

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 103**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/16** (2006.01)

**A61K 38/10** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 1/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2011 PCT/US2011/021669**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011 WO11091000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011 E 11735084 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2525805**

54 Título: **Composiciones de cuidado bucal y métodos**

30 Prioridad:

**19.01.2010 US 296259 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.07.2017**

73 Titular/es:

**LUBRIS LLC (100.0%)  
111 Speen Street, Suite 303  
Framingham, MA 01701, US**

72 Inventor/es:

**TRUITT, EDWARD, R., III.;  
SULLIVAN, BENJAMIN y  
TENNISON, NICHOLAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 627 103 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 de cuidado bucal y métodos

## 5 Campo de la invención

En el presente documento se describen composiciones de cuidado bucal y métodos que utilizan PRG4 para mejorar la salud bucal.

## 10 Antecedentes de la invención

Hasta la fecha, están disponibles una amplia variedad de productos de cuidado bucal que, a corto plazo, ayudan en el mantenimiento de la buena higiene bucal administrando diversas sustancias de cuidado bucal o activos a los tejidos blandos y duros de la cavidad bucal. Los tratamientos de higiene bucal más frecuentemente usados son aquellos administrados por los propios consumidores y es usual que estos se pongan en práctica, en el mundo occidental, tanto una vez como dos veces al día.

Sumario de la invención

20 En el presente documento se describe un producto farmacéutico o de cuidado bucal para tratar o prevenir enfermedades bucales que se prepara con proteoglicano 4 (PRG4) como principio activo, el método para la preparación del mismo, y los productos de cuidado bucal para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades bucales y el mantenimiento de la salud bucal. En ciertas aplicaciones, el PRG4 proporcionado en el presente documento tiene eficacia en mantener la salud bucal y tratar o prevenir la enfermedad bucal. En algunas aplicaciones, PRG4, que es una glucoproteína secretada (también conocida como lubricina y proteína de la zona superficial) protege contra fuerzas de fricción, adhesión celular y deposición de proteína.

30 En el presente documento se describen composiciones y métodos de mantenimiento de la salud bucal y tratamiento de enfermedad bucal, o síntomas asociados a la misma, en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar por vía tópica a la cavidad bucal del individuo una composición de cuidado bucal que comprende una cantidad eficaz de proteína PRG4. En el presente documento también se describen composiciones de cuidado bucal que comprenden la proteína PRG4 en combinación con un activo de cuidado bucal.

35 En el presente documento también se describe una composición de cuidado bucal adecuada para administración a una superficie bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral.

40 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente además un activo de cuidado bucal. Éste puede seleccionarse del grupo que consiste en sustancias modificadoras del color de los dientes, agentes anti-sarro, agentes anti-placa, fuentes de ión fluoruro, agentes antimicrobianos, peróxidos, polifosfatos, xilitol, triclosán, fluoruro estannoso, sales de cinc solubles, nitrato de potasio, y mezclas de los mismos. En algunos casos, la composición comprende de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 %, en peso, de un activo de cuidado bucal. En algunos casos, la composición comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,05 %, aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, en peso, de un activo de cuidado bucal.

55 En algunos casos, una composición proporcionada en el presente documento comprende uno o más agentes aceptables por vía oral seleccionados del grupo que consiste en un lenitivo aceptable por vía oral, un excipiente aceptable por vía oral, un astringente aceptable por vía oral, un vasoconstrictor aceptable por vía oral y un emoliente aceptable por vía oral.

60 En algunas aplicaciones, la concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo está entre 10 µg/ml y 10.000 µg/ml. En algunos casos, la concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo está entre 20 µg/ml y 9000 µg/ml; 30 µg/ml y 8000 µg/ml; 40 µg/ml y 7000 µg/ml; 60 µg/ml y 6000 µg/ml; 70 µg/ml y 5000 µg/ml; 80 µg/ml y 4000 µg/ml; 90 µg/ml y 3000 µg/ml; 100 µg/ml y 2000 µg/ml; 200 µg/ml y 1000 µg/ml; 300 µg/ml y 900 µg/ml; 400 µg/ml y 800 µg/ml; 500 µg/ml y 700 µg/ml; o 50 µg/ml y 500 µg/ml. En ciertas aplicaciones, la concentración farmacéuticamente eficaz de proteína PRG4 está en un intervalo de 10-10.000 µg/ml, preferentemente 50-5.000 µg/ml, y más preferentemente 100-300 µg/ml. En ciertas aplicaciones, la composición de cuidado bucal comprende PRG4 en la concentración eficaz de 50-500 µg/ml.

5 En algunos casos, la composición de cuidado bucal proporcionada en el presente documento comprende además uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en hialuronato de sodio, fosfolípidos tensoactivos y electrolitos en un vehículo aceptable por vía oral para administración tópica. En algunos casos, una composición proporcionada en el presente documento comprende además una concentración eficaz de hialuronato de sodio o ácido hialurónico. En ciertos casos, la concentración eficaz de hialuronato de sodio o ácido hialurónico está entre 10 µg/ml y 100.000 µg/ml. En algunos casos, la concentración eficaz de hialuronato de sodio o ácido hialurónico está entre 500 µg/ml y 5.000 µg/ml. En ciertos casos, la composición de cuidado bucal comprende hialuronato de sodio o ácido hialurónico en la concentración eficaz de 10-100.000 µg/ml. En ciertos casos, la composición de cuidado bucal comprende hialuronato de sodio o ácido hialurónico en la concentración eficaz de 500-5.000 µg/ml.

15 En ciertos casos, la composición de cuidado bucal comprende además una concentración eficaz de fosfolípido tensoactivo seleccionado del grupo que consiste en L-α-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina. En ciertos casos, una composición proporcionada en el presente documento comprende además una concentración eficaz de un fosfolípido tensoactivo seleccionado del grupo que consiste en L-α-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina. En algunos casos, la composición de cuidado bucal comprende además el fosfolípido tensoactivo en la concentración eficaz de 10-10.000 µg/ml. En otro caso, la concentración eficaz del fosfolípido tensoactivo está entre 10 µg/ml y 10.000 µg/ml.

20 En ciertos casos, una solución aceptable por vía oral proporcionada en el presente documento comprende al menos tres electrolitos diferentes seleccionados del grupo que consiste en fosfato de sodio, cloruro sódico, cloruro de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, acetato sódico, citrato de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

25 En ciertos casos, el polipéptido PRG4 o el fragmento funcional del mismo tiene una masa molar promedio de entre 50 kDa y 400 kDa, o comprende un fragmento lubricante, multímero o un homólogo del mismo, o es una proteína PRG4 recombinante o un fragmento funcional de la misma, o es una proteína PRG4 no mutante aislada.

30 En ciertos casos, una composición proporcionada en el presente documento comprende emulsión agua en silicona y en la que la emulsión comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 %, en peso, de la composición.

35 En ciertos casos, una composición proporcionada en el presente documento comprende una fase acuosa interna que comprende un modificador de la reología seleccionado del grupo que consiste en un polímero de celulosa, goma xantana, carbómero, polímero de arcilla inorgánico, policarboxilato, copolímero de bloque de OE/OP (poloxámero), sílice espesante, y mezclas de los mismos.

40 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de enfermedad periodontal en un individuo que comprende administrar a una cavidad bucal de dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cuidado bucal adecuada para administración a una superficie bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral.

45 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de caries dental en un individuo que comprende administrar a una cavidad bucal o dientes de dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cuidado bucal adecuada para administración a una superficie bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral.

50 En el presente documento también se describe un método de modificación del color de los dientes en un individuo que comprende administrar a una cavidad bucal o dientes de dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cuidado bucal adecuada para administración a una superficie bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral.

55 En el presente documento también se describe un método de reconstitución de la capa pelicular en un individuo que comprende administrar a una cavidad bucal o dientes de dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cuidado bucal adecuada para administración a una superficie bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral.

60 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de enfermedad periodontal en un individuo que comprende unir una molécula lubricante límite a la superficie de un dispositivo dental en el individuo. En algunos casos, el dispositivo dental está seleccionado del grupo que consiste en férulas, retenedores, dispositivos de avance mandibular, protectores bucales y piezas bucales. En algunos casos, la molécula lubricante límite es un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo. En algunos casos, la molécula lubricante límite es un ácido hialurónico.

En algunos casos, la molécula lubricante límite es una molécula de conector homobifuncional. En algunos casos, la molécula lubricante límite es una molécula de conector heterobifuncional.

5 En el presente documento también se describe un método de unión de la molécula lubricante límite que comprende adsorción sobre la superficie profiláctica.

#### Descripción detallada de la invención

10 Muchos de los procesos que conducen a un deterioro en los tejidos de la cavidad bucal están en curso y, como tales, pueden solo ser eficazmente tratados, tanto profilácticamente como terapéuticamente, por atención continua, que es poco práctico, o usando tratamientos de larga duración. Hasta la fecha, formas de producto convencionales no proporcionan normalmente beneficios de tratamiento terapéutico, profiláctico y/o cosmético de larga duración, prolongado o sostenido. En su lugar, las preparaciones surgen efecto solo durante el periodo de tiempo relativamente corto durante el que los dientes están siendo limpiados o la boca está siendo aclarada. Después del uso del producto, el nivel de activo sobre los tejidos bucales duros y blandos disminuye rápidamente. Por tanto, sería deseable tener un producto de cuidado bucal que comprendiera una o más sustancias activas que fueran sustanciales dentro de la cavidad bucal y en las que el producto de cuidado bucal tuviera una sensación agradable de la boca de forma que su estética fuera aceptable para uso a largo plazo. También se desea tener un producto de cuidado bucal sustancial en el que las sustancias activas fueran liberadas durante un periodo de tiempo sostenido y así fueran capaces de proporcionar un beneficio de larga duración.

#### *Proteoglicano 4 (PRG4) y lubricación límite*

25 El gen de proteoglicano 4 (*prg4*) codifica proteínas altamente glucosiladas llamadas factor estimulante de megacariocitos (MSF), lubricina y proteína de la zona superficial (SZP). La lubricina se aisló por primera vez de fluido sinovial y demostró capacidad lubricante *in vitro* similar al fluido sinovial en una interfase de cartílago-vidrio. La lubricina se identificó después como un producto de fibroblastos sinoviales y también mostró que poseía capacidad lubricante límite en una interfaz látex-vidrio. Se mostró posteriormente que los oligosacáridos  $\beta(1-3)\text{Gal-GalNAc}$  unidos en O dentro de un gran dominio similar a mucina de 940 aminoácidos, codificado por el exón 6, mediaban, en parte, en esta capacidad lubricante límite. SZP se localizó por primera vez en la superficie del cartílago de explante de la zona superficial y se aisló de medio acondicionado. SZP también demostró capacidad lubricante en una interfase cartílago-vidrio. Estas moléculas, MSF, lubricina y SZP, se denominan conjuntamente PRG4. También se mostró que PRG4 estaba presente en la superficie de sinovio, tendón y menisco. Además, se ha mostrado que PRG4 contribuye, tanto a concentraciones fisiológicas como patofisiológicas, a la lubricación límite de superficies de cartílago articular yuxtapuestas.

40 La importancia funcional de *prg4* se mostró por mutaciones que producen el síndrome de la enfermedad de camptodactilia-artropatía-cuello femoral valgo-pericarditis (CACP) en seres humanos. El CACP se manifestó por camptodactilia, artropatía no inflamatoria y sinovitis hipertrófica, con deformidad del cuello femoral valgo, pericarditis y efusión pleural. Por tanto, en ratones nulos para PRG4, se observaron el deterioro de cartílago y el posterior fallo de la articulación. Por tanto, la expresión de PRG4 es un componente necesario de articulaciones sinoviales sanas.

45 PRG4 es un miembro de la familia de mucina, que son generalmente abundantes en revestimientos epiteliales y proporcionan muchas funciones, que incluyen lubricación y protección de microorganismos invasores. Las propiedades funcionales de las mucinas se determinan generalmente por patrones de glucosilación especializados y su capacidad para formar multímeros a través de enlaces disulfuro intermoleculares, ambos de los cuales se alteran en enfermedades crónicas (por ejemplo, fibrosis quística, asma). La caracterización bioquímica de PRG4 aislado de fluido sinovial mostró heterogeneidad molecular en la O-glucosilación, que parece mediar en las propiedades lubricantes. Datos preliminares recientes sobre PRG4 de fluido sinovial bovino han revelado la presencia de dímeros unidos por disulfuro, además de las formas monoméricas, predichas de los dominios ricos en cisteína conservados en tanto los extremos N como C, junto con una cisteína no emparejada en el extremo C.

55 La acumulación de PRG4 dentro de fluido sinovial y en la superficie articular son probables determinantes funcionales clave de la capacidad lubricante límite de PRG4. Recientemente, se demostró que una secreción triple significativa de PRG4 resultó de la carga de cizallamiento dinámica de condrocitos cultivados, en comparación con cultivos libres de hinchamiento o estadísticamente comprimidos. Esta síntesis y secreción de PRG4 por condrocitos contribuiría significativamente a la concentración de PRG4 dentro del fluido sinovial, en tanto afeciones homeostáticas como patológicas donde están presentes reguladores fisiológicos. Aunque la cantidad de PRG4 unida a la superficie no parece correlacionarse con las velocidades de secreción, estudios previos sugieren que PRG4 unido a la superficie puede intercambiarse con PRG4 endógeno en fluido sinovial, especialmente bajo la influencia de perturbación mecánica. La explicación de los aspectos espaciales y temporales del metabolismo de PRG4 dentro de la articulación, particularmente en la superficie articular, impulsaría el entendimiento de la contribución de PRG4 a las propiedades de baja fricción del artículo articular, y posiblemente conduciría a tratamientos para prevenir la pérdida de esta función. Queda por determinar más sobre el procesamiento, y las funciones potencialmente adicionales o alternativas de diversas moléculas de PRG4 de peso molecular diferente. Finalmente, la combinación de factores químicos y mecánicos para estimular la expresión de PRG4 en condrocitos cerca de la superficie

articular puede ser útil para crear cartílago manipulado de tejido a partir de sub-poblaciones aisladas con una superficie que es bioactiva y funcional en la lubricación.

5 En la lubricación límite, la carga está soportada por el contacto superficie a superficie, y las propiedades de fricción asociadas se determinan por las moléculas de superficie lubricante. Este modo se ha propuesto por ser importante debido a que las capas de cartílago opuestas hacen contacto sobre ~10 % del área total, y esto puede ser donde se produce la mayor parte de la fricción. Además, con tiempo de carga y disipación de presión hidrostática crecientes, las superficies recubiertas de lubricante poseen una porción cada vez más alta de la carga con respecto al fluido presurizado, y por consiguiente, este modo puede llegar a ser cada vez más dominante. La lubricación límite, en  
10 esencia, mitiga la adhesividad-deslizamiento y, por tanto, se manifiesta como resistencia reducida tanto al movimiento estacionario como al arranque del movimiento. La última situación es relevante para superficies de articulación portadoras de carga después de carga compresiva prolongada (por ejemplo, sentado o de pie *in vivo*). Patrones de desgaste típico de superficies de cartílago también sugieren que la lubricación límite del cartílago articular es crítica para la protección y el mantenimiento de la estructura de superficie articular.

15 El grado relevante al que se produce la presión de fluido/película frente a la lubricación límite depende clásicamente de varios factores. Cuando la película de lubricante puede fluir entre las superficies de deslizamiento de conformación, que pueden deformarse elásticamente, se produce lubricación elastohidrodinámica. Se determinan la presión, rugosidad superficial y velocidad de deslizamiento relativa cuando la lubricación de fluido completa empieza a colapsar y la lubricación entra en nuevos regímenes. A medida que disminuye adicionalmente la velocidad, películas de lubricante adherentes a las superficies articulares empiezan a contribuir y se produce un régimen mixto de lubricación. Si la velocidad disminuye incluso más y solo queda una capa de lubricante ultra-delgada compuesta de algunas moléculas, se produce la lubricación límite. Por tanto, un modo de lubricación límite se indica por un coeficiente de fricción (relación de la fuerza friccional medida entre 2 superficies puestas en contacto en movimiento  
20 relativo con respecto a la fuerza normal aplicada) durante el deslizamiento estacionario que es invariable con factores que influyen en la formación de una película fluida, tales como la velocidad de deslizamiento relativa y la carga axial. Para cartílago articular, se ha llegado a la conclusión de que es inevitable que se produzca la lubricación límite, aunque se complementa por presurización de fluido y otros mecanismos.

30 En el presente documento se describen composiciones y métodos que comprenden proporcionar PRG4 para mejorar la salud bucal. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que PRG4 desempeña una función crítica en la salud bucal como un componente de saliva y un componente de la capa pelicular, proporcionando beneficios lubricantes y anti-adhesivos. La reconstitución de PRG4 por sí mismo o en combinación con un activo de cuidado bucal ayudará a tanto prevenir la acumulación de placa como a proporcionar liberación sostenida y localización del activo de cuidado bucal.

35 En el presente documento se describe un recubrimiento sustancial para la cavidad bucal que tiene propiedades de sensación de la boca aceptables y que puede tratar profiláctica o terapéuticamente las superficies de la cavidad bucal que incluye por liberación sostenida de un activo de cuidado bucal.

#### 40 *Activos de cuidado bucal*

Las composiciones de cuidado bucal o sustancias proporcionadas en el presente documento pueden incluir muchos de los activos previamente tratados en la materia. Lo siguiente es una lista no limitante de activos de cuidado bucal que pueden usarse en las presentes realizaciones:

#### 45 *Sustancias modificadoras del color de los dientes*

50 En el presente documento se describen activos bucales que comprenden sustancias modificadoras del color de los dientes. Las sustancias modificadoras del color de los dientes pueden considerarse entre los activos de cuidado bucal útiles en las presentes realizaciones. Estas sustancias son adecuadas para modificar el color de los dientes para satisfacer al consumidor. Estas sustancias podrían ser partículas que cuando se aplican sobre la superficie de los dientes modifican esa superficie en términos de absorción y, o reflexión de la luz. Tales partículas proporcionan un beneficio de aspecto cuando una lima que contiene tales partículas se aplica sobre las superficies de un diente o  
55 dientes. Este beneficio puede durar hasta el punto en el que la película se haya erosionado, o se haya eliminado, presentando, por ejemplo, una superficie del diente moteada o que parece uniforme.

60 En un aspecto, partículas útiles incluyen pigmentos y colorantes rutinariamente usados en las artes cosméticas. No hay limitaciones específicas en cuanto al pigmento y o colorante usado en las composiciones proporcionadas en el presente documento, distinto de la limitación del efecto que tiene sobre la fuente de luz sobre las superficies de dientes. En algunos casos, pigmentos y colorantes incluyen pigmentos blancos inorgánicos, pigmentos coloreados inorgánicos, agentes perlescentes, polvos de carga y similares; véase la solicitud de patente japonesa publicada Kokai N.º 9 [1997]-100215, publicada el 15 de abril de 1997. En algunos casos, se proporcionan pigmentos y colorantes en el presente documento seleccionados del grupo que consiste en talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, silicato de magnesio, carbonato de aluminio y magnesio, sílice, dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro rojo, óxido de hierro marrón, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, ferrocianuro de amonio

férrico, violeta de manganeso, ultramarino, polvo de nailon, polvo de polietileno, polvo de metacrilato, polvo de poliestireno, polvo de seda, celulosa cristalina, almidón, mica titanada, mica titanada con óxido de hierro, oxocloruro de bismuto, y mezclas de los mismos. En el presente documento se describen aquellos seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio, bismuto oxocloruro, óxido de cinc y mezclas de los mismos. También son útiles pigmentos que son generalmente reconocidos como seguros, enumerados en CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 3ª Edición, Cosmetic and Fragrances Association Inc., Washington D.C. (1982).

Los pigmentos pueden usarse como opacificantes y colorantes. En algunas realizaciones, estos pigmentos pueden usarse como partículas tratadas, o como los propios pigmentos en bruto. En algunas realizaciones, los niveles de pigmento están seleccionados para el impacto particular que se desea por el consumidor. En algunas aplicaciones, para dientes que son particularmente oscuros o están manchados, en el presente documento se proporcionan pigmentos en cantidad suficiente para aclarar los dientes. En algunas aplicaciones, donde dientes individuales o manchas sobre los dientes son más claros que otros dientes, pueden ser útiles pigmentos para oscurecer los dientes. En algunos casos, los niveles de pigmentos y colorantes en el presente documento se proporcionan en el intervalo de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % y lo más preferentemente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 10 %, en peso, de la composición. Es altamente preferido que cuando una composición para su uso en el presente documento comprenda un pigmento, comprenda además otro activo de cuidado bucal.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender materiales que eliminan o blanquean manchas intrínsecas o extrínsecas sobre o en las superficies de los dientes. En algunos casos, tales sustancias están seleccionadas del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, y combinaciones de los mismos. En algunos casos, compuestos de peróxido adecuados proporcionados en el presente documento incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de carbamida y mezclas de los mismos. El más preferido es el peróxido de carbamida. En algunos casos, cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito de sodio y clorito de potasio. En algunos casos, en el presente documento se proporcionan sustancias de blanqueamiento adicionales, que pueden ser hipoclorito, o dióxido de cloro. En una realización, un clorito preferido es clorito de sodio. En una realización, un percarbonato preferido es percarbonato de sodio. En una realización, los persulfatos preferidos son oxonas. El nivel de estas sustancias depende del oxígeno o cloro disponible, respectivamente, que la molécula es capaz de proporcionar para blanquear cada mancha. En algunos casos, este nivel se usa en composiciones proporcionadas en el presente documento a niveles de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 35 %, preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 %, o lo más preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % de la composición.

#### *Agentes anti-sarro*

En el presente documento se describen agentes anti-sarro conocidos para uso en productos de cuidado dental que incluyen fosfato. En algunas realizaciones, los fosfatos incluyen pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y mezclas de los mismos. Los pirofosfatos están entre los más conocidos para su uso en los productos de cuidado dental, pero los polifosfatos también se consideran por ser altamente útiles en las composiciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, sales de pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales de pirofosfato de metal dialcalino, sales de pirofosfato de metal tetra-alcálico y mezclas de los mismos. Dihidrogenopirofosfato de disodio ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato de tetrasodio ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) y pirofosfato de tetrapotasio ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) y mezclas de los mismos, en sus formas no hidratadas, además de hidratadas, son las especies preferidas. Aunque puede usarse cualquiera de las sales de pirofosfato anteriormente mencionadas, se prefiere la sal de pirofosfato de tetrasodio. En algunas realizaciones, se prefieren polifosfato de sodio y polifosfatos de trietanolamina.

Las sales de pirofosfato se describen en más detalle en Kirk y Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª Edición, Volumen 17, Wiley Interscience Publishers (1982). En algunas realizaciones, agentes anti-cálculos adicionales incluyen pirofosfatos o polifosfatos desvelados en la patente de EE.UU. N.º 4.590.066 concedida a Parran y Sakkab el 20 de mayo de 1986; poliácridatos y otros policarboxilatos tales como los desvelados en la patente de EE.UU. N.º 3.429.963 concedida a Shedlovsky el 25 de febrero de 1969 y la patente de EE.UU. N.º 4.304.766 concedida a Chang el 8 de diciembre de 1981; y la patente de EE.UU. N.º 4.661.341 concedida a Benedict y Sunberg el 28 de abril de 1987; poliepoxisuccinatos tales como los desvelados en la patente de EE.UU. N.º 4.846.650 concedida a Bendict, Bush y Sunberg el 11 de julio de 1989; ácido etilendiaminatetraacético como se desvela en la patente británica N.º 490.384 de fecha 15 de febrero de 1937; ácido nitrioltriácético y compuestos relacionados como se desvelan en la patente de EE.UU. N.º 3.678.154 concedida a Widder y Briner el 18 de julio de 1972; polifosfonatos como se desvelan en la patente de EE.UU. N.º 3.737.533 concedida a Francis el 5 de junio de 1973; la patente de EE.UU. N.º 3.988.443 concedida a Ploger, Schmidt-Dunker y Gloxhuber el 26 de octubre de 1976 o la patente de EE.UU. N.º 4.877.603 concedida a Degenhardt y Kozikowski el 31 de octubre de 1989. Fosfatos anti-cálculos incluyen pirofosfatos de potasio y sodio; tripolifosfato de sodio; difosfonatos tales como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato, 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato, y difosfonatos de alquilo lineales; ácidos carboxílicos lineales; y citrato de sodio y cinc y otras sales de cinc solubles.

En ciertos casos, polifosfatos preferidos son aquellos que tienen una longitud de cadena de tres o más, especialmente aquellos con una longitud de cadena de aproximadamente cuatro o más moléculas de fosfato que incluyen tetrapolifosfato o hexametáfosfato, entre otros. Polifosfatos más grandes de tetrapolifosfato normalmente se producen como materiales vítreos amorfos. En una realización preferida, los polifosfatos "vítreos" lineales tienen la fórmula:  $XO(XPO_3)_nX$  en la que X es sodio, potasio o hidrógeno y n promedia de aproximadamente 6 a aproximadamente 125. En una realización preferida, en el presente documento se proporciona un polifosfato de sodio en partículas con una longitud de cadena promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30, preferentemente de aproximadamente 15 a 25, más preferentemente de aproximadamente 21 a aproximadamente 23. Tales polifosfatos se fabrican por FMC Corporation y se conocen comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13) y Glass H (n≈21). Se prefieren Hexaphos y Glass H, siendo Glass H el polifosfato más preferido. Estos polifosfatos pueden usarse solos o en una combinación de los mismos.

Agentes que pueden usarse en lugar de, o en combinación con, la sal de pirofosfato incluyen materiales conocidos tales como polímeros aniónicos sintéticos que incluyen poliácridatos y copolímeros de anhídrido maleico o ácido y metil vinil éter (por ejemplo, Gantrez), como se describen, por ejemplo en la patente de EE.UU. N.º 4.627.977 a Gaffer et al.; además de, por ejemplo, ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (por ejemplo, tripolifosfato; hexametáfosfato), difosfonatos (por ejemplo, EHDP; AHP), polipéptidos (tales como ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

#### *Agentes anti-placa*

En el presente documento también se describen agentes anti-placa. Los agentes anti-placa son cualquier sustancia que inhibe la acumulación de depósitos bacterianos sobre las superficies de la cavidad bucal. Ejemplos incluyen xilitol y otros agentes antimicrobianos.

#### *Fuente de ión fluoruro*

En el presente documento también se describe ión fluoruro. En algunas realizaciones, se proporcionan fuentes de ión fluoruro en el presente documento para su uso en composiciones de cuidado bucal como agentes anticaries. Los iones fluoruro están contenidos en varias composiciones de cuidado bucal para este fin, particularmente pastas de dientes. Las patentes que desvelan tales pastas de dientes incluyen la patente de EE.UU. N.º 3.538.230, 3 de noviembre de 1970 concedida a Pader et al.; patente de EE.UU. N.º 3.689.637, 5 de septiembre de 1972 a Pader; patente de EE.UU. N.º 3.711.604, 16 de enero de 1973 a Colodney et al.; patente de EE.UU. N.º 3.911.104, 7 de octubre de 1975 a Harrison; patente de EE.UU. N.º 3.935.306, 26 de enero de 1976 a Roberts et al.; y la patente de EE.UU. N.º 4.040.858, 9 de agosto de 1977 a Wasson.

La aplicación de iones fluoruro al esmalte dental sirve para proteger los dientes contra la caries. Puede emplearse una amplia variedad de material que da ión fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las presentes composiciones. Ejemplos de materiales que dan ión fluoruro adecuados se encuentran en la patente de EE.UU. N.º 3.535.421, 20 de octubre de 1970 concedida a Briner et al. y la patente de EE.UU. N.º 3.678.154, 18 de julio de 1972 concedida a Widder et al. Fuentes de ión fluoruro preferidas para su uso en el presente documento incluyen fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro estannoso, fluoruro de amonio y mezclas de los mismos. En una realización, el fluoruro de sodio es particularmente preferido. En algunas realizaciones, una presente composición proporciona de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 9.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 9.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 8.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 8.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 7.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 7.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 6.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 6.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 5.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 5.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 4.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 4.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 3.000 ppm, o más preferentemente de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 3000 ppm de iones fluoruro en las composiciones que ponen en contacto las superficies dentales cuando se usan con el sistema de administración proporcionado en el presente documento.

#### *Agentes anti-microbianos*

También pueden estar presentes agentes antimicrobianos en las composiciones de cuidado bucal o sustancias proporcionadas en el presente documento. Tales agentes pueden incluir, pero no se limitan a, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente denominado triclosán, y descrito en Merck Index, 11ª Edición, (1989), pp1529 (entrada N.º 9573) en la patente de EE.UU. N.º 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; ácido ftálico y sus sales que incluyen, pero no se limitan, a las desveladas en la patente de EE.UU. N.º 4.994.262 publicada el 19 de febrero de 1991, preferentemente ftalato de magnesio y mono-potasio, clorhexidina (Merck Index, N.º 2090); alexidina (Merck Index, N.º 222); hexetidina (Merck Index, N.º 4624); sanguinarina (Merck Index, N.º 8320); cloruro de benzalconio (Merck Index, N.º 1066);

salicilanilida (Merck Index, N.º 8299); bromuro de domifeno (Merck Index, N.º 3411); cloruro de cetilpiridinio (CPC) (Merck Index, N.º 2024); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenifina; delmopinol; octapinol; y otros derivados de piperidina; preparaciones de nicina; agentes de ión cinc/estannoso; antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol; y análogos y sales de los anteriores; aceites esenciales que incluyen timol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, eucamenteptol, catecol (particularmente 4-alilcatecol) y mezclas de los mismos; salicilato de metilo; peróxido de hidrógeno; sales metálicas de clorito y mezclas de todos los anteriores.

#### *Nutrientes*

Los nutrientes pueden mejorar la condición de la cavidad bucal y pueden estar incluidos en las composiciones de cuidado bucal o sustancias proporcionadas en el presente documento. Los nutrientes incluyen minerales, vitaminas, suplementos nutricionales bucales, suplementos nutricionales enterales, suplementos herbales, extractos naturales y mezclas de los mismos.

Minerales que pueden incluirse con las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen calcio, fósforo, fluoruro, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. Estos minerales se desvelan en Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., ©1997, pp. 10-17.

Pueden incluirse vitaminas con minerales o usarse por separado. Las vitaminas incluyen vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y mezclas de los mismos. Tales vitaminas se desvelan en Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., ©1997, pp3-10.

En el presente documento también se describen suplementos nutricionales bucales. Suplementos nutricionales bucales incluyen aminoácidos, lipotrópicos, aceite de pescado, coenzima Q10, y mezclas de los mismos, como se desvela en Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., ©1997, pp. 54-54e. Los aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina o L-carnitina y mezclas de los mismos. Lipotrópicos incluyen, pero no se limitan a, colina, inositol, betaína, ácido linoleico, ácido linoléico y mezclas de los mismos. El aceite de pescado contiene grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (N-3), ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

En el presente documento también se describen suplementos nutricionales enterales. Suplementos nutricionales enterales incluyen, pero no se limitan a, productos de proteína, polímeros de glucosa, aceite de maíz, aceite de alazor, triglicéridos de cadena media como se desvelan en Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., ©1997, pp. 55-57.

#### *Antioxidantes*

Se desvelan antioxidantes en textos tales como Cadenas y Packer, The Handbook of Antioxidants, ©1996 by Marcel Dekker, Inc. En ciertas realizaciones, antioxidantes que pueden incluirse en las composiciones de cuidado bucal proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenoides, vitamina A, flavonoides y polifenoles, antioxidantes herbales, melatonina, aminoindoles, ácidos lipóicos y mezclas de los mismos.

#### *Antagonistas de H-2*

Pueden usarse compuestos antagonistas del receptor de histamina-2 (H-2) (antagonistas de H-2) en las composiciones de cuidado bucal proporcionadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, antagonistas de H-2 selectivos son compuestos que bloquean los receptores de H-2, pero no tienen actividad significativa en el bloqueo de los receptores de histamina-1 (H-1). Los antagonistas de H-2 selectivos estimulan la contracción de músculo liso de diversos órganos, tales como el intestino y los bronquios; este efecto puede suprimirse por bajas concentraciones de mepiramina - un fármaco antihistamínico típico. Los receptores farmacológicos implicados en estas respuestas de histamina sensibles a la mepiramina se han definido como receptores de H-1 (Ash, A. S. F & Schild H. O, Brit J Pharmacol Chem 1966, Vol 27, p427). La histamina también estimula la secreción de ácido por el estómago (Loew E R & Chickering O, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, Vol. 48, p65), aumenta la frecuencia cardíaca (Trendelenburg U J. Pharmacol. 1960, Vol. 130 p450) e inhibe las contracciones en el útero de rata (Dews P B & Graham J D P, Brit J. Pharmacol. Chem., 1946, Vol. 1, p278); estas acciones no pueden ser antagonizadas por mepiramina y fármacos relacionados. En una realización, antagonistas de H-2 útiles en las composiciones de cuidado bucal o sustancias son aquellos que bloquean los receptores implicados en respuestas de histamina insensibles a mepiramina, no H-1 (H-2), y no bloquean los receptores implicados en las respuestas de histamina sensibles a mepiramina.

Antagonistas de H-2 selectivos son aquellos compuestos que se encuentra que son antagonistas de H-2 mediante su rendimiento en las pruebas de cribado preclínicas clásicas para la función de antagonista de H-2. Antagonistas de H-2 selectivos se identifican como compuestos que puede demostrarse que funcionan como inhibidores competitivos

o no competitivos de los efectos mediados por histamina en aquellos modelos de cribado específicamente dependientes de la función de receptor de H-2, pero carecen de actividad de antagonista de histamina significativa en aquellos modelos de cribado dependiente de la función de receptor de H-1. Específicamente, éste incluye compuestos que se clasificarían como se describe por Black J W, Duncan W A M, Durant C J, Ganelline C R and Parsons E M, "Definitions and Antagonism of Histamine H2-Receptors", Nature 1972, vol 236 pp 385-390, como antagonistas de H-2 si se evalúan como se describe por Black mediante prueba con el ensayo de la aurícula derecha que late espontáneamente de cobaya *in vitro* y el ensayo de secreción de ácido gástrico de rata *in vivo*, pero se muestra que carecen de actividad de antagonista de H-1 insignificativa con respecto a actividad de antagonista de H-2, si se evalúa como se describe por Black con tanto el ensayo de contracción del íleon de cobaya *in vitro* como el ensayo de contracción de músculo de estómago de rata *in vivo*. En una realización preferida, antagonistas de H-2 selectivos no demuestran actividad de H-1 significativa a niveles de dosificación razonables en los ensayos de H-1 anteriores. El nivel de dosificación razonable típico es el nivel de dosificación más bajo al que se logra el 90 % de inhibición de histamina, preferentemente el 99 % de inhibición de histamina, en los ensayos de H-2 anteriores.

Antagonistas de H-2 selectivos incluyen compuestos que cumplen los criterios anteriores que se desvelan en las patentes de EE.UU. N.º 5.294.433 y 5.364.616 a Singer et al., concedida el 15 de marzo de 1994 y 15 de noviembre de 1994, respectivamente, y cedidas a Procter & Gamble, en las que el antagonista de H-2 selectivo está seleccionado del grupo que consiste en cimetidina, etintidina, ranitidina, ICIA-5165, tiotidina, ORF-17578, lupitidina, donetidina, famotidina, roxatidina, pifatidina, lamtidina, BL-6548, BMY-25271, zaltidina, nizatidina, mifentidina, BMY-52368, SKF-94482, BL-6341A, ICI-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxtidina, DA-4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728 y HB-408,4. Particularmente se prefiere cimetidina (SKF-92334), N-ciano-N'-metil-N"-(2-(((5-metil-1H-imidazol-4-il)metil)tio)etil)guanidina.

La cimetidina también se desvela en Merck Index, 11ª edición (1989), p. 354 (entrada N.º 2279), y Physicians' Desk Reference, 46ª edición (1992), p. 2228. Antagonistas de H-2 preferidos relacionados incluyen burimamida y metiamida.

### 30 *Analgésicos*

También pueden estar presentes agentes para el dolor o desensibilizantes en las composiciones de cuidado bucal o sustancias proporcionadas en el presente documento. Tales agentes pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro de estroncio, nitrato de potasio, hierbas naturales tales como agalla, Asarum, Cubebin, Galanga, scutellaria, Liangmianzhen, Baizhi, etc. Los analgésicos también incluyen los agentes antiinflamatorios. Tales agentes pueden incluir, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios no esteroideos de AINE, tales como ketorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico. El uso de AINE tales como ketorolaco se reivindica en la patente de EE.UU. N.º 5.626.838, concedida el 6 de mayo de 1997. En ella se desvelan métodos de prevención y o tratamiento de carcinoma de células escamosas primario y recurrente de la cavidad bucal u bucofaringe por administración tópica a la cavidad bucal u bucofaringe en una cantidad eficaz de un AINE.

### *Agentes antivirales*

45 Activos antivirales útiles en la presente composición incluyen cualquier activo conocido que sea rutinariamente usado para tratar infecciones virales. Tales activos antivirales se desvelan en Drug Facts and Comparisons (Loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., ©1997, pp. 402(a)-407(z), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad. Ejemplos específicos incluyen activos antivirales desvelados en la patente de EE.UU. N.º 5.747.070 concedida el 5 de mayo de 1998 a Satyanarayana Majeti, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad. Dicha patente desvela el uso de sales estannosas para controlar virus. Sales estannosas y otros activos antivirales se describen en detalle en Kirk and Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª Edición, vol. 23, Wiley Interscience Publishers (1982), pp. 42-71, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad. Las sales estannosas que pueden usarse en las presentes realizaciones incluirían carboxilatos estannosos orgánicos y haluros estannosos inorgánicos. Aunque puede usarse fluoruro estannoso, normalmente se usa solo en combinación con otro haluro estannoso o uno o más carboxilatos estannosos u otros agentes terapéuticos.

### *Agentes farmacológicos absorbidos por vía mucosa*

60 Los antitusivos son activos particularmente útiles para detener ataques de tos incontrolables. Antitusivos útiles en las presentes realizaciones incluyen, pero no se limitan a, el grupo que consiste en codeína, dextrometorfano, dextrorfano, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina, folcodina y mezclas de los mismos. De estos antitusivos, se prefiere el dextrometorfano. Cantidades seguras y eficaces de otros activos de fármacos para la tos / resfriado pueden incluirse en composiciones tales que contienen dextrometorfano. Son particularmente los activos que son aptos para absorción a través de los tejidos mucosos como se describen en J. G. Hardman, The Pharmacologic Basis of Therapeutics, Novena Edición, McGraw-Hill, New York, 1995. Otros activos que son

absorbidos a través de la membrana mucosa incluyen antihistamínicos; antihistamínicos no sedantes; descongestionantes; expectorantes; mucolíticos, analgésico, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales y mezclas de los mismos. Como tales, estos activos también pueden incorporarse en composiciones proporcionadas en el presente documento.

5

#### *Otros componentes*

Los productos de cuidado bucal pueden contener una variedad de componentes opcionales no esenciales adecuados para convertir tales composiciones en más aceptables. Tales componentes opcionales convencionales son muy conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, conservantes tales como alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno e imidiazolindinilurea; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio y cloruro de dimetilamonio de di(sebo parcialmente hidrogenado); espesantes y modificadores de la viscosidad tales como dietanolamida de ácido graso de cadena larga (por ejemplo, PEG 3-lauramida), polímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tales como Pluronic F88 ofrecido por BASF Wyandotte, cloruro sódico, sulfato de sodio, poli(alcohol vinílico) y alcohol etílico; agentes de ajuste del pH y agentes de tamponamiento tales como ácido cítrico, ácido succínico, ácido fosfórico, hidróxido sódico, carbonato sódico, etc.; edulcorantes; aromatizantes tales como aceite de menta, aceite de sasafrás, aceite de yema de clavo, menta, mentol, anetol, timol, salicilato de metilo, eucamenteptol, casia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, aceite de gaulteria, alfa-irisona, aceite de hierbabuena, mejorana, limón, naranja, propenilguaetol, canela, y mezclas de los mismos; perfumes; colorantes; y agentes secuestrantes tales como etilendiaminatetraacetato de disodio. Tales agentes se usan generalmente individualmente a un nivel de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, preferentemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5,0 %, en peso, de la composición.

Composiciones para su uso en el presente documento pueden comprender menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 9 %, menos de aproximadamente el 8 %, menos de aproximadamente el 7 %, menos de aproximadamente el 6 %, preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, preferentemente menos de aproximadamente el 4 %, preferentemente menos de aproximadamente el 3 %, y más preferentemente menos de aproximadamente el 2 %, en peso, de disolventes volátiles. Como se define en el presente documento, disolventes volátiles se refiere a cualquier material, de origen orgánico o de silicona, que tiene un punto de ebullición de aproximadamente 200 °C, o menos, a una atmósfera de presión.

En ciertas aplicaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento pretenden ser usadas sin la necesidad de curado, tanto curado caliente como curado frío. Como tal, se pretende que las composiciones proporcionadas en el presente documento se usen solas y sin ningún agente de curado adicional.

En algunas aplicaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una viscosidad de aproximadamente 1 Pa.s a aproximadamente 1000 Pa.s. Las composiciones pueden tener una viscosidad de aproximadamente 2 Pa.s a aproximadamente 500 Pa.s, preferentemente de aproximadamente 5 Pa.s a aproximadamente 300 Pa.s, por ejemplo, una viscosidad de aproximadamente 10 Pa.s a aproximadamente 250 Pa.s.

#### *Modificadores de la reología*

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden comprender opcionalmente un modificador de la reología que inhibe la sedimentación y separación de componentes o controla la sedimentación de un modo que facilite la re-dispersión y pueda controlar las propiedades de flujo reológico. Modificadores de la reología adecuados en el presente documento incluyen arcillas organo-modificadas, sílices, polímeros de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, goma xantana, carbómeros, polímeros de arcilla inorgánicos, policarboxilatos, copolímeros de bloque de OE/OP (poloxámeros), sílices espesantes y mezclas de los mismos. Arcillas organófilas preferidas comprenden hectorita de Quaternium-18 o hectoriato de estearalconio, tales como Bentone 27 y 38 de Rheox, dispersión de organoarcilla tal como Bentone ISD Gel; o bentonitas-arcillas organo-modificadas tales como Bentone 34 de Rheox o la serie Claytone de Southern Clay Products; y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, sílices preferidas pueden ser sílice pirogénica tal como la serie Aerosil de Degussa o la serie Cab-o-Sil de Cabot Corporation, geles de sílice tales como la serie Sylodent o Sylox de W R Grace & Co o sílice precipitada tal como Zeothix 265 de J. M. Huber Corporation. En algunas realizaciones, un modificador de la reología está preferentemente presente en la composición a un nivel de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, e incluso más preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 %, en peso, de la composición.

60

#### *Dispositivos bucales recubiertos*

En el presente documento se describen métodos que comprenden unir moléculas lubricantes límite a la superficie de dispositivos bucales / dentales y usar suplementación para reconstituir la lubricación límite durante el transcurso del desgaste; por ejemplo, la suplementación de ácido hialurónico y/o PRG4 en presencia de un dispositivo bucal

65

recubierto de PRG4. Sin limitación, tales dispositivos bucales / dentales incluyen férulas, retenedores, dispositivos de avance mandibular, protectores bucales y piezas bucales.

5 La unión de moléculas a la superficie de los dispositivos bucales puede lograrse mediante químicas de conector comunes, tales como conectores homo- y heterobifuncionales tales como ésteres de N-hidroxisuccinimidilo, biotina, avidina, estreptavidina, maleimidias, enlaces tiol, químicas de amina, hidrazonas, y similares. En algunos casos la unión se logra mediante adsorción.

10 Como se usa en el presente documento, el término "PRG4", "proteína PRG4" o proteína de "proteoglicano 4" se usa indistintamente con el término proteína "lubricina". PRG4 también se usa en el presente documento para englobar el término factor estimulante de megacariocitos (MSF), que ha sido aceptado por la base de datos UCL/HGNC/HUGO Human Gene Nomenclature, y proteína de la zona superficial (SZP). La proteína PRG4 o lubricina (usadas indistintamente en el presente documento con proteoglicano de lubricina), como se usa en el presente documento, 15 se refiere a cualquier proteína de lubricina aislada o purificada, nativa o recombinante, homólogos, fragmentos funcionales o motivos, isoformas y/o mutantes de la misma. En ciertas realizaciones, la proteína PRG4 aislada o purificada comprende una secuencia de aminoácidos para una proteína de lubricina nativa o recombinante humana. En otras realizaciones, la proteína PRG4 aislada o purificada comprende una secuencia de aminoácidos codificada por los exones del gen *prg4* que codifica la proteína PRG4 de longitud completa o estructuras primarias de isoforma. El gen de proteoglicano 4 (*prg4*) contiene 12 exones. La proteína PRG4 usada en el presente documento 20 comprende una secuencia de aminoácidos codificada por los exones 1-12 del gen *prg4*, más preferentemente, los exones 6-12, y lo más preferentemente, los exones 9-12.

25 Como se usa en el presente documento, la proteína PRG4 incluye cualquier proteína PRG4 ahora conocida, o después descrita. En ciertas realizaciones, se proporciona una secuencia de aminoácidos de proteína PRG4 preferida en SEQ ID NO: 1. La proteína PRG4 comparte la estructura de aminoácidos primaria de cualquier proteína PRG4 conocida o isoformas con al menos el 60 % de homología, preferentemente el 75 % de homología, más preferentemente el 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de homología. En ciertas realizaciones, una proteína PRG4 preferida tiene una masa molar promedio de entre 50 kDa y 400 kDa, que comprende una o más porciones activas biológicas de la proteína PRG4, o fragmentos funcionales, tales como un 30 fragmento lubricante, o un homólogo del mismo.

35 Como se usa en el presente documento, la proteína PRG4 comprende una porción activa biológica de la proteína. Como se usa en el presente documento, una "porción activa biológica" de la proteína PRG4 incluye un fragmento funcional de una proteína que comprende secuencias de aminoácidos suficientemente homólogas a, o derivadas de, la secuencia de aminoácidos de la proteína, que incluye menos aminoácidos que la proteína de longitud completa, y presenta al menos una actividad de la proteína de longitud completa. Normalmente, una porción biológicamente activa comprende un dominio funcional o motivo con al menos una actividad de la proteína. Una porción biológicamente activa de una proteína puede ser un polipéptido que tiene, por ejemplo, 10, 25, 50, 100, 200, o más aminoácidos de longitud. En una realización, puede usarse una porción biológicamente activa de la proteína PRG4 40 como agente terapéutico solo o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratar lubricación límite de cartílago articular no deseable o reducida.

45 Fragmentos funcionales y homólogos de PRG4 incluyen aquellos con menos repeticiones dentro del dominio de repetición KEPAPTT de tipo mucina central, formas glucosiladas y no glucosiladas de la proteína, variantes de corte y empalme, formas recombinantes y similares. Un fragmento lubricante de PRG4 presenta al menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o el 95 % del efecto lubricante de PRG4 humana, como se mide cualitativamente, mecánicamente, ópticamente, eléctricamente, o por ensayo bioquímico.

50 Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos de varias proteínas PRG4 o lubricina nativas y recombinantes, y la caracterización de las proteínas PRG4 y diversas isoformas, se desvelan en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 5.326.558; 6.433.142; 7.030.223; 7.361.738 a Turner et al., y patentes de EE.UU. N.º 6.743.774 y 6.960.562 a Jay et al., la publicación de EE.UU. N.º 20070191268 a Flannery et al. también desvela moléculas de PRG4 o lubricina recombinantes útiles en las presentes realizaciones.

55 Métodos para el aislamiento, purificación y expresión recombinante de una proteína PRG4 son muy conocidos en la técnica. En ciertos casos, el método empieza con la clonación y el aislamiento de ARNm y ADNc que codifica proteínas PRG4 o isoformas usando técnicas de biología molecular estándar, tales como PCR o RT-PCR. El ADNc aislado que codifica la proteína PRG4 o isoforma se clona entonces en un vector de expresión, y se transforma y expresa adicionalmente en una célula huésped para producir proteína PRG4 recombinante. 60

65 Como se usa en el presente documento, "recombinante" se refiere a un polinucleótido sintetizado o manipulado de otro modo *in vitro* (por ejemplo, "polinucleótido recombinante"), a métodos de uso de polinucleótidos recombinantes para producir productos génicos en células u otros sistemas biológicos, o a un polipéptido ("proteína recombinante") codificado por un polinucleótido recombinante. "Recombinante" también engloba la unión de ácidos nucleicos que tienen diversas regiones codificantes o dominios o secuencias promotoras de diferentes fuentes en un casete de expresión o vector para la expresión de, por ejemplo, expresión inducible o constitutiva de una proteína de fusión

que comprende un dominio activo del gen PRG4 y una secuencia de ácidos nucleicos amplificada usando un cebador proporcionado en el presente documento.

5 La proteína PRG4 que codifica el ácido nucleico puede contener una o más mutaciones, deleciones o inserciones. En tales realizaciones, la proteína PRG4 que codifica el ácido nucleico tiene al menos el 60 % de homología, preferentemente el 75 % de homología, más preferentemente el 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o más de homología, con una proteína PRG4 no mutante que codifica el ácido nucleico.

10 Como se usa en el presente documento, el término "ADNc" incluye ADN que es complementario a moléculas de ARNm presentes en un ARNm de célula u organismo que puede convertirse en ADNc con una enzima tal como transcriptasa inversa. En ciertas realizaciones, el ADNc que codifica la proteína PRG4 se aísla de ARNm de PRG4 expresado en células epiteliales de la córnea o conjuntivas humanas usando un método de RT-PCR muy conocido en la técnica.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "polinucleótido", "ácido nucleico/nucleótido" y "oligonucleótido" se usan indistintamente, e incluyen formas poliméricas de nucleótidos de cualquier longitud, tanto desoxirribonucleótidos como ribonucleótidos, o análogos de los mismos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional, y pueden realizar cualquier función, conocida o desconocida. Lo siguiente son ejemplos no limitantes de polinucleótidos: un gen o fragmento de gen, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN transferente, ARN ribosómico, ribozimas, ADN, ADNc, ADN genómico, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico y cebadores. Los polinucleótidos pueden ser que existen de forma natural, sintéticos, recombinantes, o cualquier combinación de los mismos.

25 Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. Si están presentes, pueden conferirse modificaciones a la estructura de nucleótido antes o después del ensamblaje del polímero. La secuencia de nucleótidos puede interrumpirse por componentes de no nucleótido. Un polinucleótido puede modificarse además después de la polimerización, tal como por conjugación con un componente de marca. El término también incluye moléculas tanto bicatenarias como monocatenarias. A menos que se especifique de otro modo, o se requiera, cualquier realización proporcionada en el presente documento que es un polinucleótido, engloba tanto la forma bicatenaria como cada una de las dos formas monocatenarias complementarias conocidas o que se predice que constituyen la forma bicatenaria.

35 Como se usa en el presente documento, el término "secuencia de polinucleótidos" es la representación alfabética de una molécula de polinucleótido. Un polinucleótido está compuesto por una secuencia específica de cuatro bases de nucleótidos: adenina (A); citosina (C); guanina (G); timina (T); y uracilo (U) en lugar de timina cuando el polinucleótido es ARN, en lugar de ADN. Esta representación alfabética puede ser entrada en bases de datos en un ordenador y usarse para aplicaciones de bioinformática tales como, por ejemplo, genómica funcional y búsqueda de homología.

40 Como se usa en el presente documento, el término "polinucleótido aislado/ADNc" incluye moléculas de polinucleótidos que se separan de otras moléculas de polinucleótidos que están presentes en la fuente natural del polinucleótido. Por ejemplo, con respecto a ADN genómico, el término "aislado" incluye moléculas de polinucleótidos que se separan del cromosoma con el que el ADN genómico está naturalmente asociado. Preferentemente, un polinucleótido "aislado" está libre de secuencias que flanquean naturalmente el polinucleótido (es decir, secuencias localizadas en los extremos 5' y 3' del polinucleótido de interés) en el ADN genómico del organismo del que se deriva el polinucleótido. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la molécula de polinucleótido aislada que codifica la proteína PRG4 usada en las presentes realizaciones puede contener menos de aproximadamente 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb o 0,1 kb de secuencias de nucleótidos que flanquean naturalmente la molécula de polinucleótido en ADN genómico de la célula de la que se deriva el polinucleótido. Además, una molécula de polinucleótido "aislada", tal como una molécula de ADNc, puede estar sustancialmente libre de otro material celular, o medio de cultivo cuando se produce por técnicas recombinantes, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente.

55 Como se usa en el presente documento, un "gen" incluye un polinucleótido que contiene al menos un marco de lectura abierto que es capaz de codificar un polipéptido o proteína particular después de ser transcrito y traducido. Cualquiera de las secuencias de polinucleótidos descritas en el presente documento también puede usarse para identificar fragmentos más grandes o secuencias codificantes de longitud completa del gen con el que están asociadas. Métodos de aislamiento de secuencias de fragmento más grandes son conocidos para aquellos expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, una molécula de polinucleótido "nativa o que existe de forma natural" incluye, por ejemplo, una molécula de ARN o de ADN que tiene una secuencia de nucleótidos que se produce en la naturaleza (por ejemplo, codifica una proteína natural).

65 Como se usa en el presente documento, el término "polipéptido" o "proteína" es intercambiable, e incluye un compuesto de dos o más aminoácidos de subunidad, análogos de aminoácidos, o peptidomiméticos. Las subunidades pueden unirse por enlaces peptídicos. En otra realización, la subunidad puede unirse por otros enlaces,

por ejemplo, éster, éter, etc. Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye tanto aminoácidos naturales y/o no naturales como sintéticos, que incluyen glicina y tanto los isómeros ópticos D como L, y análogos de aminoácidos y peptidomiméticos. Un péptido de tres o más aminoácidos se denomina comúnmente un oligopéptido. Cadenas de péptido de más de tres o más aminoácidos se denominan un polipéptido o una proteína.

En ciertas realizaciones, la proteína PRG4 usada en el presente documento se refiere a proteínas PRG4 o diversos homólogos o isoformas de las mismas que son naturalmente o recombinantemente expresadas en seres humanos u otras células huésped. Como se usa en el presente documento, "expresar" o "expresión" incluye el proceso por el que los polinucleótidos se transcriben en ARN y/o se traducen en polipéptidos. Si el polinucleótido se deriva de ADN genómico, la expresión puede incluir el corte y empalme del ARN, si se selecciona un huésped eucariota apropiado. Elementos reguladores requeridos para la expresión incluyen secuencias promotoras para unirse a ARN polimerasa y secuencias de iniciación de la transcripción para unión al ribosoma. Por ejemplo, un vector de expresión bacteriano incluye un promotor tal como el promotor lac y para la iniciación de la transcripción la secuencia de Shine-Dalgarno y el codón de iniciación AUG. Similarmente, un vector de expresión eucariota incluye un promotor heterólogo u homólogo para ARN polimerasa II, una señal de poliadenilación en la dirección 3', el codón de iniciación AUG y un codón de terminación para el desprendimiento del ribosoma. Tales vectores pueden obtenerse comercialmente o ensamblarse por las secuencias descritas en métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos a continuación para construir vectores en general. Como se usa en el presente documento, el término "vector" incluye una molécula de ácido nucleico auto-replicante que transfiere un polinucleótido insertado en y/o entre células huésped. El término pretende incluir vectores que sirven principalmente para la inserción de una molécula de ácido nucleico en una célula, vectores de replicación que sirven principalmente para la replicación de ácido nucleico y vectores de expresión que sirven para la transcripción y/o traducción del ADN o ARN. También están previstos vectores que proporcionan más de una de las funciones anteriores.

Como se usa en el presente documento, una "célula huésped" pretende incluir cualquier célula individual o cultivo celular que puede ser, o ha sido, un receptor para vectores o para la incorporación de polinucleótidos exógenos y/o polipéptidos. También pretende incluir progenie de una única célula. La progenie puede no necesariamente ser completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN genómico o total) a la célula parental original debido a mutación natural, accidental o deliberada. Las células pueden ser procariotas o eucariotas, e incluyen, pero no se limitan a, células bacterianas, células de levadura, células de insecto, células de animales y células de mamífero, que incluyen, pero no se limitan a, células murinas, de rata, de simio o humanas. Como se usa en el presente documento, una "célula huésped" también incluye células genéticamente modificadas. El término "células genéticamente modificadas" incluye células que contienen y/o que expresan un gen extraño o exógeno o secuencia de polinucleótidos, que a su vez modifica el genotipo o fenotipo de la célula o su progenie. El término "genéticamente modificado" también incluye una célula que contiene o que expresa un gen o secuencia de polinucleótidos que se ha introducido en la célula. Por ejemplo, en esta realización, una célula genéticamente modificada ha sido introducida en un gen, gen que también es endógeno a la célula. El término "genéticamente modificado" también incluye cualquier adición, delección o alteración a nucleótidos endógenos de una célula. Como se usa en el presente documento, una "célula huésped" puede ser cualquier célula que exprese una proteína PRG4 humana.

Como se usa en el presente documento, "homólogos" se definen en el presente documento como dos ácidos nucleicos o péptidos que tienen secuencias de ácidos nucleicos o de aminoácidos similares, o sustancialmente idénticas, respectivamente. El término "homólogo" engloba además moléculas de ácidos nucleicos que se diferencian de una de las secuencias de nucleótidos debido a la degeneración del código genético y así codifican las mismas secuencias de aminoácidos. En una de las realizaciones preferidas, homólogos incluyen variantes alélicas, ortólogos, parálogos, agonistas y antagonistas de ácidos nucleicos que codifican la proteína PRG4 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1).

Como se usa en el presente documento, el término "ortólogos" se refiere a dos ácidos nucleicos de diferentes especies, pero que se han desarrollado de un gen ancestral común por especiación. Normalmente, los ortólogos codifican péptidos que tienen las mismas funciones o similares. En algunas realizaciones, los ortólogos proporcionados en el presente documento generalmente presentarán al menos el 80-85 %, más preferentemente el 85-90 % o el 90-95 %, y lo más preferentemente el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o incluso el 99 % de identidad, o el 100 % de identidad de secuencia, con toda o parte de la secuencia de aminoácidos de cualquier proteína PRG4 conocida (por ejemplo, SEQ ID NO: 1), isoformas, o análogos de la misma, y presentará una función similar a estos péptidos. Como también se usa en el presente documento, el término "parálogos" se refiere a dos ácidos nucleicos que están relacionados por duplicación dentro de un genoma. Los parálogos normalmente tienen diferentes funciones, pero estas funciones pueden estar relacionadas.

Para determinar el porcentaje de identidad de secuencia de dos secuencias de aminoácidos, las secuencias se alinean para fines de comparación óptima (por ejemplo, pueden introducirse huecos en la secuencia de un polipéptido para el alineamiento óptimo con el otro polipéptido o ácido nucleico). Entonces se comparan los restos de aminoácidos en posiciones de aminoácidos correspondientes. Cuando una posición en una secuencia está ocupada por el mismo resto de aminoácido que la posición correspondiente en la otra secuencia, entonces las

moléculas son idénticas en esa posición. Puede hacerse el mismo tipo de comparación entre dos secuencias de ácidos nucleicos. El porcentaje de identidad de secuencia entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, porcentaje de identidad de secuencia = números de posiciones idénticas / números totales de posiciones x 100). Preferentemente, los homólogos de aminoácido aislados incluidos en las presentes realizaciones son al menos aproximadamente el 50-60 %, preferentemente al menos aproximadamente el 60-70 %, y más preferentemente al menos aproximadamente el 70-75 %, 75-80 %, 80-85 %, 85-90 %, o el 90-95 %, y lo más preferentemente al menos aproximadamente el 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o más idénticos a una secuencia de aminoácidos entera de cualquier proteína PRG4 conocida (por ejemplo, SEQ ID NO: 1).

En ciertas realizaciones, un homólogo de ácido nucleico aislado que codifica la proteína PRG4 comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente el 40-60 %, preferentemente al menos aproximadamente el 60-70 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 70-75 %, 75-80 %, 80-85 %, 85-90 %, o 90-95 %, e incluso más preferentemente al menos aproximadamente el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o más idéntica a una secuencia de nucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos de tales proteína PRG4 (por ejemplo, SEQ ID NO:1).

La determinación del porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias de ácidos nucleicos o péptidos es muy conocida en la técnica. Por ejemplo, puede usarse el paquete de software Vector NTI 6.0 (PC) (InforMax, Bethesda, MD) para determinar el porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias de ácidos nucleicos o de péptidos. En este método, se usan una penalización por abertura de hueco de 15 y una penalización por extensión de hueco de 6,66 para determinar el porcentaje de identidad de dos ácidos nucleicos. Se usan una penalización por abertura de hueco de 10 y una penalización por extensión de hueco de 0,1 para determinar el porcentaje de identidad de dos polipéptidos. Todos los otros parámetros están fijados a los parámetros por defecto. Para los fines de un alineamiento múltiple (algoritmo Clustal W), la penalización por abertura de hueco es 10 y la penalización por extensión de hueco es 0,05 con la matriz blosum62. Debe entenderse que para los fines de determinar la identidad de secuencia cuando se compara una secuencia de ADN con una secuencia de ARN, un nucleótido timidina es equivalente a un nucleótido uracilo.

Además, la proteína PRG4 usada en el presente documento incluye la proteína PRG4 codificada por un polinucleótido que se hibrida con el polinucleótido que codifica la proteína PRG4 bajo condiciones rigurosas. Como se usa en el presente documento, "hibridación" incluye una reacción en la que uno o más polinucleótidos reaccionan para formar un complejo que se estabiliza mediante enlace de hidrógeno entre las bases de los restos de nucleótidos. El enlace de hidrógeno puede producirse por apareamiento de bases de Watson-Crick, unión de Hoogsteen, o en cualquier otro modo específico de secuencia. El complejo puede comprender dos hebras que forman una estructura de dúplex, tres o más hebras que forman un complejo multi-hebra, una única hebra auto-hibridante, o cualquier combinación de estos. Una reacción de hibridación puede constituir una etapa en un proceso más extenso, tal como el inicio de una reacción de PCR, o la escisión enzimática de un polinucleótido por una ribozima.

Las reacciones de hibridación pueden realizarse bajo diferentes condiciones rigurosas. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan polinucleótidos capaces de hibridarse bajo condiciones de rigurosidad reducida, más preferentemente condiciones rigurosas, y lo más preferentemente condiciones altamente rigurosas, con polinucleótidos que codifican la proteína PRG4 descrita en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "condiciones rigurosas" se refiere a la hibridación durante la noche a 60 °C en 10x solución de Denhart, 6xSSC, 0,5 % de SDS y 100 mg/ml de ADN de esperma de salmón desnaturalizado. Las transferencias se lavan secuencialmente a 62 °C durante 30 minutos cada vez en 3xSSC/0,1 % de SDS, seguido de 1xSSC/0,1 % de SDS, y finalmente 0,1xSSC/0,1 % de SDS. Como también se usa en el presente documento, en ciertas realizaciones, la expresión "condiciones rigurosas" se refiere a la hibridación en una solución 6xSSC a 65 °C. En otras realizaciones, "condiciones altamente rigurosas" se refiere a la hibridación durante la noche a 65 °C en 10x solución de Denhart, 6xSSC, 0,5 % de SDS y 100 mg/ml de ADN de esperma de salmón desnaturalizado. Las transferencias se lavan secuencialmente a 65 °C durante 30 minutos cada vez en 3xSSC/0,1 % de SDS, seguido de 1xSSC/0,1 % de SDS, y finalmente 0,1xSSC/0,1 % de SDS. Los métodos de hibridación de ácidos nucleicos son muy conocidos en la técnica. Por consiguiente, las proteínas PRG4 codificadas por ácidos nucleicos usadas en el presente documento incluyen ácido nucleico que tiene al menos el 60 % de homología, preferentemente el 75 % de homología, más preferentemente el 85 %, más preferentemente el 90 %, lo más preferentemente el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de homología con una secuencia de polinucleótidos que codifica una proteína PRG4 humana (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) o una isoforma específica u homólogo de la misma.

En algunas realizaciones, las proteínas PRG4 usadas en el presente documento también pueden ser proteína quimérica o proteína de fusión. Como se usa en el presente documento, una "proteína quimérica" o "proteína de fusión" comprende un primer polipéptido operativamente unido a un segundo polipéptido. Las proteínas quiméricas pueden comprender opcionalmente un tercer, cuarto o quinto u otro polipéptido operativamente unido a un primer o segundo polipéptido. Las proteínas quiméricas pueden comprender dos o más polipéptidos diferentes. Las proteínas quiméricas pueden comprender múltiples copias del mismo polipéptido. Las proteínas quiméricas también pueden comprender una o más mutaciones en uno o más de los polipéptidos. Métodos de preparación de proteínas

químicas son muy conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, la proteína química es una quimera de proteína PRG4 con otras isoformas de proteína PRG4.

5 Como se usa en el presente documento, una proteína "aislada" o "purificada", polinucleótido o molécula significa  
sacada del entorno en el que se encuentran naturalmente, o sustancialmente libre de material celular, tal como otras  
proteínas contaminantes de la fuente de célula o tejido de la que se deriva la proteína, polinucleótido o molécula, o  
sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetizan químicamente. La  
expresión "sustancialmente libre de material celular" incluye preparaciones separadas de componentes celulares de  
10 las células de las que se aísla o produce o sintetiza recombinantemente. En ciertas realizaciones, la expresión  
"sustancialmente libre de material celular" incluye preparaciones de una proteína PRG4 que tiene menos de  
aproximadamente el 30 % (en peso seco) de otras proteínas (también denominadas en el presente documento una  
"proteína contaminante"), más preferentemente menos de aproximadamente el 20 %, todavía más preferentemente  
menos de aproximadamente el 10 %, y lo más preferentemente menos de aproximadamente el 5 % de otras  
15 proteínas. Cuando la proteína o polinucleótido se produce recombinantemente, también está preferentemente  
sustancialmente libre de medio de cultivo, es decir, el medio de cultivo representa menos de aproximadamente el  
20 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, y lo más preferentemente menos de  
aproximadamente el 5 % del volumen de la preparación de la proteína de interés.

20 El término "activo de cuidado bucal", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición que  
tenga un beneficio profiláctico, terapéutico o cosmético tanto directamente dentro de la cavidad bucal como que se  
absorba mediante la cavidad bucal, pero que tenga su beneficio primario en cualquier parte. El término "tratamiento",  
como se usa en el presente documento, se refiere al proceso de aplicar una sustancia a la cavidad bucal, en el que  
la sustancia puede o puede no comprender un activo de cuidado bucal, de forma que se logre un beneficio  
25 profiláctico, terapéutico o cosmético.

30 El término "cavidad bucal", como se denomina en el presente documento, se refiere a la cavidad desde los labios  
hasta la epiglotis. Los "tejidos duros" comprenden tejidos tales como los dientes y soporte peridontal y similares y los  
"tejidos blandos" comprenden tejidos tales como las encías, la lengua, las superficies de la cavidad bucal y similares.  
Dentro del alcance de la presente solicitud también debe considerarse que los tejidos duros y blandos de la cavidad  
bucal comprenden cualquier dispositivo que se usa en su interior, por ejemplo, dentaduras postizas, dentaduras  
35 postizas parciales, férulas y similares.

En ciertas realizaciones, los sujetos tratados por las presentes composiciones y métodos incluyen sujetos  
mamíferos, que incluyen, ser humano, simio inferior, simio superior, perro, gato, vaca, caballo, cabra, cerdo, conejo,  
40 ratón y rata.

En toda la presente solicitud, se ha referencia a diversas publicaciones.

45 Debe también entenderse que lo anterior se refiere a realizaciones preferidas y que pueden hacerse numerosos  
cambios en ellas, sin apartarse del presente alcance. La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos,  
que no deben interpretarse de ningún modo como que impongan limitaciones al alcance de la misma.

Otras características y ventajas proporcionadas en el presente documento serán evidentes a partir de la siguiente  
45 descripción de las realizaciones preferidas del mismo y de las reivindicaciones.

50 En ciertas realizaciones, la concentración terapéuticamente activa de PRG4 puede oscilar de 1 µg/ml a 1 mg/ml. En  
otras realizaciones, la concentración terapéuticamente activa de PRG4 puede oscilar de 20 µg/ml a 300 µg/ml. Estas  
composiciones aceptables por vía oral pueden estar en forma de una solución (es decir, enjuague bucal), un polvo  
liofilizado, un gel que se aplica por vía tópica a los tejidos duros o blandos de la boca, proteína encapsulada que se  
libera de forma lenta en la cavidad bucal, u otros mecanismos de administración que aumentan la concentración de  
PRG4 o inductor de PRG4 local al tejido de interés. Geles, soles, soluciones, o composiciones encapsuladas,  
también podrían usarse conjuntamente con dispositivos de administración bucal tales como bandejas moldeadas,  
esprays de aerosol, tabletas disolubles (por ejemplo, aquellas usadas en los envases de bolsillo de Listerine), tiras  
de blanqueamiento no disolubles, recubrimientos de cepillos de dientes, chicle, etc.

55 Debido a que se indica que la actividad de PRG4 es de larga duración, las actuales realizaciones también permiten  
métodos de tratamiento siguiendo higiene dental rutinaria o cirugía dental que puede quitar la capa pelicular  
endógena o glucocálic de la cavidad bucal. En una realización preferida, en el presente documento se proporciona  
un método de pulverización de un gel que contiene 300 µg/ml de PRG4 a una bandeja moldeada, que comprende  
60 tener la mordida del paciente sobre la bandeja y mantener su boca cerrada durante algunos minutos mientras que el  
PRG4 se une al esmalte. En otra realización preferida, durante el uso doméstico, una persona adhiere una tira de  
blanqueamiento a sus dientes superiores e inferiores, en la que la tira de blanqueamiento administra un gel de  
peróxido de carbamida / PRG4 a la superficie del esmalte. En todavía otras realizaciones, un usuario compraría un  
kit de tiras de blanqueamiento de dos etapas que contiene tiras de blanqueamiento estándar para la primera etapa,  
65 seguido de un tira de PRG4, gel, o spray para proteger el esmalte tras un blanqueamiento con peróxido.

Como la combinación de PRG4 con ciertos componentes de cuidado bucal puede comprometer su función cuando se usa simultáneamente, en el presente documento se proporcionan métodos de encapsulación de PRG4 en dispositivos de administración disolubles tales como microesferas de trayectoria tortuosa, nanopartículas, emulsionantes, etc.

5 En ciertas realizaciones, la proteína PRG4 es secretada en saliva y se une espontáneamente a los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal. Tanto debido a enfermedad (es decir, síndrome de Sjögren, enfermedad periodontal, diabetes), factores iatrogénicos (quimioterapia), envejecimiento, deficiencia de hormonas como a otros factores, la reconstitución de PRG4 endógeno confiere actividad lubricante y antiadhesiva (y, por tanto, por extensión, antibacteriana) a la cavidad bucal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones aceptables por vía oral que incluyen una concentración terapéutica de proteína PRG4. En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones aceptables por vía oral que incluyen un inductor de PRG4, tal como un andrógeno, modulador de receptor de andrógenos selectivo, TGF-β, etc.

15 Listado de secuencias

SEQ ID NO: 1

MAWKTLPIYLLLLLSVFVIQVSSQDLSSCAGRCGEGYSRDATCNCQHYMECCPD  
 FKRVTAEALSCKGRFCFESFERGREDCDAQCKKYDKCCPDYESFCAEVHNPTSPSSKK  
 APPPSGASQTIKSTTKRSPKPPNKKTKKVIIESEEITEEHSVSENQESSSSSSSSSSSTIRKI  
 KSSKNSAANRELQKKLKVKDNKKNRTKKKPTPKPPVVDEAGSGLDNGDFKVTTPDTST  
 TQHNKVSTSPKITTAKPINRPSLPPNSDTSKETSLTVNKETTVEKETTNTKQSTGKE  
 KTTSAKETQSIEKTSKDLAPTSKVLAKPTPKAETTTKGPALTPKEPTPTPKEPASTTPK  
 EPTPTTIKSAPTPKEPAPTTTTKSAPTPKEPAPTTTKEPAPTPKEPAPTTTTKEPAPTTKS  
 APTTPKEPAPTPKKPAPTPKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEP  
 APTTPKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEP  
 PTTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEP  
 APTTPKLLTPTTPEKLAPTTPEKAPTTPEELAPTTPEEPTPTTPEEPAPTTPKAAAAPNTPKE  
 PAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEP  
 TSTTCDKAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEP  
 PTTTTKGPTSTTSDKAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEPAPTTTKEP  
 TTIHKSPDESTPELSAEPKALENSPKKEGVPVTTKTPAATKPEMTTAKDKTTERDLRTT  
 PETTTAAPKMTKETATTTTEKTTESKITATTTQVTSTTTQDTPFKITLLKTTTLAPKVTTTK  
 KTITTTTEIMNKPEETAKPKDRATNSKATTPKPKQPTKAPKPTSTKKPKTMPRVRKPKTT  
 PTPRKMTSTMPELNPTSRIEAMLQTTTRPNQTPNSKLVVNPVNSKEDAGGAEGETPHMLL  
 RPHVFMPEVTPDMDYLPRVFNQGIINPMLSDETNICNGKPVVDGLTTLRNGTLVAFRGHY  
 FWMLSPFSPARRITEVWGIPSPIDTVFTRCNCEGKTFKFFKDSQYWRFTNDIKDAGYK  
 PIFKFGGLTGQIVAALSTAKYKNWPESVYFFKRGSIQQYIYKQEPVQKCPGRRPALNY  
 PVYGETTQVRRRRFERAIGPSQHTTIRIQYSPARLAYQDKGVLHNEVKVSILWRGLPNVV  
 TSAISLPNIRKPDGYDYAFSKDQYYNIDVPSRTARAITTRSGQTLKVVWYVNC

20 SEQ ID NO: 2: GATGCAGGGTACCCAAA (humano, sentido)  
 SEQ ID NO: 3: CAGACTTTGGATAAGGTCTGCC (humano, antisentido)

**LISTADO DE SECUENCIAS**

- 25 <110> Singularis Inc.
- <120> Composiciones y métodos orales
- 30 <130> E1332.101(F).EPw
- <140> EP11735084
- <141> 19-01-2011
- 35 <150> US61/296.259
- <151> 19-01-2010
- <160> 3
- 40 <170> BiSSAP 1.2

<210> 1  
 <211> 1404  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 1

```

Met Ala Trp Lys Thr Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Val
1          5          10          15
Phe Val Ile Gln Gln Val Ser Ser Gln Asp Leu Ser Ser Cys Ala Gly
          20          25          30
Arg Cys Gly Glu Gly Tyr Ser Arg Asp Ala Thr Cys Asn Cys Asp Tyr
          35          40          45
Asn Cys Gln His Tyr Met Glu Cys Cys Pro Asp Phe Lys Arg Val Cys
          50          55          60
Thr Ala Glu Leu Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Ser Phe Glu Arg
65          70          75          80
Gly Arg Glu Cys Asp Cys Asp Ala Gln Cys Lys Lys Tyr Asp Lys Cys
          85          90          95
Cys Pro Asp Tyr Glu Ser Phe Cys Ala Glu Val His Asn Pro Thr Ser
          100          105          110
Pro Pro Ser Ser Lys Lys Ala Pro Pro Pro Ser Gly Ala Ser Gln Thr
          115          120          125
Ile Lys Ser Thr Thr Lys Arg Ser Pro Lys Pro Pro Asn Lys Lys Lys
          130          135          140
Thr Lys Lys Val Ile Glu Ser Glu Glu Ile Thr Glu Glu His Ser Val
145          150          155          160
Ser Glu Asn Gln Glu Ser Ser
          165          170          175
Ser Thr Ile Arg Lys Ile Lys Ser Ser Lys Asn Ser Ala Ala Asn Arg
          180          185          190
Glu Leu Gln Lys Lys Leu Lys Val Lys Asp Asn Lys Lys Asn Arg Thr
          195          200          205
Lys Lys Lys Pro Thr Pro Lys Pro Pro Val Val Asp Glu Ala Gly Ser
          210          215          220
Gly Leu Asp Asn Gly Asp Phe Lys Val Thr Thr Pro Asp Thr Ser Thr
225          230          235          240
Thr Gln His Asn Lys Val Ser Thr Ser Pro Lys Ile Thr Thr Ala Lys
          245          250          255
Pro Ile Asn Pro Arg Pro Ser Leu Pro Pro Asn Ser Asp Thr Ser Lys
          260          265          270
Glu Thr Ser Leu Thr Val Asn Lys Glu Thr Thr Val Glu Thr Lys Glu
          275          280          285
Thr Thr Thr Thr Asn Lys Gln Thr Ser Thr Asp Gly Lys Glu Lys Thr
          290          295          300
Thr Ser Ala Lys Glu Thr Gln Ser Ile Glu Lys Thr Ser Ala Lys Asp
305          310          315          320
    
```

Leu Ala Pro Thr Ser Lys Val Leu Ala Lys Pro Thr Pro Lys Ala Glu  
 325 330 335  
 Thr Thr Thr Lys Gly Pro Ala Leu Thr Thr Pro Lys Glu Pro Thr Pro  
 340 345 350  
 Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Ser Thr Thr Pro Lys Glu Pro Thr Pro  
 355 360 365  
 Thr Thr Ile Lys Ser Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr  
 370 375 380  
 Thr Thr Lys Ser Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr  
 385 390 395 400  
 Thr Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr  
 405 410 415  
 Thr Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser Ala Pro Thr Thr Pro  
 420 425 430  
 Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro  
 435 440 445  
 Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Thr Pro Thr Thr Pro  
 450 455 460  
 Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys  
 465 470 475 480  
 Glu Pro Ala Pro Thr Ala Pro Lys Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys  
 485 490 495  
 Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys  
 500 505 510  
 Glu Pro Ser Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys  
 515 520 525  
 Ser Ala Pro Thr Thr Thr Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser  
 530 535 540  
 Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ser Pro Thr Thr Thr Lys Glu Pro  
 545 550 555 560  
 Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro  
 565 570 575  
 Ala Pro Thr Thr Thr Lys Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro  
 580 585 590  
 Ala Pro Thr Thr Thr Lys Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro  
 595 600 605  
 Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Thr Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Leu  
 610 615 620  
 Thr Pro Thr Thr Pro Glu Lys Leu Ala Pro Thr Thr Pro Glu Lys Pro  
 625 630 635 640  
 Ala Pro Thr Thr Pro Glu Glu Leu Ala Pro Thr Thr Pro Glu Glu Pro  
 645 650 655  
 Thr Pro Thr Thr Pro Glu Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Ala Ala  
 660 665 670  
 Ala Pro Asn Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro  
 675 680 685  
 Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Thr  
 690 695 700  
 Ala Pro Thr Thr Pro Lys Gly Thr Ala Pro Thr Thr Leu Lys Glu Pro  
 705 710 715 720  
 Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro Ala Pro Lys Glu Leu Ala Pro Thr  
 725 730 735  
 Thr Thr Lys Glu Pro Thr Ser Thr Thr Cys Asp Lys Pro Ala Pro Thr  
 740 745 750  
 Thr Pro Lys Gly Thr Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr  
 755 760 765  
 Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Gly Thr Ala Pro Thr  
 770 775 780  
 Thr Leu Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro Ala Pro Lys  
 785 790 795 800  
 Glu Leu Ala Pro Thr Thr Thr Lys Gly Pro Thr Ser Thr Thr Ser Asp  
 805 810 815  
 Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Thr Ala Pro Thr Thr Pro Lys  
 820 825 830  
 Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro Glu



ES 2 627 103 T3

Lys Pro Asp Gly Tyr Asp Tyr Tyr Ala Phe Ser Lys Asp Gln Tyr Tyr  
                  1365                                  1370                                  1375  
Asn Ile Asp Val Pro Ser Arg Thr Ala Arg Ala Ile Thr Thr Arg Ser  
                  1380                                  1385                                  1390  
Gly Gln Thr Leu Ser Lys Val Trp Tyr Asn Cys Pro  
                  1395                                  1400

5 <210> 2  
<211> 18  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..18  
<223> /organismo="*Homo sapiens*" /mol\_type="ADN no disponible"

15 <400> 2  
gatgcagggt accccaaa                  18

20 <210> 3  
<211> 22  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..22  
<223> /organismo="*Homo sapiens*" /mo1\_type="ADN no disponible"

<400> 3  
cagacttgg ataaggtctg cc                  22

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de cuidado bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral, para su uso en un método para:
- 5 (a) tratar enfermedad periodontal en un individuo, que comprende, administrar a una cavidad bucal de dicho individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición; (b) tratar la caries dental en un individuo, que comprende, administrar a una cavidad bucal o a los dientes de dicho individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición; o (c) prevenir la acumulación de placa en un individuo, que comprende, administrar a una cavidad bucal o a los dientes de dicho individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición.
- 10 2. Un método no terapéutico de reconstitución de la capa pelicular en un individuo, que comprende administrar, a una cavidad bucal o a los dientes de dicho individuo, una composición de cuidado bucal que comprende una concentración eficaz de un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo suspendido en una solución aceptable por vía oral.
- 15 3. La composición de cuidado bucal para su uso según la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 2, en la que la composición comprende además un activo de cuidado bucal, opcionalmente presente en una cantidad del 0,01 % al 20 % en peso.
- 20 4. La composición de cuidado bucal para su uso según la reivindicación 3, o el método de la reivindicación 3, en la que el activo de cuidado bucal está seleccionado del grupo que consiste en sustancias que modifican el color de los dientes, agentes anti-sarro, agentes anti-placa, fuentes de ión fluoruro, agentes antimicrobianos, peróxidos, polifosfatos, xilitol, triclosán, fluoruro estannoso, sales de cinc solubles, nitrato de potasio y mezclas de los mismos.
- 25 5. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que la composición comprende además uno o más agentes aceptables por vía oral, seleccionados del grupo que consiste en, un lenitivo aceptable por vía oral, un excipiente aceptable por vía oral, un astringente aceptable por vía oral, un vasoconstrictor aceptable por vía oral y un emoliente aceptable por vía oral.
- 30 6. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en la que la concentración eficaz es entre 10 µg/ml y 10.000 µg/ml, por ejemplo, entre 50 µg/ml y 500 µg/ml.
- 35 7. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en la que la composición comprende además una concentración eficaz de hialuronato de sodio o ácido hialurónico, opcionalmente en la que la concentración eficaz de hialuronato de sodio o ácido hialurónico está entre: (a) 10 µg/ml y 100.000 µg/ml; o (b) 500 µg/ml y 5.000 µg/ml.
- 40 8. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en la que la composición comprende además una concentración eficaz de un fosfolípido tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en L-α-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina, opcionalmente en la que la concentración eficaz del fosfolípido tensioactivo está entre 10 µg/ml y 10.000 µg/ml.
- 45 9. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en la que la solución aceptable por vía oral comprende al menos tres electrolitos diferentes seleccionados del grupo que consiste en fosfato de sodio, cloruro sódico, cloruro de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, acetato sódico, citrato de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.
- 50 10. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en la que el polipéptido PRG4 o el fragmento funcional del mismo: (a) tiene una masa molar promedio de entre 50 kDa y 400 kDa; (b) comprende un fragmento lubricante, multímero o un homólogo del mismo; (c) es una proteína PRG4 recombinante o un fragmento funcional de la misma; o (d) es una proteína PRG4 no mutante aislada.
- 55 11. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en la que la composición comprende emulsión de agua en silicona y en la que la emulsión comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 %, en peso, de la composición.
- 60 12. La composición de cuidado bucal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en la que la composición comprende una fase acuosa interna que comprende un modificador de la reología seleccionado del grupo que consiste en un polímero de
- 65

celulosa, goma xantana, carbómero, polímero de arcilla inorgánico, policarboxilato, copolímero de bloque de OE/OP (poloxámero), sílice espesante y mezclas de los mismos.

5 13. Un método de modificación del color de los dientes en un individuo que comprende administrar a una cavidad bucal o dientes de dicho individuo una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

10 14. Un polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo para su uso en un método de tratamiento de enfermedad periodontal en un individuo, comprendiendo dicho método unir dicho polipéptido PRG4, o fragmento funcional del mismo, a la superficie de un dispositivo dental en el individuo.

15 15. El polipéptido PRG4 o un fragmento funcional del mismo para su uso según la reivindicación 14, en el que: (a) el dispositivo dental está seleccionado del grupo que consiste en férulas, retenedores, dispositivos de avance mandibular, protectores bucales y piezas bucales; o (b) dicho método de unir el polipéptido PRG4, o fragmento funcional del mismo, comprende adsorción sobre la superficie profiláctica.

16. Un proceso de producción de un dispositivo dental, por ejemplo, un dispositivo dental como se define en la reivindicación 15, que comprende unir un polipéptido PRG4, o un fragmento funcional del mismo, a la superficie del mismo.