidos en los ensayos por PGRM, aunque la actividad metabólica de ácido genérica del ensayo es la más adecuada para el cribado de formulaciones genéricas para CPC.

Criterios de eficacia y ensayo de comportamiento DRA del CPC “Activo” (biodisponible) e “Inactivo” (no biodisponible) contenido en las formulaciones de colutorio

Las formulaciones de colutorio que comprenden de 0,035 a 0,1% de CPC pasarían el ensayo DRA si los resultados del ensayo muestran que el nivel de CPC biodisponible es ≥ 324 ppm. Por ejemplo, una formulación que comprende un 0,05% de CPC a una biodisponibilidad del 72% proporcionaría 360 ppm de CPC. El ensayo de los productos que contienen niveles biodisponibles de CPC de ≥ 324 ppm demuestra resultados clínicos positivos (antigingivitis, antiplaca). La determinación de la biodisponibilidad del CPC en un producto terminado es importante para producir el comportamiento ya que define fácilmente la cantidad (concentración) de principio activo disponible para su deposición en el sitio de acción. Puesto que la región hidrófila cargada positivamente (catiónica) es fundamental para la acción antimicrobiana, cualquier componente de la formulación que disminuya la actividad de este grupo catiónico o que compita con el grupo puede inactivar el producto.

El efecto negativo de añadir tensioactivos sobre la biodisponibilidad del CPC en formulaciones de colutorios se demuestra por los resultados de someter a ensayo diferentes niveles de tensioactivo no iónico de poloxámero, como se muestra a continuación. El uso de un nivel de 0,1% de tensioactivo o más da como resultado una

biodisponibilidad inaceptable del CPC. De forma deseable, una formulación que contiene un 0,05% de CPC debería tener al menos una biodisponibilidad del 65% para suministrar al menos 324 ppm del CPC biodisponible. Una formulación que contiene un nivel inferior de CPC tal como 0,04% necesitaría tener al menos una biodisponibilidad del 81% para suministrar el mínimo nivel necesario de CPC biodisponible para la eficacia.

5

% de poloxámero	0,0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,5	0,75	1,00
% CPC biodisponible	94,24	84,42	61,14	57,49	52,96	53,14	42,63	38,4	35,09

Excipientes farmacéuticamente aceptables

Los términos “excipiente farmacéuticamente aceptable” o “vehículo oral farmacéuticamente aceptable,” en la presente memoria, significan uno o más diluyentes o aditivos compatibles que son adecuados para la administración oral tópica. El término “compatible”, en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interactuar de manera que prácticamente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición.

Los vehículos o excipientes de la presente invención pueden incluir los componentes habituales y convencionales de colutorios y pulverizadores bucales, como se describe, por ejemplo, en US-3.988.433 a Benedict (por ejemplo, agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc.). Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, coste, y durabilidad, etc. Los componentes de los colutorios y pulverizadores bucales suelen incluir uno o más de agua (de 60% a 95%), un humectante (de 5% a 30%), un agente saborizante (de 0,04% a 2%), un agente edulcorante (de 0,01% a 3%), y un agente colorante (de 0,001% a 0,5%). Estos colutorios y pulverizadores bucales también pueden incluir uno o más de un agente anticaries (de 0,05% a 0,3% como ion fluoruro) y un agente antisarro (de 0,1% a 3%).

Los tipos de vehículos o excipientes para el cuidado bucal que pueden ser incluidos en las composiciones de la presente invención, junto con ejemplos específicos no limitativos, incluyen lo siguiente.

25

Iones fluoruro

Las presentes composiciones también puede incorporar iones fluoruro libres. Los iones fluoruro preferidos pueden ser proporcionados por fluoruro sódico, fluoruro estannoso, fluoruro de indio y monofluorofosfato sódico. El fluoruro sódico libre es la fuente de ion fluoruro más preferida. La patente US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col., y la patente US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col., describen dichas sales entre otras. La presente composición puede contener de 50 ppm a 3500 ppm, y preferiblemente de 500 ppm a 3000 ppm, de iones fluoruro libres.

Agentes saborizantes y edulcorantes

También pueden añadirse agentes saborizantes a las composiciones. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de menta verde, aceite de clavo de olor, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, casia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, timol, linalol, cinamaldehído-glicerol-acetal, conocido por CGA, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a un nivel de 0,001% a 5%, en peso de la composición.

Los agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales de ciclamato, especialmente ciclamato sódico y sacarina sódica y mezclas de los mismos. Una composición preferiblemente contiene de 0,01% a 10% de estos agentes, preferiblemente de 0,01% a 1%, en peso de la composición.

Además de agentes saborizantes y edulcorantes, se pueden utilizar refrescantes, agentes salivantes, agentes térmicos y agentes insensibilizantes como ingredientes opcionales en composiciones de la presente invención. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de 0,001% a 10%, preferiblemente de 0,1% a 1%, en peso de la composición.

El refrigerante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos productos se incluyen carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los refrigerantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxamida de paramentano como, por ejemplo, N-etil-p-mentan-3-carboxamida, comercializados como “WS-3”, o N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como “WS-23”, y mezclas de los mismos. Otros agentes refrescantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido como TK-10 y fabricado por Takasago, glicerolacetal de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann y Reimer, y lactato de mentilo, conocido como Frescolat® y fabricado por Haarmann y Reimer. Los términos “mentol” y “mentilo” en la presente memoria incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. TK-10 se describe en US-4.459.425, concedida a Amano y col. el 10/07/1984. WS-3 y otros agentes se describen en US-4.136.163, concedida a Watson y col. el 23 de enero de 1979.

60

Los agentes de ensalivación de la presente invención incluyen Jambu® fabricado por Takasago. Los agentes de calentamiento incluyen pimentón y ésteres de nicotinato tales como nicotinato de bencilo. Los agentes insensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol.

5 Agente antisarro

Las presentes composiciones pueden también incluir un agente anticálcico como, por ejemplo, un pirofosfato suministrado a partir de una sal de pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son pirofosfato disódico dihidrogenado ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas e hidratadas. Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones en donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 1,0% de iones pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de 1% a 15%, preferiblemente de 1,5% a 10%, y con máxima preferencia de 2% a 6%. Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Tercera edición, Volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Agentes opcionales para ser utilizados en lugar de o junto con la sal pirofosfato incluyen materiales conocidos tales como polímeros aniónicos sintéticos, incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., así como, p. ej., el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), el citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej., tripolifosfato; hexametafosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Principios activos adicionales

Se admite que en ciertas formas de terapia las combinaciones de agentes terapéuticos en el mismo sistema de suministro pueden ser útiles para obtener un efecto óptimo. Por tanto, por ejemplo, las presentes composiciones pueden comprender un agente adicional tal como otros agentes antimicrobianos/antiplaca, agentes inhibidores de biopelículas, agentes antiinflamatorios (incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa e inhibidores de la lipoxigenasa), antagonistas H-2, inhibidores de las metaloproteinasas, antagonistas de los receptores de citoquina, agentes complejantes de lipopolisacáridos, factores del crecimiento tisular, agentes inmunoestimulantes, modificadores redox celulares (antioxidantes), analgésicos, hormonas, vitaminas y minerales.

Otros agentes antiplaca antimicrobianos que pueden estar opcionalmente presentes incluyen aunque no de forma limitativa, triclosan, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, como se describe en The Merck Index, 11^a ed. (1989), pág. 1529 (entrada n.º 9573) en US-3.506.720, y en la solicitud de patente europea n.º 0.251.591 de Beecham Group, PLC, publicada el 7 de enero de 1988; aceites esenciales tales como timol y mentol, clorhexidina (Merck Index n.º 2090), alexidina (Merck Index n.º 222; hexetidina (Merck Index, n.º 4624); sanguinarina (Merck Index, n.º 8320); salicilanilida (Merck Index, n.º 8299); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de nicina; fuentes de ion cinc/estannoso; antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol; y análogos y sales de los anteriores agentes antiplaca antimicrobianos. Si están presentes, los agentes antiplaca antimicrobianos adicionales comprenden generalmente de 0,1% a 5% en peso de las composiciones.

En las composiciones bucales de la presente invención puede haber también agentes antiinflamatorios. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos como aspirina, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico y mezclas de los mismos. Si están presentes, los agentes antiinflamatorios comprenden generalmente de 0,001% a 5% en peso de las composiciones de la presente invención. El ceterolac se describe en US-5.626.838, concedida el 6 de mayo de 1997.

La presente invención también puede opcionalmente comprender antagonistas H-2 selectivos, incluidos los compuestos descritos en US-5.294.433, concedida a Singer y col. el 15 de marzo de 1994.

Los nutrientes pueden mejorar el estado de la cavidad oral y se pueden incluir en las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención. Los nutrientes incluyen minerales, vitaminas, suplementos nutricionales orales, suplementos nutricionales entéricos y mezclas de los mismos.

Minerales que se pueden incluir con las composiciones de la presente invención incluyen calcio, fósforo, fluoruro, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. Estos minerales se describen en Drug Facts and Comparisons (hoja informativa del servicio de información farmacológica), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo. EE. UU., ©1997, págs. 10-17.

Se pueden incluir otros nutrientes y vitaminas junto con los minerales, o se pueden usar por separado. Los ejemplos incluyen alfa-tocoferol (Vitamina E); co-enzima Q10; pirroloquinonolína quinona (PQQ); vitaminas A, C y D; vitaminas B tal como riboflavina, tiamina, niacina y niacinamida, pantotenato, piridoxina, ácido fólico, cianocobalaminina y biotina; N-acetilcisteína; bioflavonoides; y mezclas de los mismos. Dichos nutrientes y

vitaminas se han descrito en Drug Facts and Comparisons (hoja informativa del servicio de información farmacológica), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo. EE. UU., ©1997, págs. 3-10.

Uso de la composición

5 Una cantidad segura y eficaz de las presentes composiciones que comprenden un agente antimicrobiano de amonio cuaternario se puede aplicar de forma tópica en la cavidad oral para ponerse en contacto con el tejido mucoso, tejido gingival, y/o la superficie de los dientes, para el tratamiento o prevención de las enfermedades o dolencias de la cavidad oral anteriormente mencionadas, de varios modos convencionales. Por ejemplo, el tejido gingival o mucosal puede aclararse con una solución (p. ej., colutorio o pulverizador bucal).

En el contexto de la eliminación o reducción del mal aliento, las composiciones y los métodos de la presente invención proporcionan una protección duradera del aliento, por ejemplo, 3 horas o más, preferiblemente de 8 a 12 horas.

15 En numerosas realizaciones, las composiciones de colutorios y pulverizadores bucales comprenden cloruro de cetilpiridinio (CPC) como principio activo antimicrobiano a una concentración de 0,05% a 0,10%, en peso de la composición. Para el método de tratar enfermedades o dolencias de la cavidad oral, incluido el mal aliento (así como una protección duradera del aliento), se aplica una cantidad segura y eficaz de una composición de CPC al tejido gingival/mucosal y/o a los dientes, por ejemplo, mediante enjuagado con un colutorio durante al menos 10 segundos o durante al menos 20 segundos, preferiblemente de 30 segundos a 60 segundos. El método comprende la expectoración de la mayor parte de la composición después de este contacto. La frecuencia de dicho contacto puede ser de una vez a la semana hasta cuatro veces al día, de forma típica desde tres veces a la semana a tres veces al día, y preferiblemente de una vez al día a dos veces al día. La duración de este tratamiento de forma típica es de un día a toda la vida. Para determinadas enfermedades o dolencias bucales la duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad o de la dolencia bucal tratada, la forma de administración utilizada y la respuesta del paciente al tratamiento. Si se desea una administración a las bolsas periodontales, como, p. ej., en el tratamiento de la enfermedad periodontal, puede administrarse un colutorio a la bolsa periodontal utilizando una jeringa o un dispositivo de inyección de agua. Estos dispositivos son conocidos por el experto en la técnica. Los dispositivos de este tipo incluyen "Water Pik" de Teledyne Corporation. Después de la irrigación, el sujeto puede desplazar el enjuague bucal por la boca para cubrir también la parte dorsal de la lengua y otras superficies de la encía y la mucosa. Las presentes composiciones se pueden usar junto con otros productos de cuidado bucal tales como pasta de dientes, gel no abrasivo, gel dental, etc.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen más detalladamente las realizaciones preferidas dentro del ámbito de la presente invención. Pueden realizarse múltiples variaciones de estos ejemplos sin por ello abandonar el ámbito de la invención. Todos los porcentajes utilizados en la presente memoria son en peso de la composición, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplos

40 Las siguientes formulaciones para colutorios de cuidado bucal se preparan mediante procesos convencionales mezclando los siguientes productos: Los ejemplos A, D, E y H se proporcionan como ejemplos comparativos.

Componente	A	B	C	D	E	F	G	H
Glicerina	23,000	23,000	23,000	13,000	5,000	5,000	13,000	17,000
Cloruro de cetilpiridinio (CPC)	0,040	0,065	0,070	0,050	0,045	0,075	0,065	0,075
Bromuro de domifeno (DB)	--	--	--	--	0,005	--	--	0,005
Lactato de cinc	--	--	--	0,250	--	--	--	--
Sabor	0,080	0,160	0,120	0,160	0,080	0,120	0,200	0,160
Sacarina	0,025	0,025	0,018	0,030	0,025	0,030	0,010	0,030
Poloxámero 407	--	0,050	0,050	0,025	--	0,050	0,050	0,025
Fosfato monosódico	0,085	0,053	--	--	--	0,085	0,053	0,053
Fosfato sódico dibásico	0,070	0,020	--	--	--	0,070	0,020	0,020
Colorante	0,020	0,020	0,010	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020
Etanol	--	--	--	1,200	5,000	--	--	12,000
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de colutorio para el cuidado bucal que comprende:
5 (a) 0,05 a 0,1% en peso de la composición de cloruro de cetilpiridinio (CPC)
y
(b) un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que comprende, en peso de la composición, de 60% a 95% de agua, de 5% a 30% de glicerina, de 0,04% a 2% de un agente saborizante, de 0,01% a 3% en peso de un agente edulcorante, y de 0,001% a 0,5% de un agente colorante;
10 en donde la composición contiene menos de 0,1% en peso de tensioactivos y en donde la composición tiene al menos una biodisponibilidad del 65% como se determina mediante el ensayo de retención de disco para suministrar una cantidad biodisponible de al menos 324 ppm de agente antimicrobiano de amonio cuaternario y en donde la composición no comprende un conservante y en donde la composición no comprende alcohol etílico.
2. Una composición de colutorio según la reivindicación 1, que comprende menos de 0,05%, preferiblemente menos de 0,01% y más preferiblemente 0% de tensioactivo aniónico o tensioactivo anfótero.
3. Una composición de colutorio según la reivindicación 2, que comprende menos de 0,1%, preferiblemente menos de 0,06% de tensioactivo no iónico.
- 20 4. Una composición de colutorio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende de 7% a 25% de humectante de glicerina en peso de la composición.
5. Una composición de colutorio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente edulcorante se selecciona entre sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales de ciclamato, y mezclas de los mismos, preferiblemente ciclamato sódico y sacarina sódica y mezclas de los mismos.
- 25 6. Una composición de colutorio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición además comprende un principio activo para el cuidado bucal adicional.
- 30 7. Una composición de colutorio según la reivindicación 6, en donde el principio activo para el cuidado bucal adicional es un agente antimicrobiano/antiplaca a un nivel de 0,1% a 5% en peso de la composición.
- 35 8. Una composición de colutorio según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento o prevención de la placa, caries, enfermedad periodontal, gingivitis, o mal aliento.