

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 569**

51 Int. Cl.:

A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011** **E 11172281 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 2433613**

54 Título: **Enjuagues bucales de aceites esenciales bioactivos no alcohólicos**

30 Prioridad:

30.06.2010 US 827927

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

05.11.2018

73 Titular/es:

JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

MORDAS, CAROLYN, J. y
GAMBOGI, ROBERT J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 688 569 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).

DESCRIPCION

Enjuagues bucales de aceites esenciales bioactivos no alcohólicos

5 Campo de la invención

10 La invención se refiere de manera general a enjuagues bucales para la prevención y eliminación del mal aliento así como para la reducción de microorganismos orales responsables del desarrollo de la placa dental y la caries dental. En particular, la presente invención se refiere a enjuagues bucales no alcohólicos o con alcohol reducido eficaces para prevenir los problemas mencionados anteriormente.

Antecedentes de la invención

15 Los enjuagues bucales o composiciones para lavado bucal han sido usadas por las personas durante muchos años para la prevención del mal aliento y para la eliminación de bacterias y otros microorganismos orales que son responsables no solo del mal aliento sino también de las caries, placas y enfermedades de las encías como la gingivitis y periodontitis. Con este fin, se han diseñado en el pasado lavados bucales antisépticos para limpiar la cavidad oral, proporcionar aliento fresco y matar a estos microbios patógenos.

20 Los enjuagues bucales antisépticos líderes tradicionalmente han tenido alcohol (es decir, etanol) a niveles bastante altos, que varían de aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% en volumen, en base al volumen total del lavado bucal (en lo sucesivo referido como "% v/v"). El alcohol se usa tanto como vehículo y como solvente en el que los ingredientes activos, y aditivos tales como astringentes, fluoruros, aditivos de color, aceites aromatizantes y similares, pueden disolverse y luego dispersarse en la solución. El alcohol también proporciona un papel conservante para el enjuague bucal durante el almacenamiento y el uso, y mejora los estímulos organolépticos de los aceites aromatizantes.

30 Sin embargo, el uso de niveles altos de alcohol puede a veces ser considerado inaceptable por algunos usuarios de lavados bucales. Las personas mayores también se han quejado de los problemas relacionados con las gárgaras con dichos enjuagues bucales, y se ha descubierto que la exposición crónica provoca una sensación de "quemadura" de las encías como resultado de las altas concentraciones de alcohol. También se ha informado que los enjuagues bucales alcohólicos pueden provocar una sensación desagradable de "boca seca".

35 Por otro lado, reducir los niveles de alcohol en estas composiciones de enjuague bucal puede tener desventajas significativas. Se ha descubierto que las concentraciones de alcohol más bajas dan como resultado no solo una pérdida en la solubilidad de los ingredientes activos y otros ingredientes en la composición, sino también una notable disminución en la capacidad de la composición para matar los microorganismos orales responsables del mal aliento, placa y enfermedad de las encías. Esta pérdida de actividad antimicrobiana no se debe solo a la reducción del alcohol como vehículo, sino también a la menor biodisponibilidad de los activos solubilizados.

40 El timol, por ejemplo, es un compuesto antiséptico bien conocido, también conocido como un aceite esencial, que se utiliza por su actividad antimicrobiana en una variedad de lavados bucales o preparaciones de enjuagues bucales. En particular, el timol puede utilizarse en composiciones de higiene oral como enjuagues bucales en cantidades suficientes para proporcionar los efectos terapéuticos beneficiosos deseados. Los lavados bucales con timol son bien conocidos, y han sido usados por millones de personas durante más de cien años. Han demostrado ser efectivos para matar los microbios en la cavidad oral que son responsables de la placa, la gingivitis y el mal aliento. El timol, junto con otros aceites esenciales como el salicilato de metilo, el mentol y el eucaliptol, comprenden el componente activo en algunos enjuagues bucales antisépticos. Estos aceites alcanzan una buena eficacia aunque estén presentes en pequeñas cantidades. Sin estar restringidos a ninguna teoría específica, se cree ahora que la eficacia y sabor de los enjuagues bucales antisépticos puede deberse a la dispersión o disolución mejorada de los aceites y la biodisponibilidad después de dicha dispersión o disolución de estos cuatro ingredientes activos.

55 La dispersión o disolución descrita anteriormente también es importante desde un punto de vista estético ya que las soluciones de enjuague bucal transparentes son sin duda más preferidas por los consumidores que las turbias, turbidas o heterogéneas. Obviamente entonces, hay una necesidad sustancial para el desarrollo de enjuagues bucales con alcohol reducido y/o sin alcohol que proporcionen una mejor dispersión o disolución de los aceites esenciales manteniendo todavía la biodisponibilidad de los aceites esenciales para prevenir el mal aliento, matar los microbios orales y reducir o eliminar la placa.

60 La US 5.290.541 y la WO 94/23691 describen composiciones orales que contienen un agente antibacteriano insoluble en agua no catiónico que son presuntamente eficaces contra la placa y la gingivitis. Los lavados bucales descritos generalmente comprenden del 5% al 60% de alcohol etílico.

65 La US 5.283.056 describe una microemulsión de aceite en agua transparente estable que consiste

esencialmente de agua, uno o más aceites aromatizantes o de fragancia hidrófobos y uno o más surfactantes. También se describe un lavado bucal que contiene dichas composiciones de microemulsión transparente.

Sumario de la Invención

5 La presente invención proporciona una composición de enjuague bucal antimicrobiana con alcohol reducido o sin alcohol, que comprende: (a) una fase oleosa que comprende uno o más aceites esenciales antimicrobianos; (b) un sistema solvente que comprende por lo menos un solvente de poliol y por lo menos un solvente de alcohol de azúcar; (c) por lo menos un surfactante de sulfato de alquilo; y (d) una fase acuosa que comprende agua;
 10 en el que la cantidad total de solvente de poliol está en una cantidad del 5,0% al 15,0% p/v de la composición, la cantidad total de solvente de alcohol de azúcar está en una cantidad del 5,0% al 15,0% p/v de la composición, y la cantidad total de sistema solvente está en una cantidad del 10% al 20% p/v de la composición, y;
 15 en el que la composición de enjuague bucal es una microemulsión que comprende micelas que tienen un tamaño de agregado menor de aproximadamente 200 nm;
 en el que la composición contiene hasta el 5% en peso de compuestos que afectan la biodisponibilidad de la composición total, en donde los compuestos que afectan la biodisponibilidad son compuestos seleccionados del grupo que consiste de copolímeros de bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno como poloxámeros, ciclodextrinas, polisorbatos y mezclas de los mismos, y;
 20 en el que la composición contiene hasta un 10% v/v de la composición total de alcoholes monovalentes C₂ a C₄.

La composición de enjuague bucal antimicrobiano con alcohol reducido o sin alcohol es una microemulsión que comprende micelas que tienen un tamaño de agregado de menos de aproximadamente 200 nm.

25 La composición de enjuague bucal antimicrobiano con alcohol reducido o sin alcohol de la presente invención muestra preferiblemente un alto nivel de actividad antimicrobiana medida por un factor M mayor que 0,5 (o aproximadamente 0,5), opcionalmente mayor que 1,0 (o aproximadamente 1,0) opcionalmente , mayor que 2,0 (o aproximadamente 2,0), u opcionalmente mayor que 3,0 (o aproximadamente 3,0) donde "factor M" es igual al valor log RLU del agua usada como control negativo menos el valor log RLU de la composición de enjuague bucal que se está probando. Además, las composiciones de enjuague bucal oral de esta invención son productos transparentes
 30 (para el ojo humano sin ayuda) y estéticamente atractivos.

En realizaciones adicionales, la composición de enjuague bucal antimicrobiano con alcohol reducido o sin alcohol de la presente invención comprende (a) una cantidad antimicrobianamente efectiva de uno o más aceites esenciales antimicrobianos; (b) un cosolvente de un glicol y un poliol; (c) un surfactante de sulfato de alquilo; y (d) agua.
 35

Descripción Detallada de la Invención

40 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir de, o consistir esencialmente de los elementos y limitaciones esenciales de la invención descrita en la presente, así como cualquiera de los ingredientes, componentes o limitaciones adicionales u opcionales descritos en la presente. El término "que comprende" (y sus variaciones gramaticales) como se usa en la presente se usa en el sentido inclusivo de "tener" o "incluir" y no en el sentido exclusivo de "que consiste solamente de".

45 Los términos "un" y "el", tal como se usan en la presente, se entiende que abarcan tanto el plural como el singular.

La cita de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que es estado de la técnica en relación a la presente invención.
 50

La frase "cantidad antimicrobianamente eficaz" significa la concentración o cantidad o nivel del compuesto de la presente invención que puede lograr un fin médico particular en cuanto a tener actividad tóxica para microorganismos orales.

55 La frase "oralmente aceptable" significa que el portador es adecuado para su aplicación a las superficies de la cavidad oral o la ingestión por un organismo vivo, incluyendo, pero no limitados a, mamíferos y humanos sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares indebidos.

60 Todos los porcentajes, partes y proporciones se basan en el peso total de la composición de la presente invención a menos que se especifique lo contrario. Todos estos pesos en lo que respecta a los ingredientes enumerados se basan en el nivel del ingrediente particular descrito y, por lo tanto, no incluyen los portadores o subproductos que pueden incluirse en los materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario.

65 La frase "alcohol reducido" o "nivel reducido de alcohol" indica que las composiciones líquidas están

esencialmente libres de alcohol monohídrico C₂-C₄, lo que significa que las composiciones líquidas o enjuagues bucales de la presente invención contiene una cantidad de un alcohol monohídrico C₂-C₄ de hasta el 10% v/v (o aproximadamente el 10% v/v), opcionalmente, hasta el 5% v/v (o aproximadamente el 5% v/v), opcionalmente, hasta el 1,0% v/v (o aproximadamente el 1,0% v/v), opcionalmente hasta el 0,1% v/v (o aproximadamente el 0,1% v/v) en volumen de la composición total. Opcionalmente, las composiciones de la presente invención están libres de alcoholes monohídricos C₂-C₄.

El término "agua estéril", como se usa en la presente, significa agua estéril para irrigación/inyección U.S.P. La designación USP significa que el agua estéril para irrigación/inyección es el tema de una monografía oficial en la Farmacopea de los Estados Unidos actual (a la fecha de presentación de esta solicitud).

A menos que se especifique lo contrario, el término "aceite(s)" o componente "oleoso" significa cualquier componente hidrófobo inmiscible en agua, incluyendo pero no limitado a, aceites esenciales (como mentol, timol, eucaliptol y salicilato de metilo), aceites aromatizantes y compuestos hidrófobos como vitamina E, acetato de vitamina E, apigenina y triclosan.

Fase Oleosa

Las composiciones de la presente invención comprenden una fase oleosa que comprende por lo menos un aceite. La fase oleosa de la presente invención comprende por lo menos un aceite esencial antimicrobiano.

Aceites Esenciales Antimicrobianos

La eficacia antimicrobiana mejorada de las composiciones de enjuague bucal sin alcohol de la presente invención puede atribuirse a la presencia de cantidades menores de uno o más aceites esenciales antimicrobianos o bioactivos (es decir, timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo).

El timol, [(CH₃)₂CHC₆H₃(CH₃)OH, también conocido como isopropil-m-cresol], es solo ligeramente soluble en agua pero es soluble en alcohol, y su presencia es una de las razones por las cuales el alcohol era necesario en los enjuagues bucales comerciales con alto contenido de alcohol bien establecidos. El salicilato de metilo, [C₆H₄OHCOOCH₃, también conocido como aceite de gaulteria], proporciona adicionalmente aromatizante junto con su función antimicrobiana. El eucaliptol (C₁₀H₁₈O, también conocido como cineol) es un éter terpénico y proporciona un sabor refrescante, picante. El eucaliptol puede usarse en lugar del timol en la misma cantidad si se desea. El mentol (CH₃C₆H₉(C₃H₇)OH), también conocido como hexahidrotimol) también es solo ligeramente soluble en alcohol, y es bastante volátil. El mentol, además de cualquier propiedad antiséptica, proporciona una sensación refrescante y de hormigueo.

Los aceites esenciales pueden usarse en cantidades eficaces para proporcionar actividad antimicrobiana en la cavidad oral. En realizaciones específicas, la cantidad total de aceites esenciales presentes en las composiciones divulgadas puede ser del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 0,35% (o aproximadamente el 0,35%) p/v, u opcionalmente del 0,16% (o aproximadamente el 0,16%) al 0,28% (o aproximadamente el 0,28%) p/v de la composición.

Las composiciones de la presente invención pueden contener timol y adicionalmente eucaliptol, mentol, o salicilato de metilo, o mezclas de los mismos. Opcionalmente, la composición contiene los cuatro de estos aceites esenciales.

El timol puede emplearse en cantidades del 0,001% (o aproximadamente del 0,001%) al 0,25% (o aproximadamente el 0,25%) p/v, u opcionalmente del 0,04% (o aproximadamente el 0,04%) al 0,07% (o aproximadamente el 0,07%) p/v de la composición. El eucaliptol puede emplearse en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 0,11% (o aproximadamente el 0,11%) p/v, u opcionalmente del 0,085% (o aproximadamente el 0,085%) al 0,10% (o aproximadamente el 0,10%) p/v de la composición. El mentol puede emplearse en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 0,25% (o aproximadamente el 0,25%) p/v, u opcionalmente del 0,035% (o aproximadamente el 0,035%) al 0,05% (o aproximadamente el 0,05%) p/v de la composición. El salicilato de metilo puede emplearse en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 0,08% (o aproximadamente el 0,08%) p/v, u opcionalmente del 0,04% (o aproximadamente el 0,04%) al 0,07% (o aproximadamente el 0,07%) p/v de la composición.

El portador para los aceites esenciales (los ingredientes activos) puede ser típicamente una mezcla de agua-alcohol, generalmente agua-etanol. En el pasado, algunas composiciones de enjuague bucal orales antisépticas, requerían niveles de etanol de hasta aproximadamente el 27% v/v. Estos niveles altos eran necesarios para ayudar a los activos a proporcionar la funcionalidad antimicrobiana necesaria así como a proporcionar un medio líquido estéticamente atractivo transparente. Reducir meramente los niveles de alcohol, sin la adición de otros componentes de la formulación, da como resultado un producto turbio menos eficaz.

5 Sin estar restringido a ninguna teoría, se cree que en estas composiciones orales de alto nivel de alcohol, el alcohol solubiliza los aceites esenciales antimicrobianos y al hacerlo actúa mediante un mecanismo de mejora activo. Los aceites esenciales antimicrobianos se dispersan más fácilmente por la solución y permanecen libres o sin unirse para atacar a los microbios patógenos en toda la cavidad oral. Se cree que reducir los niveles de alcohol afecta negativamente este mecanismo de mejora. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, se descubrió sorprendente e inesperadamente que el nivel de alcohol puede reducirse o eliminarse sin sacrificar la eficacia antimicrobiana o la claridad si la composición de enjuague bucal contiene un sistema solvente y un surfactante de sulfato de alquilo como se describe en la presente.

10 La cantidad total de fase oleosa presente en las composiciones divulgadas de la presente invención preferiblemente no debería exceder de 1,35% p/v (o aproximadamente el 1,35% p/v) de la composición de enjuague bucal. Opcionalmente, la fase oleosa total, puede estar presente en una cantidad del 0,04% (o aproximadamente el 0,04%) al 1,35% (o aproximadamente el 1,35%) p/v, u opcionalmente del 0,10% (o aproximadamente el 0,10%) al 0,4% (o aproximadamente el 0,4%) p/v de la composición de enjuague bucal.

15 Sistema Solvente

Las composiciones de enjuague bucal de la presente invención también incluyen un sistema solvente que comprende por lo menos un solvente de poliol y por lo menos un alcohol de azúcar.

20 Solvente de Poliol

25 Los solventes de poliol o alcohol polihídrico adecuados para uso en el sistema solvente de la presente invención incluyen alcanos polihídricos (como propilenglicol, glicerina, butilenglicol, hexilenglicol, 1,3-propanodiol); ésteres de alcano polihídricos (dipropilenglicol, etoxidiglicol); polialquén glicoles (como polietilenglicol, polipropilenglicol) y mezclas de los mismos. El solvente de poliol está presente en una cantidad del 5,0% (o aproximadamente el 5,0%) al 15,0% (o aproximadamente el 15,0%) p/v de la composición.

30 Solvente de Alcohol de Azúcar

35 El solvente(s) de alcohol y azúcar pueden seleccionarse de aquellos compuestos multi-hidroxifuncionales que se usan convencionalmente en productos orales e ingeribles. El alcohol(es) de azúcar deben ser preferiblemente alcohol(es) de azúcar no metabolizado y no fermentable. Opcionalmente, los alcoholes de azúcar incluyen, pero no están limitados a, xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, inositol, alitol, altritol, dulcitol, galactitol, glucitol, hexitol, iditol, pentitol, ribitol, eritritol y mezclas de los mismos. Opcionalmente, el alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste de sorbitol y xilitol o mezclas de los mismos. Opcionalmente, el alcohol de azúcar es sorbitol.

40 La cantidad total de alcohol(es) de azúcar que se añaden para ayudar eficazmente en la dispersión o disolución de los ingredientes activos no debe exceder el 15% p/v (o aproximadamente el 15% p/v) de la composición. Opcionalmente, la cantidad total de alcohol de azúcar no debe exceder el 10% p/v (o aproximadamente el 10% p/v) de la composición. El alcohol de azúcar está en una cantidad del 5,0% (o aproximadamente el 5,0%) al 15,0% (o aproximadamente el 15,0%) p/v de la composición.

45 La cantidad total del sistema solvente que se añade para ayudar eficazmente en la disolución o dispersión de los ingredientes activos no debe exceder el 20% p/v (o aproximadamente el 20% p/v) de la composición. El sistema solvente está en una cantidad del 10% (o aproximadamente el 10%) al 20% (o aproximadamente el 20%) p/v de la composición.

50 La proporción del alcohol de azúcar con el solvente de poliol en la composición puede ser preferiblemente de 10:1 (o aproximadamente 10:10) a 1:10 (o aproximadamente 1:10), opcionalmente de 5:1 (o aproximadamente 5:1.) a 1:5 (o aproximadamente 1:5), opcionalmente 1:1 (o aproximadamente 1:1) en peso.

Surfactante de Sulfato de Alquilo

55 Las composiciones de enjuague bucal de la presente invención también contienen por lo menos un surfactante de sulfato de alquilo. Los surfactantes de sulfato de alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a alcoholes de longitud de cadena de número par de carbono de C₈ a C₁₈ sulfatados, opcionalmente C₁₀ a C₁₆ sulfatados neutralizados con una sal básica adecuada tal como carbonato de sodio o hidróxido de sodio y mezclas de los mismos de tal manera que el surfactante de sulfato de alquilo tiene una longitud de cadena número par C₈ a C₁₈, opcionalmente C₁₀ a C₁₆. El sulfato de alquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, hexadecil sulfato y mezclas de los mismos. Se pueden usar mezclas comercialmente disponibles de sulfatos de alquilo. Un desglose porcentual típico de sulfatos de alquilo por longitud de la cadena de alquilo en lauril sulfato de sodio (SLS) comercialmente disponible es el siguiente:

65

Longitud de la cadena del alquilo	Porcentaje de componente en SLS
C ₁₂	> 60%
C ₁₄	20%-35%
C ₁₆	<10%
C ₁₀	<1%
C ₁₈	<1%

Las mezclas adecuadas comercialmente disponibles incluyen Stepanol WA-100 NF USP, (Stepan, Northfield, IL), Texapon K12 G PH, (Texapon, Cognis, Alemania) y mezclas de los mismos.

La cantidad del surfactante de sulfato de alquilo añadido a la composición puede ser del 0,05% (o aproximadamente el 0,05%) al 2,0% (o aproximadamente 2,0%) p/v, u opcionalmente del 0,1% (o aproximadamente el 0,1%) al 0,5% (o aproximadamente el 0,5%) p/v de la composición.

Pueden añadirse surfactantes adicionales con el surfactante de sulfato de alquilo para ayudar a la solubilización de los aceites esenciales siempre que tales surfactantes no afecten a la biodisponibilidad de los aceites esenciales. Los ejemplos adecuados incluyen surfactantes aniónicos adicionales, surfactantes no iónicos, surfactantes anfóteros y mezclas de los mismos. Sin embargo, la concentración total de surfactante (incluyendo el surfactante de sulfato de alquilo solo o en combinación con otros surfactantes) de los enjuagues bucales de la presente invención debería ser preferiblemente menor o igual al 2% (o aproximadamente el 2%), opcionalmente, la concentración de surfactante total debe ser menor o igual al 1,5% (o aproximadamente el 1,5%), opcionalmente, la concentración de surfactante total debe ser menor o igual al 1,0% (o aproximadamente el 1,0%), opcionalmente, la concentración total de surfactante debe ser menor que o igual al 0,5% (o aproximadamente el 0,5%) en peso de la composición.

Los surfactantes aniónicos útiles en la presente incluyen, pero no están limitados a, surfactantes de tipo sarcosina o sarcosinatos; tauratos como metil cocoil taurato de sodio; lauril sulfoacetato de sodio; lauroil isetionato de sodio; lauret carboxilato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio y mezclas de los mismos. Muchos surfactantes aniónicos adecuados se describen en la Patentes de Estados Unidos N° 3.959.458 de Agricola, et al., incorporado en la presente por referencia en su totalidad.

Los surfactantes no iónicos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquilo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que pueden ser de naturaleza alifática o alquil-aromática. Los ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquil poliglucósidos; aceites de ricino hidrogenados etoxilados comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial CRODURET (Croda Inc., Edison, NJ), y/o; etoxilatos de alcoholes grasos; condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles; productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de la reacción de óxido de propileno y etilendiamina; condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos; óxidos de aminas terciarias de cadena larga; óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; dialquil sulfóxidos de cadena larga; y mezclas de los mismos.

Los surfactantes anfóteros útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada y en el que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo de solubilización en agua aniónico, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato. Los ejemplos de surfactantes anfóteros adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquilimino-dipropionatos, alquilanfoglucosinatos (mono o di), alquilanfopropionatos (mono o di), alquilanfocetatos (mono o di), ácidos N-alquilβ-aminopropiónicos, alquilpoliamino carboxilatos, imidazolininas fosforiladas, alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquilamidopropil betaínas, alquil sultaínas, alquilamido sultaínas y mezclas de los mismos. El surfactante anfótero puede seleccionarse del grupo que consiste de alquilamidopropil betaínas, anfocetatos como lauroanfocetato de sodio y mezclas de los mismos. También se pueden emplear mezclas de cualquiera de los surfactantes anteriormente mencionados. Un debate más detallado de los surfactantes aniónicos, no iónicos y anfóteros puede encontrarse en las Patentes de Estados Unidos N° 7.087.650 de Lennon; 7.084.104 de Martin et al.; 5.190.747 de Sekiguchi et al.; y 4.051.234, de Gieske, et al., cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

El surfactante adicional para ser añadido a los enjuagues bucales de la presente invención con el surfactante de sulfato de alquilo puede seleccionarse del grupo que consiste de tauratos. Opcionalmente, el surfactante adicional se selecciona del grupo que consiste de metil lauril taurato de sodio, metil oleoil taurato de sodio, metil cocoil taurato de sodio y mezclas de los mismos. El surfactante adicional puede ser metil cocoil taurato de sodio.

La proporción del sistema solvente con la cantidad total de surfactante en la composición puede ser de 360:1 (o aproximadamente 360:1) a 10:1 (o aproximadamente 10:1), opcionalmente de 100:1 (o aproximadamente 100:1) a 20:1 (o aproximadamente 20:1) en peso.

5 La proporción de la fase oleosa con el sistema solvente con la cantidad total de surfactante (o, la concentración total de surfactante que incluye el surfactante de sulfato de alquilo) en peso puede ser 1:200:1,5 (o aproximadamente 1:200:1,5) u opcionalmente, 1:60:1,5 (o aproximadamente 1:60:1,5) en peso..

Fase Acuosa

10 Se añade una fase acuosa que comprende agua a la fase oleosa de las presentes composiciones para formar dispersiones, microemulsiones o emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. La fase acuosa puede comprender de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 95%, u opcionalmente de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 93%, en peso de la composición.

15 Alternativamente, las composiciones de enjuague bucal de la presente invención pueden formularse en forma de concentrado de polvo seco, goma de mascar, semisólido, sólido o líquido. En tales realizaciones, por ejemplo, se añade agua a c.s. según sea necesario en el caso de concentrados líquidos o formulaciones en polvo, o se puede eliminar agua usando procedimientos de evaporación estándar conocidos en la técnica para producir una composición en forma de polvo seco. Las formas evaporadas o secadas por congelación son ventajosas para el almacenamiento y el transporte.

Tamaño de Micelas

25 Las composiciones de enjuague bucal de la presente invención comprenden agregados coloidales de moléculas anfipáticas denominadas micelas. El "tamaño de agregado" de las micelas de las composiciones de la presente invención es equivalente al "dH de micelas medio de Z" de las composiciones de la presente invención, que es equivalente al "tamaño de micelas de agregado medio de Z" de las composiciones de la presente invención. Las micelas de la presente invención tienen un tamaño de agregado de menos de 200 nm (o aproximadamente 200 nm),
30 opcionalmente menos de 100 nm (o aproximadamente 100 nm), opcionalmente menos de 50 nm (o aproximadamente 50 nm), u opcionalmente menos de 25 nm (o aproximadamente 25). Para medir el tamaño de micelas de agregados de las composiciones de la presente invención, las muestras se filtraron y analizaron usando un instrumento Zetasizer Nano ZS DLS (Malvern Instruments, Inc., Southborough, MA) funcionando a 25,0° C. Los valores del dH de micelas y la distribución de tamaños de micelas se calcularon usando el paquete Dispersion Technology Software (DTS) v4.10 (Malvern Instruments Inc., Southborough, MA), que calcula el dH de micelas
35 medio de Z de acuerdo con el método de prueba ISO13321.

Ingredientes Opcionales

40 Partículas insolubles

Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden comprender opcionalmente una cantidad segura y eficaz de un material particulado insoluble en agua. El material particulado insoluble en agua puede ser una partícula abrasiva (como un abrasivo dentalmente aceptable) o partículas no abrasivas.

45 Los abrasivos opcionales, dentalmente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de calcio insolubles en agua como carbonato de calcio, y diversos fosfatos de calcio, alúmina, sílice, resinas sintéticas y mezclas de los mismos. Los abrasivos dentalmente aceptables adecuados pueden definirse generalmente como aquellos que tienen un valor de abrasión de dentina radioactivo (RDA) de aproximadamente 30 a aproximadamente 250 a las concentraciones usadas en las composiciones de la presente invención. Los abrasivos pueden ser
50 abrasivos de sílice hidratados no cristalinos, particularmente en forma de sílice precipitada o geles de sílice molidos disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo los nombres comerciales ZEODENT (J.M. Huber Corporation, Edison, NJ), y SYLODENT (WR Grace & Co., Nueva York, NY), respectivamente. Las composiciones comprenden de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, u, opcionalmente, de aproximadamente el 5% a
55 aproximadamente el 10% en peso del abrasivo.

Alternativamente, el material particulado insoluble es un material particulado no abrasivo que es visible a simple vista y estable en las composiciones de la presente invención.

60 El material particulado no abrasivo puede ser de cualquier tamaño, forma o color, de acuerdo con la característica deseada del producto. Los materiales particulados no abrasivos tendrán típicamente la forma de una bola o esfera redonda o sustancialmente redonda pequeña, sin embargo, las configuraciones en forma de plaqueta o varilla también se contemplan en la presente. Generalmente, un material particulado no abrasivo tiene un diámetro medio de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 5000 µm, opcionalmente de aproximadamente 100 µm a
65 aproximadamente 3000 µm, u opcionalmente de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 1000 µm. Por los

términos "estable" y/o "estabilidad", se entiende que las partículas abrasivas o no abrasivas no se disgregan, se aglomeran o se separan en condiciones de almacenamiento normales. Los términos "estable" y/o "estabilidad" puede significar además que las composiciones de la presente invención contienen signos de sedimentación no visibles o mínimamente visibles (a simple vista) de sedimentación de los materiales particulados insolubles después de 8 semanas, opcionalmente 26 semanas, opcionalmente 52 semanas, a temperatura ambiente.

Los materiales particulados no abrasivos de la presente se incorporan típicamente en las presentes composiciones a niveles de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 25%, opcionalmente, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, u opcionalmente, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 3%, en peso de la composición.

El material particulado no abrasivo de la presente comprenderá típicamente un material estructural y/o, opcionalmente, un material envuelto.

El material estructural proporciona una cierta resistencia a las partículas no abrasivas, de tal manera que retienen su estructura distintivamente detectable en las composiciones de la presente invención bajo condiciones de almacenamiento normales. En una realización, el material estructural puede además romperse y disgregarse con muy poco cizallamiento en los dientes, la lengua o la mucosa oral con el uso.

Los materiales particulados no abrasivos pueden ser sólidos o líquidos, rellenos o no, siempre que sean estables en las composiciones de la presente invención. El material estructural usado para elaborar los materiales no particulados no abrasivos varía dependiendo de la compatibilidad con otros componentes, así como del material, si lo hay, que debe incluirse en los materiales particulados no abrasivos. Los ejemplos de materiales para elaborar los materiales particulados no abrasivos incluyen: polisacáridos y derivados de sacáridos como celulosa cristalina, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, nitrato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma acacia (goma arábiga), agar, agarosa, maltodextrina, alginato de sodio, alginato de calcio, dextrano, almidón, galactosa, glucosamina, ciclodextrina, quitina, amilosa, amilopectina, glucógeno, laminarán, lichenan, curdlan, inulina, levan, pectina, manano, xilano, ácido algínico, ácido arábico, glucomanano, agarosa, agarpectina, profilán, carragenano, fucoidan, glicosaminoglicano, ácido hialurónico, condroitina, peptidoglicano, lipopolisacárido, goma guar, almidón y derivados de almidón; oligosacáridos como sacarosa, lactosa, maltosa, ácido urónico, ácido místico, celobiosa, isomaltosa, planteosa, melecitosa, gentianosa, maltotriosa, estaquiosa, glucósido y poliglucósido; monosacáridos como glucosa, fructosa y manosa; polímeros sintéticos como polímeros y copolímeros acrílicos incluyendo poli(acrilamida), poli(alquil cianoacrilato) y poli(acetato de etileno-vinilo) y polímero de carboxivinilo, poliamida, poli(metil vinil éter-anhídrido maleico), poli(adipil-L-lisina), policarbonato, politereftalida, ftalato de acetato de polivinilo, poli(tereftalato-L-lisina), poliarilsulfona, poli(metilmetacrilato), poli(ε-caprolactona), polivinilpirrolidona, polidimetilsiloxano, polioxielileno, poliéster, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, ácido poliglutámico, polilisina, poliestireno, poli(estireno-acrilonitrilo), poliimida y poli(alcohol vinílico); y otros materiales como grasa, ácido graso, alcohol graso, sólidos de leche, melaza, gelatina, gluten, albúmina, goma laca, caseinato, cera de abejas, cera de carnauba, cera de espermaceti, sebo hidrogenado, monopalmitato de glicerol, dipalmitato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, triestearato de glicerol, alcohol 12-hidroxiestearílico, proteína y derivados de proteínas; y mezclas de los mismos. Los componentes de la presente pueden describirse en otras secciones como componentes útiles para la presente composición. Los componentes como se describen en esta sección pueden formar la estructura de los materiales particulados no abrasivos para que no estén sustancialmente disueltos o dispersados de los materiales particulados y en las composiciones de la presente invención bajo condiciones de almacenamiento normales.

En otras realizaciones, el material estructural de la presente puede comprender componentes seleccionados del grupo que consiste de polisacáridos y sus derivados, sacáridos y sus derivados, oligosacáridos, monosacáridos y mezclas de los mismos, u opcionalmente, comprende componentes que tienen varios grados de solubilidad en agua. En algunas realizaciones, el material estructural comprende lactosa, celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Los materiales particulados no abrasivos adecuados también incluyen partículas de organogel como se describe con detalle en la Patente de Estados Unidos N° 6.797.683, incorporada en la presente por referencia en su totalidad. Los materiales particulados no abrasivos que son partículas de organogel comprenden típicamente un material estructural seleccionado de ceras (por ejemplo, cera de abeja, parafina, cera insoluble en agua, cera a base de carbono, cera de silicona, cera microcristalina, etc.), triglicéridos, triglicéridos ácidos, polímeros, polímeros y copolímeros de fluoroalquil(met)acrilato, polímeros de acrilato, copolímeros de etileno/acrilato, polietileno, polímeros y copolímeros de polipropileno, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, éteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos, alcoholes polihídricos de alquileo, amidas de ácidos grasos de una alcanolamina, monoestearato de glicerilo, azúcares (aril-sustituidos), dibencil sorbitol (o manitol, rabilol, etc.), condensados y precondensados de alcoholes monohídricos inferiores, alcoholes trihidroicos, poliglicoles inferiores, policondensados de propileno/etileno, y similares. Opcionalmente, el material estructural para materiales particulados no abrasivos que son partículas de organogel incluyen cera de abeja, cera de carnauba, homopolímeros de etileno de bajo peso

molecular (por ejemplo, los materiales de polietileno Polywax 500, Polywax 1000 o Polywax 2000 disponibles de Baker Petrolite Corp.) o cera de parafina.

5 Los materiales particulados no abrasivos de la presente invención pueden abarcar, contener o rellenarse con un material envuelto. Tal material envuelto puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Los materiales envueltos adecuados incluyen agentes beneficiosos como se describen en la presente como: principios activos para el cuidado oral, vitaminas, pigmentos, colorantes, agentes antimicrobianos, agentes quelantes, abrillantadores ópticos, aromatizantes, perfumes, humectantes, minerales y mezclas de los mismos. Los materiales envueltos en la presente se retienen sustancialmente dentro de los materiales particulados no abrasivos, y sustancialmente no se disuelven de los materiales particulados y en las composiciones de la presente composición bajo condiciones de almacenamiento normales.

15 Los materiales particulados no abrasivos comercialmente disponibles particularmente útiles en la presente son aquellos con los nombres comerciales Unisphere y Unicerin disponibles de Induchem AG (Suiza), y Confetti Dermal Essentials disponibles de United-Guardian Inc. (NY, EE. UU.). Las partículas de Unisphere y Unicerin están hechas de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, lactosa, vitaminas, pigmentos y proteínas. Después de su uso, las partículas de Unisphere y Unicerin pueden disgregarse con muy poca cizalladura y prácticamente sin resistencia, y se dispersan fácilmente en las composiciones de la presente invención.

20 Materiales particulados no abrasivos adecuados para incorporación en las presentes composiciones se describen con detalle en la Patente de Estados Unidos N° 6.797.683 (partículas de organogel); Patente de Estados Unidos N° 6.045.813 (perlas rompibles); Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0047822 A1 (cápsulas visibles); y Patente de Estados Unidos N° 6.106.815 (sustancias oleosas encapsuladas o particuladas), cada uno de estos documentos de patente se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

25 Las partículas abrasivas y/o no abrasivas pueden tener una densidad diferente u, opcionalmente, sustancialmente diferente del portador en el que se formulan estas partículas.

30 Aromatizantes o Saborizantes

También pueden añadirse opcionalmente aromatizantes o saborizantes para modificar o aumentar aún más el sabor del enjuague bucal, o reducir o enmascarar la "mordida" o "quemadura" aguda de ingredientes como el timol. Los aromatizantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite de anís, anetol, alcohol bencílico, aceite de menta verde, aceites cítricos, vainillina y similares. La cantidad de aceite aromatizante añadido a la composición puede ser del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 1,0% (o aproximadamente el 1,0%) p/v, u opcionalmente del 0,1% (o aproximadamente el 0,10%) al 0,30% (o aproximadamente el 0,30%) p/v de la composición.

40 Los aromatizantes o saborizantes particulares, y otros ingredientes que mejoran el sabor, empleados variarán dependiendo del sabor particular y la sensación deseada. Los expertos en la técnica pueden seleccionar y personalizar estos tipos de ingredientes para proporcionar los resultados deseados.

Tampones

45 Pueden añadirse componentes convencionales adicionales como en los lavados bucales y enjuagues bucales del estado de la técnica. Mientras que algunos enjuagues bucales que contienen alcohol tienen un pH de aproximadamente 7,0, la reducción del nivel de alcohol puede requerir la adición de conservantes ácidos, como ácido sórbico o ácido benzoico, que reducen los niveles de pH. Los sistemas de tamponamiento son entonces necesarios para controlar el pH de la composición a niveles óptimos. Esto se logra generalmente mediante la adición de un ácido débil y su sal o una base débil y su sal. En algunas realizaciones, se ha encontrado que los sistemas útiles son el benzoato de sodio y el ácido benzoico en cantidades del 0,01% (o aproximadamente el 0,01% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, y citrato de sodio y ácido cítrico en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, ácido fosfórico y fosfato de sodio/potasio de cantidades del 0,01% (o aproximadamente el 0,01%) al 1,0% (o aproximadamente el 1,0%) en peso de la composición. Los tampones pueden incorporarse en cantidades que mantienen el pH a niveles de 3.0 (o aproximadamente 3.0) a 8.0 (o aproximadamente 8.0), opcionalmente de 3.5 (o aproximadamente 3.5) a 6.5 (o aproximadamente 6.5), opcionalmente de 3.5 (o aproximadamente 3.5) a 5.0 (o aproximadamente 5.0). Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que estos niveles de pH proporcionan a los aceites esenciales un ambiente que también maximiza su actividad antimicrobiana y promueve la estabilidad.

60 Compuestos de Liberación de Fluoruro

Los compuestos que proporcionan fluoruro pueden estar presentes opcionalmente en las composiciones de enjuague bucal de esta invención. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua o pueden ser completamente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones de fluoruro o iones que

5 contienen fluoruro en agua. Los compuestos que proporcionan fluoruro típicos son sales de fluoruro inorgánicas como sales solubles de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales pesados, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de cobre, fluoruro de zinc, fluoruro estánico, fluoruro de estaño, fluoruro de bario, hexafluorosilicato de sodio, hexafluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono y difluorofosfato de aluminio y pirofosfato de calcio y sodio fluorado. También pueden usarse fluoruros de amina, como N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro y 9-octadecenilamina-hidrofluoruro)

10 El compuesto que proporciona fluoruro generalmente puede estar presente en una cantidad suficiente para liberar hasta el 0,15% (o aproximadamente el 0,15%), opcionalmente del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 0,1% (o aproximadamente el 0,1%), opcionalmente del 0,001% (o aproximadamente el 0,001%) al 0,05% (o aproximadamente el 0,05%) de fluoruro en peso de la composición.

15 Sales de Zinc

Pueden añadirse opcionalmente sales de zinc como cloruro de zinc, acetato de zinc o citrato de zinc astringente para una sensación de "limpieza antiséptica", como potenciador de la protección respiratoria o como agente antisarro en una cantidad del 0,0025% p/v (o aproximadamente el 0,0025 % p/v) a 0,1% p/v (o aproximadamente el 0,1% p/v) de la composición.

20 Agentes Reductores de la Sensibilidad

25 Pueden incorporarse en la presente invención agentes reductores de la sensibilidad, concretamente sales de potasio de nitrato y oxalato en una cantidad del 0,1% (o aproximadamente el 0,1%) al 5,0% (o aproximadamente el 5,0%) p/v de la composición. Son factibles otros compuestos liberadores de potasio (por ejemplo, KCl). Las altas concentraciones de fosfatos de calcio también pueden proporcionar algún alivio de sensibilidad añadido. Estos agentes se cree que funcionan ya sea formando un depósito mineral de superficie oclusivo sobre la superficie del diente o a proporcionando potasio a los nervios dentro de los dientes para despolarizar los nervios. Una exposición más detallada sobre la reducción de la sensibilidad adecuada puede encontrarse en la US 20060013778 de Hodosh y la Patente de Estados Unidos 6.416.745 de Markowitz et al., ambas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

30 Agentes Antisarro

35 Pueden incorporarse opcionalmente a la presente invención compuestos con beneficios anti-sarro (por ejemplo, polifosfatos, fosfonatos, varios carboxilatos, ácido poliaspártico, fosfato de inositol, etc.). También son útiles como agente antisarro los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica, empleándose en la forma de sus ácidos libres o de metales alcalinos solubles en agua parcial o preferiblemente totalmente neutralizados (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) o sales de amonio. Se prefieren 1:4 a 4:1 en peso de copolímeros de anhídrido maleico o ácido con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (P.M.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (P.M. 500.000), AN 119 (P.M. 250.000) y preferiblemente S-97 de Grado Farmacéutico (P.M. 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

45 Ingredientes Adicionales

50 Aunque las composiciones de enjuague bucal de la presente invención pueden formularse para ser sustancialmente transparentes y/o incoloras a simple vista, preferiblemente se usan colorantes alimentarios aceptablemente aprobados para proporcionar un color agradable a las composiciones de la invención. Estos se pueden seleccionar de, pero no están limitados a, la larga lista de colorantes alimenticios aceptables. Los colorantes adecuados para este propósito incluyen FD&C amarillo N° 5, FD&C amarillo N° 10, FD&C azul N° 1 y FD&C verde N° 3. Estos se añaden en cantidades convencionales, típicamente en cantidades individuales del 0,00001% p/v (o aproximadamente el 0,00001% p/v) al 0,0008% p/v (o aproximadamente el 0,0008% p/v), opcionalmente del 0,00035% p/v (o aproximadamente el 0,00035% p/v) al 0,0005% p/v (o aproximadamente el 0,0005% p/v) de la composición.

60 Pueden usarse otros ingredientes convencionales en las composiciones de enjuague bucal de esta invención, incluyendo los conocidos y usados en la técnica. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen espesantes, agentes de suspensión y suavizantes. Los espesantes y agentes de suspensión útiles en las composiciones de la presente invención pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 5.328.682 de Pullen et al., incorporada en la presente por referencia en su totalidad. Estos pueden incorporarse en cantidades del 0,1% p/v (aproximadamente el 0,1% p/v) al 0,6% p/v (o aproximadamente el 0,6% p/v), opcionalmente del 0,1% p/v (aproximadamente el 0,1% p/v) v) al 0,5% p/v (o aproximadamente el 0,5% p/v) de la composición.

Una descripción más detallada de principios activos y/o ingredientes inactivos para cuidado bucal útiles y otros ejemplos de los mismos se puede encontrar en las Patentes de Estados Unidos 6.682.722 de Majeti et al. y la 6.121.315 de Nair et al., cada una de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

5 Las composiciones de la presente invención están esencialmente libres, preferiblemente libres de compuestos que afectan a la biodisponibilidad. Como se usa en la presente, "compuesto que afecta a la biodisponibilidad", significa compuestos que afectan negativamente a la biodisponibilidad de cualquier aceite esencial incorporado como uniendo los aceites esenciales o inactivando de otra manera los aceites esenciales. "Esencialmente libre" como se usa con respecto a compuestos que afectan la biodisponibilidad se define como 10 formulaciones que tienen menos del 5% (o aproximadamente el 5%), opcionalmente, menos del 3% (o aproximadamente el 3%), opcionalmente, menos del 1% (o aproximadamente el 1%) u opcionalmente menos del 0,1% (o aproximadamente el 0,1%) u opcionalmente menos del 0,01% (o aproximadamente el 0,01%), en peso (p/v) de la composición total de un compuesto que afecta a la biodisponibilidad. Los compuestos que afectan a la 15 biodisponibilidad son compuestos seleccionados del grupo que consiste de copolímeros de bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno como poloxámeros; ciclodextrinas; polisorbatos como Tweens; y mezclas de los mismos.

Métodos para Poner en Práctica la Presente Invención

20 La invención ilustrativamente divulgada en la presente puede ponerse en práctica en ausencia de cualquier componente, ingrediente o paso que no se divulga específicamente en la presente.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse a los dientes y/o superficies blandas de la cavidad oral durante por lo menos dos aplicaciones consecutivas, opcionalmente, por lo menos (o más de) 3 (o 25 aproximadamente 3) u opcionalmente, por lo menos (o más de) 5 (o aproximadamente 5) aplicaciones consecutivas.

Cuando se aplica a los dientes y/o superficies blandas de la cavidad oral, se puede permitir que la composición permanezca en contacto con los dientes y/o las superficies blandas de la cavidad oral durante por lo 30 menos (o más de) 10 (o aproximadamente 10) segundos, opcionalmente por lo menos (o más de) 20 (o aproximadamente 20) segundos, opcionalmente por lo menos (o más de) de 30 (o aproximadamente 30) segundos, opcionalmente (por lo menos o más de) 50 (o aproximadamente 50) segundos, u opcionalmente por lo menos (o más de) 60 (o alrededor de 60) segundos.

35 Se han expuesto con anterioridad varias realizaciones de la invención. Cada realización se proporciona a modo de explicación de la invención, no como limitación de la invención. De hecho, será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse varias modificaciones y variaciones en la presente invención sin salirse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización, pueden usarse en otra realización para proporcionar una realización adicional. Por tanto, se pretende que la 40 presente invención cubra tales modificaciones y variaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

EJEMPLOS

45 Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica apreciarán que son posibles variaciones que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Solubilización de Aceites Esenciales con Ciclodextrinas (Ejemplo Comparativo)

50 Se prepararon y analizaron cuatro formulaciones para análisis de mortalidad de biopelículas de especies mixtas usando un modelo de celda de flujo. Se cultivó una biopelícula salival de 24 horas en una placa de clavijas de poliestireno (96 clavijas, N = 24 por grupo de prueba) en una incubadora aeróbica ajustada a una temperatura de 30,5° C. El medio de crecimiento fue medio BM*. Las clavijas se trataron posteriormente durante treinta segundos con 185 µl de cada una de las cuatro formulaciones, así como controles positivos y negativos. Los tratamientos se 55 realizaron dos veces al día para un total de cinco tratamientos. El control positivo fue un enjuague bucal de aceites esenciales comercialmente disponible. El control negativo fue agua estéril.

*Medio BM, elaborado como sigue:

- 60 - Peptona Proteosa: 10 gramos/litro (Bacto)
- Ppeptona tripticasa (Tripton): 5 gramos/litro (Bacto)
- Extracto de levadura: 5 gramos/litro (DIFCO)
- Cloruro de potasio: 2,5 gramos/litro (SIGMA CAS N° 7447-40-7)
- Clorhidrato de cisteína: 0,5 gramos/litro
- 65 - Añadir agua purificada a los ingredientes secos y revuelva hasta que se disuelva. QS al volumen apropiado con agua. Esterilizar en autoclave a 121° C durante 20 minutos.

- Después de esterilizar en autoclave, añadir: 1,0ml Hemin/litro (SIGMA 16009-13-5)
- Añadir 0,2 ml de solución madre de Menadiona (Vitamina K)/litro (SIGMA CAS N° 57414-02-5)

Después del tratamiento, las bacterias viables que quedaban en el sustrato se eliminaron por sonicación usando un procesador ultrasónico Misonix XL-2000 (Qsonica, LLC, Newtown, CT) durante un total de 20 segundos usando un nivel de potencia 6. Durante la sonicación, la energía sónica se pulsa encendiendo la sonicación durante 3 segundos y luego apagándolo durante 1 segundo hasta que hubieron transcurrido los 20 segundos.

Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago), la bacteria se lisó con Celsis Luminex durante 10 segundos y luego se midió el trifosfato de adenosina (ATP) liberado de las bacterias lisadas a temperatura ambiente con un luminómetro de microplaca Berthold Centro LB 960 usando el marcador de bioluminiscencia Celsis LuminATE.

Los datos se informaron en log RLU (unidades de luz relativas) donde la disminución de RLU log indica menos bacterias viables que permanecen en el sustrato y en unidades de factor M donde el factor M es la diferencia entre los valores de log RLU del compuesto probado y el control negativo.

Las cuatro formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de biopelícula de especies mixtas, se muestran en la Tabla 1. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4.2 con NaOH 0,1 M o HCl 0,1 M si fuera necesario.

Tabla 1

Ingredientes	Formulaciones					
	1A (% p/p)	1B (% p/p)	1C (% p/p)	1D (% p/p)	Control positivo (% p/p)	Control negativo (% p/p)
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	QS	100
Hidroxipropil Ciclodextrina	2.00	2.00	0.00	2.00	--	--
Poloxamero 407	--	--	--	--	0.25	--
Timol	0.06	0.06	--	--	0.0636	--
Mentol	0.04	0.04	--	--	0.0420	--
Eucaliptol	0.09	0.09	--	--	0.0922	--
Salicilato de metilo	0.06	0.06	--	--	0.060	--
Glicerina	5.00	5.00	5.00	5.00	--	--
Sorbitol (solución al 70%)	5.00	5.00	5.00	5.00	20.0	--
Ácido benzoico	--	--	--	--	0.12	--
Ácido cítrico	0.10	0.10	0.10	0.10	--	--
NaOH	0.25	0.25	0.25	0.25	--	--
Etanol-200 prueba	--	20.00	20.00	--	21.6 (v/v)	--
Saborizante	--	--	--	--	0.085	--
Edulcorante	--	--	--	--	0.117	--
Color	--	--	--	--	0.0005	--
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	--
log RLU	7.50	8.00	8.09	7.94	5.67	7.54
Factor M	0.04	-0.46	-0.55	-0.40	1.87	0

Los factores M para las formulaciones 1A a 1D fueron menores de 0,1. Estos datos indican que los aceites esenciales, aunque solubilizados en las fórmulas de ciclodextrina, no son lo suficientemente biodisponibles para eliminar especies bacterianas en una biopelícula. El enjuague bucal de aceite esencial que contiene alcohol comercialmente disponible proporcionó un factor M relativamente alto con un factor M igual a 1,87.

Ejemplo 2: Varios Surfactantes

Se prepararon siete formulaciones de enjuague bucal a base de propilenglicol usando varios surfactantes que están aprobados para su uso en productos para el cuidado oral y se probaron usando un modelo de biopelícula de *S. mutans* de sólo una especie *in vitro*. La *S. mutans* se cultivó en caldo Brain Heart Infusion durante 24 horas a 33° C y luego se transfirió a medio de Jordan con 3,5% de sacarosa (Jordan, H.V. et al. (1960) J Dent. Res. 39:116-123) y se añadieron 190 µl a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (N = 32 por formulación de prueba). La placa se incubó luego a 33° C durante 20 horas. Después de 20 horas, se retiró el medio agotado y se añadieron 190 µl de medio de Jordan fresco con 3,5% de sacarosa a cada pocillo y dos horas después, se retiró el medio y se la

biopelícula de *S. mutans* restante en cada pocillo se expuso a 200 µl de la formulación de ensayo durante 30 segundos. El control positivo era un enjuague bucal de aceites esenciales comercialmente disponible. El control negativo fue agua estéril.

5 Después del tratamiento, la biopelícula restante se neutralizó y se eliminó mediante sonicación usando un procesador ultrasónico Misonix XL-2000 (Qsonica, LLC, Newtown, CT) durante un total de 20 segundos usando un nivel de potencia 7. Durante la sonicación, la energía sónica se pulsó al encender sonicación durante 3 segundos y luego se apagó durante 1 segundo hasta que hubieron transcurrido los 20 segundos.

10 Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago), la bacteria se lisó con Celsis Luminex durante 10 segundos y luego se midió el trifosfato de adenosina (ATP) liberado de las bacterias lisadas a temperatura ambiente con un luminómetro de microplaca Berthold Centro LB 960 usando el marcador de bioluminiscencia Celsis LuminATE.

15 Los datos se informaron en log RLU (unidades de luz relativas) donde la disminución de RLU log indica menos bacterias viables que permanecen en el sustrato y en unidades de factor M donde el factor M era la diferencia entre los valores de log RLU del compuesto probado y el control negativo.

20 Las siete formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de biopelícula de *S. mutans*, en unidades log RLU y Factor M, se muestran en la Tabla 2. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceite esencial que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU de 5,8) en este modelo.

Tabla 2

Ingredientes	Formulaciones							Control negativo (% p/p)
	2A* (% p/p)	2B* (% p/p)	2C* (% p/p)	2D* (% p/p)	2E* (% p/p)	2F (% p/p)	2G* (% p/p)	
Propilenglicol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	100
Ácido benzoico	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	---
Mentol	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	---
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	---
Timol	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	---
Eucaliptol	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	---
Tween 20	---	2.00	---	---	---	---	---	---
Lauril Sulfato de Sodio	0.30	---	1.00	---	---	0.30	0.15	---
Cocamidopropil betaina	---	---	---	1.00	---	---	---	---
Hexadecil sulfato	---	---	---	---	0.30	---	0.15	---
Sorbitol (solución al 70%)	---	---	---	---	---	10.00	---	---
Benzonato de sodio	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	---
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	---
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	---
log RLU	5.63	8.02	5.30	7.73	6.50	4.52	4.22	7.90
M-factor	2.27	-0.12	2.60	0.17	1.40	3.38	3.68	0
Tamaño de micela agregada media Z (nm)	6.1	12.9	16.1	22.1	No disponible	20.1	11.2	N/A

*Las formulaciones 2A-E y 2G se proporcionan como formulaciones comparativas.

55 La Tabla 2 muestra los rangos de actividad biocida dependiendo significativamente de la identidad del surfactante, con los sulfatos de alquilo y combinaciones de sulfatos de alquilo mostrando la actividad más alta (factor M mayor de a 2,0). Además, se observó que el sorbitol también aumenta la bioactividad, ya que de otro modo la formulación 2A idéntica sin sorbitol proporcionó un factor M de 2,27 mientras que la formulación 2F con sorbitol proporcionó un factor M mucho mayor de 3,68.

60 **Ejemplo 3: Optimización del Nivel de Solvente en un Enjuague Bucal con Bajo Contenido de Alcohol**

65 Para optimizar los niveles de solvente (etanol, sorbitol, propilenglicol) para formulaciones de enjuague bucal de aceites esenciales con bajo contenido de alcohol, se usó un diseño compuesto central para estos tres factores. Se prepararon y analizaron quince formulaciones usando el modelo de *S. mutans* de una sola especie descrito en el Ejemplo 2, y se monitorizó el log RLU para evaluar la bioactividad. Se usó agua estéril como control negativo.

Las quince formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de biopelícula de *S. mutans*, se muestran en las Tablas 3A y 3B. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU de 5,8) en este modelo.

Tabla 3A

Ingredientes	Formulaciones							
	3A* (% p/p)	3B* (% p/p)	3C (% p/p)	3D (% p/p)	3E* (% p/p)	3F (% p/p)	3G* (% p/p)	3H* (% p/p)
Propilenglicol	2.82	2.82	5.50	5.50	5.50	8.17	8.17	5.50
Cremofor (aceite de ricino PEG)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Etanol	2.02	7.97	10.00	5.00	5.00	2.03	2.02	5.00
Ácido benzoico	0.08	0.08	0.08	0.0	0.08	0.08	0.08	0.08
Mentol	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060
Timol	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064
Eucaliptol	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092
Lauril Sulfato de Sodio	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Sorbitol (solución al 70%)	15.94	4.05	10.00	10.00	---	4.05	15.94	20.00
Benzonato de sodio	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Sabor	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Sacarina	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
FD&C Verde N° 3	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
log RLU	5.08	4.91	4.38	4.44	4.77	4.67	4.64	4.86
M-factor	2.82	2.99	3.52	3.46	3.13	3.23	3.26	3.04

* Las formulaciones 3A, 3B, 3E, 3G y 3H se proporcionan como formulaciones comparativas.

Tabla 3B

Ingredientes	Formulaciones							Control negativo (% p/p)
	3I* (% p/p)	3J (% p/p)	3K* (% p/p)	3L (% p/p)	3M* (% p/p)	3N* (% p/p)	3O (% p/p)	
Propilenglicol	2.82	8.18	8.18	5.50	2.82	1.00	10.00	100
Cremafor (aceite de ricino PEG)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	--
Etanol	2.02	7.97	7.97	---	7.97	5.00	5.00	--
Ácido benzoico	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	--
Mentol	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	--
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	--
Timol	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	--
Eucaliptol	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	--
Lauril Sulfato de Sodio	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	--
Sorbitol (solución al 70%)	4.05	4.05	15.95	10.00	15.94	10.00	10.00	--
Benzonato de sodio	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	--
Sabor	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	--
Sacarina	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	--
FD & C Green # 3	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	--
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	--
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	--
log RLU	4.56	4.67	4.45	4.58	4.91	4.70	4.62	7.9
M-factor	3.34	3.29	3.45	3.32	2.99	3.2	3.28	0

* Las formulaciones 3I, 3K, 3M y 3N se proporcionan como formulaciones comparativas.

Como se ilustra en las Tablas 3A y 3B, a un nivel de 0,3%, de laurilsulfato de sodio y un contenido de fase oleosa total de aproximadamente 0,6% p/p, la concentración de propilenglicol (o solvente de poliol) es óptima entre el 4% y el 10% p/p y el sorbitol (o solvente de alcohol de azúcar) es óptimo entre 6% y 14% p/p cuando se añaden como una solución de sorbitol al 70%. La concentración de etanol no tuvo un gran impacto en la eficiencia en este sistema.

Ejemplo 4: Optimización de los Niveles de Solvente en un Enjuague Bucal sin alcohol con un Diseño Compuesto Central de Dos factores

Para optimizar los niveles de solvente (sorbitol, propilenglicol) para formulaciones de enjuague bucal de aceites esenciales sin alcohol, se usó un diseño compuesto central para estos dos factores. Se prepararon y analizaron nueve formulaciones usando el modelo de *S. mutans* de una sola especie descrito en el Ejemplo 2, y se monitorizó el log RLU para evaluar la bioactividad. Se usó agua estéril como control negativo.

Las nueve formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de la biopelícula de *S. mutans*, se muestran en la Tabla 4. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU de 5,8) en este modelo.

Tabla 4

Ingredientes	Formulaciones									
	4A (% p/p)	4B* (% p/p)	4C* (% p/p)	4D* (% p/p)	4E* (% p/p)	4F (% p/p)	4G* (% p/p)	4H* (% p/p)	4I* (% p/p)	Control negativo (% p/p)
Propilenglicol	7.20	7.20	12.50	12.50	17.80	5.00	12.50	17.80	20.00	100
Mentol	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	
Timol	0.065	0.065	0.065	0.065	0.065	0.065	0.065	0.065	0.065	
Eucaliptol	0.093	0.093	0.093	0.093	0.093	0.093	0.093	0.093	0.093	
Sabor	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	
Sorbitol (solución al 70%)	3.66	21.34	25.00	---	21.34	12.50	12.50	3.66	12.50	
Lauril Sulfato de Sodio	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	
Benzonato de sodio	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	
Sacarina	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
Sucralosa	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
FD&C Verde N° 3	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
log RLU	5.96	5.44	5.57	5.69	5.77	5.27	5.38	5.8	5.87	7.94
Factor M	1.98	2.50	2.37	2.25	2.17	2.67	2.56	2.14	2.07	0

* Las formulaciones 4B-4E y 4G-4I se proporcionan como formulaciones comparativas.

Como se ilustra en la Tabla 4, a un nivel de 0,35% p/p de lauril sulfato de sodio y un contenido de fase oleosa total de aproximadamente el 0,36% p/p, la concentración de propilenglicol (o solvente de poliol) es óptima entre el 5 y el 13% p/p mientras que el sorbitol (o solvente de alcohol de azúcar) es óptimo entre el 10 y el 25% p/p cuando se añaden como una solución de sorbitol al 70%. Los óptimos del solvente puede variar dependiendo de la concentración de surfactante y la elección del aromatizante.

Ejemplo 5: Evaluación de Otros Solventes de Glicol

Se prepararon y analizaron dos formulaciones usando el modelo de *S. mutans* de una sola especie descrito en el Ejemplo 2, monitorizando el log RLU para evaluar la bioactividad. Se usó agua estéril como control negativo.

El propósito era comparar formulaciones de aceites esenciales no alcohólicas que contienen propilenglicol con formulaciones de aceites esenciales no alcohólicas que contienen otros solventes de glicol, como 1,3-propanodiol.

Las formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de la biopelícula de *S. mutans*, se muestran en la Tabla 5. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU de 5,8) en este modelo.

Tabla 5

Ingredientes	Formulaciones		
	5A (% p/p)	5B (% p/p)	Control negativo (% p/p)
Agua purificada USP	QS	QS	100
Sorbitol (solución al 70%)	10.00	10.00	--
1,3-propanodiol	7.00	--	--
Propilenglicol	--	7.00	--
Lauril Sulfato de Sodio	0.30	0.30	--
Sacarina de sodio	0.12	0.12	--
Sabor	0.10	0.10	--
Ácido benzoico	0.10	0.10	--
Benzonato de sodio	0.05	0.05	--
Eucaliptol	0.093	0.093	--
Timol	0.065	0.065	--
Salicilato de metilo	0.060	0.060	--
Mentol	0.042	0.042	--
FD & C Green # 3	0.0005	0.0005	--
TOTAL	100.00	100.00	--
log RLU	4.35	4.42	7.94
Factor M	3.59	3.52	0

Los valores de RLU para ATP de biopelículas orales tratadas con la formulación 5A (1,3-propanodiol como solvente de poliol) y la formulación 5B (propilenglicol como solvente de poliol) son muy comparables (factores M equivalentes a 3,59 y 3,52, respectivamente), indicando que el propilenglicol puede sustituirse potencialmente con otros solventes de poliol (es decir, 1,3-propanodiol) y conservar todavía bioactividad. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU de 5,8) en este modelo.

Ejemplo 6: Efecto de Poloxamero

Se prepararon y analizaron cuatro formulaciones para la eliminación de biopelícula de especies mixtas usando el modelo de una sola especie tratado en el Ejemplo 2. El control negativo fue agua estéril.

Las cuatro formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de biopelícula de una sola especie, se muestran en la Tabla 6. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU de 5,8) en este modelo.

Tabla 6

Ingredientes	Formulaciones				
	6A (% p/p)	6B (% p/p)	6C (% p/p)	6D (% p/p)	Control negativo (% p/p)
Propilenglicol	7.00	7.00	7.00	7.00	100
Mentol	0.042	0.042	0.042	0.042	--
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	0.060	--
Timol	0.065	0.065	0.065	0.065	--
Eucaliptol	0.093	0.093	0.093	0.093	--
Sabor	0.100	0.100	0.100	0.100	--
Sorbitol	10.00	10.00	10.00	10.00	--
Lauril Sulfato de Sodio	0.35	0.20	0.20	0.20	--
Poloxamero 407	0.00	0.20	0.50	0.75	--
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	--
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	--
Benzonato de sodio	0.077	0.077	0.077	0.077	--
Sacarina	0.060	0.060	0.060	0.060	--
Sucralosa	0.01	0.01	0.01	0.01	--
FD&C Verde N° 3	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	--
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	--
log RLU	6.25	6.60	7.20	7.52	7.94
Factor M	1.69	1.34	0.74	0.42	0

El log RLU para agua fue 7,94. La tabla muestra que a medida que se incrementó la cantidad de Poloxamero 407 añadido a la formulación, aumentaron los log RLU (unidades de luz relativa). El aumento de los log RLU indica que permanecen más bacterias viables en el sustrato. Por lo tanto, las composiciones libres de Poloxamero son más eficaces en el biopelícula de una sola especie. Los factores M para todas las formulaciones que contienen Poloxamero 407 (formulaciones 6B-6D) fueron menores de 1,50.

Ejemplo 7: Evaluación de Glicerina como Solvente de Glicol

Se prepararon y probaron seis formulaciones usando el modelo de *S. mutans* de una sola especie descrito en el Ejemplo 2, monitorizándose el log RLU para evaluar la bioactividad. Se usó agua estéril como control negativo.

El propósito era comparar formulaciones de aceites esenciales no alcohólicas que contienen propilenglicol con formulaciones de aceites esenciales no alcohólicas que contienen glicerina o combinaciones de glicerina/propilenglicol.

Las formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de biopelícula de *S. mutans*, se muestran en la Tabla 7. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 2,1 (log RLU 5,8) en este modelo.

Tabla 7

Ingredientes	Formulaciones						Control negativo (% p/p)
	7A * (% p/p)	7B * (% p/p)	7C * (% p/p)	7D * (% p/p)	7E * (% p/p)	7F (% p/p)	
Propilenglicol	10.000	5.000	--	5.000	--	--	--
Glicerina	--	5.000	10.000	10.000	20.000	5.000	--
Sorbitol	--	--	--	--	--	10.000	--
Ácido benzoico	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	--
Mentol	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	--
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	--
Timol	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	--
Eucaliptol	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	--
Lauril Sulfato de Sodio	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350	--
Benzonato de sodio	0.080	0.080	0.080	0.080	0.080	0.080	--
Agua purificada USP	QS	QS	QS	QS	QS	QS	100
TOTAL	100	100	100	100	100	100	--
log RLU	6.20	6.65	6.30	6.32	6.46	6.12	7.9
Factor M	1.7	1.25	1.6	1.58	1.44	1.78	0

* Las formulaciones 7A-7E se proporcionan como formulaciones comparativas.

Los valores de log RLU basados en ATP de biopelículas orales tratadas con ambas formulaciones son muy comparables, indicando que el propilenglicol puede ser sustituido potencialmente con otros solventes de glicol y se mantendrá la bioactividad. Los valores de log RLU basados en ATP de biopelículas orales tratadas con la formulación 7A (propilenglicol) y la formulación 7C (glicerina) son comparables (factores M que equivalen a 1,7 y 1,6, respectivamente), lo que indica que el propilenglicol puede sustituirse potencialmente con otros solventes de poliol (es decir, glicerina) y conservar todavía la bioactividad.

Ejemplo 8: Combinación de SLS con otros surfactantes

Se prepararon y analizaron tres formulaciones para la eliminación de biopelícula de especies mixtas usando un modelo de flujo continuo, como se muestra en el Ejemplo 1. Se usó agua estéril como control negativo.

Las tres formulaciones, así como los resultados de las pruebas de eliminación de biopelícula de especies mixtas, se muestran en la Tabla 8. Las formulaciones finales se ajustaron a pH 4,2 con NaOH 0,1M o HCl 0,1M si era necesario. Un factor M típico para un enjuague bucal de aceites esenciales que contiene alcohol comercialmente disponible es aproximadamente 1,8 (log RLU 5,7) en este modelo.

Tabla 8

Ingredientes	Formulaciones			
	8A (% p/p)	8B (% p/p)	8C (% p/p)	Control negativo (% p/p)
Propilenglicol	7.00	0.00	0.00	--
Glicerina	0.00	10.00	10.00	--
Mentol	0.042	0.042	0.042	--
Salicilato de metilo	0.060	0.060	0.060	--
Timol	0.064	0.064	0.064	--
Eucaliptol	0.092	0.092	0.092	--
Sabor	0.100	0.100	0.100	--
Sorbitol	10.00	10.00	10.00	--
Lauril Sulfato de Sodio	0.35	0.15	0.00	--
Metil cocoil taurato de sodio	0.00	0.15	0.30	--
Agua purificada USP	QS	QS	QS	100
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	--
Benzonato de sodio	0.077	0.077	0.077	--
FD&C Verde N° 3	0.0005	0.0005	0.0005	--
TOTAL	100.0	100.0	100.0	--
log RLU	5.47	5.18	6.29	7.5
Factor M	2.03	2.32	1.21	0

Los valores de log RLU para ATP de biopelículas orales tratadas con lauril sulfato de sodio y formulaciones de lauril sulfato de sodio/metil cocoil taurato de sodio son muy comparables, lo que indica que el nivel de lauril sulfato de sodio puede reducirse cuando se añade un surfactante adicional (por ejemplo, metil cocoil taurato de sodio) a la formulación (como se indica por los factores M de 2,03 y 2,32, respectivamente) y se mantendrá la bioactividad. Si no hay un surfactante de sulfato de alquilo, se observa una pérdida de bioactividad (como se indica por el factor M menor de 1,21).

REIVINDICACIONES

1. Una composición de enjuague bucal antimicrobiana con alcohol reducido que comprende:

- 5 a. una fase oleosa que comprende uno o más aceites esenciales antimicrobianos;
 b. un sistema solvente que comprende por lo menos un solvente de poliol y por lo menos un solvente de alcohol de azúcar;
 c. por lo menos un surfactante de sulfato de alquilo;
 10 d. opcionalmente, por lo menos un surfactante adicional; y
 e. una fase acuosa que comprende agua

en la que la cantidad total de solvente de poliol está en una cantidad del 5,0% al 15,0% p/v de la composición, en la que la cantidad total de solvente de alcohol de azúcar está en una cantidad del 5,0% al 15,0% p/v de la composición, y;

15 en la que la cantidad total de sistema solvente está en una cantidad del 10% al 20% p/v de la composición, y; en la que la composición de enjuague bucal es una microemulsión que comprende micelas que tienen un tamaño de agregado menor de aproximadamente 200 nm, en la que el tamaño del agregado se mide usando los métodos descritos en la descripción y;

20 en la que la composición contiene hasta el 5% en peso de los compuestos que afectan a la biodisponibilidad total, en la que los compuestos que afectan a la biodisponibilidad son compuestos seleccionados del grupo que consiste de copolímeros de bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno como poloxámeros, ciclodextrinas, polisorbatos y mezclas de los mismos, y;

en donde la composición contiene hasta un 10% v/v de la composición total de alcoholes monohídricos C₂ a C₄.

25 2. Un enjuague bucal de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que los aceites esenciales antimicrobianos se seleccionan del grupo que consiste de mentol, eucaliptol, salicilato de metilo, timol y mezclas de los mismos.

30 3. Un enjuague bucal de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que los aceites esenciales antimicrobianos son una mezcla de mentol, eucaliptol, salicilato de metilo y timol.

4. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el solvente de poliol se selecciona del grupo que consiste de alcanos polihídricos, ésteres de alcanos polihídricos, polialquen glicoles y mezclas de los mismos.

35 5. Un enjuague bucal de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que el poliol es un alcano polihídrico.

6. Un enjuague bucal de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que el alcano polihídrico es propilenglicol.

40 7. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el solvente de alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste de xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, inositol, alitol, alritol, dulcitol, galactitol, glucitol, hexitol, iditol, pentitol, ribitol, eritritol y mezclas de los mismos.

8. Un enjuague bucal de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que el solvente de alcohol de azúcar es sorbitol.

45 9. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el solvente de poliol y el solvente de alcohol de azúcar están presentes en una proporción de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 en peso o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 en peso.

50 10. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el surfactante de sulfato de alquilo es un surfactante de sulfato de alquilo que tiene una longitud de cadena de número par de C₈ a C₁₈.

11. Un enjuague bucal de acuerdo con la Reivindicación 10, en el que el surfactante de sulfato de alquilo se selecciona del grupo que consiste de lauril sulfato de sodio, hexadecil sulfato y mezclas de los mismos.

55 12. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de la fase oleosa al sistema solvente al surfactante sulfato de alquilo en la composición es de aproximadamente 1:60:1,5 en peso o aproximadamente 1:200:1,5 en peso.

60 13. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición está libre de compuestos que afectan a la biodisponibilidad.

14. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición está libre de alcoholes monohídricos C₂-C₄.

65 15. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición tiene un factor M

mayor que aproximadamente 0,5 o mayor que aproximadamente 1,0, o mayor que aproximadamente 2,0;
en el que el Factor M es igual al valor de logRLU del agua usada como control negativo menos el valor de logRLU de
la composición de enjuague bucal que se está probando.