

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 741**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/43 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2002** **E 12158937 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2510981**

54 Título: **Composición para la cavidad oral**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2018

73 Titular/es:

SUNSTAR INC. (100.0%)
3-1 Asahi-machi Takatsuki-shi
Osaka 569-1195, JP

72 Inventor/es:

NAKAO, AKIRA y
SAITO, TORU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 657 741 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

Composición para la cavidad oral

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a una composición oral que tiene una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad y no cambia el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y, en particular, tiene una excelente estabilidad con el tiempo. Además, la presente invención se refiere a una composición oral que tiene una excelente capacidad de un agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente.

15 Descripción de la técnica relacionada

Hasta ahora, se han obtenido una capacidad de retención de forma y una dispersabilidad en la cavidad oral de una composición oral por que contiene en la misma un agente espesante, que se usa en general y con frecuencia, tal como carboximetil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa, goma arábica, goma de xantano, carragenina, alginato de sodio, poliacrilato de sodio y similares. Además, se ha propuesto una composición oral que tiene una capacidad de retención de forma y una dispersabilidad mejores en la cavidad oral que las de la técnica anterior, que se prepara incorporando en la misma celulosa finamente dividida, en el documento JPA 58861/1993. Sin embargo, dicha composición oral tiene problemas prácticos tales como la aparición de la separación sólido-líquido durante el almacenamiento a largo plazo. Además, en una composición oral de este tipo, se usa alquilsulfato de sodio como agente tensioactivo, que se sabe que cambia el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes.

25 Por otra parte, diversas composiciones orales contienen un agente antimicrobiano catiónico con el fin de prevenir una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, las caries dentales y similares, debido a que tiene una excelente capacidad para adsorberse en un tejido oral, una actividad antimicrobiana potenciada y un efecto supresor de la formación de placa potenciado.

30 Sin embargo, estaba el problema de que, puesto que el agente antimicrobiano catiónico tiene una carga eléctrica, forma un complejo electrostático con otros ingredientes aniónicos contenidos en la composición oral y se reduce la actividad antimicrobiana por unidad del agente antimicrobiano catiónico. En respuesta a ello, se han realizado intentos de evitar la reducción de la actividad por unidad del agente antimicrobiano catiónico, mediante la incorporación de un agente tensioactivo no iónico o anfótero o un agente espesante no iónico en las composiciones orales, pero aún no se han obtenido suficientes efectos.

35 El documento JP-A-11/199455 describe una pasta de dientes que contiene celulosa cristalina con diámetro de partícula promedio de 100-200 μm como abrasivo. También puede mezclarse celulosa cristalina con diámetro de partícula promedio de 10-70 μm . Se describen tensioactivos, preferentemente tensioactivos aniónicos, como componentes opcionales. También pueden incluirse diversos agentes antimicrobianos.

45 Por otra parte, incluso el agente antimicrobiano catiónico presenta un efecto antimicrobiano transitorio en muchos casos y se contempla que la actividad del agente antimicrobiano pueda potenciarse totalmente mediante la mejora de la capacidad del agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente.

Breve resumen de la invención

50 Un primer objeto en el presente documento es proporcionar una composición oral que conserve una mejor capacidad de retención de forma, es excelente en la dispersabilidad en la cavidad oral, no cambia el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y no provoca la separación sólido-líquido durante el almacenamiento a largo plazo y que, adicionalmente, tiene una capacidad mejorada del agente antimicrobiano catiónico para residir en la superficie del diente.

55 Además, un segundo objeto en el presente documento es proporcionar una composición oral que pueda prevenir eficazmente una enfermedad periodontal y la caries dental mediante la potenciación de la capacidad de un agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente para potenciar la actividad antimicrobiana de residencia del agente antimicrobiano catiónico.

60 Los presentes inventores estudiaron exhaustivamente y descubrieron que una composición oral que tiene una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambia el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y no provoca la separación sólido-líquido durante el almacenamiento a largo plazo, puede obtenerse mediante la incorporación una combinación de celulosa microcristalina y un agente tensioactivo particular.

65 Los presentes inventores también descubrieron que la capacidad del agente antimicrobiano catiónico para residir

sobre la superficie de un diente se potencia significativamente mediante la incorporación de una combinación específica del agente antimicrobiano catiónico y celulosa microcristalina.

La presente invención proporciona:

- 5 1. Una composición oral en forma de una pasta de dientes, dentífrico húmedo o dentífrico líquido que comprende un agente antimicrobiano catiónico y que comprende adicionalmente celulosa microcristalina y uno o más agentes tensioactivos seleccionados entre glucósido de alquilo y amida propil betaína de ácido graso, donde una
- 10 cadena de alquilo de una porción de la amida propil betaína de ácido graso tiene C8-C16 de longitud, para su uso en la potenciación de la capacidad de dicho agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente.
2. La composición oral de acuerdo con (1), donde la celulosa microcristalina está contenida en un 0,2-10 % en peso.
3. La composición oral de acuerdo con (1) o (2), donde el agente tensioactivo es glucósido de alquilo.
- 15 4. La composición oral de acuerdo con (3), donde una cadena de alquilo del glucósido de alquilo tiene C8-C16 de longitud.

De acuerdo con la invención, puede proporcionarse una composición oral que tenga una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambie el sabor de un zumo después de cepillarse los

20 dientes y, en particular, tenga una excelente estabilidad con el tiempo, y, adicionalmente, tenga una capacidad potenciada del agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente además de las características anteriores.

25 Descripción detallada de la invención

La celulosa microcristalina utilizada en la invención no se limita particularmente en la medida en la que esté disponible en el mercado, pero es más preferible la celulosa microcristalina que tiene un diámetro de partícula promedio de 10 micrómetros o inferior y es mucho más preferible la celulosa microcristalina que tiene un diámetro de

30 partícula promedio de 2-6 micrómetros. Cuando el diámetro de partícula promedio de la celulosa microcristalina es superior a 10 micrómetros, la dispersabilidad de la composición oral en la cavidad oral se deteriora. Además, una cantidad de celulosa microcristalina que se ha de incorporar es preferentemente del 0,2-10 % en peso basada en el peso total de la composición oral. Cuando la cantidad de celulosa microcristalina es inferior al 2 % en peso, no puede lograrse una capacidad de retención de forma adecuada de la composición oral, lo que no es preferible. Por otra parte, cuando la cantidad de celulosa microcristalina es superior al 10 % en peso, la viscosidad de la

35 composición oral se vuelve demasiado alta, lo que no es preferible.

El agente tensioactivo utilizado en la invención incluye glucósido de alquilo o betaína como se especifica, y puede usarse solo o en una combinación de dos o más. Otros tensioactivos son éster de ácido graso de poliglicerina y éster de ácido graso de sacarosa. Una cantidad del agente tensioactivo que se ha de incorporar es preferentemente

40 del 0,5-5 % en peso basada en el peso total de la composición oral. Cuando la cantidad del agente tensioactivo que se ha de incorporar es inferior al 0,5 % en peso, se reduce la capacidad de formación de espuma de la composición oral y se deteriora la sensación de uso, siendo no preferible. Por otra parte, cuando la cantidad del agente tensioactivo que se ha de incorporar es superior al 5 % en peso, el sabor o el olor derivado del agente tensioactivo se vuelve no despreciable, siendo no preferible.

Entre los agentes tensioactivos anteriores, el glucósido de alquilo utilizado en la presente invención no se limita particularmente, pero una cadena de alquilo del mismo tiene preferentemente C8-C16 de longitud. Cuando la

45 cadena de alquilo es más corta que C8, se produce un sabor amargo en la composición oral, siendo no preferible. Por otra parte, cuando la cadena de alquilo es más larga que C16, la capacidad de formación de espuma de la composición oral disminuye y se hace incómoda de usar en algunos casos, siendo no preferible. Los ejemplos dentro de dicho intervalo de longitud de cadena incluyen glucósido de decilo, glucósido de laurilo, glucósido de miristilo y similares, y PLANTACARE 1200, PLANTACARE 2000 (Cognis), Oramix NS10, Oramix NS26 (Seppic) y similares están disponibles en el mercado.

El éster de ácido graso de poliglicerina opcionalmente utilizado no se limita particularmente, pero una cadena de alquilo de una porción de ácido graso del mismo tiene preferentemente C8-C16 de longitud. Cuando la cadena de alquilo es más corta que C8, se produce un sabor amargo en la composición oral. Por otra parte, cuando la cadena de alquilo es más larga que C16, existe una tendencia a que se reduzca la capacidad de formación de espuma de la

55 composición oral. Además, el grado de polimerización de una porción de poliglicerina es preferentemente igual o superior a 4. Cuando el grado de polimerización es igual a inferior a 3, existe una tendencia a que se reduzca la capacidad de formación de espuma de la composición oral. Los ejemplos de dicho éster de ácido graso de poliglicerina incluyen éster de ácido monoláurico de decaglicerina, éster de ácido monoláurico de tetraglicerina, éster de ácido monomirístico de decaglicerina, éster de ácido monomirístico de tetraglicerina y similares, y NIKKOL Decaglyn 1-L, NIKKOL Tetraglyn 1-L, NIKKOL Decaglyn 1-M (Nikko Chemicals, Co., Ltd.), Sunsoft Q-12W, Sunsoft Q-12T, Sunsoft Q-14W (Taiyo Kagaku Co., Ltd.) y similares están disponibles en el mercado.

65

El éster de ácido graso de sacarosa utilizado opcionalmente no se limita particularmente, pero una cadena de alquilo de una porción de ácido graso del mismo tiene preferentemente C8-C16 de longitud. Cuando la cadena de alquilo es más corta que C8, se produce un sabor amargo en la composición oral. Por otra parte, cuando la cadena de alquilo es más larga que C16, se reduce la capacidad de formación de espuma de la composición oral y se produce un sabor oleoso en algunos casos en la composición oral. Los ejemplos de dicho éster de ácido graso de sacarosa incluyen éster de ácido láurico de sacarosa, éster de ácido palmítico de sacarosa y similares, y éster DK serie S (Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), éster de azúcar Ryoto (Mitsubishi Kagaku Foods Co.) y similares están disponibles en el mercado.

El tensioactivo de betaína utilizado en la invención es amida propil betaína de ácido graso, que se utiliza en vista de su sabor amargo débil. Además, una cadena de alquilo de una porción de ácido graso de amida propil betaína de ácido graso tiene C8-C16 de longitud. Cuando la cadena de alquilo es más corta que C8, se produce un sabor amargo en la composición oral. Por otra parte, cuando la cadena de alquilo es más larga que C16, se reduce la capacidad de formación de espuma de la composición oral y se produce un sabor oleoso en algunos casos en la composición oral. Los ejemplos de amida propil betaína de ácido graso que tienen dicho intervalo de longitud de cadena incluyen cocamidopropil betaína, amida propil betaína de ácido láurico, amida propil betaína de ácido mirístico y similares, y existen productos disponibles en el mercado, tales como SWANOL (Nikko Chemicals, Co., Ltd.), Obazolin (Toho Chemical Industry Co., Ltd.), RIKABION (New Japan Chemical Co., Ltd.), Tego-Betaína (Goldschmidt AG), Empigen (Albright & Wilson) y similares.

El agente antimicrobiano catiónico utilizado en la invención no se limita particularmente, pero son preferibles una sal de amonio cuaternario y un agente antimicrobiano de biguanida, y los ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, la sal de amonio cuaternario tal como cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de diestearildimetil amonio, cloruro de estearildimetilbencil amonio, cloruro de estearil amonio, cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de lauriltrimetil amonio, cloruro de laurilpiridinio y similares, y el agente antimicrobiano de biguanida tal como clorhidrato de clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de alexidina, acetato de alexidina, gluconato de alexidina y similares. Entre ellos, son más preferibles el cloruro de cetilpiridinio y el cloruro de benzalconio y es particularmente preferible el cloruro de cetilpiridinio. Estos bactericidas catiónicos pueden estar contenidos solos o en una combinación de dos o más. Además, una cantidad del agente antimicrobiano catiónico que se ha de incorporar es preferentemente del 0,001-10 % en peso y más preferentemente del 0,01-1 % en peso basada en el peso total de la composición oral. Cuando la cantidad del agente antimicrobiano catiónico es inferior al 0,001 % en peso, no puede esperarse un efecto antimicrobiano de la composición oral. Por otra parte, cuando la cantidad del agente antimicrobiano catiónico es superior al 10 % en peso, la irritación de la membrana mucosa oral se vuelve fuerte, siendo no preferible en vista de la seguridad.

La composición oral está en forma de una pasta de dientes, dentífrico húmedo o dentífrico líquido. Pueden incorporarse adecuadamente ingredientes, por ejemplo, principios activos, agentes espumantes o detergentes, agentes de pulido, agentes espesantes, humectantes, conservantes, aromatizantes, edulcorantes, agentes de ajuste del pH o similares en la composición oral a condición de que no se deterioren los efectos de los mismos, dependiendo de la diferencia en la forma de la composición oral.

Entre ellos, los ejemplos del principio activo incluyen un agente antimicrobiano no iónico tal como triclosán, isopropil metilfenol y similares, un fluoruro tal como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro estannoso, monofluorofosfato de sodio y similares, una enzima tal como amilasa, proteasa, lisozima, dextranasa y similares, una vitamina, tal como vitaminas B, C y E y similares, una sal de potasio y similares.

Los ejemplos del agente espumante o detergente incluyen un agente tensioactivo aniónico tal como N-acil sarcosinato de sodio, N-acil glutamato, N-metil-N-acilaurina de sodio, N-metil-N-acilalanina de sodio, alfa-olefina sulfonato de sodio y similares; un agente tensioactivo no iónico tal como éster de ácido graso de polioxietileno tal como éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano tal como monolaurato de polioxietileno sorbitano o aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, monoetanol amida de ácido láurico, monoetanol amida de ácido mirístico, alcohol superior-éter de polioxietileno, copolímero de polioxietileno (polioxipropileno), éster de ácido graso de polioxietileno (polioxipropileno) y similares; un tensioactivo anfótero activo tal como N-alquildiamino etil glicina y similares, además de los agentes tensioactivos como se han descrito anteriormente. Pero, puesto que la composición oral de la invención contiene el agente antimicrobiano catiónico, no es preferible que contenga el agente tensioactivo aniónico.

Los ejemplos del agente de pulido incluyen dihidrato o anhidrato de Hidrógenofosfato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio terciario, fosfato de magnesio terciario, pirofosfato de calcio, hidroxiapatita, metafosfato de sodio insoluble, hidrato de ácido silícico, anhidrato de ácido silícico, gel de sílice, sílice precipitada, silicato de aluminio, silicato de circonio, silicato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, alúmina, hidróxido de aluminio, sulfato de calcio, polimetacrilato de metilo y similares. Entre ellos, son preferibles dihidrato y anhidrato de Hidrógenofosfato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio terciario, fosfato de magnesio terciario, pirofosfato de calcio, hidroxiapatita, carbonato de calcio y carbonato de magnesio.

Los ejemplos del agente espesante incluyen un agente espesante aniónico tal como carboximetil celulosa de sodio,

carboximetil hidroxietil celulosa de sodio y similares, un derivado de celulosa tal como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa y similares, goma natural tal como goma de xantano, goma de tragacanto, goma karaya, goma arábica, carragenina y similares, un agente espesante catiónico tal como cloruro de O-[2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil]hidroxietil celulosa y similares, además de celulosa microcristalina utilizada en la invención.

5 Otros agentes espesantes son goma gellan, agentes espesantes sintéticos tales como poli(alcohol vinílico), poliacrilato de sodio y similares, agentes espesantes inorgánicos tales como sílice de aumento de la viscosidad, Veegum y similares. Puesto que la composición oral contiene el agente antimicrobiano catiónico, no es preferible que contenga un agente espesante aniónico.

10 Los ejemplos del humectante incluyen glicerina, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, xilitol, polipropilenglicol y similares. Otros humectantes son maltitol, lactitol y palatinitol.

Los ejemplos del conservante incluyen éster del ácido paraoxibenzoico tal como metil parabeno, propil parabeno y similares, benzoato, benzoato de sodio y similares.

15 Los ejemplos del aromatizante incluyen mentol, carvona, eugenol, salicilato de metilo, metil eugenol, timol, anetol, limoneno, ocimeno, n-decil alcohol, citronela, alfa-terpineol, acetato de metilo, acetato de citronenilo, cinneol, linalool, etil linalool, vainillina, tomillo, nuez moscada, aceite de hierbabuena, aceite de menta, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de salvia, aceite de romero, aceite de canela, aceite de perilla, aceite de gaulteria, aceite de clavo, 20 aceite de eucalipto, aceite de pimienta, aceite de árbol de té, aceite de Davana y similares.

Los ejemplos del edulcorante incluyen sacarina de sodio, acesulfamo de potasio, esteviósido, dihidrochalcona de neohesperidina, glicirricina, perillartina, taumatina, éster metílico de aspartil fenilalanina, aldehído metoxicinámico, xilitol y similares.

25 Los ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido glucónico, ácido maleico, ácido aspártico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido adípico y sales de los mismos, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, silicato de sodio y similares.

30 Estos ingredientes pueden estar contenidos solos o en una combinación de dos o más en la composición oral.

Ejemplos

35 La invención se ilustrará adicionalmente en detalle por referencia a los siguientes Ejemplos, pero la presente invención no se limita a los Ejemplos. En los Ejemplos, el término "%" significa "% en peso", a menos que se indique lo contrario.

40 Las composiciones orales se prepararon de acuerdo con las formulaciones que se muestran en la Tabla 1 mediante procedimientos convencionales. Cada composición obtenida se sometió a ensayo para determinar la estabilidad con el tiempo a temperatura ambiente durante un mes. Los resultados de las mismas se muestran en la Tabla 1.

Criterios de evaluación

45 Estabilidad con el tiempo después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente:

O: No se observó separación sólido-líquido

X: Se observó separación sólido-líquido

50

Tabla 1

Ingrediente (%)	Ejemplo Comparativo				Ejemplo de Referencia			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 4 micrómetros)	3	3	3	3	3	3	3	3
Hidroxietyl celulosa	1	3	1	1	1	1	1	1
Goma de xantano	-	-	1	1	-	-	-	-
Poloxámero 238 (Pluronic F88)	3	3	3	-	-	-	-	-
Aceite de ricino hidrogenado (HCO-60) de polioxietileno (60 O.E.)	-	-	-	3	-	-	-	-
Glucósido de laurilo	-	-	-	-	3	-	-	-
Éster de ácido láurico de decaglicerina	-	-	-	-	-	3	-	-
Éster de ácido láurico de sacarosa	-	-	-	-	-	-	-	3
Cocamidopropil betaina	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfato dicálcico	30	30	30	30	30	30	30	30
Aromatizante	1	1	1	1	1	1	1	1
Sacarina de sodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Óxido de titanio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Glicerina concentrada	20	20	20	20	20	20	20	20
Agua purificada	resto	resto	resto	resto	resto	resto	resto	resto
Estabilidad con el tiempo	X	X	X	X	O	O	O	O

5 Como se muestra en la Tabla 1, en los Ejemplos Comparativos 1-3, las composiciones orales que contenían Pluronic F88 como agente tensioactivo provocaron separación sólido-líquido incluso cuando se aumentó la cantidad de hidroxietilcelulosa o incluso cuando estaba contenida junto con goma de xantano como otro agente espesante. Además, la composición oral provocó la separación sólido-líquido, incluso cuando se usó HCO-60 como agente tensioactivo.

10 Por otra parte, en los Ejemplos de Referencia 1-4, las composiciones orales que contenían glucósido de laurilo, éster de ácido láurico de poliglicerina, éster de ácido láurico de sacarosa o cocamidopropil betaína como agente tensioactivo, no provocaron separación sólido-líquido incluso después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente, tuvieron una excelente estabilidad con el tiempo.

Ejemplo 5 [Referencia]

15 Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	3,0
Glucósido de decilo	2,0
Sílice	30,0
Carboximetil celulosa de sodio	2,0
Acetato de tocoferol	0,05
Fluoruro de sodio	0,2
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
óxido de titanio	0,3
Solución de Sorbit	30,0
Agua purificada	resto

20 La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

Ejemplo 6 [Invención]

25 Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	3,0
Cocamidopropil betaína	0,8
Hidrógenofosfato de calcio	35,0
Cloruro de cetilpiridinio	0,1
Hidroxietil celulosa	2,0
Acetato de tocoferol	0,05
Monofluorofosfato de sodio	0,72
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Óxido de titanio	0,3
Glicerina concentrada	15,0
Agua purificada	resto

30 La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo. Además, la composición oral obtenida tenía un efecto potenciado del cloruro de cetilpiridinio para residir sobre la superficie de un diente.

Ejemplo 7 [Referencia]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

5

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	2,0
Éster de ácido láurico de sacarosa	2,0
Pirofosfato de calcio	35,0
Goma de xantano	0,5
Monofluorofosfato de sodio	0,72
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Óxido de titanio	0,3
Glicerol concentrado	18,0
Polietilenglicol	5,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

10

Ejemplo 8 [Referencia]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

15

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	2,0
Éster de ácido láurico de decaglicerina	2,0
Carbonato de calcio	25,0
Carboximetil celulosa de sodio	1,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Óxido de titanio	0,3
Glicerina concentrada	10,0
Xilitol	10,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

20

Ejemplo 9 [Referencia]

Una composición oral (gel) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

25

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	4,0
Glucósido de decilo	1,0
Fluoruro de sodio	0,2
Glicerina concentrada	40,0
Polietilenglicol	5,0
Propilenglicol	8,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Hidrógenofosfato disódico	0,12
Dihidrógenofosfato de sodio	0,01
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

5

Ejemplo 10 [Referencia]

Una composición oral (gel) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

10

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	5,0
Amida propil betaina de ácido mirístico	0,5
Éster de ácido láurico de tetraglicerina	1,0
Acetato de tocoferol	0,1
Glicerina concentrada	30,0
Polietilenglicol	4,0
1,3-Butilenglicol	2,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Hidrógenocitrato disódico	0,12
Dihidrógenocitrato de sodio	0,01
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

15

Ejemplo 11 [Referencia]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

20

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 5,8 micrómetros)	0,5
Glucósido de laurilo	2,5
Dihidrato de hidrógenofosfato de calcio	40,0
Hidroxietil celulosa	1,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,2
Sorbitol	25,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

25

Ejemplo 12 [Referencia]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

30

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 5,8 micrómetros)	2,0
Glucósido de decilo	1,5

Hidrato de ácido silícico	20,0
Carragenina	1,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Sorbitol	15,0
Glicerina concentrada	10,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

5

Ejemplo 13 [Referencia]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

10

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 8,6 micrómetros)	1,0
Cocamidopropil betaína	0,8
Sílice	15,0
Hidróxido de aluminio	5,0
Poliacrilato de sodio	0,5
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,2

Polietilenglicol	5,0
Glicerina concentrada	10,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida tenía una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambiaba el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y tuvo una excelente estabilidad con el tiempo.

15

EXPERIMENTOS

Método de experimento

20

Medición de la cantidad de cloruro de cetilpiridinio que reside sobre polvo de hidroxiapatita

Se sumergieron 50 mg de hidroxiapatita (DNA Grade Bio-Gel HTP; fabricado por BIO-RAD) en 2 ml de saliva humana, que se había esterilizado con rayos ultravioleta, a 37 grados centígrados durante 15 horas para permitir que se formase una película artificial sobre una superficie de hidroxiapatita. Después de esto, se centrifugó una mezcla de hidroxiapatita y saliva humana (3000 rpm, 10 min) y se desechó el sobrenadante. Después, se sumergió la hidroxiapatita residual a 37 grados centígrados durante 15 minutos en 2 ml del sobrenadante de una suspensión diluida cuatro veces de cada una de las composiciones orales de los Ejemplos 14-18 (los Ejemplos 14, 15, 17 y 18 realizan la invención reivindicada) y los Ejemplos Comparativos 5-8, en los que se había incorporado el 0,3 % en peso de cloruro de cetilpiridinio (CPC) y diversas cantidades y diversos tipos de agentes espesantes y agentes tensioactivos. Después, la mezcla se centrifugó (3000 rpm, 10 minutos) y se descartó el sobrenadante. Después, se añadieron 2 ml de agua destilada recién preparada al residuo, la mezcla se agitó y se centrifugó (3000 rpm, 10 min) y se descartó el sobrenadante. De nuevo, se añadieron 2 ml de agua destilada recién preparada al residuo, la mezcla se agitó y se centrifugó (3000 rpm, 10 minutos) y se descartó el sobrenadante. Después, se extrajo cloruro de cetilpiridinio que se había adsorbido en hidroxiapatita con una solución de extracción como se describe a continuación, y una cantidad de cloruro de cetilpiridinio que residía sobre 50 mg de hidroxiapatita se midió cuantitativamente con cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

30

35

La solución de extracción se preparó mezclando una solución en la que se habían disuelto 2,88 g de lauril sulfato de sodio por 1 litro de tampón de citrato 0,02 M, pH 3 con acetonitrilo en una relación de 1:3.

40

Tabla 2

Ingrediente	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16 (Referencia)	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ej. Comparativo 5	Ej. Comparativo 6	Ej. Comparativo 7	Ej. Comparativo 8
Cloruro de cetilpiridinio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Celulosa microcristalina	4	4	4	3	3	-	-	-	-
Hidroxietil celulosa	-	-	-	1	1	4	4	4	-
Carboximetil celulosa de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5
Glucósido de decilo	1	-	1	-	-	1	-	-	-
Glucósido de laurilo	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Cocamidopropil betaina	-	1	-	-	-	-	1	-	1
Aceite de ricino de polioxietileno	-	-	1	-	-	-	-	1	-
Dihidrato de fosfato dicálcico	35	35	35	35	35	35	35	35	35
Sacarina de sodio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Óxido de titanio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Aromatizante	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Glicerina	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Agua sometida a intercambio iónico	resto	resto	resto	resto	resto	resto	resto	resto	resto
Cantidad restante de CPC (microgramos/50 mg de hidroxipatita)	863	583	194	904	517	409	367	180	48

A partir de los resultados de la Tabla 2, se ha descubierto que una cantidad de cloruro de cetilpiridinio que residía sobre la superficie de un diente aumentó significativamente con las composiciones orales de los Ejemplos 14-18 (los Ejemplos 14, 15, 17 y 18 realizan la invención reivindicada), en las que se habían combinado específicamente cloruro de cetilpiridinio y celulosa microcristalina, en comparación con las de los Ejemplos Comparativos 5-8, en las que se habían combinado la misma cantidad de cloruro de cetilpiridinio y otros derivados de celulosa. Además, también se descubrió que son preferibles el glucósido de alquilo y la betaina como el agente tensioactivo que se ha de incorporar además de los ingredientes anteriores, debido a que aumentan la cantidad de cloruro de cetilpiridinio que reside sobre la superficie de un diente, en comparación con otros agentes tensioactivos.

10 Ejemplo 19 [Invención]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Cloruro de bencetonio	0,1
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	2,0
Triclosán	0,1
Hidroxipropilmetil celulosa	1,0
Glucósido de laurilo	2,0
Carbonato de calcio	40,0

15

Óxido de titanio	0,2
Sacarina de sodio	0,2
Solución de Sorbit	30,0
Aromatizante	1,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida podría aumentar la cantidad de agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y podría prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

20

Ejemplo 20 [Invención]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

25

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Cloruro de cetilpiridinio	0,1
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	3,0
Nitrato de potasio	1,0
Hidroxietil celulosa	2,0
Cocamidopropil betaína	1,0
Glicerina concentrada	10,0
Solución de Sorbit	10,0
Óxido de titanio	0,3

Esteviósido	0,2
Benzoato de sodio	0,1
Xilitol	10,0
Aromatizante	0,8
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida podría aumentar la cantidad de agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y podría prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

30

Ejemplo 21 [Referencia]

Una composición oral (gel) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos

convencionales:

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Cloruro de cetilpiridinio	0,1
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	4,0
Glucósido de decilo	1,0
Glicerina concentrada	40,0
Polietilenglicol	5,0
Propilenglicol	3,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Hidrógenofosfato disódico	0,12
Dihidrógenofosfato de sodio	0,01
Agua purificada	resto

- 5 La composición oral obtenida podría aumentar la cantidad de agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y podría prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

Ejemplo 22 [Referencia]

- 10 Una composición oral (gel) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Clorhidrato de clorhexidina	0,2
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 3,7 micrómetros)	5,0
Amida propil betaína de ácido mirístico	0,5
Éster del ácido láurico de tetraglicerina	1,0
Acetato de tocoferol	0,1
Glicerina concentrada	30,0
Polietilenglicol	4,0
1,3-Butilenglicol	2,0
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Hidrógenocitrato disódico	0,12
Dihidrógenocitrato de sodio	0,01
Agua purificada	resto

- 15 La composición oral obtenida podría aumentar la cantidad de agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y podría prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

20 Ejemplo 23 [Referencia]

Una composición oral (pasta de dientes) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Cloruro de benzalconio	0,05
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 5,8 micrómetros)	0,5
Éster del ácido mirístico de sacarosa	4,0
Carbonato de Magnesio	5,0
Carbonato de calcio	12,0
Goma guar	1,0

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Aromatizante	1,0
Sacarina de sodio	0,2
Glicerina concentrada	20,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida podría aumentar la cantidad de agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y podría prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

5

Ejemplo 24 [Referencia]

Una composición oral (gel) de la siguiente formulación se preparó de acuerdo con los procedimientos convencionales:

10

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Gluconato de clorhexidina	0,2
Celulosa microcristalina (diámetro de partícula promedio de 8,6 micrómetros)	5,0
Glucósido de miristilo	4,0
Hidroxipropilmetil celulosa	1,0
Aromatizante	0,5
Sacarina de sodio	0,2
Glicerina concentrada	20,0
Propilenglicol	3,0
Agua purificada	resto

La composición oral obtenida podría aumentar la cantidad de agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y podría prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

15

De acuerdo con la invención, puede proporcionarse una composición oral que tiene una excelente capacidad de retención de forma y dispersabilidad en la cavidad oral, no cambia el sabor de un zumo después de cepillarse los dientes y, en particular, tiene una excelente estabilidad con el tiempo, o que tiene una capacidad potenciada de un agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente.

20

Además, puede proporcionarse una composición oral que puede aumentar de manera significativa la cantidad de un agente antimicrobiano catiónico que reside sobre la superficie de un diente y prevenir eficazmente una enfermedad de la cavidad oral tal como una enfermedad periodontal, la caries dental y similares.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oral en forma de una pasta de dientes, dentífrico húmedo o dentífrico líquido que comprende un agente antimicrobiano catiónico y que comprende adicionalmente celulosa microcristalina y uno o más agentes tensioactivos seleccionados entre glucósido de alquilo y amida propil betaína de ácido graso, donde una cadena alquilo de una porción de ácido graso de la amida propil betaína de ácido graso tiene C8-C16 de longitud, para su uso en la potenciación de la capacidad de dicho agente antimicrobiano catiónico para residir sobre la superficie de un diente.
- 10 2. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1 donde la celulosa microcristalina está contenida en un 0,2 a un 10 % en peso.
- 15 3. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio de 10 μm o más pequeño.
4. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 donde el agente tensioactivo es glucósido de alquilo.
- 20 5. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 4 donde una cadena alquilo del glucósido de alquilo tiene C8-C16 de longitud.
6. Una composición oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que la cantidad de dicho agente tensioactivo es del 0,5 al 5 % en peso basada en el peso total de la composición oral.
- 25 7. Una composición oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el agente antimicrobiano catiónico es una sal de amonio cuaternario o un agente antimicrobiano de biguanida.
8. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 7 donde el agente antimicrobiano catiónico es cloruro de cetilpiridinio o cloruro de benzalconio.