

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 756**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/18 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/41 (2006.01)

A61K 8/06 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2013** **PCT/US2013/046731**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013** **WO13192382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2013** **E 13733206 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2863875**

54 Título: **Emulsiones de enjuague bucal**

30 Prioridad:

21.06.2012 US 201213529064

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2018

73 Titular/es:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US

72 Inventor/es:

SCOTT, DOUGLAS, CRAIG;
RAMJI, NIRANJAN y
TEPPER, BRUCE, ERNEST

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 693 756 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

Emulsiones de enjuague bucal

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones de enjuague bucal que contienen una o más sustancias activas para el cuidado bucal y aceites saborizantes formulados en forma de emulsiones aceite/agua.

10 Antecedentes de la invención

Los productos de cuidado bucal tales como enjuagues bucales se utilizan de forma rutinaria por los consumidores como parte de sus pautas de higiene bucal para proporcionar ventajas terapéuticas, higiénicas y cosméticas. Las ventajas terapéuticas incluyen la prevención de la caries, que se obtiene de forma típica mediante el uso de diversas sales fluoruro; prevención de la gingivitis y la enfermedad periodontal mediante el uso de agentes antimicrobianos tales como triclosano, fluoruro estannoso, compuestos de amonio cuaternario o aceites esenciales; o el control de la hipersensibilidad mediante el uso de ingredientes tales como cloruro de estroncio, fluoruro estannoso o nitrato potásico. Las ventajas higiénicas y cosméticas incluyen el control de la placa y de la formación de cálculos, retirada y prevención de las manchas dentales, blanqueamiento dental, frescor del aliento, y mejoras globales en la impresión de tacto bucal que se pueden caracterizar en su conjunto como estética del tacto bucal. Los cálculos y la placa junto con factores de comportamiento y ambientales dan lugar a la formación de manchas dentales que afectan negativamente al aspecto estético de los dientes. Entre los patrones de conducta y factores ambientales que contribuyen a la formación de manchas en los dientes se incluyen el uso regular de café, té, refrescos de cola o productos de tabaco, y también el uso de diversos productos de consumo oral que contienen ingredientes que favorecen la formación de manchas tales como los agentes antimicrobianos catiónicos.

Por lo tanto, los enjuagues bucales se formulan para contener uno o más agentes para el cuidado bucal para abordar las necesidades anteriores en un vehículo líquido que contiene, típicamente, uno o más de agua como el componente disolvente principal, otro(s) disolvente(s) tales como etanol, tensioactivo(s), humectante(s), agente(s) saborizante(s) y agente(s) edulcorante(s). Además de las consideraciones de seguridad del producto, la formulación de productos de enjuague bucal requiere un balance cuidadoso de muchos factores que incluyen: (1) estabilidad química, compatibilidad y biodisponibilidad de los componentes activos para suministrar las ventajas terapéuticas y/o cosméticas previstas; (2) características de sabor y sensación en la boca del producto para la aceptación del consumidor y también para alentar el cumplimiento del usuario con el uso repetido y la retención más prolongada en la boca para su eficacia; (3) evitar o mitigar los efectos negativos durante el uso, tales como manchas que pueden derivarse de componentes antimicrobianos catiónicos; y (4) estabilidad física del producto para un período de validez aceptable y viabilidad comercial.

Los enjuagues bucales del mercado son, por lo general, productos “claros” o transparentes, es decir, productos homogéneos o de una sola fase, en donde todos los componentes se solubilizan completamente en el vehículo líquido que son agua o mezclas de agua/disolvente. Se cree que los productos que tienen un aspecto transparente y homogéneo son estéticamente agradables y preferidos por los consumidores. Por ejemplo, WO 2012/076309 A1 describe composiciones antimicrobianas en formato de microemulsión que son capaces de formar suspensiones turbias tras su dilución con agua y WO 2012/076295 A1 describe composiciones de colutorios que están prácticamente exentos de alcohol C1 a C3. WO 2008/005705 A1 describe materiales que contienen metales así como formulaciones y usos de los mismos. Además, los productos no homogéneos o con separación de fases pueden dar como resultado un suministro inconsistente de sustancias activas durante el uso. Los enjuagues bucales pueden contener uno o más componentes prácticamente insolubles en agua, tales como agentes aromatizantes o saborizantes para transmitir un sabor agradable. Ejemplos de saborizantes son los aceites saborizantes tales como menta piperita, hierbabuena, gaulteria y canela. Los aceites saborizantes pertenecen a la clase de materiales denominados “aceites volátiles”, que pueden variar en su solubilidad en agua pero, generalmente, no son fácilmente solubles en un sistema acuoso a concentraciones para proporcionar los efectos o el impacto de sabor deseados. Por ello, para crear soluciones transparentes se requieren agentes de solubilización. Estos agentes de solubilización incluyen disolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicol y tensioactivos, tales como poloxámeros y polisorbatos. Los disolventes no siempre son deseables porque pueden transmitir un sabor o sensación desagradable -específicamente un sabor químico, amargor o ardor. Los disolventes también pueden ser caros y no son ideales para su manipulación en plantas de procesamiento en grandes cantidades. Por ejemplo, el etanol es inflamable. Los tensioactivos usados en altos niveles también pueden transmitir un sabor amargo o jabonoso así como tener el potencial para causar irritación del tejido y descamación de la cavidad bucal. Además, los tensioactivos pueden tener efectos negativos sobre la biodisponibilidad de algunos ingredientes activos. Por ejemplo, los tensioactivos pueden disminuir la biodisponibilidad de antimicrobianos catiónicos tales como cloruro de cetilpiridinio (CPC) y clorhexidina mediante la formación de micelas mixtas en un vehículo acuoso, estas micelas afectan la biodisponibilidad. Además, la biodisponibilidad del CPC puede reducirse por los propios aceites saborizantes y mediante la adición de electrolitos u otros componentes solubles en agua, tales como fluoruro y sacarina. En el caso de aceites saborizantes, los niveles elevados y el uso de sabores relativamente más insolubles en agua, tales como la menta piperita y la hierbabuena, son muy difíciles de formular como soluciones transparentes con alta biodisponibilidad de CPC. Las fórmulas de CPC transparentes están generalmente restringidas al uso de aromas más hidrosolubles tales como sabores de gaulteria y canela en niveles modestos, típicamente no superiores a aproximadamente 0,15 %.

Aunque son satisfactorias en muchos aspectos, persiste la necesidad de mejoras adicionales en la formulación de enjuagues bucales acuosos, que contengan específicamente niveles mucho más altos a los habitualmente utilizados de componentes prácticamente insolubles en agua, tales como los aceites saborizantes. Los aceites saborizantes son componentes claves de los enjuagues bucales, debido a sus ventajas de sabor y antimicrobianas. La presente invención aborda las dificultades asociadas con la formulación de altos niveles de aceites saborizantes junto con otras sustancias activas mediante el uso de emulsiones, específicamente, emulsiones aceite/agua.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones de enjuague bucal para el cuidado bucal, formuladas como emulsiones aceite/agua estables que comprenden:

- (a) de 0,025 % a 0,1 % en peso de cloruro de cetilpiridinio como agente antimicrobiano,
- (b) al menos 0,05 % en peso de un aceite volátil prácticamente insoluble en agua, y
- (c) un vehículo oralmente aceptable que comprende agua a un nivel de al menos 50 % en peso de la composición, y,
- (d) menos de 0,1 % de tensioactivo adicional total en peso de la composición, en donde la composición es una nanoemulsión aceite/agua estable que tiene una fase dispersa que comprende gotículas de aceite que tienen un tamaño medio de partículas promedio de 30 a 350 nm o menos, en donde la nanoemulsión no se forma espontáneamente, sino que requiere entrada de energía para la formación y no es termodinámicamente estable una vez formada.

Los ejemplos de agentes antimicrobianos de amonio cuaternario incluyen cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio o bromuro de domifeno.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que describen especialmente y reivindican de forma específica la invención, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción.

Todos los porcentajes y los cocientes utilizados a continuación son en peso de la composición total, salvo que se indique lo contrario. Todos los porcentajes, cocientes y niveles de ingredientes citados en la presente memoria están basados en la cantidad real del ingrediente y no incluyen disolventes, cargas u otros materiales con los cuales se pueda combinar el ingrediente como un producto comercial, salvo que se indique lo contrario. Todas las mediciones a las que se hace referencia en la presente memoria se llevan a cabo a aproximadamente 25 °C salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, “que comprende” significa que se pueden añadir otras etapas y otros componentes que no afectan al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en.”

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “incluye”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. No obstante, otras realizaciones también pueden ser preferidas en las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no se prevé que excluyan otras realizaciones del alcance de la invención.

El término “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal puede presentar diversas formas, incluidas pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel subgingival, enjuague bucal, mousse, espuma, producto para dentaduras postizas, spray bucal, gominola, comprimido masticable o goma de mascar. La composición para el cuidado bucal también puede incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a la superficie oral.

El término “enjuague bucal”, como se utiliza en la presente memoria, incluye formulaciones líquidas conocidas en la industria como enjuagues bucales o enjuagues dentales, pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación.

El término “dentífrico”, en la presente memoria, significa formulaciones en pasta, gel o líquido, salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede estar en cualquier forma deseada tales como rayas pronunciadas, superficie rayada, multicapas, con el gel rodeando la pasta, o cualquier combinación de los mismos. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar composiciones tales como dentífricos.

El término “dientes” en la presente memoria se refiere a dientes naturales, así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

Los términos “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “vehículo oralmente aceptable” o “excipientes” incluyen materiales seguros y eficaces y aditivos convencionales tales como los usados en composiciones para el cuidado bucal incluidos, aunque no de forma limitativa, fuentes de ion fluoruro, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes anticálculos o antisarro, agentes desensibilizantes, fuentes de peróxidos, materiales abrasivos, tales como la sílice, agentes tamponadores, sales de bicarbonato de metal alcalino, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes antimanchas, agentes persistentes en los dientes, dióxido de titanio, xilitol, aceites esenciales, un refrescante, agentes edulcorantes u otros agentes de percepción y agentes colorantes.

El término “aceites esenciales”, como se usa en la presente memoria, se refiere a aceites volátiles destilados o exprimidos de plantas y constituyentes de estos aceites volátiles. Los aceites esenciales típicos y sus principales constituyentes son los obtenidos, por ejemplo, del tomillo (timol, carvacrol), orégano (carvacrol, terpenos), limón (limoneno, terpineno, felandreno, pineno, citral), hierba limón (citral, metilheptenona, citronelal, geraniol), flor de azahar (linalol, β -pineno, limoneno), naranja (limoneno, citral), anís (anetol, safrol), clavo (eugenol, acetato de eugenilo, cariofileno), rosa (geraniol, citronelol), romero (borneol, ésteres de bornilo, alcanfor), geranio (geraniol, citronelol, linalol), lavanda (acetato de linalilo, linalol), citronela (geraniol, citronelol, citronelal, canfeno), eucalipto (eucaliptol); menta piperita (mentol, ésteres de mentilo), menta verde (carvona, limoneno, pineno); gaulteria (salicilato de metilo), alcanfor (safrol, acetaldehído, alcanfor), laurel (eugenol, mirceno, caviol), canela (cinamalaldehído, acetato de cinamilo, eugenol), árbol del té (terpinen-4-ol, cineol), y hoja de cedro (α -tuyona, β -tuyona, fenchona). Los aceites esenciales son ampliamente utilizados en perfumería y como saborizantes, medicina y disolventes [véase la *Encyclopedia of Chemical Technology* de Kirk-Othmer, 4ª edición y el *índice Merck*, 13ª edición].

En la presente memoria, por “prácticamente insoluble en agua” en referencia a los aceites saborizantes (también denominados aceites volátiles o aceites esenciales) y otros solutos, se entiende que el aceite saborizante o el soluto tiene una solubilidad en agua no superior a 0,1 % a aproximadamente 25 °C.

Las sustancias activas y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden categorizarse o describirse en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o de su modo de acción o función presupuesto. Sin embargo, la sustancia activa y otros ingredientes útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones en la presente memoria se han realizado por comodidad de uso y no se pretende limitarlas a un ingrediente para la aplicación o aplicaciones especialmente descritas.

El término “emulsión”, como se utiliza en la presente memoria, significa una suspensión o dispersión de pequeñas “gotículas” de un primer líquido (fase dispersa o interna) en un segundo líquido (fase continua o externa), en donde el primer líquido y el segundo líquido son normalmente inmiscibles (no se pueden mezclar). Las emulsiones son parte de una clase más general de sistemas de dos fases de materia denominados coloides. Aunque los términos “coloide” y “emulsión” se usan a veces indistintamente, “emulsión” se utiliza cuando tanto la fase dispersa como la fase continua son líquidos. Los tipos de emulsiones incluyen (1) aceite/agua, en donde un aceite es la fase dispersa mientras que el agua es la fase continua, (2) agua/aceite, en donde el agua es la fase dispersa mientras que el aceite es la fase continua, y (3) múltiples emulsiones tales como aceite/agua/aceite. Que una emulsión se convierta en una emulsión agua/aceite o una emulsión aceite/agua depende de la fracción en volumen de ambas fases y del tipo de emulsionante o tensioactivo. Típicamente, las emulsiones no se forman espontáneamente y son termodinámicamente inestables. Se necesita una entrada de energía mediante batido, agitación, homogeneización o exposición a energía de ultrasonidos para formar una emulsión. Con el tiempo, las emulsiones tienden a revertir al estado estable de las fases individuales que comprenden la emulsión.

Los términos “solución micelar” y “microemulsión” son sinónimos y son sistemas coloidales que pueden formarse espontáneamente “solubilizando” moléculas de aceite con una mezcla de tensioactivos, cotensioactivos y disolventes. Las microemulsiones no requieren aporte de energía para la formación y son termodinámicamente estables una vez formadas. El tamaño de una “gotícula” en una solución micelar o microemulsión es aproximadamente ≤ 10 nm.

El término “nanoemulsión”, como se utiliza en la presente memoria, significa un sistema coloidal que no se forma espontáneamente; requiere entrada de energía para la formación y no es termodinámicamente estable. El tamaño de gotícula en una nanoemulsión es de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 nm.

- 5 Los términos “macroemulsión” o “emulsión gruesa” son sinónimos y son sistemas coloidales que no se pueden formar espontáneamente. Requieren aporte de energía para la formación y no son termodinámicamente estables una vez formadas. El tamaño de una “gotícula” en una macro emulsión sería >500 nm.

10 En una realización de la presente invención, se proporcionan composiciones de enjuague bucal formuladas como emulsiones aceite/agua que comprenden al menos aproximadamente 0,025 % de un agente antimicrobiano catiónico, tal como cloruro de cetilpiridinio, fluoruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de benzalconio, o cloruro de bencetonio y al menos aproximadamente 0,1 % de un aceite saborizante prácticamente insoluble en agua, en donde el tamaño medio de partícula de las gotículas de aceite en la emulsión es de aproximadamente 350 nm o inferior, y la relación de aceite al agua es de aproximadamente 15 0,05:99,5 a aproximadamente 5:95. Las presentes emulsiones son emulsiones “verdaderas” según se define en la presente memoria, es decir, son sistemas de dos fases y no homogéneos, en lugar de ser soluciones micelares, que se forman solubilizando moléculas de aceite con una mezcla de tensioactivos y/o disolventes. Para preparar las presentes emulsiones, se utiliza alguna forma de aporte de energía mecánica para crear gotículas de aceite en el intervalo de tamaño medio deseado de aproximadamente 30 a aproximadamente 350 nm, preferiblemente de 30 a 200 nm. Las presentes emulsiones no requieren las concentraciones de tensioactivo típicamente necesarias para formar soluciones micelares o microemulsiones. Debido a los muchos efectos secundarios no deseables producidos por los tensioactivos, estos son inconvenientes o prohibitivos para muchas aplicaciones.

25 Los agentes antimicrobianos catiónicos usados en la presente memoria fomentan eficazmente la higiene y la salud bucal, especialmente, al controlar la proliferación de placa y cálculos y también funcionan como tensioactivo o agente emulsionante. La formulación de enjuagues bucales como emulsiones en oposición a soluciones transparentes es ventajosa porque elimina muchas de las limitaciones de los enjuagues transparentes y proporcionan otras ventajas como se indica a continuación:

- No hay necesidad de altos niveles de tensioactivo adicional, evitando así los efectos negativos del tensioactivo, tal como la biodisponibilidad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario catiónico
- No hay necesidad de altos niveles de alcohol u otro disolvente, reduciendo así el coste y evitando los aspectos negativos de estos disolventes, incluidas las preocupaciones por la seguridad y el sabor,
- Capacidad para saborizar con una gama más amplia de aceites saborizantes que incluyen aquellos que son más hidrófobos y menos solubles en agua, tales como hierbabuena y menta verde,
- 35 • Capacidad de usar niveles mayores que los utilizados actualmente de aceites saborizantes para impacto del sabor u otras ventajas sin utilizar altos niveles de alcohol u otro disolvente,
- Capacidad de proporcionar un aspecto transparente así como turbio/traslúcido, del cual éste último puede ser una señal visual de ser diferente y/o eficaces,
- Proporcionar una experiencia de enjuague en la boca diferente,
- 40 • Proporciona una mejora en la deposición de sustancia(s) activa(s) antimicrobiana(s) para una eficacia mejorada, y
- Capacidad de incluir electrolitos tales como fluoruro, nitrato, fosfato, pirofosfato y otras sales que normalmente tendrían un impacto negativo sobre la biodisponibilidad del agente antimicrobiano catiónico de amonio cuaternario y/o la estabilidad del enjuague bucal.

45 La formulación y el procesamiento de emulsiones es un aspecto importante de la estabilización de la emulsión. La reducción de la tensión superficial en la interfase aceite-agua es necesaria para estabilizar las emulsiones que son termodinámicamente inestables en comparación con las soluciones micelares de aceites de los cuales muchos son enjuagues “transparentes”. Además, con frecuencia se necesita alguna forma de aporte de energía mecánica para crear gotículas de emulsión de tamaños de partícula pequeños, en particular <500 nm. Un agente tensioactivo o tensioactivo se concentraría en interfaces aceite/agua, reduciendo así la tensión superficial lo que es deseable para permitir la dispersión de la fase oleosa y la creación de gotículas de aceite pequeñas para formar una emulsión aceite/agua. La entrada de energía mecánica por medio de un equipo típico de procesamiento en emulsión (tal como un dispositivo mezclador de rotor/estator o un homogeneizador) también puede disgregar la fase oleosa para producir gotículas más pequeñas. A continuación, el tensioactivo ayuda a estabilizar y mantener el tamaño de partículas pequeño. Incluso con adición de energía mecánica, las emulsiones no son termodinámicamente estables y las fases se separarán con el tiempo. Las emulsiones solamente son “cinéticamente” estables y esta estabilidad puede variar de minutos a años.

60 Los efectos de energía química también pueden aprovecharse para mejorar la formación de la emulsión, minimizando así el nivel de aporte de energía para producir gotículas de aceite pequeñas. Por ejemplo, 1) selección de tensioactivos y otros emulsionantes para la reducción óptima de la tensión superficial, 2) uso de disolventes óptimos para solubilizar los ingredientes de las fases oleosa y acuosa antes de la combinación de las fases, 3) procedimiento de dilución de fases y 4) orden de adición. La optimización de la formulación y el método de elaboración pueden dar como resultado emulsiones de un tamaño de gotícula muy pequeño con una entrada de energía relativamente pequeña.

65 Para producir una fórmula de uso comercial práctico como enjuague bucal, es ideal tener al menos un período de validez o estabilidad de 1 a 2 años. En la presente memoria, por estabilidad se entiende que la emulsión es estable

frente a la separación de fases en condiciones de almacenamiento hasta aproximadamente 40 - 50 °C, ciclos de congelación-descongelación y fuerzas de vibración tales como durante el transporte. Esto es especialmente difícil en el caso de un enjuague bucal que tiene baja viscosidad, es decir, la viscosidad de la fase acuosa externa. La viscosidad de la fase acuosa en el caso de una emulsión aceite/agua afecta la estabilidad cinética de la emulsión.

Por lo general, esto se acerca al espesamiento y estructuración de la fase externa con el fin de desacelerar el movimiento de la gotícula de aceite y reducir las colisiones, lo que puede dar como resultado la coalescencia de las gotículas y la formación de menos gotículas pero mayores. El espesamiento/estructuración de la fase externa por lo general no es deseable en enjuagues bucales porque las viscosidades deseadas para el enjuagado de la cavidad oral son generalmente de aproximadamente 1 - 5 cps. Por lo tanto, es especialmente importante y supone un desafío mantener un pequeño tamaño de gotícula en ausencia de espesamiento y estructuración externa.

La naturaleza de la fase oleosa tiene un efecto significativo sobre la capacidad de formular emulsiones que son cinéticamente estables a largo plazo. Las emulsiones comunes, tales como las lociones o cremas para el cuerpo y las manos y las emulsiones de alimentos tales como mayonesa y aderezos para ensaladas, típicamente usan "aceites fijos", que incluyen materiales tales como aceite mineral, vaselina y aceites vegetales. Los aceites fijos son relativamente más fáciles de formular y estabilizar debido al hecho de que no tienen prácticamente ninguna solubilidad en agua, lo cual es ventajoso para emulsiones aceite/agua en donde la fase continua o externa es acuosa. Por el contrario, los aceites volátiles, aunque generalmente se consideran insolubles en agua, tienen cierto nivel de solubilidad en agua. Esta pequeña solubilidad en agua dificulta la formulación y estabilización de las emulsiones que contienen aceites volátiles, tales como aceites saborizantes. Esto se debe principalmente al efecto denominado maduración de Ostwald, que es un fenómeno que requiere energía y del que se tiene constancia en emulsiones aceite/agua cuando las moléculas de aceite tienen una solubilidad en agua apreciable. La maduración de Ostwald se produce sin colisión y sin coalescencia de las gotículas de aceite. Esto se produce porque las moléculas de aceites saborizantes pueden difundirse fuera de la fase de la gotícula de aceite hacia la fase acuosa externa y luego se difunden formando gotículas más grandes. Se trata de un fenómeno espontánea y termodinámicamente inevitable porque las partículas más grandes están energéticamente favorecidas.

La combinación de la desestabilización derivada de las colisiones y coalescencia de las gotículas, junto con la maduración Ostwald de los aceites volátiles, puede conducir a que la fase oleosa se convierta posiblemente en una gotícula grande para minimizar el área superficial total (menor energía superficial). Cuando esto sucede, la emulsión se convierte en dos fases separadas. Dependiendo de la composición y el procesamiento, esto puede tardar de minutos a decenas de años. Estos desafíos de formulación han sido resueltos por la presente invención, que proporciona una emulsión aceite/agua estable durante su almacenamiento, con una fase externa de baja viscosidad y no estructurada que utiliza niveles relativamente altos de aceites volátiles o saborizantes.

Demostración de la estabilidad de la emulsión

Para demostrar la importancia del tamaño de partícula en relación con la estabilidad, se realizó un experimento mediante el procesamiento de un prototipo de CPC + fórmula de aceite saborizante con entrada de energía diferente. El procesamiento de energía inferior se logró al usar un dispositivo de rotor-estator típico (IKA T25 UltraTorrex). Se evaluaron varios tiempos de entrada de energía y velocidades. La entrada de alta energía se consiguió utilizando un homogeneizador especializado (microfluidizador Microfluidics). Se evaluaron distintas presiones.

Se consiguió un intervalo de tamaños de partícula dependiendo de las condiciones de procesamiento -el tamaño medio de partícula estuvo comprendido de ~100 - 8000 nm. Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron con el instrumento Zetasizer Nano descrito a continuación. Todas las muestras se expusieron a 3 ciclos de congelación/descongelación para evaluar la estabilidad física. La congelación/descongelación es una condición acelerada convencional para evaluar la estabilidad de la emulsión. Las emulsiones acabadas de diversos tamaños de gotículas de aceite se colocaron en un congelador a ~ -18 °C y se dejaron congelar durante 2 días. Después, las muestras se retiraron y se descongelaron a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió durante dos ciclos más y a continuación se evaluó el tamaño y se realizó un examen visual. La siguiente tabla resume el tamaño de partícula medio antes y después, así como una valoración visual de las muestras.

Condiciones del proceso	Partícula inicial Tamaño(nm)	Tamaño de la partícula después de congelación/descongelación(nm)	Después de congelación/descongelación Valoración visual
IKA baja RPM, 1 min	7450	6968	Separación de fases - delineación perceptible
IKA, RPM, 1 min	5850	8048	Separación de fases - delineación perceptible
IKA alta RPM, 1 min	2144	4793	Separación de fases - delineación perceptible
IKA baja RPM, 5 min	7592	6655	Separación de fases - delineación perceptible
IKA, med RPM, 5 min	828	2323	Separación de fases - delineación perceptible

IKA alta RPM, 5 min	489	478	Separación de fases - delineación perceptible
MicroFluidizer 7 MPA (1000 PSI)	245	286	Crema con algo de inversión
MicroFluidizer 48 MPA (7000 PSI)	156	200	Crema con algo de inversión
MicroFluidizer 90 MPA (13.000 PSI)	131	155	Crema con algo de inversión
MicroFluidizer 203 MPA (29.500 PSI)	115	122	Crema con algo de inversión

La crema (o cremosidad con inversión) se asocia con el ascenso o sedimentación de las gotículas de aceite dependiendo de la densidad de las gotículas y no implica coalescencia real, cambio significativo en la media del tamaño de partícula o separación de fases real (separación apreciable de la fase oleosa). La cremosidad es reversible con poca agitación. La separación de fases indica una coalescencia significativa y la separación real del aceite. Como muestran los datos, para un tamaño de partícula inicial de ~250 nm o menos, se observaron pocos cambios en el tamaño de partículas medio y solamente resultados de crema con algo de inversión. Los tamaños de partícula muy grandes ~7000 - 8000 nm no se emulsionaron bien para empezar, ya que eran muy inestables. Los tamaños en el intervalo de 800 - 6000 mostraron un gran aumento en el tamaño de partículas medio con los ciclos de congelación/descongelación.

Comparación de tamaño de partícula y distribución

La siguiente tabla compara emulsiones del CPC prototipo en comparación con emulsiones de baja viscosidad habituales que tienen niveles bajos de aceites volátiles, específicamente bebidas. Algunas bebidas son “transparentes” y utilizan extractos solubles en agua como saborizantes; otras utilizan esencialmente sabores insolubles en agua y son emulsiones -también denominadas “nubes”. Las emulsiones para bebida tienen de forma típica $\geq 0,5 \mu\text{m}$ de tamaño promedio de gotícula. Tampoco son tan estables físicamente con el tiempo con respecto a la emulsificación. Esto es aceptable en la industria de la bebida ya que las bebidas no requieren estabilidad a largo plazo, en comparación con un producto tipo fármaco/medicamento, porque la renovación de las bebidas en los canales de distribución es rápida.

Como se muestra a continuación, los prototipos de emulsión CPC presentes tienen un tamaño de partículas significativamente más pequeño (Z) y una distribución del tamaño de partículas mucho más estrecha (indicada como polydispersity index [índice de polidispersidad - PDI])

Producto	Z promedio D(nm)	PDI
Enjuague bucal en emulsión n.º 1 (0,1 % CPC + 0,3 % de aceite)	188,63	0,082
Enjuague bucal en emulsión n.º 2 (0,1 % CPC + 0,3 % de aceite)	120,03	0,04
Gatorade	568,33	0,20
Diet Orange Crush	519,17	0,34
Diet Mountain Dew	620,1	0,36
Vitamin Water	715,7	0,24

Las mediciones del tamaño de partículas se realizaron con el Zetasizer Nano, que utiliza un proceso denominado Dynamic Light Scattering (Dispersión de luz dinámica - DSL). La dispersión de luz dinámica (también denominada como PCS – Photon Correlation Spectroscopy [Espectroscopía de correlación de fotones]) mide el movimiento browniano y lo relaciona con el tamaño de la partícula. Esto se realiza mediante iluminación de la partícula con un láser y el análisis de las fluctuaciones de la intensidad en la luz dispersada. Si una partícula pequeña se ilumina con una fuente de luz tal como un láser, la partícula dispersará la luz en todas las direcciones. Si se pone una pantalla cerca de la partícula, la pantalla quedará iluminada por la luz dispersada. Cuando la partícula única se sustituye por miles de partículas fijas, la pantalla mostrará un patrón moteado. El patrón moteado consistirá en áreas de luz intensa y áreas oscuras. Una característica importante del movimiento browniano en la DSL es que las partículas pequeñas se mueven rápidamente y las partículas grandes se mueven lentamente. La relación entre el tamaño de la partícula y la velocidad debido al movimiento browniano se define en la ecuación de Stokes - Einstein. Como las partículas están constantemente en movimiento, el patrón moteado también parece moverse. Como las partículas están constantemente en movimiento, la adición de fase constructiva y destructiva de la dispersión de luz hará que las áreas claras y oscuras crezcan y disminuyan de intensidad - o dicho de otro modo, las intensidades parecen fluctuar. El sistema Zetasizer Nano mide la velocidad de las fluctuaciones de intensidad y luego utiliza este valor para calcular el tamaño de las partículas por medio de algoritmos matemáticos.

Se calculan las estadísticas máximas con las expresiones indicadas a continuación donde Y_i es el valor Y de la $i^{\text{ésima}}$ clase del eje Y/contenedor, y X_i es el valor del eje X en el centro de la clase del eje X/contenedor. Aquí, el eje Y es la intensidad (%) mientras que el eje X es el diámetro (nm). El área se define como el área bajo cada pico, con respecto al área total de la distribución. La media se define como el valor promedio del pico, ponderado según el parámetro del eje Y.

$$\% \text{ Área} = \sum_i Y_i$$

$$\text{Media} = \sum S(i)I(i) / \text{Área}$$

$$5 \quad \text{Polidispersidad o anchura del pico} = \text{raíz cuadrada} ((\sum x_i^2 Y_i / \% \text{ Área}) - \text{Media}^2)$$

El Polydispersity Index (Índice de polidispersidad - PDI) es un número calculado a partir de un simple ajuste de 2 parámetros de los datos de correlación (el análisis de acumulados). El índice de polidispersidad es adimensional y está escalado de tal forma que los valores inferiores a 0,05 se ven con patrones fuertemente monodispersos. Los valores superiores a 0,7 indican que la muestra tiene una distribución de tamaño muy amplia y probablemente no es adecuada para la técnica de dynamic light scattering (dispersión de luz dinámica - DLS). Los diversos algoritmos de distribución de tamaños funcionan con datos que están comprendidos entre estos dos extremos. Los cálculos para estos parámetros se definen en los documentos de la norma ISO 13321:1996 E e ISO 22412:2008.

15 Efectos del tamaño de partícula sobre el aspecto visual de las emulsiones

Además de afectar a la estabilidad de las emulsiones, el tamaño de partícula también afecta a su aspecto visual. Los tamaños de partícula de ~200 nm o menos tienen poco efecto sobre la forma en que la luz pasa a través de un producto, dando como resultado que la emulsión aparezca transparente o translúcida. Las emulsiones con tamaños de gotícula de aceite inferiores a ~200 nm pueden parecer translúcidas porque la luz puede penetrar a través de la emulsión sin que se disperse. Los tamaños de las partículas de ~250 nm y superiores parecen opacos debido a la dispersión de luz. La polidispersidad (o distribución del tamaño de partícula) es importante porque incluso aunque el tamaño medio de partícula sea inferior a 200 nm (150 nm, por ejemplo), puede haber partículas más grandes en la distribución, es decir, superiores a 200 nm, o superiores a 250 nm, lo que da como resultado que el producto aparezca opaco. Si se desea que la emulsión no parezca opaca o turbia, las partículas más grandes de la distribución no deben ser ~> 250 nm. El producto puede parecer opaco/turbio incluso si solo una pequeña fracción de partículas supera el límite de tamaño para la dispersión de luz. Por lo tanto, las emulsiones proporcionan la capacidad de crear diferentes aspectos finales de un producto para diferentes aplicaciones, que van desde transparentes a diversos grados de translucencia y opacidad a través de la manipulación de tamaños de partícula de las gotículas. Esto es importante para diseñar un producto distinto y visualmente agradable.

Evaluación del comportamiento técnico del enjuague bucal en emulsión

35 Las emulsiones pueden ofrecer un mejor comportamiento en comparación con sus análogos transparentes. Esto se cree porque: 1) las emulsiones son mejores sistemas de suministro basados en desestabilización cuando interactúan con las superficies y biopelículas orales ya que las emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables (frente a soluciones micelares termodinámicamente estables), y 2) la elevada carga de aceite ofrecida por las emulsiones proporcionan mayor dispersión de la biopelícula y/o efectos antimicrobianos que dan como resultado un mejor comportamiento y potencialmente mejor penetración en la biopelícula de otros ingredientes antimicrobianos tales como CPC. La eficacia mejorada de los enjuagues bucales de la presente emulsión se demuestra en las siguientes pruebas.

45 Dos enjuagues comercializados para la salud de las encías son Listerine (Johnson & Johnson) y Crest Pro Health (Procter & Gamble). Ambos son enjuagues transparentes, no emulsiones según se define en la presente memoria. Los ingredientes antimicrobianos activos en el producto Listerine incluyen una mezcla de cuatro componentes de los aceites volátiles -timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo a un nivel total de ~ 0,27 %. También se añaden aceites saborizantes adicionales. Los aceites se solubilizan utilizando un alto nivel de etanol (aproximadamente 20 %) y un tensioactivo. El ingrediente activo de Crest Pro Health es 0,07 % de CPC. La fórmula también contiene ~ 0,12 % de aceites saborizantes, un bajo nivel de tensioactivo no iónico y no contiene alcohol. Ambos productos proporcionan un rendimiento similar al probarlas clínicamente.

55 En un ensayo clínico sobre placa de 6 meses de duración, se demostró que los enjuagues Listerine y Crest Pro Health eran estadísticamente equivalentes, proporcionando 26,8 % y 31,1 % de reducción de placa frente a los valores iniciales, respectivamente. Este estudio fue un ensayo aleatorizado con doble enmascaramiento de grupos paralelos en un único centro de estudio. Se inscribieron setenta y ocho adultos sanos en el estudio. Los tratamientos incluyeron los enjuagues Listerine Cool Mint (aceites esenciales + alcohol), y Crest Pro Health (700 ppm de CPC, 0 % alcohol). Cuatro semanas antes de la visita inicial, los sujetos recibieron una profilaxis y se les indicó que se cepillaran dos veces al día como forma de acercarse a una salud gingival óptima. Al final del período de 4 semanas, los sujetos se asignaron al tratamiento y se les indicó que usaran 20 ml de su producto asignado durante 30 segundos después de cepillarse dos veces al día durante una fase de tratamiento de 21 días. La eliminación de placa mediante cepillado se evitó durante la fase de tratamiento para un cuadrante mandibular (región de gingivitis experimental) por medio de una protección dental especialmente fabricada. Las mediciones de eficacia obtenidas al principio y al final del tratamiento incluían el índice de placa de Quigley-Hein modificado (*AmJ. Dent.*2005;18:15A-17A).

El rendimiento clínico en la reducción de la placa de las emulsiones prototipo que contienen 1000 ppm de CPC y una alta carga de aceites saborizantes se evaluaron en un ensayo de 6 semanas y 12 semanas en comparación con un producto comercial como Cool Mint Listerine.

El estudio de 6 semanas fue un estudio aleatorizado, controlado, con el examinador enmascarado, de 3 tratamientos paralelos con medidas que incluyen recrecimiento de placa. Los tratamientos incluyen: 1) un enjuague bucal de emulsión prototipo que contiene 1000 ppm de CPC y 0,3 % de aceites saborizantes, 2) Cool Mint Listerine, y agua (solamente cepillado). El estudio incluyó ~ 150 sujetos que se asignaron a los tratamientos y se les indicó que usaran 20 ml de su producto asignado durante 30 segundos después de cepillarse dos veces al día durante el período de 6 semanas. La placa se evaluó usando la modificación de Rustogi del índice de placa Navy. Las mediciones de eficacia se obtuvieron al principio y al final del tratamiento. No se proporcionó a los sujetos una profilaxis antes del estudio.

El estudio de 12 semanas fue un estudio aleatorizado, controlado, con el examinador enmascarado de tres meses de duración, de 3 tratamientos paralelos con medidas que incluyen recrecimiento de placa. Los tratamientos incluyen: 1) un enjuague bucal de emulsión prototipo que contiene 1000 ppm de CPC y 0,3 % de aceites saborizantes, 2) Listerine Cool Mint, y agua (solamente cepillado). El estudio incluyó ~ 150 sujetos que se asignaron a los tratamientos y se les indicó que usaran 20 ml de su producto asignado durante 30 segundos después de cepillarse dos veces al día durante el período de tratamiento de 3 meses. La placa se evaluó usando la modificación de Turesky del índice de placa Quigley-Hein. Las mediciones de eficacia se obtuvieron al principio y al final del tratamiento. No se proporcionó a los sujetos una profilaxis antes del estudio.

En ambos estudios, el prototipo en emulsión fue estadística y significativamente mejor que Listerine. La Emulsión A contenía 1000 ppm CPC + 0,3 % de aceites saborizantes (menta piperita + otros aceites esenciales); La Emulsión B contenía 1000 ppm CPC + 0,3 % de aceites saborizantes (menta piperita + otros aceites esenciales). Los otros aceites esenciales de las dos emulsiones tenían diferentes componentes. La emulsión A proporcionó 41 % de reducción de placa frente a los valores iniciales después de 6 semanas en comparación con 31 % de reducción de placa para el enjuague Listerine. La emulsión A proporcionó 48 % de reducción de placa frente a los valores iniciales después de 12 semanas en comparación con 29 % para el enjuague Listerine.

Se describe en el siguiente Ejemplo 2 otro estudio para evaluar los efectos antimicrobianos de las presentes emulsiones de enjuague bucal con alta carga de aceite saborizante comparado con enjuagues transparentes tradicionales.

Agentes antimicrobianos catiónicos

Los agentes antimicrobianos catiónicos incluidos en las presentes composiciones incluyen sales de amonio cuaternario que proporcionan eficacia para destruir y/o alterar el metabolismo, y/o suprimir el crecimiento de microorganismos que ocasionan infecciones y enfermedades de la cavidad oral que se pueden tratar tópicamente tales como la placa, la caries, la gingivitis, y la enfermedad periodontal. El nivel de agente antimicrobiano depende de las propiedades químicas del agente y de otros factores, y puede comprender de forma típica de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 %, en peso de la composición.

Los compuestos de amonio cuaternario en las composiciones de la presente invención incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustituyentes del nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Cloruro de cetilpiridinio, fluoruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de metilbencetonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de dodecildimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencildimetoxiestearilamonio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metilhexa hidropirimidina cuaternizada, cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cocoalquiltrimetilamonio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-isobutilfenoxietil-dimetilbencilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, son ejemplos de agentes antimicrobianos de amonio cuaternario típicos. Otros compuestos son bis[4-(R-amino)-1-piridinio]alcanos según se describe en la US-4.206.215, concedida a Bailey. Los compuestos de piridinio son los compuestos de amonio cuaternario preferidos, siendo especialmente preferidas las sales de haluro de cetilpiridinio o tetradecilpiridinio (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro). Especialmente preferido es el cloruro de cetilpiridinio. Los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario se incluyen en la presente invención en niveles de al menos aproximadamente 0,025 %, al menos aproximadamente 0,035 %, al menos aproximadamente 0,045 %, al menos aproximadamente 0,05 % o al menos aproximadamente 0,07 % en peso de la composición, dependiendo de la aplicación específica. En aplicaciones destinadas a proporcionar alta eficacia antimicrobiana, el nivel de agente de amonio cuaternario variará, por lo general, de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,1 %, teniendo en cuenta factores tales como la biodisponibilidad así como las manchas dentales que puedan estar causadas por estos agentes.

La biodisponibilidad de un agente de amonio cuaternario tal como CPC en formulaciones de enjuagues se mide utilizando el Disk Retention Assay (Ensayo de retención de disco - DRA) *in vitro*. El método DRA se describe en la solicitud de titularidad compartida WO 05/072693 y en "Evaluation of Cetylpyridinium Chloride-Containing Mouthwashes Using In Vitro Disk Retention and Ex Vivo Plaque Glycolysis Methods", de S. J. Hunter-Rinderle y col., *J. Clin. Den.*,

1997, 8:107-113. Estos ensayos están recomendados para usar en la monografía de la OTC propuesta (*Federal Register* Vol. 68, N.º 103 Parte 356, "Oral Health Care Drug Products For Over-The-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph: Proposed Rules"). Este método está diseñado como un ensayo de eficacia para analizar formulaciones de enjuague bucal que contienen de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,1 % de CPC para determinar cuantitativamente el nivel de CPC "libre" ("no unido") o "biodisponible" necesario para una eficacia clínica. El DRA mide la cantidad de "unión" del CPC a discos de filtro de celulosa normalizados durante la filtración de una muestra de enjuague bucal sin diluir. El CPC "biodisponible" se une a los grupos hidroxilo de la fibra de celulosa durante la filtración mientras que el CPC, que se ha vuelto "no biodisponible" (o "unido") por las interacciones con los componentes del enjuague bucal, simplemente atraviesa el papel de filtro, es decir, la carga positiva del compuesto ya no está disponible para unirse a los discos de celulosa cargados negativamente. De esta forma, el ensayo DRA proporciona una estimación de la cantidad de CPC disponible para la actividad, es decir, unirse a la bacteria y a las superficies mucosas durante el uso del enjuague bucal. Las mediciones mediante DRA de la disponibilidad del CPC se han correlacionado positivamente con los resultados de los ensayos microbiológicos *in vitro* y los ensayos de destrucción de gérmenes *in vivo*. Históricamente, las fibras de celulosa se han utilizado en otras aplicaciones para supervisar análogamente la actividad biológica de principios activos ("Dairy Products" en *Official Methods of Analysis of the Association of Chemical Analytical Chemists*. 13^a ed., 1980, Capítulo 16:256). El método se ha validado y muestra comportarse con una exactitud, precisión y selectividad aceptables.

Las formulaciones de enjuague bucal que comprenden de aproximadamente 0,035 a aproximadamente 0,1 % de CPC pasarían el ensayo DRA si los resultados del ensayo mostrasen que el nivel de biodisponible de CPC fuese ≥ 324 ppm. Por ejemplo, una formulación que comprende 0,05 % de CPC a una biodisponibilidad de 72 % proporcionaría 360 ppm de CPC. El ensayo de los productos que contienen niveles biodisponibles de CPC de ≥ 324 ppm demuestra resultados clínicos positivos (antigingivitis, antiplaca). La determinación de la biodisponibilidad del CPC en un producto terminado es importante para producir el comportamiento ya que define fácilmente la cantidad (concentración) de principio activo disponible para su deposición en el sitio de acción. Puesto que la región hidrófila cargada positivamente (catiónica) es fundamental para la acción antimicrobiana, cualquier componente de la formulación que disminuya la actividad de este grupo catiónico o que compita con el grupo puede inactivar el producto. De forma deseable, una formulación que contenga 0,05 % de CPC debería tener al menos aproximadamente 65 % de biodisponibilidad para suministrar al menos aproximadamente 324 ppm del CPC biodisponible. Una formulación que contenga un nivel inferior de CPC tal como 0,04 % necesitaría tener al menos una biodisponibilidad de al menos aproximadamente 81 % para suministrar el mínimo nivel necesario de CPC biodisponible para la eficacia antigingivitis. Dependiendo de la aplicación particular y la concentración de CPC u otro agente de amonio cuaternario, puede ser aceptable aproximadamente 50 % de biodisponibilidad.

Agentes antimicrobianos adicionales

Las presentes composiciones pueden comprender antimicrobianos catiónicos adicionales tales como fuentes de iones de metal que proporcionen iones estannosos, iones de cinc, iones de cobre o mezclas de los mismos. La fuente de iones metálicos puede ser un soluble o un compuesto moderadamente soluble de estannoso, cinc, o cobre con contra-iones inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos incluyen el fluoruro, cloruro, clorofluoruro, acetato, hexafluorocirconato, sulfato, tartrato, gluconato, citrato, malato, glicinato, pirofosfato, metafosfato, oxalato, fosfato, sales de carbonato y óxidos de estannoso, cinc, y cobre.

Se ha descubierto que los iones de estannoso, cinc y cobre contribuyen a reducir la gingivitis, la placa, la sensibilidad y tienen ventajas en la mejora del aliento. La composición puede comprender de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 20.000 ppm de ion metálico de la composición total, de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 15.000 ppm o de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Esta es la cantidad total de iones metálicos (estannoso, de cinc, de cobre y mezclas de los mismos) para su suministro a la superficie dental.

Los dentífricos que contienen sales estannosas, tales como fluoruro estannoso y cloruro estannoso, se describen en la patente US-5.004.597, concedida a Majeti y col. Otras descripciones de sales estannosas se encuentran en la patente US-5.578.293 concedida a Prencipe y col. y en la patente US-5.281.410 concedida a Lukacovic y col. Además de la fuente de ion estannoso, se pueden incluir ingredientes necesarios para estabilizar el estannoso, tales como los descritos en Majeti y col. y Prencipe y col.

Las sales estannosas útiles en la presente memoria incluyen fluoruro estannoso y cloruro estannoso dihidratado, acetato estannoso, tartrato estannoso y citrato estannoso sódico. Ejemplos de fuentes de iones de cinc adecuadas son óxido de cinc, sulfato de cinc, cloruro de cinc, citrato de cinc, lactato de cinc, gluconato de cinc, malato de cinc, tartrato de cinc, carbonato de cinc, fosfato de cinc y otras sales que se indican en US-4.022.880. Ejemplos de fuentes de iones de cobre adecuadas se indican en US- 5.534.243 e incluyen las sales de cloruro, sulfato, gluconato y glicinato. La una o varias fuentes de iones metálicos combinados estarán presentes de forma típica en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 11 %, en peso de la composición final, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %. Las sales estannosas estarán presentes de forma típica en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, o de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, en peso

de la composición total. La cantidad de sales de cinc o cobre utilizada en la presente invención puede estar típicamente comprendida de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 4 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3,0 %. Las fuentes de iones metálicos preferidas incluyen fluoruro estannoso, cloruro estannoso, cloruro estannoso dihidrato, citrato de zinc, lactato de zinc, sulfato de zinc, cloruro de zinc, acetato de zinc, óxido de zinc, sulfato de cobre y gluconato de cobre.

La presente invención puede adicionalmente comprender otros agentes antimicrobianos oralmente eficaces que incluyen agentes no catiónicos tales como éteres difenólicos halogenados, compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono-alquil y poli-alquilhalofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y derivados de los mismos, compuestos bisfenólicos y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas, aceites esenciales; enzimas tales como endoglicosidasa, papaína, dextranasa, mutanasa y mezclas de las mismas. El nivel de otro agente antimicrobiano dependerá también del tipo de agente antimicrobiano y de otros factores, y de forma típica será de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 %, en peso de la composición.

Aceites esenciales eficaces como agentes antimicrobianos incluyen una o más sustancias químicas saborizantes/fragancias tales como citral, neral, geranial, geraniol, nerol, eucaliptol, eugenol, acetato de eugenilo, carvacrol, timol, o-cimen-5-ol (isopropilmetilfenol, IPMP), farnesol, alcohol bencílico, benzaldehído, hinokitiol (isopropiltropolona), terpinen-4-ol, zingerona, isotiocaniato de alilo, dipenteno, α -pineno, β -pineno, mentol, salicilato de mentilo, anetol, carvona, limoneno, ocimeno, alcohol n-decílico, citronellal, citronellol, acetato de metilo, acetato de citronelilo, metileugenol, linalool, linalool etílico, alcanfor, safrol, clorotimol, guaiacol, fenol, silicilato de fenilo, ácido cinámico, guaiacol, isoeugenol, dihidroeugenol, vanillilbutiléter, 5-propenolguaetol, 4-etil-2-metoxifenol, acetato de 4-alil-2-metoxifenol, y 4-metilguaiacol. Pueden utilizarse fuentes naturales de estas sustancias químicas. La selección de los aceites esenciales se basa en la demostración de su actividad contra microorganismos conocidos por participar en condiciones indeseables en la cavidad oral, tales como gingivitis, enfermedad periodontal y mal aliento. Por ejemplo, en la presente es útil una mezcla de aceites esenciales que comprende al menos dos componentes, un primer componente seleccionado de estructuras acíclicas o sin anillos, tales como citral, neral, geranial, geraniol, nerol o derivados de los mismos y un segundo componente seleccionado de estructuras que contienen anillos, tales como eucaliptol, eugenol, carvacrol o derivados de los mismos. Estas mezclas de aceites esenciales se describen en la solicitud de patente de titularidad compartida publicada como US-20080253976A1. La mezcla de aceites esenciales se utiliza a un nivel de al menos aproximadamente 0,02 % en peso de la composición para proporcionar una actividad antimicrobiana eficaz.

Las sustancias químicas de aceites esenciales anteriores son preferidas para su uso en la presente memoria por su actividad antimicrobiana y su uso como saborizantes. Además, varios aldehídos y cetonas de sabor anteriores son útiles como agentes antimanchas, como se describe en la solicitud de patente presentada por los inventores junto con la presente, titulada REDUCTION OF TOOTH STAINING DERIVED FROM CATIONIC ANTIMICROBIALS.

Carga de aceite volátil

El nivel total de aceites volátiles, es decir, aceites saborizantes, otros aceites esenciales y aceites de comportamiento tales como los estimulantes sensoriales en la composición será de al menos aproximadamente 0,05 % hasta aproximadamente 5 %. Por lo general, para enjuagues bucales, el intervalo será de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % para crear una experiencia más saborizada por medio de un mayor impacto/intensidad y la inclusión de una variedad de tipos de saborizantes. La formulación de enjuagues transparentes en donde los aceites saborizantes se solubilizan (es decir, las soluciones micelares) está limitada por el nivel y tipo de aceite que puede usarse. Por ejemplo, los caramelos de menta piperita y hierbabuena son menos solubles que la gaulteria y las canelas, y estas últimas son más fáciles de formular en un enjuague transparente típico. Sin embargo, es un reto formular una experiencia óptima con hierbabuena o menta piperita en un enjuague transparente, en lo que respecta a la solubilidad. Los sabores de menta piperita y hierbabuena son los sabores más comunes y globalmente aceptables en las composiciones para el cuidado bucal. Las emulsiones permiten una flexibilidad definitiva para poder utilizar los aceites saborizantes más insolubles y otros materiales de sensación insolubles tales como los refrescantes.

Disolventes

De forma deseable, las presentes emulsiones incluirán ninguno o bajos niveles de disolventes tales como etanol y otros disolventes auxiliares. De 0 a aproximadamente 10 % es el nivel de etanol preferido según el coste, sabor, "ardor de alcohol" y el deseo de tener una opción "sin alcohol". Los ejemplos de disolventes auxiliares que se pueden usar incluyen glicerina, propilenglicol y polietilenglicol a niveles de hasta aproximadamente 20 %.

Electrolitos

El electrolito, especialmente los que producen iones multivalentes, tienen el potencial de afectar negativamente la biodisponibilidad del agente de amonio cuaternario y "romper" o hacer que las fases emulsionadas se separen, especialmente cuando el agente de amonio cuaternario tal como CPC es el principal emulsionante. Sin embargo, muchos electrolitos pueden ser valiosos para proporcionar ventajas estéticas o funcionales. Los ejemplos incluyen las sales de fluoruro usadas como agentes anticaries, el pirfosfato y otras sales de fosfato utilizadas como agente anticálculos y antimanchas y la sacarina utilizada como edulcorante. Las emulsiones permiten cierta flexibilidad al

permitir la adición de electrolitos pero requieren un equilibrio cuidadoso de la cantidad y especies del electrolito para proporcionar la ventaja sin romper la emulsión o afectar negativamente la biodisponibilidad del CPC.

Tensioactivos auxiliares y agentes emulsionantes

Los tensioactivos auxiliares pueden ayudar a estabilizar emulsiones pero tienen el potencial de afectar negativamente la biodisponibilidad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario tal como CPC, que también funciona como tensioactivo y agente emulsionante. Por lo general, los tensioactivos de HLB bajo (<7) generalmente no afectarán a la biodisponibilidad del CPC en gran medida porque el tensioactivo estará principalmente en la fase oleosa y tendrá una interacción limitada con el CPC. Los tensioactivos de mayor HLB pueden afectar la biodisponibilidad en mayor grado. Los ejemplos de tensioactivos auxiliares adecuados son los tensioactivos de tipo alcohol lineal no iónicos etoxilados que tienen 18 o más átomos de carbono en la cadena de alcohol, aproximadamente 35 o más unidades OE (óxido de etileno) y peso molecular entre aproximadamente 2000 a aproximadamente 15.000. Estos tensioactivos se describen en la solicitud presentada junto con la presente, REDUCTION OF TOOTH STAINING DERIVED FROM CATIONIC ANTIMICROBIALS, ya que proporciona una ventaja antimanchas sin comprometer la biodisponibilidad del CPC.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de los compuestos de amonio cuaternario alifáticos descritos anteriormente como agentes antimicrobianos, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio; cloruro de cetil piridinio; bromuro de cetil trimetilamonio; cloruro de di-isobutilfenoxietil-dimetilbencilamonio; cloruro de cocoalquiltrimetilamonio; fluoruro de cetil piridinio; etc. Los fluoruros de amonio cuaternario que tienen propiedades detergentes se describen en US-3.535.421 concedida a Briner y col.

Las presentes composiciones estarán prácticamente exentas de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros, de los que se ha descubierto que tienen un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario y, por tanto, de su eficacia bactericida. El término "prácticamente exenta de tensioactivos aniónicos, no iónicos o anfóteros", en la presente memoria, significa que la composición puede comprender únicamente una cantidad de tensioactivo tal que no afecte negativamente de forma sustancial la actividad del agente antimicrobiano de amonio cuaternario. Por lo general, esto significa que la composición contendrá menos de aproximadamente 0,1 % de tensioactivo total adicional en peso de la composición. Preferiblemente, la composición contendrá menos de 0,05 %, más preferiblemente menos de 0,01 % y con máxima preferencia 0 % de tensioactivo aniónico o tensioactivo anfótero. Preferiblemente, la composición contendrá menos de aproximadamente 0,1 %, más preferiblemente menos de 0,06 % de tensioactivo no iónico.

Si está presente en la composición, los tensioactivos no iónicos preferidos incluyen poloxámeros (comercializados con el nombre comercial Pluronic). Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes grasos etoxilados polioxi-etilenados, condensados de poli(óxido de etileno) de alquifenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga, ésteres de sorbitán (comercializados con el nombre comercial Tweens) y mezclas de tales materiales.

Si están presentes, los tensioactivos anfóteros o de ion híbrido que se pueden usar incluyen derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo hidrosoluble aniónico, p. ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Son ejemplos los tensioactivos de tipo betaína tales como los descritos en la patente US-5.180.577, de Polefka y col. Las alquildimetilbetaínas típicas incluyen decilbetaína o acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio), betaína de coco, miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc. Las amidobetaínas vienen ilustradas por la cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína, lauramidopropilbetaína y similares.

Si están presentes, los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato sódico y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroilsarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroilisetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecilbencenosulfonato de sodio.

Los agentes emulsionantes también pueden ayudar a estabilizar las presentes emulsiones. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen poloxámeros descritos anteriormente como un tensioactivo no iónico, que también puede funcionar como aglutinante, estabilizador y otras funciones relacionadas. Los poloxámeros son polímeros de bloque difuncionales que terminan en grupos hidroxilo primarios con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a más de 15.000. Los poloxámeros se comercializan con el nombre comercial de Pluronic y Pluraflo por BASF, tales como Poloxamer 407 y Pluraflo L4370. Otros agentes emulsionantes adecuados incluyen la serie del ácido poliacrílico Pemulen® comercializada por B.F. Goodrich; Vitamina E acetato; Vitamina E succinato y vitamina E pegilada.

Otros componentes opcionales, referidos en forma colectiva como materiales vehículo oralmente aceptables, se describen en los párrafos siguientes.

Materiales de vehículo aceptables por vía oral

Los materiales tipo vehículo oralmente aceptables comprenden uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para la administración oral tópica. El término "compatible", en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interaccionar de manera que sustancialmente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición. En particular, los materiales de vehículo no deben tener un efecto negativo sobre la estabilidad de las presentes emulsiones, la biodisponibilidad de los agentes antimicrobianos catiónicos o en la actividad antimanchas de los agentes antimanchas utilizados en la presente memoria.

Los vehículos o excipientes utilizados en la presente invención pueden incluir los componentes habituales y convencionales de colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, dentífricos, geles no abrasivos, geles subgingivales, gomas de mascar, pastillas y gominolas de menta para el aliento como se describe más detalladamente a continuación.

La elección del vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en que la composición se va a introducir en la cavidad oral. Realizaciones preferidas de la presente invención son productos líquidos, incluidos colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación. Los materiales vehículo para el colutorio, enjuague bucal o pulverizador bucal se describen en, la patente US- 3.988.433, concedida a Benedict. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de: agua (de aproximadamente 45 % a aproximadamente 95 %), etanol (de aproximadamente 0 % a aproximadamente 25 %), un humectante (de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 %), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 7 %), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 %). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de un agente anticaries (de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,3 % como ion fluoruro) y un agente anticálculos (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %). Los componentes de las soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %), conservante (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %), agente espesante (de 0 % a aproximadamente 5 %), agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %) y tensioactivo (de 0 % a aproximadamente 5 %).

Las presentes emulsiones aceite/agua también pueden incorporarse a otras formas de cuidado bucal tales como dentífricos o pastas dentales, por ejemplo, como el componente antimicrobiano y/o saborizante.

Materiales de vehículo para pasta de dientes, gel dental o similares incluyen materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict. Materiales de vehículo para formulaciones de dentífrico de dos fases se describen en las patentes US-5.213.790, concedida el 23 de mayo de 1993, US-5.145.666 y US-5.281.410 todas concedidas a Lukacovic y col., y en US-4.849.213 y US-4.528.180, concedidas a Schaeffer. Los materiales de vehículo para gominola de forma típica incluyen una base para caramelo; materiales de vehículo para goma de mascar incluyen una base de goma, agentes aromatizantes y edulcorantes como, p. ej., en la patente US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. Materiales de vehículo para bolsitas incluyen de forma típica una bolsa en forma de bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes. Para geles subgingivales utilizados para administrar sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales, se selecciona un "vehículo para gel subgingival" según se describe, p. ej., en las patentes US-5.198.220 y US-5.242.910, ambas concedidas a Damani. Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc.

Las composiciones de la presente invención pueden también estar en forma de geles no abrasivos y geles subgingivales que pueden ser acuosos o prácticamente no acuosos. En otro aspecto, la invención proporciona un utensilio dental impregnado con la presente composición. El utensilio dental comprende un utensilio que se pone en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad oral, estando dicho utensilio impregnado con la presente composición. El utensilio dental puede consistir en fibras impregnadas, incluidos hilo o cinta dental, pastillas, tiras, películas y fibras poliméricas.

En una realización, las composiciones de la presente invención están en forma de dentífricos como, por ejemplo, pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles dentales incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 6 % a aproximadamente 50 %), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %), un agente espesante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %), un humectante (de aproximadamente 10 % a aproximadamente 55 %), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %), un agente colorante (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %) y agua (de aproximadamente 2 % a aproximadamente 45 %). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05 % a

aproximadamente 0,3 % como ion fluoruro) y un agente anticálcico (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 13 %). Los polvos dentales, lógicamente, contienen sustancialmente en su totalidad componentes no líquidos.

- 5 En los siguientes párrafos se describen tipos de materiales de vehículo o excipientes aceptables por vía oral que se pueden incluir de forma opcional en composiciones de la presente invención, junto con ejemplos no limitativos específicos.

Agentes desensibilizantes

- 10 Las presentes composiciones pueden contener de forma opcional un agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad, tal como sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

Agentes antiinflamatorios

- 15 Los agentes antiinflamatorios también pueden utilizarse en las presentes composiciones en emulsión para mejorar aún más la eficacia frente a las enfermedades mediadas por bacterias, específicamente la placa dental, la gingivitis y la enfermedad periodontal. Además de la infección bacteriana, la enfermedad periodontal puede implicar una o más de las siguientes dolencias: inflamación de la encía, formación de bolsas periodontales, sangrado y/o descarga de pus de las
20 bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, dientes sueltos y pérdida de dientes. Las bacterias presentes en la placa dental que se forma sobre la superficie de los dientes y en la bolsa periodontal contribuyen tanto al comienzo como al avance de la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal severa comprende la destrucción del tejido periodontal a causa principalmente de los efectos indirectos ocasionados por la reacción del hospedador a la bacteria en el periodonto y el surco gingival, específicamente la inflamación, que es un proceso celular y bioquímico no específico que implica múltiples agentes proinflamatorios. Una vez que ha comenzado la inflamación, el proceso puede autopropagarse incluso
25 cuando se elimina el agente causante, es decir, las bacterias. Por lo tanto, un agente antibacteriano (o antimicrobiano), tal como estannoso, cinc, CPC y peróxido, junto con un agente antiinflamatorio, sería una terapia más eficaz para la gingivitis y la enfermedad periodontal que el método convencional de usar agentes antibacterianos únicamente.

- 30 Los agentes antiinflamatorios útiles en la presente memoria incluyen los descritos en WO2008/057136A1 de Procter & Gamble, de Doyle, y col. Los ensayos descritos en dicho documento permitieron identificar agentes con potente actividad antiinflamatoria incluidos compuestos vitamínicos tales como riboflavina, fosfato de riboflavina, ácido fólico, cianocobalamina (vitamina B12), y menadiona (vitamina K3); curcuminoides como, por ejemplo, curcumina, demetoxicurcumina, bismetoxicurcumina y tetrahidrocurcumina; aceites y extractos obtenidos a partir de especias y plantas como, por ejemplo, clavo, canela, cassia, jengibre, albahaca, coriandro, cilantro y pimienta
35 de Jamaica que contienen compuestos de tipo sustancia activa incluidos cinamaldehído, ácido cinámico, guaiacol y derivados como, por ejemplo, eugenol, isoeugenol, dihidroeugenol, vanillilbutiléter, vainillina (4-formilguaiacol), 5-propenilguaetol, 4-etil-2-metoxifenol, 4-alil-2-metoxifenolacetato, y 4-metilguaiacol; aceites o extractos de tomillo, orégano y salvia que contienen timol, carvacrol y carvacriletiléter; aceite de nim; flavonoides y flavonas como, por ejemplo, baicaleína, baicalina, wogonosida, wogonina, y quercetina; compuestos fenólicos de fuentes
40 vegetales tales como té y arándano rojo, incluidos la catequina, el galato de galocatequina, la epicatequina (EC), la epigalocatequina (EGC), el galato de epigalocatequina (EGCG), el galato de epicatequina (ECG), la teaflavina, tearubiginas, antocianidinas/proantocianidinas y antocianinas (p. ej., cianidina, delfinidina, pelargonidina, peonidina, malvidina y petunidina); ácido tánico; ácido gálico; ácido elágico; elagitaninos; hexamidina; y berberina.

- 45 Entre los agentes útiles adicionales que se han identificado por tener actividad antiinflamatoria se incluyen antranilato de mentilo, (usado comercialmente en bálsamo labial como agente de filtro solar); isobutirato de hexilo (saborizante con sabor a uva); 4-hidroxibenzaldehído (componente de sabor del extracto de vainilla); un amplio grupo de polifenoles incluidos resveratrol (componente de los vinos tintos que se encuentra presente en el hollejo de la uva),
50 isoliquertigenina (presente en el regaliz), apigenina (presente en la camomila), pratol (presente en el trébol rojo), 4'-metoxiflavona, 8-metil-4'-metoxiflavona y 6-metil -4'-metoxiflavona. Los agentes adicionales con actividad inhibitoria incluyen: brasilina y quercetina; extractos de té verde y Echinacea; canela; curcumina; éster fenético del ácido cafeico; preparaciones de propóleos de abeja; silimarina; fisetina; quercetina; luteolina; apigenina; diosmetina; y una amplia variedad de sustancias químicas derivadas de plantas: flavonoides, isoflavonoides y otros compuestos fenólicos (p. ej.,
55 miricetina, kaempferol, luteolina, hesperitina, naringenina, pterostilbeno, rutina, ácido rosmarínico, glabridina); carotenoides (p. ej., licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, beta-caroteno); limonoides y terpenoides (p. ej., limoneno, geraniol, farnesol); fitosteroles (p. ej., beta-sitosterol, estigmasterol, campesterol, ácido ursólico); alicina; ácido clorogénico; ácido ferúlico; emodina; isotiocanatos (p. ej., sulforafano); N-acetilcisteína; ácido fítico; y betaína.

- 60 Otros agentes antiinflamatorios adicionales que se pueden utilizar incluyen inhibidores de lipoxigenasa, tales como ácido nordihidroguayarático; inhibidores de la ciclo-oxigenasa como, por ejemplo, flurbiprofeno; y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, ketorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico, rofecoxib, y celecoxib.

- 65 De los agentes antiinflamatorios anteriores, se prefieren los materiales de aceites esenciales naturales ya conocidos como seguros para su ingestión. Por ejemplo, un número de los polifenoles anteriores con potente actividad antiinflamatoria son componentes naturales del té (*Camelliasinensis*) que son consumidos por los humanos con regularidad. Además, muchos

de estos materiales de aceites esenciales también tienen potencia antimicrobiana. El agente antiinflamatorio estará presente de forma típica de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición.

Además, se ha descubierto que agentes antimicrobianos tales como CPC, fluoruro estannoso, citrato de cinc, lactato de cinc, óxido de cinc, sulfato de cobre, gluconato de cobre y triclosano también proporcionan actividad antiinflamatoria. Por lo tanto, la ventaja contra la gingivitis de estos activos antimicrobianos está mediada, en parte, por su acción antiinflamatoria y prevención de la destrucción tisular además de su acción antibacteriana.

Agente anticáculos

Las composiciones de la presente invención pueden opcionalmente incluir un agente anticáculos como, por ejemplo, una sal pirofosfato como fuente de ion pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son pirofosfato disódico dihidrogenado ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas e hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto corresponden a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0 % de iones de pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 % en una realización, y de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en otra realización. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20 % de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, o menos de aproximadamente 10 % del pirofosfato total disuelto en la composición. La sal pirofosfato tetrasódica es una sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones dentífricas. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro, generalmente de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición de dentífrico.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en *Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Los agentes opcionales que pueden usarse en lugar o junto con la sal de pirofosfato incluyen los materiales conocidos como polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliacrilatos y copolímeros de anhídrido o de ácido maleico y metilviniléter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., así como, p. ej., ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Fuente de ion fluoruro

Es habitual tener un compuesto de tipo fluoruro soluble en agua presente en dentífricos y en otras composiciones orales en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición, y/o cuando se usa de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % en peso, o de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso, para proporcionar eficacia anticaries. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Ejemplos de materiales que producen ion fluoruro adecuados se encuentran en las patentes US-3.535.421, concedida el 20 de octubre de 1970 a Briner y col., y US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro potásico, monofluorofosfato sódico, fluoruro de indio, fluoruro de amina y muchas otras fuentes. Entre las fuentes preferidas se hallan el fluoruro estannoso y el fluoruro de sodio, así como mezclas de los mismos.

Abrasivos

Los abrasivos dentales útiles en las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales diferentes. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición de interés y no erosionar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices que incluyen geles y

precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

5 Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones son las resinas en forma de partículas polimerizadas termoendurecibles como se describe en US-3.070.510, concedida a Cooley y Grabenstetter. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados.

10 Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o
15 geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en Pader y col., US-3.538.230, y en DiGiulio, US-3.862.307. Entre los ejemplos se incluyen los xerogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division y materiales de sílice precipitada tales como los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent®, especialmente las sílices que llevan la designación Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 y Zeodent® 129. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en
20 las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583; y en las patentes de titularidad compartida US-5.603.920; US-5.589.160; US-5.658.553; US-5.651.958; y US-6.740.311.

Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de las sílices de los diversos grados de abrasión Zeodent® citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas
25 de la presente invención de forma típica están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % en peso; las pastas dentífricas generalmente contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

30 Agente persistente en los dientes

La presente invención puede incluir un agente persistente en los dientes tal como agentes tensioactivos poliméricos (PMSA), que son polielectrolitos, más específicamente polímeros aniónicos. Los PMSA contienen
35 grupos aniónicos, p. ej., fosfato, fosfonato, carboxi, o mezclas de los mismos, y por lo tanto, tienen la capacidad de interactuar con entidades catiónicas o cargadas positivamente. Está previsto que el descriptor "mineral" indique que la actividad de superficie o persistencia del polímero va referida a las superficies minerales como, por ejemplo, los minerales de tipo fosfato cálcico o los dientes.

Los PMSA son útiles en las composiciones de la presente invención debido a su ventaja de prevención de
40 manchas. Los PMSA pueden proporcionar una ventaja de prevención de manchas debido a su reactividad o persistencia en las superficies minerales, resultando en la desorción de partes de proteínas de película adsorbidas no deseables, en particular las asociadas con los cuerpos coloreados de unión que manchan los dientes, con el desarrollo de cálculos y con la atracción de especies microbianas no deseables. La retención de
45 estos PMSA sobre los dientes puede también evitar que las manchas se acumulen debido a la interrupción de posiciones de uniones de cuerpos coloreados sobre las superficies dentales.

Se cree que la capacidad de los PMSA de unión a ingredientes de productos para el cuidado bucal, por ejemplo, iones estannoso y compuestos antimicrobianos catiónicos es también beneficiosa. Los PMSA proporcionarán
50 también efectos de acondicionamiento de la superficie dental, lo que produce efectos deseados en las propiedades termodinámicas de superficie y en las propiedades peliculares de la superficie, lo que transmite mejores propiedades estéticas de tacto limpio tanto durante como, lo que es más importante, después del aclarado o cepillado. Muchos de estos agentes poliméricos son también conocidos o se espera que proporcionen ventajas de control del sarro cuando se aplican a composiciones orales, proporcionando con ello una mejora tanto en el
55 aspecto de los dientes como en la impresión táctil percibida por los consumidores.

Los agentes tensioactivos minerales poliméricos incluyen agentes que tienen una gran afinidad por la superficie dental, depositan una capa o recubrimiento polimérica sobre la superficie dental y producen los efectos de modificación de superficie deseados. Son ejemplos adecuados de dichos polímeros los polielectrolitos como, por
60 ejemplo, polímeros fosforilados condensados; polifosfonatos; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con otros monómeros tales como, monómeros y aminoácidos etilénicamente insaturados o con otros polímeros tales como proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxialquilmetacrilato), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilenamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) y poli(bencilcloruro de vinilo); policarboxilatos y polímeros sustituidos con carboxi; y mezclas de los mismos. Entre los agentes tensioactivos
65 minerales poliméricos adecuados se incluyen los polímeros de tipo alcohol sustituidos con carboxi descritos en US-5.292.501; US-5.213.789, US-5.093.170; US-5.009.882; y US-4.939.284; concedidas todas a Degenhardt y col., y

los polímeros derivados de difosfonato en US-5.011.913, concedida a Benedict y col.; los polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido maleico o ácido y metil-vinil-éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col. El ácido poliacrílico modificado con difosfonato es otro ejemplo. Los polímeros con actividad deben tener suficiente propensión a unirse a las superficies para poder desorber las proteínas de película y permanecer unidos a las superficies de esmalte. Para las superficies dentales, son preferidos los polímeros con funciones fosfato o fosfonato de cadena lateral, aunque pueden resultar eficaces otros polímeros con actividad de unión a minerales dependiendo de su afinidad en términos de adsorción.

Otros ejemplos de agentes tensioactivos minerales poliméricos que contienen fosfonato incluyen los polímeros de tipo difosfonato geminales descritos como agente anticálculos en US-4.877.603, concedida a Degenhardt y col.; copolímeros que contienen el grupo fosfonato descritos en US-4.749.758, concedida a Dursch y col. y GB-1.290.724 (ambas concedidas a Hoechst) y que son adecuados para usar en composiciones detergentes y composiciones limpiadoras; y los copolímeros y cotelómeros descritos como útiles para las aplicaciones que incluyen inhibición del sarro y de la corrosión, recubrimientos, cementos y resinas de intercambio iónico en US-5.980.776 concedida a Zakikhani y col. y US-6.071.434 concedida a Davis y col. Entre los polímeros adicionales se incluyen copolímeros solubles en agua de ácido vinilfosfónico y ácido acrílico y sales de los mismos descritos en GB-1.290.724 en la que los copolímeros contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 % en peso de ácido vinilfosfónico y de aproximadamente 90 % a aproximadamente 10 % en peso de ácido acrílico, más especialmente en la que los copolímeros tienen una relación de peso de ácido vinilfosfónico a ácido acrílico de 70 % de ácido vinilfosfónico a 30 % de ácido acrílico; de 50 % de ácido vinilfosfónico a 50 % de ácido acrílico; o de 30 % de ácido vinilfosfónico a 70 % de ácido acrílico. Otros polímeros adecuados incluyen los polímeros solubles en agua descritos por Zakikhani y Davis que se preparan copolimerizando los monómeros de difosfonato o de polifosfonato que tienen uno o más enlaces C=C insaturados (p. ej., ácido viniliden-1,1-difosfónico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etiliden-1,1-difosfónico) con, al menos, otro compuesto que tenga enlaces C=C insaturados (p. ej., monómeros de acrilato y metacrilato). Entre los polímeros adecuados se incluyen los polímeros de difosfonato/acrilato proporcionados por Rhodia con la designación ITC 1087 (PM promedio 3000-60.000) y Polymer 1154 (PM 6000-55.000).

Los PMSA adecuados serán estables y compatibles con otros componentes de la composición para el cuidado bucal tales como fluoruro iónico, agentes antimicrobianos catiónicos e iones metálicos, y son estables a la hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua, lo que permite una simple formulación de dentífrico o enjuague bucal de fase única simple. Si el PMSA no tiene estas propiedades de estabilidad y compatibilidad, una opción es una formulación de fase dual con el PMSA separado del fluoruro o de otro componente incompatible. Otra opción es formular las composiciones no acuosas, prácticamente no acuosas o de contenido limitado en agua para minimizar la reacción entre el PMSA y otros componentes.

Un PMSA preferido es un polifosfato. Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Los polifosfatos preferidos son los que tienen alrededor de tres o más grupos fosfato de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzca suficientes funcionalidades fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, así como el carácter hidrófilo de las superficies. Las sales de polifosfato deseadas incluyen tripolifosfato tetrapolifosfato y hexametáfosfato, entre otras. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se prefieren los polifosfatos lineales que tienen la fórmula: $XO(XPO_3)_nX$, en donde X es sodio, potasio o amonio y n es un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Son polifosfatos preferidos los que tienen un valor de n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21 en promedio, tales como los conocidos comercialmente como ($n \approx 6$), Hexaphos ($n \approx 13$), y Glass H ($n \approx 21$) y fabricados por FMC Corporation y Astaris. Estos polifosfatos se pueden usar solos o en combinación. Algunos polifosfatos son susceptibles de experimentar hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua a pH ácido, especialmente a pH inferior a 5. Por lo tanto, se prefiere utilizar polifosfatos de cadena más larga, tales como Glass H, que tiene un promedio de longitud de cadena de aproximadamente 21. Dichos polifosfatos de cadena más larga, cuando experimentan hidrólisis, producen polifosfatos de cadena más corta que siguen siendo eficaces para depositarse sobre los dientes y que proporcionan una ventaja de prevención de manchas.

Pueden usarse otros compuestos polifosforilados además de, o en lugar del, polifosfato, en particular compuestos de inositol polifosforilados como, por ejemplo, ácido fítico, mio-inositol pentakis(dihidrógeno fosfato); mio-inositol tetraquis(dihidrógeno fosfato), mio-inositol triquis(dihidrógeno fosfato), y un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sal de amonio de los mismos. En la presente memoria se prefiere el ácido fítico, también conocido como mio-inositol-1,2,3,4,5,6-hexakis (dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio. En la presente memoria, el término "fítato" incluye ácido fítico y sus sales, así como otros compuestos de tipo inositol polifosforilados.

La cantidad de agente persistente en los dientes puede ser de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 35 % en peso de la composición de uso oral total. En las formulaciones de dentífrico, la cantidad es de forma típica de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % y, o de aproximadamente 6 % a aproximadamente 20 %. En composiciones de enjuague bucal, la cantidad de agente persistente en los dientes es de forma típica de aproximadamente 0,1 % a 5 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %.

Además de crear los efectos modificadores de la superficie, el agente persistente en los dientes puede también ejercer la función de solubilizar las sales insolubles. Por ejemplo, se ha descubierto que Glass H solubiliza sales estannoso insolubles. Por lo tanto, en las composiciones que contienen fluoruro estannoso, por ejemplo, el Glass H contribuye a disminuir el efecto promotor de manchas que tienen los compuestos estannosos.

Agentes quelantes

Otro agente opcional es un agente quelante, también llamados secuestrantes como, por ejemplo, el ácido glucónico, el ácido tartárico, el ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes quelantes pueden formar complejos con el calcio que se encuentra en las paredes celulares de las bacterias. Los agentes quelantes también pueden atacar la placa eliminando calcio de los puentes de calcio, lo que ayuda a mantener esta biomasa intacta. Sin embargo, no es deseable utilizar un agente quelante que tenga una afinidad por el calcio demasiado elevada ya que esto puede provocar una desmineralización de los dientes, lo que iría en contra del objeto y la intención de la presente invención. Los agentes quelantes adecuados generalmente tendrán una constante de unión de calcio de aproximadamente 10^1 a 10^5 para proporcionar una limpieza mejorada con una formación de placa y de cálculos reducida. Los agentes quelantes también tienen la capacidad de formar complejos con iones metálicos y, por lo tanto, ayudar a prevenir sus efectos adversos sobre la estabilidad o aspecto de los productos. La quelación de iones como, por ejemplo, el hierro o el cobre, ayuda a retardar el deterioro oxidativo de los productos acabados.

Son ejemplos de agentes quelantes adecuados el gluconato y el citrato sódico o potásico; combinación de ácido cítrico/metal alcalino; tartrato disódico; tartrato dipotásico; tartrato sodio potásico; hidrogenotartrato de sodio; hidrógeno tartrato de potasio; polifosfatos de sodio, potasio o amonio, y mezclas de los mismos. Las cantidades de agente quelante adecuado para su uso en la presente invención serán de forma típica de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 %, o de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 2,5 %.

Otros agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Dichos materiales son bien conocidos en la técnica y se emplean en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metal alcalino (p. ej., potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua parcialmente o preferiblemente totalmente neutralizadas. Son ejemplos de los mismos los copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable en relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno), que tienen un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y grado farmacéutico S-97 (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros policarboxilatos poliméricos incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, siendo comercializado el último, por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, PM. 10.000 y EMA de grado 61, y los copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metilo o metacrilato de hidroxietilo, acrilato de metilo o de etilo, isobutiviniléter o N-vinil-2-pirrolidona.

Se describen policarboxilatos poliméricos operativos adicionales en US- 4.138.477 y US-4.183.914, concedida a Gaffar y col., e incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etilviniléter; ácidos poliacrílico, poliácido y polimaléico; y oligómeros sulfoacrílicos con un PM de tan solo 1000, comercializados por Uniroyal ND-2.

Agentes espesantes

Al preparar pasta o geles dentales, los agentes espesantes se añaden para proporcionar una consistencia deseada a la composición, para proporcionar características de liberación activas deseadas con el uso, para proporcionar estabilidad durante el almacenamiento, y para proporcionar estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes adecuados contienen uno de, o una combinación de polímeros carboxivinílicos, carragenato, hidroxietilcelulosa (HEC), arcillas naturales y sintéticas (p. ej., Veegum y laponita) y sales solubles en agua de éteres de celulosa como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y carboximetilhidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del espesante.

Los polímeros de tipo carboxivinilo adecuados útiles como agentes espesantes o agentes gelificantes contienen carbómeros que son homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un alquiléter de pentaeritritol o un alquiléter de sacarosa. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como serie Carbopol®, incluidos Carbopol 934, 940, 941, 956, y mezclas de los mismos.

Se pueden usar los agentes espesantes que están de forma típica presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición de pasta o gel dental total. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para gomas de mascar, gominolas y pastillas de menta para el aliento, bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

Humectantes

Otro material de vehículo opcional de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan al ser expuestas al aire y para proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta de dientes. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles como, por ejemplo, glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y trimetilglicina.

Sistema saborizante

Un sistema saborizante se añade de forma típica a composiciones para el cuidado bucal para proporcionar una composición de sabor agradable y enmascarar eficazmente cualquier sabor y sensación desagradable debidos a determinados componentes de la composición tales como sustancias activas antimicrobianas o peróxido. Las composiciones con un gusto agradable mejoran el cumplimiento del usuario de los productos para el cuidado bucal prescritos o recomendados. El presente sistema de sabor comprenderá componentes de sabor tradicionales, tales como los que se ha descubierto son relativamente estables en presencia de las sustancias activas de producto para el cuidado bucal, materiales de vehículo o excipientes. El sistema de sabor puede comprender ingredientes aromáticos incluidos, aunque no de forma limitativa, aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, cassia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, 2-metoxibenzaldehído, benzaldehído; cinamaldehído, hexilcinamaldehído, α -metilcinamaldehído, orto-metoxicinamaldehído, α -amilcinamaldehído propenilguaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetilo, fenilacetato de metil-*p-terc*-butilo, mentol, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, α -irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de *iso*-amilo, butirato de *iso*-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, α -terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etilmaltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, gamma decalactona, gamma nonalactona, gamma undecalactona y mezclas de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados los que contienen características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Estos contienen derivados de sustancias químicas saborizantes que están saturadas o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. Son también adecuadas sustancias químicas saborizantes que pueden sufrir algún tipo de oxidación o de degradación sin dar lugar a un cambio significativo en el carácter o perfil de sabor. Los ingredientes saborizantes se pueden suministrar a la composición como sustancias simples o purificadas o por adición aceites o extractos naturales que se han sometido preferiblemente un tratamiento de refinado para eliminar componentes que son relativamente inestables y pueden degradar y alterar el perfil de sabor deseado, resultando en un producto menos aceptable desde el punto de vista organoléptico. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

El sistema saborizante incluirá de forma típica un agente edulcorante. Edulcorantes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica, que incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Algunos edulcorantes solubles en agua adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monellina, esteviosidos y glicirizina. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados incluyen sales de tipo sacarina solubles, es decir, sales de tipo sacarina sódica o cálcica, sales ciclamato, la sal sódica, amónica o cálcica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal potásica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma libre de ácidos de sacarina y similares. Otros edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes basados en dipéptidos, como edulcorantes derivados del ácido aspártico L, como ester metílico (aspartamo) L-aspartil-L-fenilalanina y materiales que se describen en la patente US- 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, esteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofenil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexilen)-alanina, y similares. Se pueden utilizar edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales, tales como un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa) conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sacaralosa así como edulcorantes basados en proteínas tales como *Thaumatococcus daniellii* (taumatina I y II). Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de edulcorante, en peso.

Los agentes refrescantes o refrescantes adecuados incluyen una amplia variedad de materiales tales como mentol y derivados de los mismos. Entre los refrescantes sintéticos, muchos se derivan de o están relacionados estructuralmente con el mentol, es decir, contienen la entidad ciclohexano, y se derivan con grupos funcionales que incluyen carboxamida, quetal, éster, éter y alcohol. Los ejemplos incluyen los compuestos de *p*-mentanocarboxamida, tales como N-etil-*p*-mentano-3-carboxamida, conocido comercialmente como "WS-3", y otros de la serie, tales como WS-5, WS-11, WS-14 y WS-30. Un ejemplo de un refrigerante sintético de carboxamida que no se relaciona estructuralmente con el mentol es N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocida como WS-23. Ejemplos adicionales de refrescantes incluyen el 3-(-1-

mentoxipropano-1,2-diol conocido como TK-10, isopulegol (con el nombre comercial Coolact P) y p-mentano-3,8-diol (con el nombre comercial Coolact 38D), todos ellos distribuidos por Takasago; acetal de mentona glicerol conocido como MGA; ésteres de mentilo, tales como acetato de mentilo, acetoacetato de mentilo, lactato de mentilo conocido como Frescolat® suministrado por Haarmann and Reimer, y succinato de monomentilo bajo el nombre comercial Physcool de V. Mane. Los términos "mentol" y "mentilo" en la presente memoria incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. TK-10 se describe en US-4.459.425, Amano y col. El WS-3 y otros agentes refrescantes de carboxamida se describen, por ejemplo, en las patentes US-4.136.163; US-4.150.052; US-4.153.679; US-4.157.384; US-4.178.459 y US-4.230.688. En la solicitud WO 2005/049553A1 se describen *p*-mentanocarboxamidas N-sustituidas incluidas N-(4-cianometilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, N-(4-sulfamoilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, N-(4-cianofenil)-*p*-mentanocarboxamida, N-(4-acetilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, N-(4-hidroximetilfenil)-*p*-mentanocarboxamida y N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-*p*-mentanocarboxamida.

El sistema saborizante puede incluir también otros agentes organolépticos, tales como agentes de salivación, agentes de hidratación y humectación, agentes de calentamiento, y agentes de adormecimiento. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %, en peso de la composición. Los agentes de salivación adecuados incluyen Jambu® fabricado por Takasago y Optaflo® de Symrise. Los agentes de hidratación incluyen polioles tales como eritritol. Los agentes desensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol. Los ejemplos de agentes térmicos incluyen etanol, el pimentón y ésteres nicotinatos como, por ejemplo, el nicotinato de bencilo.

Materiales de vehículo diversos

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas sería de forma deseable de bajo contenido en iones y exenta de impurezas orgánicas. El agua puede comprender hasta aproximadamente 99 % en peso de las composiciones acuosas de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

La presente invención puede también contener una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino que puede desempeñar diversas funciones, incluida una función efervescente, abrasiva, desodorante, tamponadora y ajustadora del pH. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % de un bicarbonato de metal alcalino tal como el bicarbonato sódico.

El pH de las presentes composiciones puede ajustarse utilizando agentes tamponadores. Agentes tamponadores, en la presente memoria, se refiere a agentes que pueden usarse para ajustar el pH de composiciones acuosas como, por ejemplo, enjuagues bucales y soluciones dentales, de forma típica en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. Los agentes tamponadores contienen bicarbonato sódico, fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, pirofosfato ácido de sodio, ácido cítrico, y citrato sódico. Los agentes tamponadores se incluyen de forma típica a un nivel de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, en peso de las composiciones de la presente invención.

También se puede añadir dióxido de titanio a la presente composición para añadir opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio de forma general comprende de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 % en peso de las composiciones de dentífrico.

Otros agentes opcionales que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas. Un ejemplo es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. Los copolios de dimeticona ayudan a proporcionar ventajas positivas de sensación dental y pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 25 %.

Método de uso

La presente invención también se refiere al uso de las composiciones para el control de manchas y para el control de la actividad bacteriana en la cavidad oral que causa afecciones no deseables, incluidas placa, caries, cálculos, gingivitis, y enfermedad periodontal. Las ventajas de estas composiciones pueden aumentar a lo largo del tiempo cuando la composición se utiliza repetidamente.

El método de uso o tratamiento de la presente memoria comprende poner en contacto las superficies del esmalte dental y la mucosa bucal del sujeto con las composiciones para el cuidado bucal según la presente invención. El método puede comprender cepillar con un dentífrico o enjuagar con una suspensión acuosa de dentífrico o enjuague bucal. Otros métodos incluyen poner en contacto el gel, el producto tópico para dentaduras postizas, pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa bucal del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal que necesite cuidado bucal. La palabra animal incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

Por ejemplo, un método de tratamiento puede incluir que una persona cepille los dientes de un perro con una de las composiciones dentífricas. Otro ejemplo sería enjuagar la boca de un gato con una composición oral durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de mascotas tales como objetos masticables y juguetes también se pueden formular para que contengan las presentes composiciones orales. La composición se puede incorporar a un material relativamente flexible pero fuerte y duradero como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos realizados en nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, lame o roe el producto, los elementos activos incorporados se liberan en la cavidad oral del animal al medio salivar, de forma comparable a un cepillado o aclarado eficaces.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos son únicamente a título ilustrativo y no deben interpretarse como limitaciones a la presente invención.

Ejemplo 1. Composiciones de enjuague bucal

A continuación se muestran composiciones de enjuague bucal en emulsión A - F según la presente invención con cantidades de componentes en % en peso.

Componentes	A	B	C	D	E	F
<u>Agua</u>	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
<u>Glicerina</u>	5	5	5	5	7,5	10
<u>Propilenglicol</u>	-	2	-	3	-	-
<u>Etanol</u>	-	-	5	-	3	10
<u>Metilparaben</u>	-	0,02	0,02	-	-	-
<u>Propilparabeno</u>	-	0,005	0,005	-	-	-
<u>CPC</u>	0,03	0,07	0,1	0,05	0,07	0,1
<u>Sacaralosa</u>	0,03	0,04	0,06	0,05	0,05	0,07
<u>Anisaldehído</u>				0,1	-	0,1
<u>CM Dextrano</u>				0,05	0,05	0,1
<u>Aceites saborizantes/agentes organolépticos</u>	0,05	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4
<u>Performathox 490</u>	0,075	-	0,05	0,1	0,05	0,05

Ejemplo 2. Reducción de biopelículas *in vitro*

Los efectos de las presentes emulsiones de enjuague bucal con alta carga de aceite saborizante se compararon con los enjuagues transparentes tradicionales con el uso de un modelo de Particle Based Biofilm (Biopelícula basado en partículas - PBB) *in vitro* descrito a continuación. Las muestras estudiadas se muestran a continuación en la TABLA 1 y los resultados de los ensayos en las Tablas 2 y 3.

Tabla 1

Muestras	Descripción de la muestra
Solución salina	Solución salina a 0,9 % estéril (control nulo)
Base de emulsión	Emulsión base que comprende 2,8 % de etanol, 7,5 % de glicerina, 0,075 % de sucralosa, 89,625 % de agua USP
ProHealth	Enjuague bucal Crest Pro Health transparente que comprende 0,12 % de aceite saborizante y 0,07 % ppm de CPC; N.º de lote 00615395UA, fecha de caducidad 01/2012
Emulsión Lo	Un enjuague en emulsión con un tamaño de partículas bajo [115 d.nm] que comprende 99,6 % de emulsión base, 0,3 % de aceite, 0,1 % de CPC
Emulsión Md	Un enjuague en emulsión con un tamaño de partículas intermedio [828 d.nm] que comprende 99,6 % de emulsión base, 0,3 % de aceite, 0,1 % de CPC
Emulsión Hi	Un enjuague en emulsión con un tamaño de partículas alto [5850 d.nm] que comprende 99,6 % de emulsión base, 0,3 % de aceite, 0,1 % de CPC

Se recogió saliva humana diariamente de cinco a siete donantes para cultivo de las PBB. Se pedía que los donantes de saliva cumplieran criterios de selección mínimos, que incluían, aunque no de forma limitativa:

- Entre las edades de 18 y 50 años
- Sin profilaxis dentro de las 4 semanas anteriores ni en tratamiento para ninguna enfermedad bucal ni dental
- Sin uso de ningún tipo de enjuague bucal, hilo dental o palillo de dientes en las últimas 48 h o durante el período de recogida de muestras
- 5 • Sin uso de pasta dental antibacteriana de ningún tipo en las últimas 48 h o durante el período de recogida de muestras
- Sin fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$ / 100°F) y/o una enfermedad comunicable o infección oral en las últimas 48 h o durante el período de recogida de muestras
- 10 • Sin uso de antihistamínicos, descongestivos u otras medicinas para resfriado/gripe/alergia en las últimas 48 h o durante el período de recogida de muestras
- Sin uso de antibióticos orales en los últimos 7 días o durante la recogida de muestras
- Sin uso de productos de tabaco de cualquier tipo
- Las mujeres no pueden quedarse embarazadas ni amamantar ni tomar medicamentos de tipo esteroides orales dentro en los últimos 7 días o durante la recogida de muestras

15 Al menos 48 h antes de comenzar y durante la recogida de saliva, se pide a los donantes que realicen la siguiente higiene bucal, que incluye, aunque no de forma limitativa:

- Cepillar los dientes con el dentífrico Cavity Protection suministrado que contiene fluoruro de sodio y un cepillo dental manual estándar suministrado no más de dos veces al día durante un período de “descanso terapéutico” que se inicia al menos 48 horas antes del primer día de recogida y continúa durante la totalidad del período de recogida de saliva
- 20 • Sin uso de pasta dental antibacteriana, enjuagues bucales, hilo dental o palillos dentales durante los períodos de lavado y recogida de saliva

25 Se recolectó saliva tres días consecutivos. Cada mañana, la recogida de saliva se realizó después del despertar de los donantes y antes de comer, beber, o realizar la higiene bucodental. Para estimular el flujo de saliva, los donantes masticaron una pieza estéril de parafina con cera de abejas o tubo de polipropileno suministrada. Los donantes bien calentaron el mascador de parafina durante 10 a 20 s en un microondas o colocándolo entre la mejilla y la encía durante al menos 1 min antes del mascado para reducir la descamación del mascador. Los donantes periódicamente escupen la saliva directamente en un recipiente estéril para recogida de boca de 100 ml hasta que se recogieron al menos 25 ml de saliva. El recipiente de recogida se selló con su tapa y el recipiente se colocó en hielo para transportarlo al laboratorio de microbiología adecuado. La parafina o tubo utilizado se desechó después de cada uso diario.

30 La saliva fue preparada para su uso como sigue. La saliva de los donantes se conservó en hielo o se refrigeró hasta que todas las muestras se obtuvieron en el laboratorio de microbiología. Cantidades iguales, por lo general 20 ml, de saliva de cada uno de al menos cinco donantes se combinaron en un matraz Erlenmeyer estéril (≥ 500 ml de volumen) con 10 o más cuentas de vidrio estériles de 5 a 6 mm de diámetro. Cualquier material sólido sedimentado en los recipientes de saliva se evitó durante la transferencia de saliva. La saliva combinada se sometió a vortización a alta velocidad, al menos 200 rpm, suficiente para circular las perlas de vidrio a través de la saliva combinada durante al menos 60 s para homogeneizar la saliva y disgregar los posibles glóbulos viscosos. El producto de este procedimiento fue sheared pooled saliva (saliva combinada cizallada - SPS). La SPS se diluyó con una cantidad idéntica de solución salina estéril a 0,9 % para formar sheared pooled saliva diluted (saliva combinada cizallada diluida - SPSPD). Para el primer día del cultivo de las PBB, la SPSPD se modificó para contener sacarosa a 1 %.

45 Para cultivar las PBB, se agregaron 20 ml de SPSPD con sacarosa a 1 % en ocho tubos de centrifuga de 50 ml que contenían de 725 a 775 mg de steril ehydroxyapatite powder (polvo de hidroxiapatita estéril - HAP). El HAP tenía un diámetro medio de 53 a 124 μm y se obtuvo de Clarkson Chromatography Products Inc., South Williamsport, PA USA 17702. El HAP se esterilizó primero diseminando de 10 a 40 g del polvo en una placa petri de vidrio de 100 mm abierta. La placa petri con HAP se transfirió a una vitrina de bioseguridad y se esterilizó bajo una fuente de luz ultravioleta (UV). Se usó un asa de siembra estéril para redistribuir el HAP cada 1 a 3 h durante la jornada laboral con una exposición UV mínima continua de 48 h antes del uso.

50 Los tubos de centrifuga de 50 ml se sellaron con sus tapas y se transfirieron a un incubador aerobio de 31 a 35 $^{\circ}\text{C}$. Los tubos de centrifuga de 50 ml se colocaron sobre un lado en una plataforma basculante modelo 200 (VWR Scientific Products, Radnor, PA) y se mantuvieron en su lugar con cordones elásticos. La plataforma basculante se ajustó a una velocidad suficiente para mantener la mayoría de las partículas en movimiento constante -desplazándose desde el fondo de los tubos de centrifuga de 50 ml hasta el extremo tapado con cada balanceo de la plataforma.

55 Después de 22 a 24 h, los tubos de centrifuga de 50 ml se extrajeron de la incubadora y el medio de cultivo SPSPD se sustituyó como sigue: Los tubos de centrifuga de 50 ml se dejaron en posición vertical a temperatura ambiente de laboratorio durante al menos 1 min para sedimentar el volumen de PBB en el fondo de los tubos de centrifuga de 50 ml. Todo el sobrenadante de SPSPD, excepto por aproximadamente 1 ml de cada tubo de centrifuga de 50 ml se aspiró con una pipeta estéril y se desechó. A cada tubo de centrifuga de 50 ml se añadieron 20 ml de SPSPD fresca recogida dicha mañana sin ninguna enmienda de sacarosa. Los tubos de centrifuga de 50 ml se sellaron con sus tapas y se colocaron como antes en el incubador sobre la plataforma oscilante para la incubación. Después de 22 a 24 h más de incubación, el medio de cultivo se renovó de la misma manera que después del primer período de incubación y los tubos de centrifuga de 50 ml con PBB se devolvieron al incubador para una incubación adicional de 22 a 24 horas en la plataforma oscilante.

Después de 68 a 70 h de incubación total, los tubos de centrífuga de 50 ml se retiraron del incubador. Los tubos de centrífuga de 50 ml se dejaron en posición vertical a temperatura ambiente de laboratorio durante al menos 1 min para sedimentar el volumen de PBB en el fondo de los tubos de centrífuga de 50 ml. Todo el sobrenadante de SPSPD, excepto por aproximadamente 1 ml de cada tubo de centrífuga de 50 ml se aspiró con una pipeta estéril y se desechó. A cada tubo de centrífuga de 50 ml se añadieron 20 ml de solución salina estéril y se sustituyeron las tapas de la cámara. Cada cámara se invirtió cinco veces aproximadamente una vez por segundo para efectuar el primer lavado de PBB. Los tubos de centrífuga de 50 ml se dejaron en posición vertical a temperatura ambiente de laboratorio durante al menos 1 min para sedimentar el volumen de PBB en el fondo de los tubos de centrífuga de 50 ml. Todo el sobrenadante del lavado salino, excepto por aproximadamente 1 ml de cada tubo de centrífuga de 50 ml se aspiró con una pipeta estéril y se desechó. Se realizó un segundo lavado con solución salina repitiendo la adición de solución salina, inversiones de la cámara y aspiración del sobrenadante. Después de dos lavados de solución salina, a cada tubo de centrífuga de 50 ml se agregaron 10 ml de solución salina estéril para resuspender las PBB lavadas.

Después del lavado y resuspensión de las PBB todas las PBB más el medio de resuspensión se transfirieron a un receptáculo Eppendorf de 100 ml para usar en un sistema de pipeteado automatizado epMotion 5075 (Eppendorf, Hamburgo, Alemania). Se ejecutaron programas patentados para el epMotion 5075 para realizar el método PBB para evaluar la reducción de biopelícula tras un único tratamiento de 1 min.

El método PBB comenzó con la transferencia de cuatro muestras aleatorias de 50 µl de las PBB lavadas a todos los pocillos de una placa de dosis estéril de 96 pocillos (2,2 ml de capacidad) profundos. Se transfirieron 400 µl adicionales del sobrenadante del depósito de medio a cada pocillo de la placa de dosis. Para exponer todas las PBB a la solución de dosificación, se añadió 1 ml de solución salina de control u otro tratamiento de la muestra a cada uno de los seis pocillos de la placa con mezclado. Después de 10 a 15 seg, se retiró 1 ml de sobrenadante de los pocillos dosificados y se desechó. Un ml de Dey Engley Neutralizing Broth (Caldo de neutralización Dey Engley - DEB) se añadió con mezclado a todos los pocillos dosificados 55 a 65 s después de añadir primero la una o varias soluciones de dosificación a la placa de dosis. Se añadió DEB para mitigar cualquier otra actividad bactericida o bacteriostática derivada de sustancias aniónicas, catiónicas y no iónicas remanentes en los pocillos de la placa de dosis procedentes de la una o varias soluciones de dosificación y para proporcionar nutrientes a las bacterias supervivientes para permitir su recuperación de la dosificación. Después de un período de recuperación de 30 a 45 minutos, se retiró 1 ml del sobrenadante de los pocillos de la placa de dosis y se agregó 1 ml de solución salina estéril con mezclado para lavar las PBB dosificadas y neutralizadas. Después de 10 a 15 seg, se retiró 1 ml de sobrenadante de los pocillos de la placa de dosis y se desechó. Otro 1 ml de solución salina estéril se añadió con mezclado para lavar las PBB dosificadas y neutralizadas por segunda vez. Después de 10 a 15 seg, se retiró 1 ml de sobrenadante de los pocillos de la placa de dosis y se desechó. Las PBB Dosed, neutralized and washed (Dosificadas, neutralizadas y lavadas - DNR) se transfirieron como dos muestras aleatorias de 50 µl desde cada pocillo de la placa de dosis a un pocillo respectivo en una placa de ensayo de 96 pocillos opaca estéril.

Se usó BacTiter-Glo® (BTG) (Promega Corporation, Madison, WI) para determinar el ATP bacteriano (trifosfato de adenosina) en los pocillos de la placa de ensayo que contenían DNR PBB (biopelícula intacta). El ATP es una medida del estado funcional de la biopelícula; específicamente, energía metabólica bacteriana. El ATP de biopelícula intacta inferior significa que las bacterias de la biopelícula fueron destruidas y/o su metabolismo reducido y/o la biopelícula se dispersó (sin destruir, necesariamente, las bacterias). A todos los pocillos de la placa de ensayo se añadieron 95 µl de BTG. La ATP de la placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente, 20 a 22 °C, durante 10 min en la plataforma de un agitador orbital a 750 rpm en la oscuridad. Después de la incubación, el ensayo se transfirió a un lector de placas y se leyó la luminiscencia de cada pocillo como relative luminescence units (unidades relativas de luminiscencia - RLU).

Los resultados de ATP (RLU) para la biopelícula intacta se transformaron en log10 antes de la representación gráfica y el análisis estadístico. Los datos promedio de la muestra transformados de forma logarítmica con confidence limits (límites de confianza - CL) de 95 % se representan a continuación en la TABLA 3. El logaritmo del promedio de la muestra y los standard errors (errores estándar - SE) se muestran a continuación en la TABLA 2, así como el porcentaje de reducción de la biopelícula respecto al control de solución salina para cada muestra. Los datos con transformación logarítmica también se analizaron estadísticamente usando el programa JMP versión 9.01 (SAS Corporation) mediante ANOVA y se realizaron las comparaciones de todas las medias con el HSD de Tukey.

Como se muestra en la TABLA 2 y la TABLA 3, un enjuague transparente de alto rendimiento comercial, Crest Pro Health, redujo el ATP de la biopelícula significativamente ($p < 0,05$) más que el control de solución salina. En términos relativos, las PBB tratadas con Crest Pro Health tuvieron aproximadamente 34 % menos de actividad de ATP en comparación con las PBB tratadas con solución salina. Esto es aproximadamente equivalente a las reducciones relativas de las biopelículas orales *in vivo* después del enjuague con Crest Pro Health en comparación con el agua. Es importante destacar que todas las formas de la presente emulsión redujeron el ATP de la biopelícula significativamente ($p < 0,05$) más que Crest Pro Health. En términos relativos, los enjuagues en emulsión prototipo doblaron la reducción realizada por Crest Pro Health en la actividad de ATP de la biopelícula en comparación con la solución salina. Además, la muestra Emulsión Lo con los tamaños de partícula más pequeños de gotículas de aceite redujo significativamente el ATP de la biopelícula ($p < 0,05$) más que las emulsiones con tamaños de partícula de gotícula de aceite mayores.

Tabla 2

Muestra	N.º de muestras	Media de biopelícula intacta, Log10 RLU $\pm$ SE	Porcentaje de reducción medio de biopelícula frente a la solución salina
Solución salina	12	5,697 $\pm$ 0,014 (A)	–
Base de emulsión	6	5,725 $\pm$ 0,012 (A)	NA
ProHealth	6	5,515 $\pm$ 0,019 (B)	34 %
Emulsión Lo	6	5,123 $\pm$ 0,016 (D)	73 %
Emulsión Md	6	5,211 $\pm$ 0,030 (C)	67 %
Emulsión Hi	6	5,239 $\pm$ 0,011 (C)	65 %

Las medias de ATP Log10 con distintas letras son significativamente diferentes a un nivel de $p < 0,05$ basado en la comparación de todas las medias con HSD de Tukey.

5 Las dimensiones y valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Sino que, salvo que se indique lo contrario, debe considerarse que cada dimensión significa tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como “40 mm” se refiere a “aproximadamente 40 mm”.

10 Todos los documentos citados en la Descripción detallada de la invención se incorporan, en su parte relevante, como referencia en la presente memoria; la cita de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que se trata de una técnica anterior con respecto a la presente invención. En el caso de que algún significado o definición de un término del presente documento escrito entre en conflicto con algún significado o definición del término de un documento incluido a título de referencia, prevalecerá el significado o definición concedido al término del presente documento escrito.

15 Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones determinadas de la presente invención, resulta obvio para el experto en la técnica que es posible realizar diferentes cambios y modificaciones sin abandonar por ello el ámbito de la invención. El alcance de las reivindicaciones no debe limitarse por las realizaciones definidas en los ejemplos, sino que deben recibir la interpretación más amplia consistente con la descripción en su conjunto.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composiciones de enjuague bucal para el cuidado bucal que comprenden:
5 (a) de 0,025 % a 0,1 % en peso de cloruro de cetilpiridinio como agente antimicrobiano,
 (b) al menos 0,05 % en peso de un aceite saborizante prácticamente insoluble en agua,
 (c) un vehículo oralmente aceptable que comprende agua a un nivel de al menos 50 % en peso de
 la composición, y
10 (d) menos de 0,1 % de tensioactivo adicional total en peso de la composición,

 en donde la composición es una nanoemulsión aceite/agua estable que tiene una fase dispersa que
 comprende gotículas de aceite que tienen un tamaño medio de partículas promedio de 30 a 350 nm, en
 donde la nanoemulsión no se forma espontáneamente, sino que requiere entrada de energía para la
 formación, y no son termodinámicamente estables una vez formadas.
15
2. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según la reivindicación 1, que comprende de
0,05 % a 5 % en peso del aceite saborizante volátil prácticamente insoluble en agua.
3. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
20 2, que comprende de 50 % a 95 % de agua.
4. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
3, que comprende de 0 a 10 % en peso de etanol.
- 25 5. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
4, en donde las gotículas de aceite tienen un tamaño medio de partícula promedio de 30 a 200 nm.
6. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5
30 que además comprende uno o más materiales vehículo seleccionados de una fuente de ion fluoruro,
agente antimicrobiano adicional, un agente antiinflamatorio, un agente anticálculo, un agente
desensibilizante, una fuente de peróxido, un agente sustancial para los dientes, un tensioactivo, un
agente emulsionante, un agente antimanchas, humectantes, aceites esenciales, un refrescante, un
agente edulcorante u otros agentes organolépticos.
- 35 7. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según la reivindicación 6, en donde el agente
antimicrobiano adicional comprende uno o una mezcla de fuentes de ion de metal para proporcionar
iones estannosos, de cinc o cobre.
- 40 8. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según la reivindicación 7, en donde las
fuentes de iones de metal comprenden una o una mezcla de fluoruro estannoso, cloruro estannoso,
cloruro estannoso dihidrato, citrato de zinc, lactato de zinc, sulfato de zinc, cloruro de zinc, acetato de
zinc, óxido de zinc, sulfato de cobre, y gluconato de cobre.
- 45 9. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
que tiene una biodisponibilidad del agente de amonio cuaternario de al menos 50 % según se mide con un
Disk Retention Assay (Ensayo de retención de disco - DRA) *in vitro*.
10. Una composición de enjuague bucal para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,
50 que tiene una reducción de la actividad del trifosfato de adenosina (ATP) en la biopelícula de al menos 30 %
según se mide en un ensayo de Particle Based Biofilm (Biopelícula basado en partículas - PBB) *in vitro*.
11. Composición para usar en un método para controlar la placa dental y los cálculos en un sujeto que lo
necesita, que comprende administrar a la cavidad oral del sujeto un enjuague bucal para el cuidado bucal
de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

