

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 324**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2011** **PCT/US2011/046831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012** **WO12021415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2011** **E 11748822 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017** **EP 2600833**

54 Título: **Composiciones orales que comprenden un compuesto de zinc y un agente antimicrobiano**

30 Prioridad:

07.08.2010 US 371695 P
07.08.2010 US 371696 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2017

73 Titular/es:

**THE RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)
35 State Street
Albany NY 12207-2826, US**

72 Inventor/es:

**COHEN, MARVIN;
COHEN, SUSANNE y
FLYNN, BOB**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 642 324 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 orales que comprenden un compuesto de zinc y un agente antimicrobiano

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/371.695 presentada el 7 de agosto de 2010 y la Solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/371.696 presentada el 7 de agosto de 2010. La divulgación de cada una de las solicitudes identificadas en este párrafo se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia.

Campo

- 10 La presente divulgación se refiere en general a composiciones orales, a sistemas para el cuidado bucal y a procedimientos de uso de los mismos. Más en particular, la presente divulgación se refiere a composiciones orales que comprenden al menos un compuesto que aumenta el E_h y al menos un compuesto de zinc, y procedimientos de uso de las mismas. En una realización particular, en la composición oral también se incluye cloruro de cetilpiridinio (CPC), $C_{21}H_{38}NCl$.

Antecedentes

- 15 Esta sección proporciona información de antecedentes relacionados con la presente divulgación que no es necesariamente técnica anterior.

- 20 Los tejidos duros y blandos de la boca están cubiertos de poblaciones microbianas que incluyen bacterias que tienen diferentes capacidades metabólicas en las que las poblaciones microbianas pueden incluir tanto bacterias Gram-positivas como bacterias Gram-negativas. Generalmente, las bacterias aeróbicas Gram-positivas catabolizan fácilmente los carbohidratos para producir ácidos que atacan los tejidos duros de la cavidad oral, y que con el tiempo pueden resultar en la formación de lesiones cariosas dentales (caries). En contraste, las bacterias anaeróbicas Gram-negativas metabolizan fácilmente varios aminoácidos incluidos en péptidos salivales y proteínas para formar productos finales que favorecen la formación del mal olor oral y gingivitis-periodontitis. Este procedimiento de degradación de péptidos, proteínas y aminoácidos por las bacterias de la boca se denomina putrefacción bacteriana oral. La mezcla de compuestos malolientes producidos por las bacterias anaeróbicas Gram-negativas durante la degradación putrefactiva de proteínas, péptidos y aminoácidos incluye sulfuro de hidrógeno, metil mercaptano, y sulfuro de dimetilo (formado a partir de los aminoácidos que contienen azufre cisteína, cistina y metionina); el indol y escatol (formados durante el metabolismo del triptófano); la cadaverina y putrescina (producidos a partir de lisina y ornitina); y el butirato y valerato (producidos a partir del metabolismo de otros aminoácidos). La producción de estos compuestos malolientes en la cavidad oral normalmente da lugar a una condición denominada mal olor oral.

- 35 El sulfuro de hidrógeno, el mercaptano de metilo, el butirato y el propionato son productos finales de la putrefacción que también tienen funciones no inflamatorias que alteran las células y los tejidos en el procedimiento de la periodontitis. El sulfuro de hidrógeno y el metil mercaptano son compuestos particularmente eficaces en facilitar la penetrabilidad de las toxinas y otros del epitelio oral de compuestos de grandes pesos moleculares producidos por bacterias anaeróbicas Gram-negativas, y que da lugar a las características de inflamación y degradación del tejido de la gingivitis y la periodontitis. La gingivitis es una condición en la que la encía está roja, hinchada y sangra. Si no se trata, la gingivitis puede convertirse en periodontitis, una enfermedad caracterizada por la destrucción del periodonto, que incluye la pérdida del epitelio de unión, la membrana periodontal y la destrucción del ligamento, y la pérdida de la encía y el hueso alveolar. La periodontitis severa que resulta en bolsas periodontales profundas finalmente puede causar la pérdida de dientes.

- 45 Estudios anteriores se han centrado en gran medida en el uso de agentes germicidas para tratar la gingivitis-periodontitis y el mal olor bucal. Estos estudios no han reconocido que la gingivitis-periodontitis y el mal olor bucal surgen de un procedimiento común, en concreto, la putrefacción bacteriana oral y que también esta putrefacción se puede inhibir mediante la reducción simultánea de la capacidad de las bacterias orales para reducir el potencial de oxidación-reducción (E_h) de la cavidad oral y, al mismo tiempo, el aumento del E_h existente hasta el punto en el que el E_h bucal ambiental no es propicio para la putrefacción oral y la producción de enfermedades orales.

- 50 La patente de Estados Unidos n.º 6.929.790 de Kleinberg et al., que es una solicitud de continuación de la patente de Estados Unidos n.º 6.423.300 que es una solicitud divisional de la patente de Estados Unidos n.º 6.409.992, informa de una composición oral que comprende un compuesto de zinc y al menos un compuesto que aumenta el E_h .

La patente de Estados Unidos 6.723.305 a DePierro et al. informa de una composición oral que comprende un compuesto de zinc y CPC.

Sumario

En esta sección se ofrece un resumen general de la divulgación, y no es una divulgación completa de todo su

alcance o la totalidad de sus características.

En general, en el presente documento se proporciona una composición oral. La composición oral es capaz de inhibir la formación de compuestos que contienen azufre, reducir el mal olor oral y la gingivitis, reducir la formación de la caries dental, inhibir la formación de la placa y reducir la formación de la placa y el sarro (cálculo). Además, también se proporciona un sistema de cuidado oral que comprende una composición oral descrita en el presente documento.

En una realización, se proporciona una composición que comprende oral: un primer componente que comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo componente que comprende al menos un compuesto de zinc, cloruro de cetilpiridinio (CPC) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, el primer y segundo componentes se almacenan por separado.

En algunas realizaciones, la composición oral comprende además xilitol y/u otros ingredientes para la salud oral.

En aún otra realización, se proporciona un procedimiento para reducir el mal olor oral, tratar o aliviar enfermedades dentales, reducir la placa y reducir las aftas bucales. Los procedimientos comprenden administrar la composición oral a la cavidad oral de un sujeto. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

Otras áreas de aplicabilidad serán evidentes a partir de la descripción proporcionada en el presente documento. La descripción y los ejemplos específicos en este resumen están destinadas solamente a fines de ilustración y no están destinadas a limitar el alcance de la presente descripción.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras descritas en el presente documento son para fines ilustrativos de realizaciones seleccionadas y no son todas las implementaciones posibles, y no están destinadas a limitar el alcance de la presente descripción.

La Figura 1 es una representación gráfica de los compuestos de azufre volátiles (VSC) en unidades de partes por mil millones (ppb) medida por un halímetro, donde los sujetos fueron analizados con agua destilada. El eje vertical son los VSC en ppb y el eje horizontal es el tiempo en minutos.

La Figura 2 es lo mismo que la Figura 1, excepto por que los sujetos fueron analizados con Listerine®.

La Figura 3 es lo mismo que la Figura 1, excepto por que los sujetos fueron analizados con SmartMouth®.

La Figura 4 es lo mismo que la Figura 1, excepto por que los sujetos fueron analizados con la Fórmula clínica avanzada Smartmouth (ACF) (SmartMouthACF™).

Descripción detallada

Las realizaciones ejemplares se describirán ahora más completamente con referencia a los dibujos adjuntos.

En una realización, se proporciona una composición oral que se forma mediante la puesta en contacto, tal como mezclando un primer componente y un segundo componente descrito en este documento. El término "composición oral" se pretende que incluya diversas formas de realización de composiciones que son útiles para todos los aspectos de la higiene bucal, incluyendo, pero no limitado a, la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad oral, mantenimiento de la salud oral, reducción o eliminación del mal aliento (mal olor bucal), el blanqueamiento de los dientes, la prevención del deterioro de las encías, y/o la prevención de la caries dental. Más en particular, la composición oral facilita la prevención de que las bacterias orales reduzcan el potencial de oxidación-reducción (E_h) de una cavidad oral y, al mismo tiempo, facilita aumentar el potencial de oxidación-reducción existente a un nivel, en el que se crea un ambiente oral que no es propicio para la putrefacción oral y la producción de enfermedades orales. Además, la composición oral se puede usar para inhibir la formación de aniones que contienen azufre, reducir la gingivitis, reducir la formación de caries dentales, reducir las aftas, inhibir la formación de placa, y/o reducir la formación de placa y de sarro (cálculo).

El primer componente comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h . Un compuesto que aumenta el E_h , como se define en el presente documento, es un compuesto capaz de elevar directa o indirectamente el E_h de la cavidad oral. Los ejemplos no limitantes de compuestos que aumentan el E_h incluyen tampones de oxidación-reducción; peróxido de hidrógeno; un compuesto oxihalogenado, tal como clorito de sodio y bromito de sodio; y combinaciones comercialmente viables de los mismos. Ejemplos adicionales de compuestos que aumentan el E_h incluyen azúcares fermentables, tales como glucosa, galactosa, gulosa, fructosa, maltosa, lactosa y sacarosa. Los azúcares fermentables, cuando se metabolizan por las bacterias orales y en particular, los estreptococos orales, en presencia de oxígeno, pueden producir, entre otras cosas, peróxido de hidrógeno.

La concentración del compuesto que aumenta el E_h en el primer componente puede oscilar del 0,01 % (100 ppm) al 3,0 % (30.000 ppm), en particular del 0,04 % (400 ppm) al 1,2 % (12.000 ppm), y más en particular del 0,06 % (600 ppm) al 0,6 % (6000 ppm). En realizaciones particulares, la concentración del compuesto que aumenta el E_h es del 0,01 % (100 ppm) o 0,02 % (200 ppm) o 0,03 % (300 ppm) o 0,04 % (400 ppm) o 0,05 % (500 ppm) o 0,06 % (600 ppm).

ppm) o 0,07 % (700 ppm) o 0,08 % (800 ppm) o 0,09 % (900 ppm) o 0,1 % (1000 ppm) o 0,2 % (2000 ppm) o 0,3 % (3000 ppm) o 0,4 % (4000 ppm) o 0,5 % (5000 ppm) o 0,6 % (6000 ppm) o 0,7 % (7000 ppm) o 0,8 % (8000 ppm) o aproximadamente 0,9 % (9000 ppm) o 1,0 % (10000 ppm) en peso del primer componente.

- 5 Además, la concentración del compuesto que aumenta el E_h en la composición oral puede oscilar del 0,005 % (50 ppm) al 1,5 % (15.000 ppm), en particular del 0,02 % (200 ppm) al 0,6 % (6000 ppm), y más en particular del 0,03 % (300 ppm) al 0,3 % (3000 ppm) en peso de la composición oral.

- 10 En algunas realizaciones, un compuesto que contiene cloro se puede añadir al primer componente. En una realización particular, un compuesto que contiene cloro se puede añadir al primer componente cuando el compuesto que aumenta el E_h es peróxido de hidrógeno o un azúcar fermentable en una cantidad suficiente para inhibir que la(s) catalasa(s) en la cavidad oral descomponga(n) el peróxido de hidrógeno o azúcar fermentable. El compuesto que contiene cloro puede ser capaz de inhibir la actividad catalasa en la cavidad oral. Compuestos que contienen cloro adecuados en las diversas composiciones orales incluyen, sales alcalinas de cloruro de metal y sales de cloruro de metal alcalinotérreo, tales como, por ejemplo, NaCl y CaCl_2 .

- 15 En una realización, la concentración del compuesto que contiene cloro en el primer componente varía del 0,5 % (500 ppm) al 2,5 % (2.500 ppm) en peso del primer componente, en particular del 0,7 % (700 ppm) al 2,3 % (2300 ppm), y aún más en particular del 1,0 % (1000 ppm) al 2,0 % (2000 ppm) en peso del primer componente. En realizaciones particulares, la concentración del compuesto que contiene cloro es del 1,0 % (1000 ppm) o 1,2 % (1200 ppm) o 1,4 % (1400 ppm) o 1,6 % (1600 ppm) o 1,8 % (1800 ppm) o 2,0 % (2000 ppm) en peso del primer componente.

- 20 Además, la concentración del compuesto que contiene cloro en la composición oral puede oscilar del 0,25 % (250 ppm) al 1,25 % (1250 ppm) en peso de la composición oral, en particular del 0,35 % (350 ppm) al 1,15 % (1150 ppm), y aún más en particular del 0,5 % (500 ppm) al 1,0 % (1000 ppm) en peso de la composición oral.

- 25 El segundo componente comprende al menos un compuesto de zinc. El compuesto de zinc puede ser cualquier compuesto capaz de proporcionar iones de zinc libremente disponibles. Sin estar ligado por la teoría, se cree que los iones de zinc libremente disponibles son capaces de inhibir una disminución del E_h en la cavidad oral. Los iones de zinc no unidos proporcionan iones de zinc libremente disponibles, y por lo tanto tienen una reacción mayor con enzimas que bajan el E_h dentro de la cavidad oral que los iones de zinc unidos. Específicamente, estos iones de zinc libremente disponibles pueden inhibir la descomposición, por las bacterias orales, de la cisteína o la cistina de la saliva, los tejidos de las mucosas, y/o alimentos. Como tal, se evita que las bacterias orales reduzcan el E_h existente dentro de la cavidad oral.

- 30 Ejemplos no limitantes de compuestos de zinc adecuados para su uso incluyen cualquier sal de zinc soluble capaz de proporcionar iones de zinc libremente disponibles cuando se disuelve en agua. Por ejemplo, se puede utilizar cloruro de zinc, acetato de zinc, lactato de zinc, salicilato de zinc, sulfato de zinc, nitrato de zinc, y cualquier posible combinación de los mismos. En una realización particular, el compuesto de zinc comprende cloruro de zinc. En una realización adicional, el segundo componente puede comprender cloruro de zinc y un compuesto de zinc adicional.
- 35 En realizaciones alternativas adicionales, el compuesto de zinc puede comprender al menos uno de acetato de zinc; lactato de zinc; salicilato de zinc; sulfato de zinc; nitrato de zinc; y/o cualquier posible combinación de los mismos.

- 40 En una realización, la concentración de iones de zinc en el segundo componente puede oscilar del 0,02 % (200 ppm) al 1,0 % (10.000 ppm), más en particular del 0,04 % (400 ppm) al 0,7 % (7000 ppm) en peso del segundo componente. En realizaciones particulares, la concentración del ion de zinc es del 0,04 % (400 ppm) o 0,05 % (500 ppm) o 0,06 % (600 ppm) o 0,07 % (700 ppm) o 0,08 % (800 ppm) o 0,09 % (900 ppm) o 0,1 % (1000 ppm) o 0,2 % (2000 ppm) o 0,3 % (3000 ppm) o 0,4 % (4000 ppm) o 0,5 % (5000 ppm) o 0,6 % (6000 ppm) o 0,7 % (7000 ppm) en peso del segundo componente.

Además, la concentración del ion de zinc en la composición oral puede oscilar del 0,01 % (100 ppm) al 0,5 % (5000 ppm), particularmente del 0,02 % (200 ppm) al 0,35 % (3500 ppm) en peso de la composición oral.

- 45 En una realización adicional, el segundo componente también puede incluir CPC que tiene, entre otras cosas, efectos antigingivitis y/o antiplaca. El CPC es un tensioactivo catiónico que tiene fuertes efectos bactericidas y de resistividad a hongos. En particular, el CPC es una sal de amonio cuaternario que se adapta generalmente a la fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NCl}$. El CPC puede actuar principalmente como agente antimicrobiano mediante la penetración de la membrana celular, lo que provoca la fuga de componentes en la célula, la alteración del metabolismo bacteriano, la inhibición del crecimiento celular, y finalmente la muerte celular.
- 50

- 55 Para ser considerado terapéuticamente eficaz como producto antigingivitis/antiplaca, el ingrediente activo debe demostrar que estadísticamente es esencialmente equivalente a la formulación estándar y estadísticamente superior al control negativo tal como se evaluó por análisis estadísticos razonables (véase, Fed. Reg. Vol. 68, No. 103, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia, véase en particular pp. 32240-41 y pp. 32247-48).

En una realización, la concentración de CPC en el segundo componente puede oscilar del 0,02 % (200 ppm) al 0,6 % (6000 ppm), más en particular del 0,09 % (900 ppm) al 0,2 % (2000 ppm) en peso del segundo componente.

En realizaciones particulares, la concentración de CPC es del 0,09 % (900 ppm) o 0,1 % (1000 ppm) o 0,2 % (2000 ppm) en peso del segundo componente.

Además, la concentración de CPC en la composición oral puede oscilar del 0,01 % (100 ppm) al 0,3 %, (3000 ppm), particularmente del 0,045 % (450 ppm) al 0,1 % (1000 ppm) en peso de la composición oral. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la concentración de CPC es del 0,05 % (500 ppm) o 0,06 % (600 ppm) o 0,07 % (700 ppm) o 0,08 % (800 ppm) o 0,09 % (900 ppm) o 0,1 % (1000 ppm) en peso de la composición oral.

En una realización, el segundo componente comprende del 0,02 % (200 ppm) en peso al 1,0 % (10.000 ppm) en peso de iones de zinc y del 0,02 % (200 ppm) en peso al 0,6 % (6000 ppm) en peso de CPC.

En una realización particular, el segundo componente comprende del 0,04 % (400 ppm) en peso al 0,7 % (7000 ppm) en peso de iones de zinc y del 0,09 % (900 ppm) en peso al 0,2 % (2000 ppm) en peso de CPC.

En este documento se contempla que se puedan usar cualquiera de los compuestos que aumentan el E_h enumerados anteriormente en combinación con cualquiera de los compuestos de zinc mencionados anteriormente. Por ejemplo, se puede usar cualquiera de los compuestos que aumentan el E_h enumerados anteriormente en el primer componente, mientras que se puede utilizar cualquiera de los compuestos de zinc mencionados anteriormente en el segundo componente. Puede haber pequeñas cantidades de cada uno en cada componente. Por ejemplo, se proporciona una composición oral que comprende:

- un primer componente que comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h seleccionado del grupo que consiste en un tampón de oxidación-reducción; peróxido de hidrógeno; un compuesto oxihalogenado, tal como clorito de sodio y bromito de sodio; y combinaciones de los mismos; y en el que el primer componente opcionalmente contiene al menos un compuesto que contiene cloro seleccionado del grupo que consiste en una sal de cloruro de metal alcalino y una sal de cloruro de metal alcalinotérreo, tal como NaCl y $CaCl_2$; y
- un segundo componente que comprende al menos un compuesto de zinc seleccionado del grupo que consiste en cloruro de zinc; acetato de zinc; lactato de zinc; salicilato de zinc; sulfato de zinc; nitrato de zinc; y combinaciones de los mismos; y opcionalmente CPC.

En una realización, la composición oral comprende un primer componente que comprende peróxido de hidrógeno y opcionalmente cloruro de sodio y opcionalmente CPC; y un segundo componente que comprende cloruro de zinc y opcionalmente CPC.

En una realización, la composición oral comprende un primer componente que comprende un azúcar fermentable y opcionalmente cloruro de sodio y opcionalmente CPC; y un segundo componente que comprende cloruro de zinc y opcionalmente CPC.

En una realización, la composición oral comprende un primer componente que comprende clorito de sodio y opcionalmente cloruro de sodio y opcionalmente CPC; y un segundo componente que comprende cloruro de zinc y opcionalmente CPC.

En una realización, la composición oral comprende: del 0,01 % en peso al 3,0 % en peso de un compuesto que aumenta el E_h ; del 0,02 % en peso al 1,0 % en peso de iones de zinc; del 0,02 % en peso al 0,6 % en peso de CPC; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición oral comprende del 0,5 % en peso al 2,5 % en peso del compuesto que contiene cloro, y en el que el segundo componente comprende del 0,02 % en peso al 1,0 % en peso de iones de zinc y del 0,02 % en peso al 0,6 % en peso de CPC.

En una realización particular, la composición oral se prepara mezclando un primer componente que comprende el compuesto que aumenta el E_h y un vehículo farmacéuticamente aceptable y un segundo componente que comprende el compuesto de zinc, CPC y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En diversas realizaciones, la composición oral también puede incluir componentes adicionales tales como, por ejemplo, al menos uno de aceites esenciales, un agente desensibilizante; un agente blanqueador; un agente antimicrobiano; un agente antibiótico y/o antifúngicos; un agente antiviral; un agente anticaries; un agente antiplaca; un agente antisarro; un antioxidante; un antiinflamatorio; un desodorante; un agente de pulido; un detergente; un agente formador de película; un mineralizador o remineralizante; un agente para reducir o aliviar la sequedad de la boca; un agente colorante; un humectante; un edulcorante; y/o saborizantes.

Por ejemplo, en una realización, una composición oral de acuerdo con la invención puede comprender: un primer componente que comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h ; un segundo componente que comprende al menos un compuesto de zinc; un tercer componente seleccionado del grupo que consiste en aceites esenciales; un agente blanqueador; cloruro de cetilpiridinio; un agente antimicrobiano; un agente antifúngico; un agente antiviral; un agente antioxidante; un agente anticaries; un agente antiplaca; un agente desensibilizante; y un agente para aliviar o reducir la sequedad de la boca; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, el primer componente comprende clorito de sodio o peróxido de hidrógeno; el segundo componente comprende un compuesto de zinc seleccionado del grupo que consiste en cloruro de zinc, acetato de zinc, salicilato de zinc, sulfato de zinc y nitrato de zinc; y el tercer componente se selecciona del grupo que consiste en aceites esenciales; un agente blanqueador; o cloruro de cetilpiridinio.

- 5 En una realización, la composición oral comprende además aceites esenciales. Por ejemplo, los aceites esenciales pueden comprender eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, y timol.

En una realización, la composición oral comprende además un agente desensibilizante. Los agentes desensibilizantes adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, benzocaína, nitrato de potasio; fluoruro de potasio; cloruro de estroncio; cloruro de potasio; citrato de potasio; oxalato de hierro; nitrato de sodio; nitrato de litio; nitrato de magnesio; nitrato de calcio; hidróxido de calcio; fosfato de calcio dibásico; acetato de estroncio; monofluorofosfato de sodio; bisabolol; un agente analgésico local o sistémico tal como AINE, aspirina, acetaminofeno y/o codeína; y sus combinaciones.

En una realización, la composición oral comprende además un agente blanqueador. Agentes blanqueadores adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, peróxidos, agentes que aumentan el pH, hipoclorito de sodio y sus sales, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, peróxido de urea o peróxido de carbamida, peróxido de hidrógeno, bicarbonato de sodio, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente antimicrobiano. Agentes antimicrobianos adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, clorhexidina, un agente aeróbico antibacteriano Gram-positivo, un agente antibacteriano Gram-negativo, bromocloropreno, 1,6-bis(*p*-clorofenildiguanido) hexano y sales solubles en agua de los mismos, tales como digluconato, diacetato, dilactato, diclorhidrato; 1,6-di(2-etilhexildiguanido) hexano y 1,6-di(2-etilhexildiguanido) hexetidina, y sales solubles en agua de los mismos; 1,6-di(2-bencildiguanido) hexano, 1,6-di (2-bencildiguanido) hexamidina, *p*-clorofenildiguanida, N-(4-clorobencil) N5-(2,4-diclorobencil) oliguanida, y sales solubles en agua de los mismos tales como biguanida; betanaftol, clorotimol, timol, anetol, eucaliptol, carvacrol, mentol, fenol, amilfenol, hexilfenol, heptilfenol, octilfenol, hexilresorcinol, hexaclorofeno [2,2-metilen-bis (3,4,6-triclorofenol)], 1,1'-hexameten bis (5)-*p*-clorofenilbiguanida), salicilato de metilo, y sales de los mismos; compuestos de sal de amonio cuaternario tales como tetradecilsulfato de morfolinio, cloruro de laurilpiridinio, cloruro de miristilpiridinio, fluoruro de cetilpiridinio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, yoduro de cetilpiridinio, cloruro de estearilpiridinio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de bencildimetilamonio C₁₂-C₁₆ (cloruro de bencetonio), bromuro fenoxietildodecildimetilamonio (bromuro de domifeno), cloruro de triclobisónio, ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, ácido bórico, tirotricina, gramicidina, triclosan, mutanasa, dextranasa, fluoruro de estaño y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además otros agentes antimicrobianos tales como agentes antibióticos y/o agentes antifúngicos. Los agentes antibióticos y/o antifúngicos adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, metronidazol, metronidazol-espiramicina, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente antiviral. Los agentes antivirales adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir dipivoxil, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, inhibidores de la entrada, fampiclovir, una combinación de dosis fija (antiretrovirales), fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, un inhibidor de la fusión, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidor de la integrasa, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, lopinavir, lovirodina, maraviroc, morocidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleósidos (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos), oseltamivir, peginterferón alfa-2a, interferón pegilado alfa, penciclovir, peramivir, pleconaril, podofilox, podofilotoxina, inhibidor de la proteasa, piramidina, raltegravir, un inhibidor de transcriptasa inversa, ribavirina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, un potenciador sinérgico (antiretroviral), aceite del árbol del té, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina.

En una realización, la composición oral comprende además un agente anticaries. Los agentes anticaries adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, fluoruro, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluorhidrato de nicometanol, fluoruro estannoso, fluoruro de amonio, fluoruro de potasio, fluoruro de aluminio, fluoruro de calcio, fluoruro cuproso, fluoruro de bario; fluoruros orgánicos tales como fluoruros de amina de cadena larga, fluorofosfatos, difluorofosfato de aluminio, fluorocirconato de sodio, fluorocirconato de potasio, fluorocirconato estaño, silicofluoruro de sodio, pirofosfato de sodio y calcio fluorado, té verde, algas de espirulina, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente antiplaca. Los agentes antiplaca adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, un alcohol tal como etanol, triclosan, sanguinarina, hexetidina, citrato de zinc, un fluoruro, lauril sulfato de sodio, fosfato de zinc, acetato de zinc, aspartato de zinc,

acetilmetionato de zinc, trihidrato de citrato de zinc, tanato de zinc, gluconato de zinc, lactobionato de zinc, maltobionato de zinc, colágeno de zinc hidrolizado, ácido carboxílico de pirrolidona de zinc, tribromosalicilanilida de zinc, caprilato de zinc, octoato de zinc, laurato de zinc, miristato de zinc, estearato de zinc, oleato de zinc, carbonato de zinc, borato de zinc, silicato de zinc, sulfuro de zinc, sulfato de zinc, óxido de zinc, fenolsulfonato de zinc, 5
estannato de zinc, dl-lactato de zinc, trihidrato, ácido tánico, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, trihidrógeno pirofosfato de sodio, dihidrógeno pirofosfato de disodio, hidrógeno pirofosfato de trisodio, hidrógeno pirofosfato trisódico monohidratado, hidrógeno pirofosfato trisódico nonahidratado, pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrasódico decahidratado, trihidrógeno pirofosfato de potasio, dihidrógeno pirofosfato dipotásico, hidrógeno pirofosfato tripotásico, pirofosfato tetrapotásico, dihidrógeno pirofosfato de diamonio, hidrógeno pirofosfato de triamonio, 10
hidrógeno pirofosfato de triamonio monohidratado, dihidrógeno pirofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, pirofosfato de tetraaluminio, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente antisarro/anticálculos. Los agentes antisarro/anticálculos adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, pirofosfato, una sal de zinc, y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, la composición oral comprende además un antioxidante. Los antioxidantes adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, vitaminas, como la vitamina A, C, o E; polifenoles; tocoferoles; ácido etilendiamintetracético; hidroxitolueno butilado (BHT); y galato de propilo.

En una realización, la composición oral comprende además un agente antiinflamatorio. Agentes antiinflamatorios adecuados para las encías incluyen, pero no se limitan a, ácido *beta*-glicerhetínico, enoxolona, ácido salicílico, 20
azuleno, ginkgo biloba, hamamelis, corticoesteroides, AINE, y sales de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente para reducir y/o aliviar la boca seca. Los agentes adecuados para reducir y/o aliviar la boca seca incluyen, pero no se limitan a lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa, inmunoglobulinas, extracto de calostro, glucosa oxidasa, amilasa, amiloglucosidasa, glucoxidasa, papaína, peptizima, aloe vera, un componente aromatizante idéntico al natural que puede hacer la boca agua y 25
combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un desodorante. Los desodorantes adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, clorhexidina, peróxido de hidrógeno, vitamina B, vitamina C, bicarbonato de sodio, una hierba, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente de pulido. Los agentes de pulido adecuados 30
para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato dicálcico dihidratado, hidróxido de aluminio, sílices de grado dentales, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato de calcio anhidro, fosfato dicálcico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de sodio, fosfato de potasio, pirofosfato de calcio, metafosfato de sodio insoluble, ortofosfato de disodio, fosfato de sodio dibásico, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, fosfato de trimagnesio, fosfato de 35
monomagnesio, óxido de magnesio, óxido estánnico, óxido de zinc, bentonita, polvo de piedra pómez, trihidrato de α -alúmina, alúmina, silicato de aluminio, silicato de circonio, hidroxiapatita, resina de urea-formaldehído reticulada, resina de melamina-formaldehído reticulada, polimetacrilato, polimetacrilato de metilo, poliestireno, polietileno en polvo, gel de sílice, gel de sílice deshidratado, glicerofosfato de sodio, trimetafosfato de sodio, fosfatos orgánicos y combinaciones de los mismos.

40 En una realización, la composición oral comprende además un detergente. Los detergentes adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, taurato de metilcocoil sodio, polisorbato, derivados de sorbitán y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición oral comprende además un agente formador de película. Los agentes formadores de película adecuados para proteger contra el alquitrán del tabaco y otros taninos, incluyen, pero no se limitan a, 45
polietilenglicol (PEG), vaselina, parafina líquida, dimeticona, estearato de magnesio y ácido esteárico.

En una realización, la composición oral comprende además un mineralizador o remineralizante. Los mineralizadores o remineralizantes del esmalte dental adecuados incluyen, pero no se limitan a, calcio en cualquier forma de apatita y sales de hidroxiapatita minerales y orgánicas.

En una realización, la composición oral comprende además un agente colorante. Los agentes colorantes adecuados 50
incluyen, pero no se limitan a, colorante alimentario rojo, azul y verde, tales como FD y colorantes y lacas de tipo C, por ejemplo D&C azul # 1, D&C azul # 4, D&C marrón # 1, D&C verde # 5 a # 8, D&C naranja # 4 a # 11, D&C amarillo # 2 a # 11, D&C rojo # 6 a # 40, FD&C azul # 1, FD&C azul # 2, FD&C azul # 4, FD&C rojo # 3, FD&C rojo # 4, FD&C rojo # 33, FD&C rojo # 40, FD&C amarillo # 5, FD&C amarillo # 6, FD&C amarillo # 10, FD&C naranja # 4, FD&C verde # 3, carmín, y fruta y extractos vegetales.

55 En una realización, la composición oral comprende además un humectante. Los humectantes adecuados para su uso en la composición oral incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilenglicol, jarabe de glucosa hidrogenado, polietilenglicol-14 (PEG-14), polietilenglicol-18 (PEG-18), polietilenglicol-55 (PEG-55), polietilenglicol-100 (PEG-100),

- polietilenglicol-135 (PEG-135), polietilenglicol-180 (PEG-180), polietilenglicol-200 (PEG-4), polietilenglicol-240 (PEG-240), polietilenglicol-300 (PEG-6), polietilenglicol-400 (PEG-8), polietilenglicol-450 (PEG-9), polietilenglicol-500 (PEG-10), polietilenglicol-600 (PEG-12), polietilenglicol-1540 (PEG-32), polietilenglicol-2000 (PEG-40 o PEG-2M), polietilenglicol-3000 (PEG-60), polietilenglicol-4000 (PEG-75), polietilenglicol-6000 (PEG-150), polietilenglicol-9000 (PEG-9M o PEG-200), polietilenglicol-20000 (PEG-20M o PEG-350), polietilenglicol-600.000 (PEG-14M), propilenglicol (PG), glicerol (glicerina), eritritol, xilitol, sorbitol, manitol, lactitol, hidrolizados de almidón hidrogenados.
- En una realización, la composición oral comprende además un edulcorante que mejora el sabor de la composición oral y refresca el aliento. Los edulcorantes adecuados para su uso en la composición oral incluyen, por ejemplo, xilitol, sacarina sódica, mentol, eucalipto, sorbitol, manitol, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio (acesulfamo K), estevia, aceite de menta, aceite de menta verde, y combinaciones de los mismos.
- En una realización, la composición oral comprende además un aromatizante. Los aromatizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, mentol, eucalipto, aceite de menta, aceite de menta verde, aceite de anís, benzaldehído, aceite de almendra amarga, alcanfor, aceite de hoja de cedro, aldehído cinámico, aceite de canela, aceite de citronela, aceite de clavo, heliotropina, aceite de lavanda, salicilato de fenilo, aceite de pino, aceite de aguja de pino, aceite de romero, aceite de sasafrás, aceite de tomillo, timol, aceite de gaulteria, aceite de limón, aceite de naranja, vainillina, carvona, anetol, irona, orris, Caraway, cilantro, pimienta morrón, eugenol, nuez moscada y otros aceites aromatizantes generalmente considerados como seguros (GRAS) por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA).
- Cada uno del primer y segundo componentes comprende además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso en composiciones y sistemas orales son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen glicerina, agua, solución salina, dextrosa, sacarosa, glicerol, polietilenglicol, etanol, sorbitol, manitol, xilitol, y sus combinaciones.
- En una realización, la composición oral contiene, además, cualquier combinación de los componentes descritos anteriormente. Dicha realización está dirigida a cualquier combinación de agentes desensibilizantes antes descritos; agentes blanqueadores; agentes antimicrobianos; antibióticos y/o agentes antifúngicos; agentes antivirales; agentes anticaries; agentes antiplaca; agentes antisarro; antioxidantes; antiinflamatorios; un agente para reducir o aliviar la sequedad de la boca; un desodorante; un agente de pulido; un detergente; un agente formador de película; un mineralizador o remineralizante; un agente colorante; un humectante; un edulcorante; y/o saborizantes.
- En una realización, se proporciona una composición oral en la que un primer componente comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h ; un segundo componente comprende al menos un compuesto de zinc; y al menos un (tercer) componente adicional seleccionado del grupo que consiste en aceites esenciales; un agente blanqueador, cloruro de cetilpiridinio u otro agente antimicrobiano, un agente antifúngico, y un agente antiviral; un agente antioxidante; un agente anticaries; un agente antiplaca; un agente desensibilizante y un agente para aliviar o reducir la sequedad de la boca; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En una realización, se proporciona una composición oral en la que un primer componente comprende clorito de sodio o peróxido de hidrógeno; un segundo componente comprende un compuesto de zinc seleccionado del grupo que consiste en cloruro de zinc, acetato de zinc, lactato de zinc, salicilato de zinc, sulfato de zinc y nitrato de zinc; y al menos un componente adicional (opcionalmente parte del segundo componente) que comprende los aceites esenciales; un agente blanqueador; o cloruro de cetilpiridinio.
- En una realización, se proporciona una composición oral en la que un primer componente comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo componente comprende al menos un compuesto de zinc, cloruro de cetilpiridinio (CPC) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el primer y segundo componentes se almacenan por separado.
- Una cantidad eficaz de dichas combinaciones se determina por los componentes particulares utilizados en la composición oral. Por otra parte, la composición oral no se limita a los agentes y componentes descritos anteriormente, pero puede incluir diversos otros agentes y componentes.
- El pH de la composición oral de la presente invención depende del compuesto que aumenta el E_h particular y la combinación del compuesto de zinc particular utilizado. Por ejemplo, cuando el compuesto que aumenta el E_h es peróxido de hidrógeno, el pH de la composición oral varía de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0. En una realización, el pH varía de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, y más convenientemente, de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,8. Un pH ácido asegura la disponibilidad de iones de zinc libremente disponibles. Esto es debido a que los iones de zinc, por encima de un pH de aproximadamente 6,0, se combinan con iones de hidróxido en solución para formar hidróxido de zinc escasamente soluble, haciendo de ese modo que los iones de zinc libremente disponibles se encuentren menos disponibles.
- Por otra parte, cuando el compuesto que aumenta el E_h es un compuesto oxihalogenado, tal como clorito de sodio, un pH entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 6,5, no es adecuado para la estabilidad del clorito sódico durante su almacenamiento. A un pH ácido, se produce dióxido de cloro inestable y menos deseable. El pH de la

primera composición durante el almacenamiento debe estar entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,5, al que el clorito de sodio es más estable. La inestabilidad de los iones de zinc a un pH de 6,0 y por encima, y la inestabilidad del clorito a un pH de aproximadamente 6,0 y por debajo, pueden hacer que a veces sea ventajoso mantener la primera y segunda composiciones separadas en dos compartimentos o en un sistema de dos fases hasta que esté listo para su uso.

En una realización, se proporciona una composición oral que comprende un primer componente que comprende aproximadamente del 0,04 % en peso a aproximadamente el 1,2 % en peso de clorito de sodio y el pH del primer componente oscila de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, y un segundo componente que comprende de aproximadamente el 0,04 % en peso a aproximadamente el 0,7 % en peso de iones de zinc y de aproximadamente el 0,09 % en peso a aproximadamente el 0,2 % en peso de CPC y el pH del segundo componente oscila de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0.

En una realización, el primer y segundo componentes se almacenan por separado o esencialmente se impide el contacto entre sí, y se pueden poner en contacto, tal como mezcla de unos con otros, por los usuarios antes de su uso. Los componentes se pueden poner en contacto de unos 10 segundos a aproximadamente 30 minutos antes de su uso. En una realización particular, el primer y segundo componentes se ponen en contacto dentro de los 10 minutos previos a su uso, y más en particular, dentro de unos 5 minutos de uso.

Una vez que un primer y segundo componentes, como se describe en el presente documento, se ponen en contacto entre sí se ponen entre sí, algunos de los compuestos de zinc se disocian en iones de zinc libremente disponibles.

En una realización, se proporciona una composición oral que comprende: de aproximadamente el 0,005 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso de un compuesto que aumenta el E_h ; de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de iones de zinc; de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,3 % en peso de CPC; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición oral se prepara mezclando un primer componente que comprende el compuesto que aumenta el E_h y un vehículo farmacéuticamente aceptable y un segundo componente que comprende un compuesto de zinc, CPC y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de la invención, una composición oral descrita en el presente documento puede contener xilitol. La inclusión de xilitol se puede utilizar para facilitar la disminución de la enfermedad periodontal y la adhesión de la placa dentro de la cavidad oral. Las bacterias en la cavidad oral liberan toxinas que descomponen los tejidos, facilitando de este modo el crecimiento de las infecciones. Específicamente, las bacterias ayudan a crear la placa a lo largo de la línea de las encías. Con el tiempo, la exposición continua de la placa puede conducir a la enfermedad periodontal. Además, se ha demostrado que los dextranos en la cavidad oral aceleran la agregación de bacterias, tales como el incremento de las adherencias de placa a los dientes. El xilitol facilita la reducción de la formación de dextranos en la cavidad oral. Como tal, se reduce la adhesión de la placa, lo que da lugar a una reducción en la enfermedad periodontal.

Además, el uso de xilitol ha mostrado una reducción en nuevas caries dentales, junto con la detención e incluso la reversión de las caries dentales existentes. Específicamente, el xilitol suprime al menos algunas de las cepas más perjudiciales de las bacterias orales, de manera que el uso de xilitol puede proporcionar un cambio duradero en las comunidades bacterianas presentes en la cavidad oral. Además, el xilitol tiene la capacidad de mejorar la mineralización del esmalte de los dientes y se puede utilizar para tratar eficazmente pequeñas manchas de la desintegración en los dientes. Además, el xilitol puede estimular el flujo de saliva y ayudar a mantener los minerales salivales en una forma útil. Como tal, el xilitol se puede utilizar para incrementar la producción de saliva en personas que sufren sequedad bucal debido a enfermedad, envejecimiento o efectos secundarios de los medicamentos.

En una realización, el xilitol se mezcla con una pequeña cantidad de tetrafluoruro de titanio para proporcionar un efecto mejorado que reduce aún más la adhesión de placa en la cavidad oral.

Además, la composición oral que contiene xilitol también puede ser útil para reducir las bacterias que pueden causar infecciones de oído, nariz, y/o de la garganta. Además, la composición oral que contiene xilitol también puede ser útil en la reversión de la pérdida ósea, disminución de la resistencia a la insulina, disminución de la hipertensión que puede estar asociada a diabetes, y/o corregir los desequilibrios hormonales.

Normalmente, la cantidad de xilitol en la composición oral dependerá del tipo de composición oral y la función deseada del xilitol. Por ejemplo, cuando la composición oral es un enjuague bucal, la composición puede incluir una cantidad de xilitol de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso de la composición oral total. En otra realización, cuando la composición oral es una golosina o una goma de mascar, la composición oral puede incluir una cantidad de xilitol de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso. El xilitol se puede incluir en la primera o segunda composición. En una realización alternativa, el xilitol se almacena por separado de cada una de la primera y segunda composiciones.

La composición oral opcionalmente contiene xilitol y/u otros componentes como se describe en el presente documento. En una realización, la composición oral formada incluye además una concentración de xilitol que oscila de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición. En una realización particular,

la concentración de xilitol varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición oral.

Las composiciones orales de la presente descripción pueden proporcionarse en una variedad de vehículos orales adecuados para la administración a seres humanos y/o animales. Por ejemplo, las composiciones orales pueden tomar la forma de un sólido, líquido, aerosol, gel, espuma, jarabe o polvo. Adicionalmente, la composición oral se puede administrar por vía oral a través de un producto de cuidado dental, un producto alimenticio, un comprimido, una cápsula, una formulación de fusión rápida, un caramelo, una pastilla, una goma de mascar, un producto de confitería, una pasta de dientes, un enjuague bucal, un pulverizador de aliento y/o una pastilla de menta.

En una realización, la composición oral de la invención puede comprender un primer componente y un segundo componente, como se describe en el presente documento, que se almacenan por separado, por ejemplo en contenedores separados o un recipiente que tiene compartimentos separados para cada componente. Como se usa en el presente documento, la frase "almacenado por separado" se refiere a la prevención esencialmente de que un primer componente y un segundo componente se pongan en contacto entre sí hasta el momento de uso deseado. Por ejemplo, un primer y segundo componentes pueden estar contenidos en contenedores separados para evitar esencialmente el contacto prematuro. El término evitar "esencialmente" pretende abarcar tanto prevenir 100 % que los componentes entren físicamente en contacto entre sí hasta el momento de uso deseado, como que los componentes puedan entrar en contacto químico intrascendente. En la presente descripción se pueden utilizar cualquier recipiente o dispositivo conocido para el almacenamiento de componentes por separado. Por ejemplo, se puede utilizar un cuerpo de tipo jeringa en el que los componentes se mantienen separados hasta que se activa el émbolo, una botella, un tubo, una cápsula, o cualquier equivalente de los mismos.

Como alternativa, en otra realización, la composición oral puede ser una solución en la que uno del primer o del segundo componentes se encapsula (o cualquier equivalente a una cápsula). Por ejemplo, el primer componente puede ser una solución y el segundo componente pueden estar presentes en la solución en una forma encapsulada.

En otra realización, la composición oral puede ser un comprimido, una gominola o una goma de mascar, donde se impide esencialmente que el primer y segundo componentes entren en contacto entre sí hasta que se pongan en contacto, por ejemplo, por parte del usuario. Otros ejemplos incluyen un comprimido o cápsula de dos fases que se puede utilizar, en el que esencialmente se impide que el primer componente y el segundo componente se mezclen o entren en contacto entre sí.

En otra realización, la composición oral se puede administrar a animales no humanos en forma de enjuague o aclarado bucal para animales domésticos, pasta de dientes, spray para animales domésticos, golosina para animales domésticos, alimentos para animales domésticos, pienso para animales, y/o un juguete para morder.

Además, los vehículos de administración oral para la composición oral no se limitan a los vehículos descritos anteriormente, sino que también pueden incluir otros mecanismos de administración orales aceptables.

En una realización adicional, se proporciona un sistema para el cuidado oral que forma una composición oral como se describe en más detalle a continuación. El sistema de cuidado oral facilita prevenir que las bacterias orales reduzcan el potencial de oxidación-reducción (E_h) de la cavidad oral y, al mismo tiempo, facilita aumentar el potencial de oxidación-reducción existente hasta cierto nivel, en el que se crea un ambiente oral que es no es propicio para la putrefacción oral y la producción de enfermedades orales.

En una realización, se proporciona un sistema de cuidado oral que comprende un primer componente y un segundo componente, tal como se describe en el presente documento. En una realización particular, el primer y segundo componentes se almacenan por separado, o esencialmente se impide el contacto entre sí, en el sistema de cuidado oral.

En realizaciones adicionales, se proporcionan procedimientos de uso de los sistemas de cuidado oral y composiciones orales de la invención.

Los procedimientos descritos en el presente documento implican la administración de una composición oral, según la presente invención, a la cavidad oral de un sujeto. En realizaciones particulares, antes de la administración de la composición oral a la cavidad oral, el primer componente y el segundo componente se mezclan como se describe anteriormente.

En una realización, se proporciona un procedimiento para inhibir la formación de compuestos que contienen azufre en la cavidad oral y la prevención de la reducción del potencial de oxidación-reducción de la cavidad oral mediante la administración en la cavidad oral de la composición oral que comprende una cantidad eficaz de iones de zinc, un compuesto que aumenta el E_h , y cloruro de cetilpiridinio. Tal como se define en el presente documento, los compuestos que contienen azufre incluyen, por ejemplo, sulfuro, sulfuro de hidrógeno y metil mercaptano. En una realización particular, una cantidad eficaz es suficiente para inhibir la formación de compuestos que contienen azufre y/o prevenir una disminución del potencial de oxidación-reducción de la cavidad oral. Por ejemplo, una cantidad eficaz de iones de zinc en un dentífrico o un enjuague bucal puede oscilar de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % en peso y, en una realización particular, de aproximadamente el 0,02 % a

aproximadamente el 0,35 % en peso de la composición oral.

5 En una realización, también se proporciona un procedimiento para reducir el mal olor oral mediante la administración en la cavidad oral de la composición oral que contiene cantidades eficaces de iones de zinc, un compuesto que aumenta el E_h y cloruro de cetilpiridinio. Además, una reducción o alivio de mal olor bucal (mal aliento), por el contrario, puede significar proporcionar un aliento fresco o limpio. El mal olor oral se puede cuantificar, en algunas circunstancias, utilizando un ensayo organoléptico (olfatear). Como alternativa, el mal olor oral se puede cuantificar utilizando un halímetro que mide los gases de azufre del mal aliento en partes por mil millones (ppb).

10 En una realización, el procedimiento es eficaz para reducir el mal olor bucal durante al menos 2 horas a aproximadamente 12 horas. Por ejemplo, la composición oral y el procedimiento de uso de una composición oral que se describe en el presente documento pueden reducir el mal olor bucal durante al menos 2 horas, preferentemente 3 horas, preferentemente 4 horas, preferentemente 5 horas, preferentemente 6 horas, preferentemente 7 horas, preferentemente 8 horas, preferentemente 9 horas, preferentemente 10 horas, preferentemente 11 horas, preferentemente 12 horas. En algunas realizaciones, el procedimiento es eficaz para reducir el mal olor oral durante más de 12 horas o al menos 12 horas.

15 En una realización, también se proporciona un procedimiento para prevenir o aliviar enfermedades dentales que comprende suministrar a la cavidad oral cantidades eficaces de iones de zinc, un compuesto que aumenta el E_h y cloruro de cetilpiridinio, en el que las enfermedades dentales incluyen, por ejemplo, gingivitis, periodontitis y caries dental. Sin estar ligado por la teoría, se cree que una cantidad eficaz de iones de zinc, un compuesto que aumenta el E_h y/o cloruro de cetilpiridinio es una cantidad suficiente para elevar el potencial de oxidación-reducción de la
20 cavidad oral a niveles normales. Esto puede prevenir o reducir la caries dental, la gingivitis o la periodontitis. Por ejemplo, una cantidad eficaz de una composición oral es una cantidad suficiente para reducir o prevenir la formación de compuestos malolientes tales como sulfuro de hidrógeno y el crecimiento de bacterias anaeróbicas Gram-negativas perjudiciales que pueden causar la gingivitis y la periodontitis.

25 En una realización, se proporciona un procedimiento para disminuir la adherencia de la placa, y/o el tratamiento de la enfermedad periodontal dentro de la cavidad oral, la gingivitis, la periodontitis y/o la reducción de la caries dental mediante la administración en la cavidad oral de una cantidad eficaz de la composición oral.

30 En una realización, se proporciona un procedimiento para desensibilizar la dentina mediante la administración a la cavidad oral de una cantidad eficaz de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente desensibilizante, tal como, pero no limitado a, los agentes desensibilizantes enumerados anteriormente.

En una realización, se proporciona un procedimiento para blanquear los dientes mediante la administración a la cavidad oral de una cantidad eficaz de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente blanqueador, tal como, pero no limitado a, los agentes blanqueadores mencionados anteriormente.

35 En una realización, se proporciona un procedimiento para proporcionar un beneficio antimicrobiano a un sujeto mediante la administración a la cavidad oral de una cantidad eficaz de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente antimicrobiano, tal como, pero no limitado a, los agentes antimicrobianos mencionados anteriormente.

40 En una realización, se proporciona un procedimiento para proporcionar un beneficio antibiótico a un sujeto mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente antibiótico, tal como, pero no limitado a, los agentes antibióticos y/o antifúngicos enumerados anteriormente.

45 En una realización, se proporciona un procedimiento para reducir o prevenir las caries en un sujeto mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente anticaries, tal como, pero no limitado a, los agentes anticaries enumerados anteriormente.

50 En una realización, se proporciona un procedimiento para reducir la placa en un sujeto mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente antiplaca, tal como, pero no limitado a, los agentes antiplaca enumerados anteriormente.

En una realización, se proporciona un procedimiento para reducir el sarro/cálculo mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente antisarro (anticálculos), tal como, pero no limitado a, los agentes antisarro/anticálculos mencionados anteriormente.

55 En una realización, se proporciona un procedimiento para desodorizar la cavidad oral de un sujeto mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su

administración contiene además al menos un agente desodorante, tal como, pero no limitado a los agentes desodorantes enumerados anteriormente.

5 En una realización, también se proporciona un procedimiento para el pulido de los dientes mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. En una realización adicional, la composición oral para su administración contiene además al menos un agente de pulido, tal como, pero no limitado a los agentes de pulido enumerados anteriormente.

En una realización, se proporciona un procedimiento para reducir o prevenir la gingivitis mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral. La composición oral puede contener cualquiera de los agentes antigingivitis adicionales y/o cualquiera de los ingredientes adicionales enumerados en el presente documento.

10 En una realización, se proporciona un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir o reducir la aparición de úlceras bucales mediante la administración a la cavidad oral de la composición oral.

En una realización, la composición oral se puede administrar de una a cinco veces al día. En una realización, la composición oral se puede administrar tres veces al día, preferentemente dos veces al día, o incluso una vez al día.

15 En otra realización de la invención, las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar a animales no humanos, tales como animales domésticos. Por ejemplo, cualquiera de las realizaciones de la composición oral se puede administrar a la cavidad oral de un animal no humano. Además, se puede utilizar cualquiera de los procedimientos con animales no humanos, en el que el sujeto es un animal no humano. Los ejemplos incluyen animales domésticos tales como perros y gatos; y ganado/animales de granja, tales como caballos, vacas y cerdos; o con fines sanitarios con animales exóticos como animales en zoológicos o en sus entornos naturales.

Los presentes inventores han descubierto que el CPC permanece en la cavidad oral durante largos periodos después de su uso, que puede ser útil en el mantenimiento de una cavidad oral sana durante periodos de tiempo entre tratamientos más largos. La adición de CPC a la composición oral demuestra una eficacia definida adicional.

25 Además, los inventores de la presente invención han descubierto que existe actividad de acción simultánea entre el CPC y el compuesto que aumenta el E_h y el compuesto de zinc. Por ejemplo, existe actividad de acción simultánea entre el CPC, el clorito de sodio y un compuesto de zinc. La composición oral con CPC tiene un efecto beneficioso mejorado (es decir, más que aditivo) para el sujeto en comparación con la composición oral sin CPC. Por ejemplo, el análisis estadístico demuestra que la composición oral que contiene CPC tiene un efecto mejorado para reducir el mal olor oral, y tiene un efecto antigingivitis, antiplaca y antisarro (cálculo) mejorado en comparación con la composición oral sin CPC. Véanse las figuras 3 y 4.

35 La presente divulgación también proporciona un artículo de fabricación que comprende un material de envase y una o más de las composiciones orales descritas en la presente memoria contenidas dentro del material de envase. El material de envase utilizado para contener las composiciones orales puede comprender vidrio, plástico, metal o cualquier otro material adecuadamente inerte. Por ejemplo, un dentífrico que contiene la composición oral puede estar contenido en un tubo plegable, tal como aluminio, o plástico, o un dispensador comprimible, de bomba o presurizado para medir el contenido o en una bolsita rasgable. Además, el material de envase puede retener por separado el compuesto de zinc y el compuesto que aumenta el E_h , de manera que se pueden mezclar antes del uso de la composición oral. Además, se pueden mezclar previamente cualquiera de los componentes o combinaciones de los mismos opcionales descritos anteriormente con cualquiera del primer y segundo componentes, o el cloruro de cetilpiridinio. Como alternativa, cualquiera de los componentes o combinaciones de los mismos opcionales descritos anteriormente se pueden almacenar por separado del primer y segundo componentes. Como tal, el compuesto opcional, el compuesto de zinc, el compuesto que aumenta el E_h , y el cloruro de cetilpiridinio se mezclan todos antes del uso de la composición oral.

45 Composiciones separadas opcionalmente pueden envasarse conjuntamente, por ejemplo, en un solo envase o en una pluralidad de contenedores. Por ejemplo, contenedores separados para el compuesto de zinc y el compuesto que aumenta E_h utilizados. Los contenedores separados también se pueden presentar a un consumidor por separado y de forma independiente, para su uso según los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplo

50 Las composiciones orales de acuerdo con la presente descripción se formulan para diversas evaluaciones. Para todas las formulaciones (1-12), el intervalo de pH de la Solución 1 es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,65; y el intervalo de pH de la Solución 2 es de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,8.

Ejemplo 1

	Formulación I		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	16005	1,60 %
	clorito de sodio	1375	0,1375 %
solución 2	agua	831640	83,164 %
	glicerina	120000	12,000 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	2600	0,260 %
	cloruro de zinc	5200	0,520 %
	CPC	1000	0,100 %

Ejemplo 2

	Formulación II		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	12030	1,20 %
	clorito de sodio	5350	0,5350 %
solución 2	agua	843640	84,364 %
	glicerina	112000	11,200 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	2500	0,250 %
	cloruro de zinc	1300	0,130 %
	CPC	1000	0,100 %

5 Ejemplo 3

	Formulación III		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	16695	1,67 %
	clorito de sodio	685	0,0685 %
solución 2	agua	836840	83,684 %
	glicerina	114000	11,400 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	2700	0,270 %
	cloruro de zinc	5900	0,590 %
	CPC	1000	0,100 %

Ejemplo 4

	Formulación IV		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	14420	1,44 %
	clorito de sodio	2960	0,2960 %
solución 2	agua	824940	82,494 %
	glicerina	128000	12,800 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	2800	0,280 %
	cloruro de zinc	3700	0,370 %
	CPC	1000	0,100 %

Ejemplo 5

	Formulación V		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	14080	1,41 %
	clorito de sodio	3300	0,3300 %
solución 2	agua	827540	82,754 %
	glicerina	126000	12,600 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	2900	0,290 %
	cloruro de zinc	3000	0,300 %
	CPC	1000	0,100 %

5 Ejemplo 6

	Formulación VI		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	12655	1,27 %
	clorito de sodio	4725	0,4725 %
solución 2	agua	839040	83,904 %
	glicerina	115000	11,500 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	3000	0,300 %
	cloruro de zinc	2400	0,240 %
	CPC	1000	0,100 %

Ejemplo 7

	Formulación VII		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,262 %
	tampón de benzoato	13530	1,353 %
	clorito de sodio	3850	0,3850 %
solución 2	agua	843640	84,364 %
	glicerina	110000	11,00 %
	ingredientes inactivos	39560	3,956 %
	tampón de benzoato	2500	0,25 %
	cloruro de zinc	3300	0,33 %
	CPC	1000	0,10 %

Ejemplo 8

	Formulación VIII		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,2620 %
	tampón de benzoato	13130	1,313 %
	clorito de sodio	4250	0,425 %
solución 2	agua	825100	82,51 %
	glicerina	126500	12,65 %
	ingredientes inactivos	39600	3,96 %
	tampón de benzoato	5000	0,50 %
	cloruro de zinc	2800	0,28 %
	CPC	1000	0,10 %

5 Ejemplo 9

	Formulación IX		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,2620 %
	tampón de benzoato	14805	1,481 %
	clorito de sodio	2575	0,258 %
solución 2	agua	843640	84,36 %
	glicerina	106500	10,65 %
	ingredientes inactivos	39600	3,96 %
	tampón de benzoato	7360	0,74 %
	cloruro de zinc	1900	0,19 %
	CPC	1000	0,10 %

Ejemplo 10

	Formulación X		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,2620 %
	tampón de benzoato	15430	1,543 %
	clorito de sodio	1950	0,195 %
solución 2	agua	832400	84,364 %
	glicerina	119000	11,90 %
	ingredientes inactivos	39600	3,96 %
	tampón de benzoato	4000	0,40 %
	cloruro de zinc	4000	0,40 %
	CPC	1000	0,10 %

Ejemplo 11

	Formulación XI		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,2620 %
	tampón de benzoato	16290	1,6290 %
	clorito de sodio	1090	0,1090 %
solución 2	agua	843640	84,364 %
	glicerina	109000	10,90 %
	ingredientes inactivos	39600	3,96 %
	tampón de benzoato	4760	0,48 %
	cloruro de zinc	2000	0,20 %
	CPC	1000	0,10 %

5 Ejemplo 12

	Formulación XII		
solución 1	agua	982 620 (mg/l)	98,2620 %
	tampón de benzoato	11430	1,143 %
	clorito de sodio	5950	0,595 %
solución 2	agua	843640	84,364 %
	glicerina	102500	10,25 %
	ingredientes inactivos	39600	3,96 %
	tampón de benzoato	12460	1,25 %
	cloruro de zinc	800	0,08 %
	CPC	1000	0,10 %

Ejemplo 13 - Ensayo de exposición a cisteína El ensayo de exposición a cisteína es una metodología *in vivo* diseñada para: (1) estimular una producción significativa de los VSC en la boca, simulando una condición de halitosis severa; y (2) evaluar el grado en que un producto de prueba/ingrediente puede evitar la formación de estos VSC, evitando de este modo el mal aliento. En dichos ensayos, un sujeto se enjuaga con una cantidad especificada de una solución que contiene cisteína. La cisteína es un aminoácido que actúa como fuente de alimento para, y se metaboliza inmediatamente por, bacterias anaeróbicas Gram-negativas. El subproducto de este metabolismo bacteriano es el sulfuro de hidrógeno, el componente de formación más rápida y más frecuente de los VSC. En circunstancias normales en presencia de cisteína, las bacterias anaeróbicas Gram-negativas generarán drásticamente altos niveles de VSC. Dichos aumentos en los VSC ("picos") se evalúan antes y después de administrar un enjuague ("enjuague de ensayo") para determinar cómo afecta el enjuague de ensayo a corto y largo plazo sobre la producción de VSC.

El primer paso en el ensayo de exposición a cisteína es medir el nivel inicial del sujeto de VSC antes de la prueba en ppb con un halímetro. Antes de enjuagar con algo de enjuague de ensayo, el sujeto se enjuaga con una solución de cisteína durante 25 segundos, hace gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y se mide de nuevo el nivel de VSC en ppb ("pico antes del ensayo"). Después de cualquier enjuague con cisteína, el nivel de VSC vuelve gradualmente a un valor mínimo ("valor de referencia") a medida que la cisteína se agota. Generalmente esto requiere aproximadamente veinte minutos. Cualquier medición del enjuague post-cisteína que esté en o por debajo de 350 ppb se considera un valor de referencia (basado en el análisis estadístico del presente estudio). Una vez en el valor de referencia después del primer enjuague con cisteína, al sujeto de prueba se le administra el enjuague de ensayo y se toman de nuevo mediciones de VSC. El sujeto se enjuaga con una solución de cisteína en numerosas ocasiones durante el periodo de prueba restante para determinar si se produce un pico o no ("pico después del ensayo") en cada punto de prueba, normalmente a intervalos de 20 a 180 minutos durante un período total de 540 minutos.

La presencia o ausencia de picos después del ensayo indica si un enjuague de ensayo inhibe la capacidad de las bacterias anaeróbicas Gram-negativas para metabolizar la cisteína y producir los VSC o no, y si es así, si dicha inhibición continúa con el tiempo. Si el primer enjuague con cisteína se administra después de los resultados del enjuague de ensayo en un pico posterior al ensayo ("primer pico después del ensayo") que se encuentra aproximadamente al mismo nivel del pico concurrente antes del ensayo, se establece que el enjuague de ensayo no inhibe el metabolismo de la cisteína de las bacterias anaeróbicas o la producción de VSC. Por el contrario, cuando la primera exposición a la cisteína se administra después de los resultados del enjuague de ensayo en ningún pico post-resto, se establece que el enjuague de ensayo sí inhibe la capacidad de las bacterias anaeróbicas para metabolizar la cisteína y producir VSC. La presencia o ausencia continua de picos posteriores al ensayo con exposiciones a cisteína adicionales determina si un enjuague de ensayo tiene un efecto a largo plazo sobre dichas bacterias anaeróbicas o no, y su producción de VSC.

Los resultados de los ensayos de exposición a cisteína (mal aliento generado clínicamente) también se correlacionan con los resultados de las pruebas organolépticas (mal aliento de origen natural) con respecto a la prevención del mal aliento por enjuagues de ensayo.

Específicamente, se utilizó el ensayo de exposición a cisteína para medir la eficacia de cuatro enjuagues bucales: un placebo (agua destilada), un enjuague bucal disponible en el mercado (Listerine®), otro enjuague bucal disponible en el mercado (SmartMouth®), y Smartmouth ACF™. A continuación, se evaluó la correlación entre el ensayo de exposición a cisteína de todos los enjuagues de ensayo y las pruebas organolépticas en estudios clínicos doble ciego correspondientes publicados con anterioridad ("estudios anteriores").

El agua destilada, como control en este estudio, no contiene ningún ingrediente que pueda afectar a las bacterias anaeróbicas Gram-negativas o a su capacidad para metabolizar los aminoácidos. Esto explicaría por qué los estudios clínicos doble ciego que utilizan las pruebas organolépticas han demostrado que un control de agua destilada no proporciona un aliento fresco/previene el mal aliento más de una hora.

Cinco sujetos adultos participan en una visita de selección. Durante la visita de selección, los candidatos firman un formulario de consentimiento informado, se les realiza preguntas médicas pertinentes, firman un acuerdo de no divulgación (NDA), y rellenan un formulario demográfico.

Un candidato es aceptado en el estudio después de pasar la lista de comprobación de los criterios de inclusión/exclusión, después de un examen dental realizado por un odontólogo licenciado. Al sujeto se le dan instrucciones por escrito enumerando ciertas restricciones en la dieta y para la higiene oral que han de seguirse en la preparación para la prueba. Dos semanas antes del ensayo y durante el período de ensayo, el sujeto debe abstenerse de utilizar cualquiera de los productos de higiene oral aparte del cepillado con una pasta de dientes convencional (Colgate®) e hilo dental. En la mañana de la visita de prueba, el sujeto no debe cepillarse o utilizar cualquiera de los productos de higiene bucal y no consume bebidas.

El halímetro se vuelve a calibrar antes de cada realización de la prueba, ajustado a 0,0 ppb y se comprueba su estabilidad. El halímetro se ajusta para leer 0,0 ppb según sea necesario. Se toma una muestra del espacio de cabeza oral (aire) mediante la colocación de la punta de una pajita unida al halímetro en el tercio posterior de la

boca, un centímetro por encima de la lengua, con los labios ligeramente separados. La pajita no entra en contacto con los labios, los dientes o la lengua del sujeto. Al sujeto se le da instrucciones para que respire cuando sea necesario a través de la nariz y para que no sople en la pajita. Se registra la lectura del pico máximo.

5 En cada visita de ensayo, se establece un nivel de VSC inicial antes de la prueba del sujeto (en ppb) tomando tres lecturas consecutivas con el halímetro.

El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Se toman cuatro lecturas más a intervalos de cinco minutos (20 minutos en total).

10 El sujeto se enjuaga vigorosamente, con 10 ml de una sola unidad de material de ensayo o 5 ml cada uno de un material de ensayo de dos unidades (enjuague bucal o control), durante 30 segundos, gárgaras durante 15 segundos (para un total de 45 segundos) y expectora. Ni el sujeto ni el examinador conocen qué enjuague de ensayo se está administrando. Después de 10 minutos, se toma la siguiente lectura. Se toman cuatro lecturas más a intervalos de cinco minutos (20 minutos en total).

15 El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Se toman cuatro lecturas más a intervalos de cinco minutos (20 minutos en total).

El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Se toman ocho lecturas más a intervalos de diez minutos (80 minutos en total).

20 El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Se toman nueve lecturas más a intervalos de veinte minutos (180 minutos en total).

25 El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Se toman seis lecturas más a intervalos de diez minutos (60 minutos en total).

El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Se toman seis lecturas más a intervalos de diez minutos (60 minutos en total).

30 El sujeto se enjuaga con 5 ml de una solución de cisteína 6 mM durante 25 segundos, gárgaras durante 5 segundos (para un total de 30 segundos), y expectora. La siguiente lectura se toma inmediatamente. Finalmente se toman seis lecturas más a intervalos de diez minutos (60 minutos en total).

El tiempo de prueba, sin incluir la mezcla, el enjuague, y etc. asciende a 500 minutos.

35 En la Figuras 1 y 2 se muestran dos ejemplos del resultado del halímetro de sujetos analizados con agua destilada y Listerine®, respectivamente. Las cifras corresponden a gráficos del resultado del halímetro de VSC en unidades de ppb que se muestran en el eje vertical y el tiempo en minutos que se muestra en el eje horizontal.

40 Para la exposición a cisteína utilizando agua destilada como enjuague bucal (que se muestra en Figura 1), el promedio de los 14 "valores altos de VSC" por encima de 1000 ppb en el eje vertical corresponde a 1360 ± 199 (15 %). Del mismo modo, cuando se utiliza Listerine® como enjuague bucal (que se muestra en la Figura 2), los 13 valores "valores altos de VSC" por encima de 1000 ppb en el eje vertical corresponden a 1290 ± 149 (12 %). Los resultados estadísticos del procedimiento del ensayo de exposición a cisteína con Listerine® y agua destilada (Tablas 1 y 2 a continuación) son indistinguibles. Por lo tanto, Listerine® no es mejor en la prevención de la formación de VSC en la boca que el agua destilada.

Tabla 1 - Comparación del ensayo de exposición a cisteína para distinguir posibles diferencias entre agua destilada y Listerine® en la eliminación de los VSC del aliento				
Muestra	Gráfico 1 Máximo > 1000 VSC	Gráfico 2 Máximo > 1400 VSC	Todas las muestras analizadas sujetos	Conclusiones
H ₂ O	1360 ± 199	1505 ± 61	1568 ± 88	Ninguna diferencia
Listerine®	1290 ± 149	1517 ± 132	1571 ± 142	Ninguna diferencia

Tabla 2 - Comparación de cisteína al ensayo de exposición muestran similitud en muestras de agua destilada y Listerine® en la eliminación de los VSC del aliento				
Muestra	Gráfico 1 Mínimo < 400 VSC	Gráfico 2 Mínimo < 400 VSC	Todas las muestras analizadas <u>5</u> sujetos	Conclusiones
H ₂ O	205 ± 23	205 ± 23	173 ± 38	Ninguna diferencia
Listerine®	196 ± 40	196 ± 40	181 ± 32	Ninguna diferencia

Específicamente, los resultados mostrados en la Figura 3 confirman los resultados de los estudios anteriores de exposición a cisteína que demostraron que la utilización de SmartMouth® da lugar a períodos de tiempo marcadamente extendidos de valores de VSC por debajo de 400 ppb (> 120 minutos) y más de 500 minutos de valores de VSC por debajo de 600 ppb.

- 5 La distribución de los datos dependientes del tiempo (valores de referencia y máximos del halímetro) son gaussianos y la "matriz" resultante se puede resumir mejor presentando el promedio (también conocida como media) y la desviación típica de la media. Estos resultados se presentan como la media/mediana ± desviación típica.

- 10 Todas las mediciones reportadas se pueden colocar fácilmente en dos grupos distintos: (a) un enjuague bucal que reducirá el número de bacterias anaeróbicas Gram-negativas en un grado suficiente, o durante un período de tiempo suficientemente largo, para proporcionar un aliento fresco menos de una hora/prevenir el mal durante no más de una hora y (b) un enjuague bucal que proporciona un aliento fresco durante más de 6-12 horas (y en algunos ejemplos incluso más tiempo).

- 15 Los datos del halímetro recogidos en este estudio "se comportaron bien". A efectos de comparar similitudes y diferencias en los enjuagues bucales de diferentes características, basta el concepto estadístico de "dos grupos diferentes".

Los límites presentados están a un nivel del 10-15 % (para una desviación típica de la media) que es suficientemente preciso para distinguir diferencias entre varios enjuagues bucales que difieren en sus características de "aliento fresco" de menos de una hora, o más de 12 horas.

- 20 Como se ha señalado anteriormente, los valores de referencia para SmartMouth® durante el período de 25-500 minutos corresponden a 195 ± 96 ppb (49 %) y son típicos y consistentes con nuestras expectativas. Sin embargo, la Figura 4 para ACF muestra que todos los valores de referencia se encuentran a niveles que no exceden 275 ppb durante todo el período de los ensayos de exposición a cisteína de 30-500 minutos, incluyendo inmediatamente después de cada uno de los seis enjuagues individuales con cisteína. Este resultado no se ha observado ni se ha presentado anteriormente. Esta es una clara evidencia de un efecto mejorado, tal como una actividad de acción simultánea, entre SmartMouth® y Smartmouth ACF™.

- 25 Comparaciones adicionales con respecto a esta acción simultánea se tabulan en la Tabla 3. Usando la información estadística recogida durante el ensayo de exposición a cisteína, es posible calcular el "potencial de aliento fresco a largo plazo" de un enjuague de ensayo. Basándose en las mediciones del halímetro reportadas en este estudio, las comparaciones directas muestran el tiempo que tomará (en minutos) para llegar al 25 %, 50 % o 70 % del pico después del ensayo con agua, Listerine®, SmartMouth®, o Smartmouth ACF™. Tiempos más largos denotan el aliento fresco durante más tiempo.

Tabla 3 - Resumen de la media de los resultados del ensayo de exposición a cisteína (tiempo promedio necesario para volver al 25 %, 50 % y 75 % del pico antes de la prueba)			
% del pico del enjuague antes de la prueba (Correlación con las ppb del halímetro)	Al menos el 25 % (500 ppb)	Al menos el 50 % (850 ppb)	Al menos el 75 % (1200 ppb)
Agua	45 - 50 minutos	45 - 50 minutos	45 - 50 minutos
Listerine®	45 - 50 minutos	45 - 50 minutos	45 - 50 minutos
SmartMouth®	345 - 380 minutos	345 - 380 minutos	345 - 380 minutos

(continuación)

Tabla 3 - Resumen de la media de los resultados del ensayo de exposición a cisteína (tiempo promedio necesario para volver al 25 %, 50 % y 75 % del pico antes de la prueba)			
% del pico del enjuague antes de la prueba (Correlación con las ppb del halímetro)	Al menos el 25 % (500 ppb)	Al menos el 50 % (850 ppb)	Al menos el 75 % (1200 ppb)
Smartmouth ACF™	> 500 minutos	> 500 minutos	> 500 minutos

Con un agua de enjuague administrada como control, hubo un cambio mínimo en las lecturas altas de los VCS resultantes de exposiciones a cisteína posteriores (1500 ± 75 ppb). Cuando se utilizó Listerine® como enjuague bucal, de nuevo, hubo un cambio mínimo en las lecturas altas de VCS. Cuando se administró el ensayo con SmartMouth®, hubo una reducción significativa en los niveles de VSC con cada exposición posterior a cisteína hasta el límite de 500 minutos.

Además, cuando el ensayo de exposición a cisteína se administró con Smartmouth ACF™, hubo un descenso continuo e incluso más significativo de los niveles de VSC que prosiguen con cada exposición posterior a cisteína hasta el límite de 500 minutos de estos estudios.

Este estudio demuestra que el agua destilada y Listerine® no afectan a la capacidad de las bacterias anaeróbicas Gram-negativas para metabolizar la cisteína y producir VSC. Con estos dos enjuagues de ensayo, el primer pico después del ensayo (y todos los picos posteriores) aumenta aproximadamente a los mismos niveles del pico antes de la prueba. Esto demuestra que la capacidad de los microorganismos anaeróbicos gram-negativos para metabolizar los aminoácidos y producir VSC se ha visto afectada por estos enjuagues. Estos resultados son consistentes y se pueden correlacionar con estudios previos que demuestran que ni el agua destilada ni Listerine® proporcionan un aliento fresco/previenen el mal aliento durante más de una hora.

Este estudio también demuestra que SmartMouth® entorpece seriamente la capacidad de las bacterias anaeróbicas Gram-negativas para metabolizar la cisteína y producir VSC durante un período prolongado de tiempo. Con SmartMouth®, las dos primeras exposiciones a cisteína posteriores al ensayo no produjeron ningún pico y ningún pico posterior alcanzó siquiera el 50 % de los niveles máximos antes de la prueba. Esto demuestra que la capacidad de los microorganismos anaeróbicos gram-negativos para metabolizar los aminoácidos y producir VSC se ha inhibido de manera espectacular por SmartMouth®. Este resultado es consistente y se puede correlacionar con un estudio previo que demostró que SmartMouth® proporciona un aliento fresco/previene el mal aliento durante al menos 12 horas.

Se evaluó una comparación de las propiedades de los ensayos de exposición a cisteína de SmartMouth® y Smartmouth ACF™ para determinar si existía una correlación entre el estudio anterior de SmartMouth® y el ensayo de exposición a cisteína de Smartmouth ACF™. La Figura 3 (SmartMouth®) muestra que (1) el primer pico después del ensayo de enjuague se produjo aproximadamente a los 160 minutos y alcanzó aproximadamente el 30 % del pico antes de la prueba, y (2) el último pico después del ensayo de enjuague se produjo aproximadamente a los 470 minutos y alcanzó aproximadamente el 41 % del pico antes de la prueba. En comparación, la Figura 4 (Smartmouth ACF™) muestra que (1) el primer pico después del ensayo de enjuague se produjo aproximadamente a los 320 minutos y alcanzó aproximadamente el 25 % del pico antes de la prueba, y (2) el último pico después del ensayo de enjuague se produjo aproximadamente a los 470 minutos y nunca superó el 25 % del pico de antes de la prueba. Esto demuestra, tanto inicialmente como con el tiempo, que Smartmouth ACF™ tiene un mayor efecto sobre la capacidad de los microorganismos anaeróbicos gram-negativos para metabolizar los aminoácidos y producir los VSC, que SmartMouth®. Este estudio ha demostrado además que el CPC en Smartmouth ACF™ no inhibe la tecnología de iones de zinc. De hecho, CPC mejora el efecto de los iones de zinc en Smartmouth ACF™. Se observa un efecto mejorado cuando se utiliza CPC, de tal manera que existe una acción simultánea entre los ingredientes.

La descripción anterior de las formas de realización se ha proporcionado para fines de ilustración y descripción. No se pretende que sea exhaustiva o que limite la divulgación. Los elementos individuales o características de una realización particular en general no están limitados a esa realización en particular, pero, en su caso, son intercambiables y se pueden utilizar en una realización seleccionada, incluso si no se muestra o se describe específicamente. Lo mismo también se puede modificar de muchas maneras. Dichas variaciones no deben ser consideradas una desviación de la divulgación, y todas estas modificaciones están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la descripción.

La terminología usada en este documento solamente tiene el fin de describir realizaciones de ejemplo particulares y no se pretende que sea limitante. Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el" pueden tener la intención de incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "comprende", "que comprende", "que incluye" y "que tiene", están incluidos y por lo tanto especifican la presencia de características, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes,

pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes adicionales, y/o grupos de los mismos. Las etapas del procedimiento, procedimientos y operaciones descritas en este documento no deben interpretarse como que necesariamente requieren su ejecución en el orden descrito o ilustrado en particular, a menos que se identifique específicamente como orden de ejecución.

- 5 También se debe entender que se pueden emplear etapas adicionales o alternativas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral que comprende:

un primer componente que comprende al menos un compuesto que aumenta el E_h y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo componente que comprende al menos un compuesto de zinc capaz de proporcionar iones de zinc libremente disponibles, cloruro de cetilpiridinio (CPC) y un vehículo farmacéuticamente aceptable,

en la que el al menos un compuesto que aumenta el E_h se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, un azúcar fermentable, un compuesto oxihalogenado, y combinaciones de los mismos, y

en la que el primer componente comprende del 0,01 % en peso al 3,0 % en peso de al menos un compuesto que aumenta el E_h , y en el que el segundo componente comprende del 0,02 % en peso al 1,0 % en peso de iones de zinc y del 0,02 % en peso al 0,6 % en peso de CPC.

2. La composición oral de la reivindicación 1, en la que el primer y segundo componentes se almacenan por separado.

3. La composición oral de la reivindicación 1 o 2, en la que el al menos un compuesto que aumenta el E_h se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, un compuesto oxihalogenado, y combinaciones de los mismos.

4. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el al menos un compuesto de zinc se selecciona del grupo que consiste en cloruro de zinc, acetato de zinc, salicilato de zinc, sulfato de zinc, nitrato de zinc, y combinaciones de los mismos.

5. La composición oral de la reivindicación 1 o 2, en la que el al menos un compuesto que aumenta el E_h se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, clorito de sodio y un azúcar fermentable; y el compuesto de zinc se selecciona del grupo que consiste en cloruro de zinc y acetato de zinc.

6. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición oral comprende además al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente desensibilizante, un agente blanqueador, un agente antimicrobiano, un antibiótico, un agente anticaries, un agente antiplaca, un agente antisarro, un agente para aliviar o reducir la sequedad de la boca, un desodorante, un agente de pulido, un detergente y un edulcorante.

7. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición oral se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste en un producto para el cuidado dental, un producto alimenticio, un comprimido, una formulación de fusión rápida, un caramelo, una pastilla, una goma de mascar, una golosina, una pasta de dientes, un enjuague bucal, un spray de aliento y una pastilla de menta.

8. Un sistema de cuidado oral, que comprende la composición oral según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso como medicamento.

10. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en la reducción del mal olor bucal.

11. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, que es eficaz para reducir el mal olor bucal durante al menos 2 horas, preferentemente 3 horas, preferentemente 4 horas, preferentemente 5 horas, preferentemente 6 horas, preferentemente 7 horas, preferentemente 8 horas, preferentemente 9 horas, preferentemente 10 horas, preferentemente 11 horas, preferentemente 12 horas.

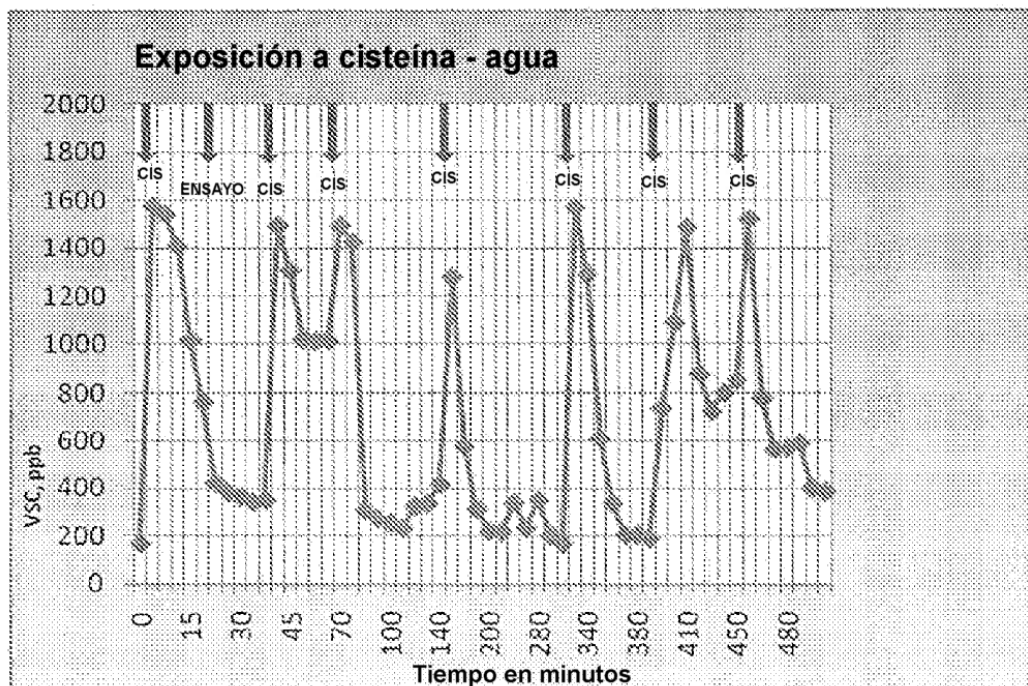
12. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento o alivio de una enfermedad dental.

13. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la enfermedad dental se selecciona del grupo que consiste en gingivitis, periodontitis y caries dental.

14. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en la reducción de la placa.

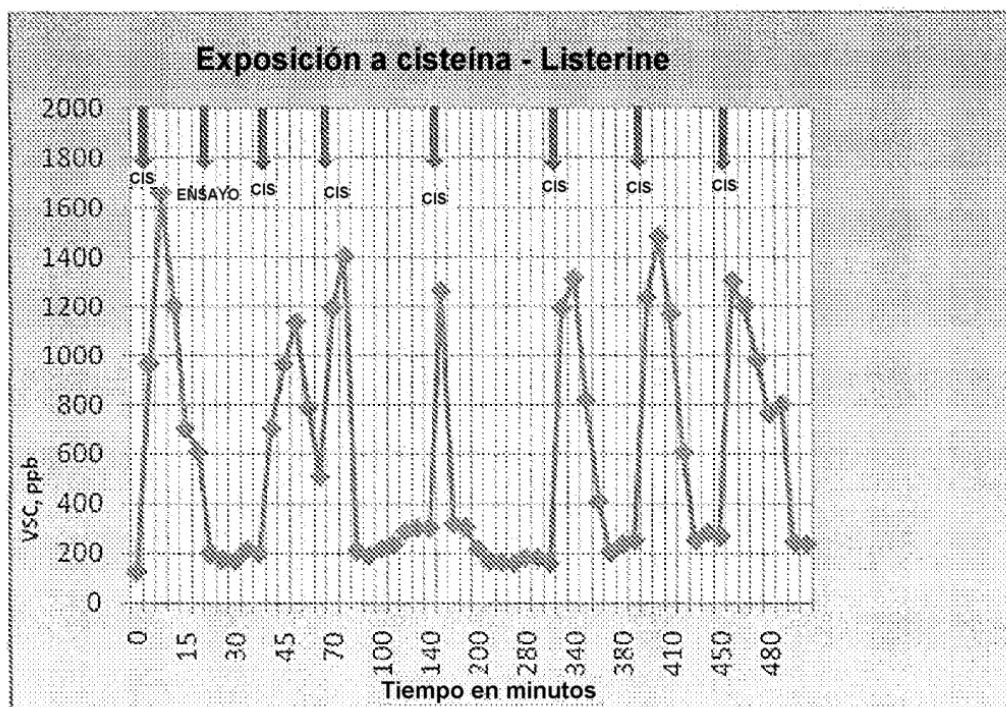
15. La composición oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en la reducción de las aftas bucales.

16. La composición oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-15, en la que el primer componente y el segundo componente se mezclan antes de dicho uso.



(S₁ Agua)

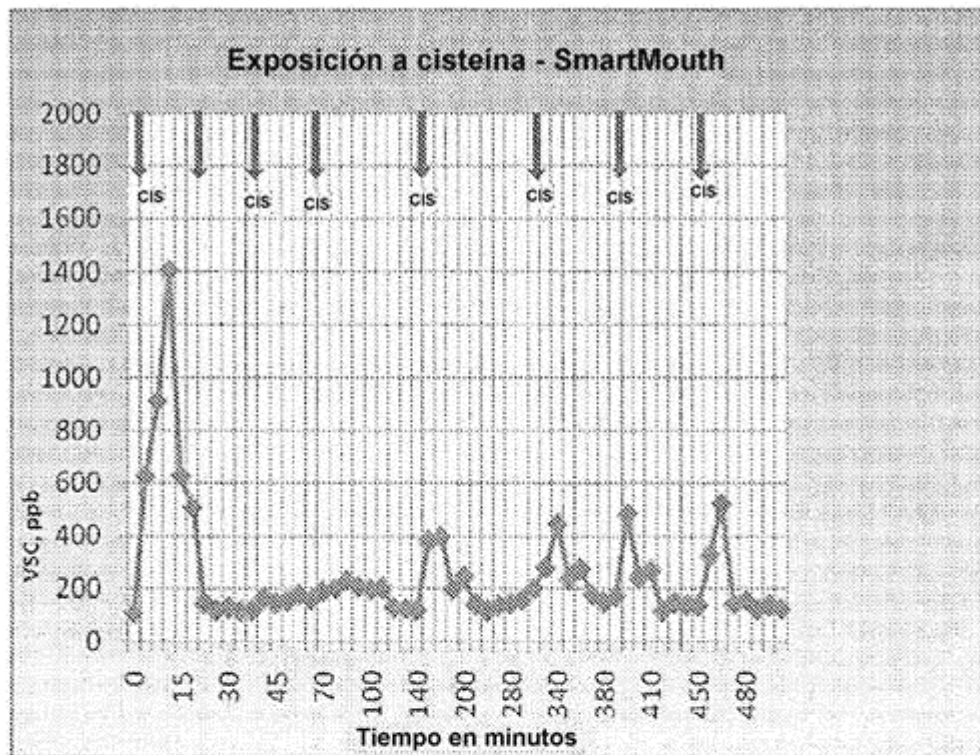
Fig. 1



(S₂ Listerine)

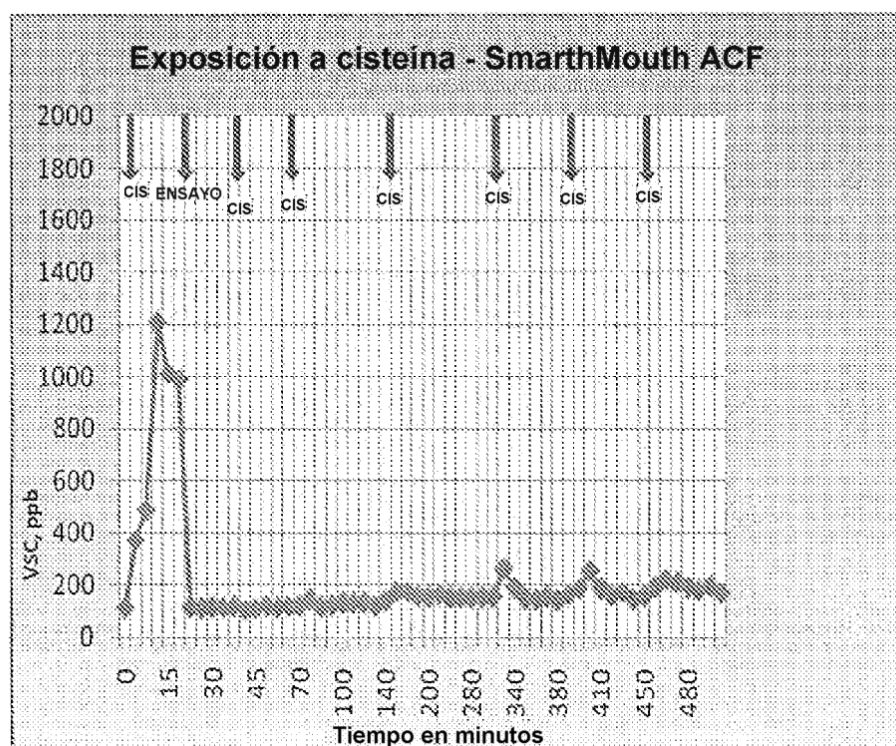


Fig. 2



(S₄ SM)

Fig. 3



(S₆ SM ACF)

Fig. 4