

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 326**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/19</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/25</b>	(2006.01)
<b>A61Q 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 6/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/14</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2009 PCT/RU2009/000012**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10005338**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2009 E 09794702 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2296612**

54 Título: **Formulación terapéutica y profiláctica para el cuidado oral**

30 Prioridad:

**07.07.2008 EA 200801824**

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

**13.02.2018**

73 Titular/es:

**OBTHESTVO S OGRANICHENNOYJ  
OTVETSTVENNOSTJYU "WDS" (100.0%)  
Ul. Kulakova, 20-1G  
Moscow 123592, RU**

72 Inventor/es:

**MANASHEROV, TAMAZ OMAROVICH;  
MATELO, SVETLANA KONSTANTINOVNA;  
KUNIN, ANATOLIYJ ABRAMOVICH y  
GROSSER, ALEKSANDR VLADIMIROVICH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 654 326 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**

Formulación terapéutica y profiláctica para el cuidado oral

**Campo de aplicación**

5 La invención se refiere a estomatología, en particular, a formulaciones terapéuticas y profilácticas para el cuidado de la cavidad oral.

**Antecedentes de la invención**

Existe una formulación conocida en forma de enjuague, pasta de dientes o gel para la profilaxis de enfermedades de tejidos dentales sólidos, en particular, caries. La formulación incluye, en concreto, alcoholes poliatómicos, xilitol y fluoruro de sodio. (Documento US 6238648 B1, IPC 7 A61K8/34, 2001).

10 Se conoce una formulación en forma de gel que se recomienda para la remineralización de tejidos dentales sólidos que contiene xilitol, glicerofosfato de calcio como fuente de calcio y fósforo, y un microelemento denominado magnesio que actúa como activador de la fosfatasa. (Documento RU 2311168 C2, IPC 8 A61K 8/97, 2007).

15 El documento WO 99/ 33437 A1 desvela un comprimido de pasta dentífrica que comprende del aproximadamente 20 al aproximadamente 80 % de un agente de pulido, del aproximadamente 0,2 al aproximadamente 5,5 % de un agente espesante y del aproximadamente 30 al aproximadamente 80 % de un vehículo de formación de comprimidos. La composición de comprimido de pasta dentífrica de acuerdo con el Ejemplo II comprende estearato de magnesio (2,5 % en peso), alquilsulfato de sodio y sacarina de sodio (1,0 y 0,13 % en peso, respectivamente), silicato sintético (4,6 % en peso) y citrato de potasio (1,0 % en peso).

20 Las formulaciones conocidas, así como las formulaciones que contienen fluoruros, no proporcionan una mineralización de alto nivel de los tejidos dentales sólidos, e incluyen xilitol, que actualmente es bastante caro.

**Sustancia de la invención**

25 El resultado técnico de la invención radica en la realización práctica de una formulación remineralizante de alta eficacia que usa componentes disponibles y baratos. Debido a la ausencia de fluoruros, se puede recomendar a pacientes que padecen fluorosis, enfermedades del sistema endocrino, con el fin de la profilaxis de las caries y afecciones no cariosas.

30 El resultado técnico especificado se puede lograr mediante una formulación terapéutica y profiláctica para el cuidado oral que contiene componentes activos e inertes aceptables. Al grupo de componentes activos, pertenece el complejo que incluye fuentes de elementos de magnesio, sodio, sílice y potasio en una cantidad del 1 al 11 % en peso. En el presente documento, hay proporciones de masas atómicas de elementos de magnesio, sodio, sílice, potasio, partes complejos de componentes activos, correspondientemente, 21,3: 9,3:1,67:1.

Como fuente de elemento de magnesio, se usa cloruro de magnesio o glicerofosfato de magnesio o citrato de magnesio. Como fuente de elemento de sodio, se usa cloruro de sodio o silicato de sodio. Como fuente de elemento de sílice, se usa metasilicato de sodio o metasilicato de potasio. Como fuente de elemento de potasio, se usa silicato de potasio.

35 Las pastas y los geles dentífricos que tienen magnesio, sílice, sodio o potasio en cierta proporción en su fórmula permiten normalizar los procedimientos metabólicos en los tejidos dentales sólidos. El alto contenido de magnesio aumenta progresivamente el nivel de elementos tales como el calcio y el fósforo, de relevancia para los tejidos sólidos. El uso de formulaciones con el complejo mencionado contribuye a la formación de una película fisiológica, transparente y delgada sobre la superficie de los dientes con altas propiedades mineralizantes que no tiene actividad cariogénica.

40 En general, se sabe que los medios que contienen flúor (pastas, geles o barnices dentífricos) son eficaces para la profilaxis de las caries a una edad temprana para el 20 % de la población, pero, para el 80 % restante, no son eficaces. La aplicación de flúor puede tener resultados adversos para las personas de 40 a 45 años en adelante. Además, puede ser peligroso aplicar pastas dentífricas que contengan flúor y otros medios en las regiones con agua potable que contenga mucho flúor. Al estudiar el contenido de flúor del agua potable en el territorio de la República Checa, los investigadores descubrieron que el contenido de este elemento no era óptimo (0,1-0,4 mg/l). Sin embargo, las afecciones cariosas variaban significativamente, lo que dependía del contenido de magnesio del agua potable. Se ha sugerido que el magnesio debe realizar la función de sustrato estructural, así como ser el activador de procedimientos enzimáticos que llevan a cabo la mineralización las afecciones dentales sólidas. (Vejrosta Z., Sindelka Z., Feiler M., Vilser M. Sledovani karivosti zubu u deti pijichich vodu s vysokym obsahem borciku. Cs. Stomat., 1975, 95, n.º 5, 346-354. Referencia a N. A. Kodola, "Microelements in Teeth Caries Prophylaxis", Kiev, "Zdorovie", pág. 98, 1979). El magnesio está directamente relacionado con la mineralización biológica de los huesos y de los dientes. Se ha demostrado que el magnesio tiene una influencia directa sobre la biomineralización, modificando el tamaño y la orientación de los cristales. (Hans-Peter Wiesmann *et al.* "Magnesium in Newly Formed

Dentin Mineral of Rat Incisor". *Journal of bone and Mineral Research*, Vol. 12, 3, 1997).

La sílice inicia procedimientos de mineralización, especialmente, en etapas tempranas. Incluso con bajo contenido de calcio, la sílice acelera sus procedimientos de asimilación. Las soluciones de ácidos polisilícicos e incluso partículas grandes de sílice causan la precipitación espontánea del calcio y del fosfato en forma de hidroxiapatita (J.M. Damen, J. J. M. Ten Cate, "The Effect of Silicic Acid on Calcium Phosphate Precipitation". *J. Dent. Res.* 68(9):1355-1359, septiembre de 1989).

En el mejor de los casos, el contenido de componentes activos de la formulación es del 2 al 9 % en peso. %.

La formulación puede prepararse en forma de pasta, gel o líquido dentífricos.

La realización óptima de la invención supone la preparación de una formulación terapéutica y profiláctica para el cuidado oral en forma de gel que contiene componentes inertes tales como, en % en peso:

Componente humectante: 5-70;  
componente gelificante: 0,5-3,0;  
componente tensioactivo: 0,5-3,0;  
carga aromatizante: 0,05-0,3;  
conservante: 0,01-0,5.

Si la formulación fuera una pasta, contendría los siguientes componentes inertes, en % en peso:

componente abrasivo: 10-30;  
componente humectante: 5-70;  
componente gelificante: 0,5-3,0;  
componente tensioactivo: 0,5-3,0;  
carga aromatizante: 0,5-2.

Si la formulación fuera líquida, comprendería los siguientes componentes inertes, en % en peso:

componente humectante: 5-70;  
componente tensioactivo: 0,5-3,0;  
carga aromatizante: 0,1-0,3;  
conservante: 0,01-0,5.

Si la formulación terapéutica y profiláctica fuera una pasta, un gel o un líquido, como componente humectante, se pueden usar una o varias sustancias del grupo que contiene sorbitol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol.

Si se prepararon formulaciones terapéuticas y profilácticas en forma de una pasta, como componente abrasivo, se pueden usar una o varias sustancias seleccionadas del grupo que incluye carbonato de calcio, sílice, óxido de aluminio, hidróxido de aluminio, polimetacrilato.

Como componente gelificante del gel o de la pasta, se pueden usar una o varias sustancias seleccionadas del grupo que comprende hidroxietilcelulosa, goma de xantano, goma guar, carboximetilcelulosa.

En el procedimiento de preparación de una formulación terapéutica y profiláctica en forma de una pasta, de un gel o de un líquido, se pueden usar componentes tensioactivos o sus mezclas tales como laurilsulfato sódico, alquilamidobetaína, polisorbato-20, laurilsarcosinato sódico.

En el procedimiento de preparación de la formulación terapéutica y profiláctica en forma de una formulación en pasta, gel o líquida, como carga aromatizante, se pueden usar una o varias sustancias del siguiente grupo:

aceites esenciales tales como menta, menta verde, salvia, eucalipto, clavo de olor, hoja de corteza, anís, árbol de té, naranja, pomelo, limón, aceites de bergamota; así como mentol, carvona, anetol, eucaliptol, salicilato de metilo.  
Edulcorantes: sacarinato de sodio, aspartamo de potasio, esteviósido, xilitol, glicirizado de potasio o sodio.

En el procedimiento de preparación de una formulación terapéutica y profiláctica en forma de una pasta, un gel o un líquido, la función de los conservantes puede realizarse mediante una o varias sustancias seleccionadas del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno o sus sales de sodio y fenoxietanol., ácido de benzol, benzoato de sodio, sorbato de potasio, triclosán.

### Realización de la invención

Los ejemplos de formulaciones terapéuticas y profilácticas en forma de pasta de dientes se ilustran en la tabla 1.

La pasta de dientes se prepara de la siguiente manera.  
Se pesa la cantidad necesaria de glicerina.

## ES 2 654 326 T3

Se añade la goma de xantano.  
Se mezcla para formar una masa homogénea.

Se pesa la cantidad de agua necesaria en el recipiente de medición y se suministra el agua al mezclador.

5 Se añaden sacarato de sodio, parabenos, cloruro de sodio, sorbitol, metasilicato de potasio, metasilicato de sodio al agua.

Se mezcla para formar una solución transparente.  
Se añade la suspensión de goma de xantano en glicerina a la solución obtenida.  
Se mezcla hasta la formación de una masa homogénea.  
Se desgasifica y se mezcla durante 10 minutos hasta la desaireación completa de la mezcla.

10 Después, se añade cloruro de magnesio (o glicerofosfato de magnesio como en el Ejemplo 4 o citrato de magnesio como en el Ejemplo 5).

Se mezcla durante 15-20 minutos.  
Luego, se añade sílice (o carbonato de calcio en los Ejemplo 1 y 2).  
Se desgasifica y se mezcla durante 30-40 minutos.

15 Se homogeniza la pasta dentífrica con una bomba homogenizadora durante 10-20 minutos.  
Se añade el aromatizante y laurilsulfato de sodio (o alquilamidobetaina en los Ejemplos 4 y 5).  
Se mezcla hasta la formación de una masa homogénea durante 20-30 minutos.  
La pasta dentífrica preparada se envasa en tubos hechos de material polimérico.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
	Concentración, % en peso				
Glicerina	22	16	10	8	5
Sorbitol	-	10	16	22	35
Carbonato de calcio	30	27	-	-	-
Sílice	-	-	20	22	25
Goma de xantano	0,9	1,1	1,2	1,2	0,8
Cloruro de magnesio	8,3	4,1	0,8	-	-
Glicerofosfato de magnesio	-	-	-	1,7	-
Citrato de magnesio	-	-	-	-	1,9
Cloruro de sodio	1,8	1,0	0,2	0,2	0,2
Metasilicato de sodio	0,6	0,3	0,06	0,06	0,06
Metasilicato de potasio	0,2	0,1	0,02	0,02	0,02
Laurilsulfato de sodio	1,0	1,2	1,4	-	-
Alquilamidobetaina				1,0	1,4
Metilparabeno	0,2	0,24	0,3	0,3	0,21
Propilparabeno	0,06	0,08	0,1	0,1	0,07
Sacarinato de sodio	0,8	0,7	0,6	0,5	0,7
Aromatizante	0,6	0,8	1,0	1,2	1,0
Agua potable	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %

20 Los ejemplos de formulaciones terapéuticas y profilácticas para el cuidado bucal en forma de gel dentífrico se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
	Concentración, % en peso				
Glicerina	25	12	10	8	6
Sorbitol	-	12	16	22	28
Hidroxietilcelulosa	2,8	2,6	2,3	2,0	1,8
Cloruro de magnesio	5,9	4,1	2,5	-	-
Glicerofosfato de magnesio	-	-	-	1,7	-
Citrato de magnesio	-	-	-	-	1,9
Cloruro de sodio	1,3	1,0	0,5	0,2	0,2
Metasilicato de sodio	0,4	0,3	0,2	0,06	0,06
Metasilicato de potasio	0,15	0,1	0,06	0,02	0,02
Laurilsulfato de sodio	0,2	0,3	0,4	-	-
Polisorbato-20	1,0	0,8	0,6	0,8	1,2
Metilparabeno	0,2	0,24	0,3	0,3	0,21
Sacarinato de sodio	0,12	0,2	0,10	0,08	0,05
Aromatizante	0,06	0,08	0,10	0,12	0,18
Agua potable	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %

La formulación en forma de gel se prepara de la siguiente manera.

Se pesa la cantidad de agua necesaria en el recipiente de medición y se suministra el agua al mezclador.

- 5 Se añade metilparabeno, sorbitol, sacarinato de sodio, cloruro de sodio, metasilicato de sodio, silicato de potasio al mezclador.

Se mezcla hasta formar una solución transparente durante 20 minutos.

Se prepara por separado la suspensión de hidroxietilcelulosa en glicerina.

Se añade la suspensión obtenida a la solución de agua.

- 10 Se mezcla durante 20-30 minutos hasta la formación de un gel homogéneo.

Se añade cloruro de magnesio (o glicerofosfato de magnesio como en el Ejemplo 4 o citrato de magnesio como en el Ejemplo 5) al gel obtenido.

Se calienta por separado el polisorbato-20 hasta la temperatura de 40-45 °C.

Se añade aromatizante y se mezcla hasta la formación de una mezcla homogénea durante 10 minutos.

- 15 Se añade la mezcla obtenida al gel y se mezcla hasta la formación de una masa homogénea durante 20-30 minutos.

El gel preparado se envasa en tubos hechos de material polimérico.

Los ejemplos de formulación terapéutica y profiláctica para el cuidado oral en forma de líquido se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
	Concentración, % en peso			
Glicerina	5	12	20	30
Propilenglicol	20	12	10	5
Cloruro de magnesio	5,9	4,1	2,5	-
Citrato de magnesio	-	-	-	1,9
Cloruro de sodio	1,3	1,0	0,5	0,2
Metasilicato de sodio	0,4	0,3	0,2	0,06
Metasilicato de potasio	0,15	0,1	0,06	0,02
Laurilsulfato de sodio	0,5	0,8	1,2	-
Polisorbato-20	0,8	0,6	0,5	1,2
Metilparabeno	0,15	0,18	0,2	0,24
Propilparabeno	0,05	0,06	0,07	0,08
Sacarinato de sodio	0,25	0,2	0,12	0,1
Aromatizante	0,1	0,12	0,2	0,25
Agua potable	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %	Hasta el 100 %

La formulación en forma de líquido se prepara de la siguiente manera.

- 5 Se calienta la cantidad de agua necesaria en el recipiente de medición hasta la temperatura de 40-45 °C y se suministra al mezclador.
- Se añade glicerina, cloruro de sodio, metasilicato de sodio, metasilicato de potasio, sacarinato de sodio.
- Se mezcla hasta formar una solución transparente durante 20-30 minutos.
- Se disuelven por separado los parabenos en propilenglicol.
- Se suministra la solución obtenida al mezclador principal.
- 10 Se mezcla hasta formar una solución transparente.
- Se enfría la mezcla hasta la temperatura de 20-25 °C.
- Se añade cloruro de magnesio (o citrato de magnesio como en el Ejemplo 4).
- Se mezcla hasta formar una solución transparente o ligeramente opalescente.
- Se calienta por separado el polisorbato-20 hasta la temperatura de 45-50 °C.
- 15 Se añade aromatizante.
- Se mezcla durante 10 minutos hasta la formación de una masa homogénea.
- Se añade la mezcla obtenida anteriormente.
- Se mezcla la formulación durante 20 minutos hasta formar una solución transparente o ligeramente opalescente.
- Se añade laurilsulfato de sodio, se mezcla durante 20 minutos y se dispone en botes de plástico.
- 20 Se ha ensayado la eficacia de los geles terapéuticos y profilácticos preparados de acuerdo con la invención propuesta en un grupo de voluntarios para evaluar la influencia mineralizante.

Se usaron formulaciones de los Ejemplos 1-3 de la Tabla 2. Como referencia, se usó el gel preparado de acuerdo con el análogo mencionado anteriormente (documento RU 2311168 C2, IPC 8 A61K 8/97, 2007). La fórmula del gel se ilustra en la Tabla 4.

5 Los estudios clínicos incluyeron 4 grupos de ensayo de 7 personas con edades comprendidas entre los 18 y los 21 años (es decir, con la mineralización dental completada) en cada grupo. Todos los participantes tenían un mínimo de 20 dientes existentes con coronas anatómicas. Durante la investigación, los valores se estimaron por duplicado: antes de la investigación y después de la investigación de tres semanas. Las personas del ensayo usaron geles. Procedimiento de aplicación: se aplicaron los geles en los dientes previamente secados con ayuda de un aparato bucal individual durante 15 minutos. Al cabo de 15 minutos, se retiraron las bandejas y se limpiaron los dientes a reflujo con agua.

10 Los estudios se han realizado mediante el procedimiento de biopsia con esmalte ácido de acuerdo con V. K. Leontjev y V. A. Distel' (1975), que comprende la aplicación de cantidades determinadas con exactitud de líquido desmineralizante sobre el esmalte, su muestreo después de un cierto período de tiempo y la posterior determinación del contenido de calcio y fósforo en ácido desmineralizado. El análisis cuantitativo de elementos en material de biopsia ácida se realiza mediante espectrofotometría.

Tabla 4

Componente	Concentración, % en peso
Glicerina	10
Sorbitol	10
Xilitol	14
Hidroxietilcelulosa	2,2
Cloruro de magnesio	0,12
Glicerofosfato de calcio	1,2
Polisorbato-20	0,9
Goma de xantano	0,1
Aromatizante	0,4
Agua potable	Hasta el 100 %

20 Los resultados medios finales del aumento del contenido de calcio y fósforo en el esmalte de los dientes de los participantes del grupo de ensayo (de acuerdo con los datos de la biopsia ácida), en moles por litro, se representan en la Tabla 5.

Los datos de las investigaciones atestiguan la capacidad de mineralización de todas las pastas estudiadas, pero en diversos grados.

25 El aumento máximo del contenido de calcio y fósforo se puede observar en el Ejemplo 1. Se obtuvieron peores resultados en la aplicación de gel en los grupos de ensayo de los Ejemplos 2 y 3. El menor aumento de calcio y fósforo se registró en el caso de la aplicación de gel análogo. Por lo tanto, basándose en los resultados de los estudios clínicos, se puede concluir que el tratamiento superficial de los esmaltes dentales mediante formulaciones que contienen fuentes de magnesio, sodio, sílice y potasio en una cantidad del 1 al 11 % en peso hace posible aumentar su grado de mineralización.

30 La determinación de la cariogenicidad en los depósitos dentales se ha llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento sugerido por J. L. Hardwick (1960). Como indicador del color, se usó rojo de metilo. Se trató la superficie del esmalte con una solución de glucosa al 1 % durante 2 minutos con una aplicación adicional de colorante, una solución en agua de rojo de metilo al 0,1 % con una exposición temporal de 1 minuto. La reacción se evaluó como positiva cuando el color del colorante cambió de amarillo a rojo, lo que indicaba la reducción del pH del depósito dental y de sus propiedades cariogénicas. Cuando no hubo cambios de color, la reacción se consideró negativa.

35 Las investigaciones macrohistoquímicas y bacteriológicas del depósito dental en la superficie del esmalte de los dientes de la mandíbula inferior de los pacientes en los que se aplicaron geles como en los Ejemplos 1-3 han mostrado la ausencia de cariogenicidad en los depósitos dentales y la reducción de estreptococos y estafilococos.

40 De este modo, se ha elaborado una formulación terapéutica y profiláctica de alta eficacia y disponible para la remineralización de los tejidos dentales sólidos. Debido a la ausencia de fluoruros, puede recomendarse también a

## ES 2 654 326 T3

las personas que padecen fluorosis, enfermedades del sistema endocrino, con el fin de la profilaxis de las caries y de afecciones no cariosas.

Tabla 5

Geles	Antes de la aplicación del gel		En tres semanas	
	Calcio	Fósforo	Calcio	Fósforo
Ejemplo 1	0,43	0,26	1,13	0,62
			aumento de 2,63 veces de calcio aumento de 2,38 de fósforo	
Ejemplo 2	0,43	0,32	0,87	0,48
			aumento de 2,02 veces de calcio aumento de 1,5 de fósforo	
Ejemplo 3	0,78	0,46	1,13	0,69
			aumento de 1,45 veces de calcio aumento de 1,5 de fósforo	
Análogo	0,58	0,37	0,67	0,42
			aumento de 1,16 veces de calcio aumento de 1,14 de fósforo	



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Formulación terapéutica y profiláctica para el cuidado oral que contiene componentes activos e inertes aceptables, perteneciendo al grupo de componentes activos un complejo en una cantidad del 1-11 % en peso que incluye fuentes de elementos de magnesio, sodio, sílice y potasio con las proporciones de masas atómicas de los elementos de 21,3:9,3:1,67:1, correspondientemente; en la que, como fuente de elemento de magnesio, se escoge el cloruro de magnesio o glicerofosfato de magnesio o citrato de magnesio; como fuente de elemento de sodio se escoge el cloruro de sodio o silicato de sodio; como fuente de elemento de sílice se escoge el metasilicato de sodio o metasilicato de potasio; como fuente de elemento de potasio se escoge el silicato de potasio.
- 10 2. Formulación de acuerdo con el punto 1, **caracterizada porque** contiene un complejo de componentes activos en una cantidad del 2-9 % en peso.
3. Formulación de acuerdo con el punto 1, en forma de gel, **caracterizada porque** contiene los siguientes componentes inertes en % en peso:
- 15       componente humectante: 5-70;  
       componente gelificante: 0,5-3,0;  
       componente tensioactivo: 0,5-3,0;  
       carga aromatizante: 0,05-0,3;  
       conservante: 0,01-0,5.
- 20 4. Formulación de acuerdo con el punto 1, en forma de pasta, **caracterizada porque** contiene los siguientes componentes inertes en % en peso:
- componente abrasivo: 10-30;  
       componente humectante: 5-70;  
       componente gelificante: 0,5-3,0;  
       componente tensioactivo: 0,5-3,0;  
       carga aromatizante: 0,5-2.
- 25 5. Formulación de acuerdo con el punto 1, en forma de líquido, **caracterizada porque** contiene los siguientes componentes inertes en % en peso:
- 30       componente humectante: 5-70;  
       componente tensioactivo: 0,5-3,0;  
       carga aromatizante: 0,1-0,3;  
       conservante: 0,01-0,5.
6. Formulación de acuerdo con los puntos 3 o 4 o 5, **caracterizada porque** incluye, como componente humectante, una o varias sustancias seleccionadas del grupo tal como sorbitol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol.
- 35 7. Formulación de acuerdo con el punto 4, **caracterizada porque** incluye, como componente abrasivo, una o varias sustancias seleccionadas del grupo tal como carbonato de calcio, sílice, óxido de aluminio, hidróxido de aluminio, polimetacrilato.
8. Formulación de acuerdo con los puntos 3 o 4, **caracterizada porque** incluye, como componente gelificante, una o varias sustancias seleccionadas del grupo tal como hidroxietilcelulosa, goma de xantano, goma guar, carboximetilcelulosa.
- 40 9. Formulación de acuerdo con los puntos 3 o 4 o 5, **caracterizada porque** incluye, como componente tensioactivo, una o varias sustancias seleccionadas del grupo tal como laurilsulfato de sodio, alquilamidobetaina, polisorbato-20, laurilsarcosinato de sodio.
- 45 10. Formulación de acuerdo con los puntos 3 o 4 o 5, **caracterizada porque** incluye, como carga aromatizante, una o varias sustancias seleccionadas del grupo que comprende aceites esenciales tales como menta, menta verde, salvia, eucalipto, clavo de olor, hoja de corteza, anís, árbol de té, naranja, pomelo, limón, aceites de bergamota; así como mentol, carvona, anetol, eucaliptol, salicilato de metilo; edulcorantes sacarinato de sodio, aspartamo de potasio, esteviósido, xilitol, glicirrizado de potasio o sodio.
11. Formulación de acuerdo con los puntos 3 o 4 o 5, **caracterizada porque** incluye, como conservantes, una o varias sustancias seleccionadas del grupo tal como metilparabeno, propilparabeno o sus sales de sodio y fenoxietanol., ácido de benzol, benzoato de sodio, sorbato de potasio, triclosán.