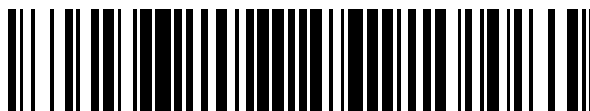


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 218**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61P 31/02** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2007 PCT/GB2007/000680**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2007 WO07099302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2007 E 07712798 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 1988903**

54 Título: **Procedimientos de mantenimiento de la higiene oral en animales utilizando derivados de morfina**

30 Prioridad:

**28.02.2006 GB 0604018**

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

**29.12.2017**

73 Titular/es:

**MAELOR LABORATORIES LIMITED (50.0%)  
Avonbridge House, Bath Road, Chippenham  
Wiltshire SN15 2BB, GB y  
MERIAL, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DE BRUYN, HUGO y  
ATTOSTRÖM, ROLF VALTER**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

**Observaciones:**

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

ES 2 648 218 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

Procedimientos de mantenimiento de la higiene oral en animales utilizando derivados de morfolina

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al mantenimiento de la higiene oral en animales.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La necesidad de mantener una buena higiene oral en los seres humanos ha sido reconocida desde hace mucho tiempo. Sin embargo, sólo recientemente se han hecho avances significativos en el mantenimiento de la higiene oral de los animales. En particular, ha habido un rápido aumento en el número de publicaciones académicas en el campo de la odontología veterinaria en los últimos 20 años; la Academy of Veterinary Dentistry y la American Veterinary Dental College se establecieron en 1987 (Easley, J Hist Dent: Vol. 47, No. 2. Julio 1999 pág. 83-85).

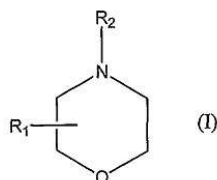
[0003] Los productos y tratamientos de higiene oral veterinaria son una industria en rápido crecimiento de varios millones de libras, en particular en el sector de mascotas o "animales de compañía". Las ventas minoristas de Estados Unidos en este sector se estiman en más de 400 m US \$ por año.

[0004] Los animales son susceptibles a la mayoría, si no todas, las condiciones de higiene oral adversas que afectan a los seres humanos, incluyendo la formación de placa y sarro (cálculo), gingivitis, periodontitis, manchas antiestéticas en los dientes y halitosis. Se requieren procedimientos y productos para prevenir y tratar todas estas condiciones. Es particularmente importante mantener la higiene oral en animales debido a la gama de medidas correctivas que están disponibles para los seres humanos, tales como dentaduras postizas y cirugía dental compleja, que no están fácilmente disponibles para los animales.

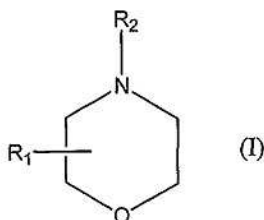
[0005] El delmopinol es un compuesto de morfolino que tiene utilidad en la eliminación o inhibición de la placa dental en los seres humanos. El compuesto y su fabricación se describen en el documento US4894221.

30 Características de la invención

[0006] La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que una composición que comprende delmopinol (o un derivado o sal del mismo) es eficaz en el mantenimiento de la higiene oral de los animales de compañía mediante el tratamiento de la gingivitis y de forma concomitante la halitosis, tal como se define en las reivindicaciones.



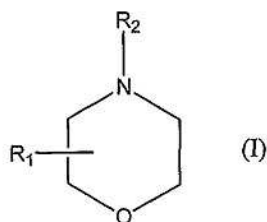
45 La presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de morfolino que tiene la fórmula (I), para utilizar en el tratamiento de la gingivitis y para el tratamiento concomitante de la halitosis en un animal de compañía



60 en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o la posición 3 del anillo morfolino, y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo, excepto en la posición alfa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando la composición depositada o impregnada en un producto masticable para animales.

Descripción detallada de la invención

65 [0007] Un compuesto de morfolino de fórmula (I) es eficaz para mantener la higiene y una estética favorable de la cavidad oral de un animal. Un compuesto de morfolino, según la presente invención, tiene la fórmula general (I)



en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o la posición 3 del anillo morfolino, y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo, excepto en la posición alfa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, la suma de los átomos de carbono en los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> del compuesto de morfolino es al menos 10, preferiblemente entre 10 y 20. En una realización preferida adicional, el grupo R<sub>2</sub> termina con el grupo hidroxilo.

15

20 **[0008]** Los compuestos de morfolino reivindicados son conocidos per se y pueden producirse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo el que se describe en los documentos US5.082.653 y WO90/14342. El compuesto de morfolino preferido para utilizar en la invención es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxi-etil)morfolina, que se conoce comúnmente como delmopinol (CAS No. 79874-76-3).

25 **[0009]** Los compuestos de morfolino se pueden utilizar en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de ácidos, tales como ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido gentísico, ácido valérico, ácido gálico, ácido beta-resorcíclico, ácido acetil salicílico, ácido salicílico, ácido perclórico, ácido barbitúrico, ácido sulfanílico, ácido fítico, ácido p-nitrobenzoico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico y ácido láurico. Las sales más preferidas son las de ácido clorhídrico. Un compuesto preferido es clorhidrato de delmopinol (CAS No. 98092-92-3).

30

35 **[0010]** Los compuestos de morfolino son útiles en el tratamiento de la gingivitis y el tratamiento concomitante de la halitosis en un "animal de compañía". Tal como se utiliza en el presente documento, el término "animal de compañía" se refiere a un animal que se mantiene como una "mascota" por una persona para compañía y disfrute. Éstos por lo general serán mamíferos, tales como gatos, perros, conejos, hurones y roedores. Los animales de compañía más preferidos son los gatos y los perros.

40 **[0011]** Los compuestos de morfolino se han encontrado que son particularmente eficaces en el mantenimiento de la higiene y una estética favorable de la cavidad oral de un animal. Los compuestos de morfolino tienen varias aplicaciones médicas (es decir, veterinaria), tal como se indica a continuación: prevenir y eliminar la placa y la formación de cálculos en la cavidad oral, especialmente en los dientes; prevenir y tratar enfermedades de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; y prevenir y tratar la halitosis. También tienen una aplicación cosmética, ya que son capaces de eliminar las manchas o de "blanquear" los dientes.

45

**[0012]** Un compuesto de morfolino de fórmula (I) se puede incorporar en un medicamento, composición o formulación. El compuesto de morfolino de fórmula (I) puede ser el único principio activo en el medicamento final. Sin embargo, el medicamento final puede contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tanto inertes (es decir, un "excipiente") como farmacéuticamente activos. Cualquier combinación de un compuesto de fórmula (I) y uno o más de los ingredientes farmacéuticamente aceptables descrita a continuación está dentro del alcance de la invención.

50

55 **[0013]** El compuesto de fórmula (I) se puede administrar a un animal en combinación con al menos un anticuerpo anti-microbiano, preferiblemente un agente antibacteriano. Los agentes adecuados incluyen los antibióticos de tetraciclina, doxiciclina y ampicilina y los agentes antibacterianos triclosan (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi difenil éter) y digluconato de clorhexidina (1,1'-hexametilen-bis[(5-p-clorofenil)-biguanida]).

60 **[0014]** El compuesto de fórmula (I) es útil en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de las encías y la inflamación asociada de las encías. El compuesto de fórmula (I) se puede administrar a un animal en combinación con al menos un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios son bien conocidos en la técnica y se puede utilizar cualquiera. Preferiblemente, el agente antiinflamatorio es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideos (AINE), tales como la aspirina (ácido acetilsalicílico) o ibuprofeno. En una realización alternativa, se puede utilizar un agente antiinflamatorio esteroideo, por ejemplo cortisona.

65

**[0015]** La concentración del compuesto de morfolino de fórmula (I) que se requiere variará dependiendo del animal a tratar y de la naturaleza de la formación, tal como será evidente para la persona experta en la materia. Un ejemplo de una concentración adecuada del compuesto preferido, delmopinol, es del 0,2% p/v. El compuesto está presente en un producto masticable para animales. Tal como se utiliza en el presente documento, al término "masticable" se le da su significado normal en la técnica y se refiere a cualquier juguete, accesorio o alimento que se pretende masticar o roer por un animal. La persona experta en la materia reconocerá que el tamaño y la composición adecuados de los productos "masticables" variará dependiendo del animal. Los productos masticables pueden estar fabricados a partir de productos de origen animal, tales como piel (piel de animal), tendón o hueso, productos fabricados por el hombre, tales como plásticos (por ejemplo, nylon) y caucho fabricado por el hombre, y productos vegetales, tales como el caucho natural. Otros materiales adecuados para la fabricación de un producto masticable serán evidentes para la persona experta en la materia. Se puede utilizar una combinación de materiales. Preferiblemente, el producto masticable proporciona suficiente resistencia a la acción masticable de un animal que se ejerce presión sobre los dientes del animal. También actúa para eliminar los residuos, la placa y/o el cálculo por la fricción.

**[0016]** El producto masticable puede estar en cualquier forma, por ejemplo, un masticable fabricado para un gato puede estar en forma de un ratón y un masticable para un perro puede estar en forma de un hueso. Preferiblemente, el producto masticable se conforma de manera que los dientes, encías y lengua se froten o masajean por el producto masticable a medida que el animal mastica, por ejemplo el producto masticable puede tener una superficie que contiene protuberancias, nódulos o crestas. Esto ayudará a eliminar la placa.

**[0017]** En una realización preferida, un compuesto de fórmula (I) impregna el producto masticable, es decir, el material masticable contiene el compuesto de fórmula (I) y lo libera durante un período prolongado. Un ejemplo de un procedimiento de infusión de un producto masticable es empapar escondido en un compuesto de fórmula (I) y a continuación dejar que se seque. En una realización alternativa, el producto masticable está simplemente recubierto con un compuesto de fórmula (I). El producto masticable puede ser condimentado con un aroma que es atractivo para el animal para el que está diseñado. A modo de ejemplo, un producto masticable para perros puede estar aromatizado con sabores de carne, tales como pollo o carne.

**[0018]** El producto masticable que comprende un compuesto de fórmula (I) puede comprender adicionalmente cualquiera de los otros ingredientes de medicamento descritos en este documento, en cualquier combinación. Por ejemplo, un producto masticable para animales puede contener un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes farmacéuticos activos o inertes, tales como un agente antimicrobiano o un agente anti-inflamatorio.

**[0019]** Un único tipo de compuesto de morfolino, o un número de diferentes compuestos, pueden estar presentes en la composición, medicamento o formulación. Cuando están presentes un número de compuestos, se prefiere que el delmopinol sea el compuesto de morfolino principal.

**[0020]** Las dos formas principales de enfermedad de las encías, gingivitis y periodontitis, son el resultado de la formación de placa bacteriana en la cavidad oral, en particular en los dientes y las encías. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado que es sólo una infección localizada, la enfermedad de las encías ahora está siendo investigada como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de otras, potencialmente más graves, enfermedades, incluyendo enfermedad cardiovascular y trastornos pulmonares. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para tratar (mediante eliminación de la placa) y prevenir (mediante la prevención de la formación de placa) enfermedades de las encías, tales como gingivitis y periodontitis. En una realización preferida, la enfermedad de las encías tiene síntomas que incluyen bolsas subgingivales infectadas. Más preferiblemente, las bolsas subgingivales infectadas tienen al menos 4 mm de profundidad, medida desde la punta de la línea de la encía hasta el ápice de la bolsa.

**[0021]** Un compuesto de morfolino de fórmula (I) se puede utilizar para tratar y prevenir de forma concomitante la halitosis. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halitosis" se refiere al significado comúnmente reconocido del término, es decir, "mal aliento". Éste se puede definir como el aliento que tiene un olor que es desagradable u ofensivo para el animal que exhala el aliento, o más probablemente para las personas cerca del animal, como el propietario. En una realización preferida, el aliento contiene compuestos volátiles de azufre (VSC), incluyendo, pero no limitado a, sulfuro de hidrógeno, metil mercaptano o dimetilsulfuro, o compuestos, tales como putrescina, cadaverina, ácido butírico y propiónico. Estos compuestos son el resultado de la degradación proteolítica de varios sustratos que contienen azufre en los restos de comida, saliva, sangre y células epiteliales, por predominantemente microorganismos Gram-negativos anaeróbicos en la cavidad oral. Un compuesto de fórmula (I) puede reducir el nivel de estos compuestos emitidos desde la boca de un animal. El compuesto de fórmula (I) contacta la cavidad oral por medio de su presencia sobre o en un producto masticable, tal como se detalla anteriormente. Preferiblemente, el compuesto, en cualquier forma que sea adecuado, se mantiene en la boca durante al menos 5 segundos, preferiblemente más de 10 segundos, por ejemplo un minuto o más. El tratamiento de la gingivitis concomitantemente con halitosis comprende poner en contacto la cavidad oral de un animal de compañía que muestra síntomas de una o más de las afecciones con un compuesto de fórmula (I), preferiblemente una preparación, la composición o formulación que contiene un compuesto de fórmula (I) en forma de un producto masticable. La halitosis se puede evitar poniendo en contacto la cavidad oral con una preparación que contiene un

compuesto de fórmula (I) en forma de un producto masticable, antes del desarrollo de los olores ofensivos. La invención se describe adicionalmente mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

EJEMPLO

**[0022]** Se realizó un estudio para investigar el efecto de snacks para perros que contienen delmopinol en la gingivitis y formación de sarro en perros beagle.

Materiales y procedimientos

**[0023]** Se utilizaron ocho perras en el estudio. Los animales tenían dos años de edad y cada uno pesó aproximadamente 20 kilos. Las perras se dividieron al azar en dos grupos de cuatro. El grupo experimental recibió un snack para perro diariamente que contenía delmopinol, mientras que el grupo de control recibió un snack para perro diariamente sin delmopinol.

**[0024]** Durante un periodo preexperimental de cuatro semanas, los dientes en las mandíbulas superiores de todas las perras limpiaron y pulieron profesionalmente con una copa de goma, piedra pómez y agua, semanalmente. Los dientes de la mandíbula superior también se cepillaron a fondo con un cepillo de dientes y agua durante 2 minutos al día. Los dientes en la mandíbula inferior no se limpiaron. Durante este período preexperimental las perras fueron alimentadas con una dieta blanda que inducía la gingivitis. Usando estos procedimientos, dos condiciones clínicas diferentes prevalecieron en las perras al final del período de pre-experimental: en la mandíbula superior, la encía estaba clínicamente sana, mientras que en la mandíbula inferior, la gingivitis prevaleció.

**[0025]** Los snacks para perros disponibles comercialmente (piezas de piel de vaca/cerdo aproximadamente 12-15 cm de largo y con un diámetro de alrededor de 1,5 cm) se empaparon en 10 mg/ml de delmopinol durante la noche y a continuación se secaron. Las perras experimentales recibieron una parte del snack para perro con delmopinol diariamente por la tarde desde el día 0 hasta el día 14 del periodo experimental. Las perras de control recibieron una cantidad igual de snack para perro sin delmopinol durante el período correspondiente. Entre los días 0 y 28 del experimento, las perras fueron alimentadas con una dieta blanda que promovía la placa y el cálculo.

Mediciones

**[0026]** En la mandíbula superior, la presencia de placa y la gingivitis se midió en las superficies bucales de caninos, primero, segundo, tercero, cuarto premolares y primeros molares. En la mandíbula inferior se llevaron a cabo las mediciones en las superficies bucales de caninos y los primeros molares. En total se examinaron clínicamente 16 superficies. 12 superficies estaban clínicamente sanos antes del período experimental y 4 superficies no se mantuvieron con mediciones de higiene oral.

**[0027]** Todos los procedimientos experimentales, (excepto el cepillado de los dientes durante el período preexperimental) se realizaron con las perras anestesiadas por Pentotal intravenosa (Abbot, Bélgica).

**[0028]** Los procedimientos experimentales y las mediciones fueron ciegas y el examinador no sabían a qué grupo pertenecían los animales. Las diversas mediciones se tomaron en los días 0, 14 y 28. Se tomaron fotografías clínicas de la mandíbula superior en las mismas ocasiones que las mediciones.

Parámetros

**[0029]** La presencia de la placa se evaluó después de la tinción de los dientes con colorante eritrosina. La placa se anotó si la placa dental teñida estaba en contacto con el margen gingival bucal.

**[0030]** El sangrado en el sondaje se puntuó de acuerdo a Løe, H y Silness, J (1963) Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. Acta Odontologica Scandinavica 21,533-551. La presencia de gingivitis se registró si se había producido sangrado dentro de los 20 segundos después del sondaje suave del margen gingival bucal.

**[0031]** Se observó la presencia o ausencia de cálculo en las superficies bucales de los dientes en la mandíbula superior.

Resultados

**[0032]** El snack para perro que contenía delmopinol fue bien tolerado por las perras. No se encontraron restos de los snacks para perros en las jaulas para perros, lo que demuestra que las perras consumieron todos los snacks para perros previstos.

Placa dental

[0033] En el día 0 los dientes en la mandíbula superior de todas las perras estaban libre de placas debido al pulido de los dientes. En el día 14 todos los dientes en el grupo de control albergaban la placa dental mientras que el grupo experimental mostró una reducción de alrededor del 20% en presencia de placa dental con respecto a las perras de control. En el día 28 todos los dientes en ambos grupos mostraron placa dental (véase la Tabla 1).

5

Sangrado en el sondaje

[0034] En el día 0 sólo un sitio en cada uno de los grupos experimentales y de control mostró sangrado al sondaje en los cuadrantes maxilares (mandíbula superior) previamente bien mantenido (sano). En el día 14, 13 de los 48 dientes maxilares/unidades gingivales medidos en el grupo experimental presentaron sangrado en el sondaje mientras que el valor correspondiente para el grupo control fue de 36/48.

10

[0035] En las perras experimentales, 15 de los 16 sitios en los dientes de la mandíbula inferior no mantenidos previamente mostraron sangrado en el sondaje en el día 0. En el día 14 el sangrado en estos dientes se redujo a cinco sitios. El día 28 el sangrado en el sondaje había aumentado a 21/48 sitios en los dientes de la mandíbula superior y a 12/16 en los dientes de la mandíbula inferior. En el grupo control, un sitio en la mandíbula superior y los 16 sitios en los dientes de la mandíbula inferior en el día 0 mostraron sangrado en el sondaje. En el día 14 en el grupo control, 36/48 sitios en la mandíbula superior presentó sangrado en el sondaje, mientras que en los dientes de la mandíbula inferior el sangrado en el sondaje se redujo a 8. En el día 28 el sangrado en el sondaje había aumentado a 26/48 sitios en los dientes de la mandíbula superior y a 14/16 sitios en los dientes de la mandíbula inferior (véase la Tabla 2).

15

20

Formación de cálculos

[0036] Ninguno de los de los dientes en el grupo experimental y de control tenía cálculos en el día 0 porque antes del inicio experimental se extrajo profesionalmente todo el cálculo. En el día 14, en total, 6/48 sitios maxilares (mandíbula superior) en el grupo experimental tenía cálculo mientras que el valor correspondiente en el grupo de control fue de 35 sitios. En el día 28 el número de sitios con cálculo fue de 37/48 en el grupo experimental y 40/48 en el grupo control (véase la Tabla 3).

25

30

Conclusiones

[0037] La adición de delmopinol a los snacks para perros probados demostró ser eficaz en todas las perras. La masticación en el snack solo reduce la gingivitis establecida en un 50%, pero cuando se añadió delmopinol en el snack, la reducción fue del 69%, incluso en presencia de la acumulación de placa medible.

35

[0038] Cuando se detuvieron las medidas de higiene oral preexperimentales, se observa una rápida formación de placa. En 2 semanas todas las superficies muestran placa. El uso de los snacks, con o sin el componente de prueba, no alteró la acumulación de placa. Sin embargo, se redujo el sangrado (que es una indicación de la actividad de la placa continua). Sin desear estar ligado por la teoría, el delmopinol parece reducir la maduración de la placa de tal manera que la placa que está presente permanece inmadura y no provoca la respuesta inflamatoria que normalmente lleva a la gingivitis. Aunque la inflamación se incrementó en todas las perras después de interrumpir la rutina de higiene oral preexperimental, fue significativamente menor (prueba t apareada  $p = 0,05$ ) en el grupo experimental.

40

45

[0039] El efecto más destacado del producto masticable para perros con delmopinol en este estudio se observó en la formación de cálculos. Incluso en la presencia de placa dental y con una dieta blanda inductora de cálculos, la formación del cálculo se redujo fuertemente en el grupo experimental. Esto indica que la placa está apenas unida y está menos densamente empaquetada en la superficie del diente, que tiene un efecto sobre la mineralización de depósitos. Cuando se detuvo la aplicación de delmopinol, era medible un recrecimiento rápido del cálculo en todos los animales experimentales, aunque la acumulación de placa visible medible no estaba alterada.

50

[0040] Este estudio indica que la administración de delmopinol en un snack para perro retarda la formación de gingivitis, reduce la inflamación establecida e inhibe la formación de cálculos.

55

Tabla 1 Número de sitios con presencia de placa dental en las superficies bucales de los dientes superiores (n = 48) (UJ) y en los dientes en la mandíbula inferior (n = 16) (LJ) durante el período experimental de 28 días.

| <u>Delmopinol</u> |          |           |           |           |           |           |
|-------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Perro             | Día 0 UJ | Día 0 LJ  | Día 14 UJ | Día 14 LJ | Día 28 UJ | Día 28 LJ |
| 1                 | 0        | 4         | 8         | 4         | 12        | 4         |
| 2                 | 0        | 4         | 12        | 4         | 12        | 4         |
| 3                 | 0        | 4         | 12        | 4         | 12        | 4         |
| 4                 | 0        | 4         | 6         | 4         | 12        | 4         |
| <b>Suma</b>       | <b>0</b> | <b>16</b> | <b>38</b> | <b>16</b> | <b>48</b> | <b>16</b> |

| <b>Control</b> |          |           |           |           |           |           |
|----------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Perro          | Día 0 UJ | Día 0 LJ  | Día 14 UJ | Día 14 LJ | Día 28 UJ | Día 28 LJ |
| 1              | 0        | 4         | 12        | 4         | 12        | 4         |
| 2              | 0        | 4         | 12        | 4         | 12        | 4         |
| 3              | 0        | 4         | 12        | 4         | 12        | 4         |
| 4              | 0        | 4         | 12        | 4         | 12        | 4         |
| <b>Suma</b>    | <b>0</b> | <b>16</b> | <b>48</b> | <b>16</b> | <b>48</b> | <b>16</b> |

Tabla 2 Número de sitios con sangrado gingival en las superficies bucales de los dientes superiores (n = 48) (UJ) y en los dientes en la mandíbula inferior (LJ) (n = 16) durante el período experimental de 28 días.

| <b>Delmopinol</b> |          |           |           |           |           |           |
|-------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Perro             | Día 0 UJ | Día 0 LJ  | Día 14 UJ | Día 14 LJ | Día 28 UJ | Día 28 LJ |
| 1                 | 0        | 4         | 3         | 1         | 6         | 3         |
| 2                 | 1        | 4         | 4         | 1         | 7         | 2         |
| 3                 | 0        | 4         | 3         | 1         | 4         | 4         |
| 4                 | 0        | 3         | 3         | 2         | 4         | 3         |
| <b>Suma</b>       | <b>1</b> | <b>15</b> | <b>13</b> | <b>5</b>  | <b>21</b> | <b>12</b> |

| <b>Control</b> |          |           |           |           |           |           |
|----------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Perro          | Día 0 UJ | Día 0 LJ  | Día 14 UJ | Día 14 LJ | Día 28 UJ | Día 28 LJ |
| 1              | 0        | 4         | 10        | 2         | 6         | 4         |
| 2              | 0        | 4         | 9         | 2         | 8         | 3         |
| 3              | 1        | 4         | 7         | 1         | 3         | 4         |
| 4              | 0        | 4         | 10        | 3         | 9         | 3         |
| <b>Suma</b>    | <b>1</b> | <b>16</b> | <b>36</b> | <b>8</b>  | <b>26</b> | <b>14</b> |

5 Tabla 3. Número de dientes con cálculo en las superficies bucales de los dientes en la mandíbula superior durante el período experimental de 28 días (n = 48 Sitios medidos).

| <b>Delmopinol</b> |          |          |           |
|-------------------|----------|----------|-----------|
| Perro             | Día 0    | Día 14   | Día 28    |
| 1                 | 0        | 2        | 8         |
| 2                 | 0        | 4        | 12        |
| 3                 | 0        | 0        | 7         |
| 4                 | 0        | 0        | 10        |
| <b>Suma</b>       | <b>0</b> | <b>6</b> | <b>37</b> |

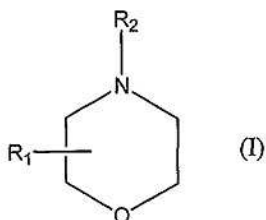
  

| <b>Control</b> |          |           |           |
|----------------|----------|-----------|-----------|
| Perro          | Día 0    | Día 14    | Día 28    |
| 1              | 0        | 10        | 11        |
| 2              | 0        | 10        | 12        |
| 3              | 0        | 12        | 12        |
| 4              | 0        | 2         | 5         |
| <b>Suma</b>    | <b>0</b> | <b>35</b> | <b>40</b> |

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende un compuesto de morfolino que tiene la fórmula (I), para utilizar en el tratamiento de la gingivitis y para el tratamiento concomitante de la halitosis en un animal de compañía

5



10

15

en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o la posición 3 del anillo morfolino, y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo, excepto en la posición alfa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando la composición depositada o impregnada en un producto masticable para animales.

20

2. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la suma de los átomos de carbono en los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> del compuesto de morfolino es al menos 10, preferiblemente entre 10 y 20.

25

3. Composición para utilizar, según la reivindicación 1 ó 2, en la que R<sub>2</sub> termina con el grupo hidroxilo.

4. Composición para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de morfolino es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxietil)morfolina.

30

5. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el animal es un perro.

6. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el animal es un gato.

35

7. Composición para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Composición para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente antiinflamatorio.

40