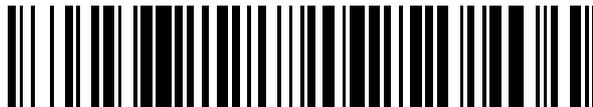


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 124**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 36/45** (2006.01)

**A61K 31/375** (2006.01)

**A61P 1/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2015 PCT/EP2015/080847**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015 E 15820138 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3236951**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica desleible en la boca para el tratamiento de enfermedades bucales**

30 Prioridad:

**22.12.2014 EP 14382556**

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

**30.04.2019**

73 Titular/es:

**LACER, S.A. (100.0%)  
C/ Sardenya 350  
08025 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DE PABLO SEDANO, MARTA y  
DELGADO GAÑAN, MARIA ISABEL**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

Observaciones:

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

ES 2 711 124 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**

Forma de dosificación farmacéutica desleíble en la boca para el tratamiento de enfermedades bucales

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica desleíble en la boca que comprende extracto de arándano rojo y vitamina C. También se refiere a la forma de dosificación farmacéutica para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la gingivitis o la periodontitis.

**TÉCNICA ANTERIOR**

10

La gingivitis es una forma de enfermedad periodontal que implica inflamación e infección que destruye los tejidos que soportan los dientes, que incluyen las encías, los ligamentos periodontales y los alvéolos dentales (hueso alveolar).

- 15 La gingivitis es debida a los efectos a largo plazo de depósitos de placa sobre los dientes. La placa es un material pegajoso hecho de bacterias, moco y restos de alimentos que se acumula sobre las áreas expuestas del diente. Si la placa no se evita o elimina, se convierte en un depósito duro llamado sarro (o cálculo) que queda atrapado en la base del diente. La placa y el sarro irritan e inflaman las encías. Las bacterias y las toxinas que producen hacen que las encías se infecten, se hinchen y se vuelvan sensibles. En ausencia de tratamiento, la gingivitis puede progresar a periodontitis, que es una forma destructiva de enfermedad periodontal.

- 25 Actualmente hay múltiples soluciones tanto para prevenir como para revertir la gingivitis, tales como el uso de pastas dentales, enjuagues bucales y geles que contienen un amplio espectro de antisépticos, antiinflamatorios, astringentes, etc. Sin embargo, su aplicación eficaz requiere una metodología correcta y constante cepillando los dientes tres veces al día durante al menos tres minutos cada vez. La estricta metodología requiere un alto grado de cumplimiento y, por tanto, hay una alta probabilidad de que el sujeto no la siga con la persistencia requerida.

- 30 Se conoce la capacidad del extracto de arándano rojo para prevenir la adherencia de bacterias a diversas estructuras de la boca. El documento WO2011162758 describe una formulación de enjuague bucal que contiene material no dializable de extracto de arándano rojo para inhibir la co-agregación bacteriana en la cavidad bucal. El documento US5683678 describe una composición de enjuague bucal y una composición dentífrica que comprende extracto de arándano rojo como agentes antiplaca, anticálculos y anticaries. El documento US2012175273 describe un comprimido de pasta de diente que se disuelve rápidamente en la boca antes del cepillado. Contiene (a) un 0,1-10% en peso de extracto de arándano rojo para reducir los niveles de bacterias tanto en la cavidad oral como en el cepillo, (b) un abrasivo basado en sílice deshidratada o hidratada para eliminar mecánicamente la placa y restos de la superficie de los dientes, (c) un edulcorante artificial para ajustar el aroma del comprimido cuando es masticado por el usuario, (d) un aglutinante y (e) un tensoactivo.

- 40 También se sabe que la vitamina C puede usarse en formulaciones dentales con el fin de promover la curación de la boca debida a la enfermedad de las encías y para reducir la formación de placa sobre los dientes. El documento US20020054857 describe composiciones de pasta dental que comprenden vitamina C y extracto de arándano rojo para reducir la adhesión de placa a los dientes y también para el tratamiento de gingivitis y enfermedad periodontal.

- 45 Por tanto, aunque se han propuesto varias formulaciones para el tratamiento de la gingivitis, todavía existe la necesidad de un producto versátil, rápido y efectivo para la prevención y/o tratamiento de gingivitis.

**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

- 50 Los inventores han encontrado que una combinación de un extracto de arándano rojo en un alto porcentaje y vitamina C puede formularse como una forma de dosificación desleíble en boca que tiene una concentración suficiente y que es fácil de manipular sin volverse pegajosa cuando se guarda o cuando se pone simplemente sobre la mano.

- 55 La forma de dosificación farmacéutica de la invención está adaptada para suministrar los principios activos en la cavidad bucal durante el periodo de tiempo requerido de manera que puedan tener una acción local. Adicionalmente, después de disolverse y tragarse, los principios activos serán absorbidos desde el tracto gastrointestinal para su distribución sistémica, potenciando así su eficacia.

- 60 Aunque ya se han descrito formulaciones que comprenden extracto de arándano rojo y vitamina C que pueden ser útiles para el tratamiento de la gingivitis, hasta ahora no se ha descrito su combinación en una forma de dosificación desleíble en boca estable con una doble acción tópica y sistémica.

Así, un aspecto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica desleíble en boca que comprende: extracto de arándano rojo en una cantidad del 3 al 18% en peso con respecto al peso total de la composición, una cantidad terapéuticamente efectiva de vitamina C, un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico, un diluyente y al menos otro excipiente o portador farmacéuticamente aceptables.

5

La composición farmacéutica de la invención es útil para prevenir y/o para reducir la formación de biopelícula dental (placa) sobre la superficie dental o sobre el tejido epitelial gingival, además de para prevenir y/o para tratar las enfermedades buco-dentales asociadas, tales como la gingivitis o la periodontitis.

10 Por consiguiente, otro aspecto de la invención es la forma de dosificación farmacéutica desleíble en la boca como se ha definido anteriormente para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de la gingivitis o la periodontitis.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar de algún modo, uno o más de los síntomas del trastorno o afección que está tratándose. La dosis particular de compuesto administrada según la presente invención se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen la afección particular que está tratándose, la duración del tratamiento, la naturaleza de  
20 cualquier tratamiento concurrente, la combinación específica de principio activo usada, los excipientes particulares usados, y cualquier otro factor conocido para el experto.

La expresión “excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables” se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de  
25 ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano, particularmente con la superficie dental o el tejido epitelial gingival de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

30 El término “porcentaje en peso” o “% en peso” se refiere al porcentaje de cada componente de la composición en relación con el peso total, a menos que se establezca de otro modo.

El término “extracto de arándano rojo” se usa en el presente documento en su significado convencional para referirse a preparaciones concentradas obtenidas usando procedimientos de extracción de arándano rojo (bayas de  
35 *Vaccinium macrocarpon* y variantes tales como *Vaccinium oxycoccos*, *Vaccinium microcarpum* y *Vaccinium erythrocarpum*) usando medios apropiados. Puede obtenerse por cualquier técnica convencional, tal como por concentración del zumo de arándano rojo o por extracción del hollejo del arándano rojo con agua, un alcohol, tal como etanol, o una mezcla de los mismos, cuando corresponda. Está dentro del procedimiento estándar de un experto realizar un procedimiento de extracción apropiado con el fin de obtener un extracto que comprenda las  
40 sustancias beneficiosas extraídas de los arándanos rojos. El documento WO199526197 describe un procedimiento para la preparación de un extracto de arándano rojo que incluye la fracción activa del arándano responsable de la actividad de adhesión antibacteriana. El documento WO2009141524 describe un procedimiento para obtener un extracto de arándano rojo a partir de hollejo del arándano rojo. El extracto obtenido es rico en proantocianidinas, es decir, tiene una cantidad de proantocianidinas del 1 al 50% en peso, particularmente de proantocianidinas tipo A, es  
45 soluble a diversos pH (y por tanto en la saliva) y tiene propiedades antibacterianas, antivirales, antioxidantes y antiadhesivas. Particularmente se prefieren extractos de bayas de *Vaccinium macrocarpon* y *Vaccinium oxycoccos*. El extracto de arándano rojo también está comercialmente disponible. Como un ejemplo, puede usarse extracto de arándano rojo Exocyan de Nexira.

50 La vitamina C, o ácido L-ascórbico, pueden estar en la forma de dosificación como tal o en forma de cualquier precursor o derivado de la misma. Así, vitamina C se refiere a varios vitámeros que tienen actividad de vitamina C en animales, incluyendo seres humanos, tales como el propio ácido ascórbico y sus sales y algunas formas oxidadas de la molécula como el ácido deshidroascórbico. Un vitámero de una vitamina particular es cualquiera de varios compuestos químicos, generalmente con una estructura molecular similar, cada uno de los cuales muestra actividad  
55 de vitamina en un sistema biológico deficiente en vitamina.

En una realización particular de la forma de dosificación de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el extracto de arándano rojo se obtiene mediante un procedimiento que comprende la extracción de hollejo del arándano rojo.  
60 Particularmente, en primer lugar, el hollejo del arándano rojo puede obtenerse prensando bayas de arándano rojo, tales como del género *Vaccinium macrocarpon* y/o *Vaccinium oxycoccos*, que permite eliminar una gran proporción de los hidratos de carbono y ácidos orgánicos presentes en el zumo. Seguidamente, las proantocianidinas contenidas en el hollejo se extraen usando una disolución acuosa o una disolución hidroalcohólica. Con el fin de

aumentar el rendimiento de extracción, los extractos pueden pasarse a través de una columna de adsorción, tal como de resina de sílice injertada, para aislar mejor las proantocianidinas. Pueden usarse columnas de resina de absorción como las descritas en el documento WO2009141524.

- 5 En otra realización particular de la forma de dosificación de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el arándano rojo es rico en proantocianidinas, es decir, tiene una cantidad de proantocianidinas del 1 al 50% en peso, particularmente de proantocianidinas de tipo A. Más particularmente, el extracto de arándano rojo comprende una cantidad de proantocianidinas seleccionada del 10, 20, 30 y 40% en peso.

10

Como se ha mencionado anteriormente, la cantidad de extracto de arándano rojo en la forma de dosificación de la invención es del 3 al 18% en peso, más particularmente del 4,5 al 6% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- 15 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la vitamina C está presente en una cantidad del 0,8% al 11% en peso, preferentemente del 8% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- 20 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a la forma de dosificación definida anteriormente, en la que la relación en peso entre el extracto de arándano rojo y la vitamina C es de 20 a 135 partes de extracto de arándano rojo y de 6 a 80 partes de vitamina C. Particularmente, la relación en peso entre los dos componentes es 3:4.

- 25 Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosificación de la invención comprende un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico. El dióxido de silicio coloidal hidrofóbico, tal como, por ejemplo, Aerosil® R 972, permite que la forma de dosificación forme una película de cobertura sobre las partículas del extracto de arándano rojo que van a estabilizarse, reduciéndose así su higroscopicidad. Particularmente, el dióxido de silicio coloidal hidrofóbico es una sílice pirogénica que se ha modificado superficialmente con dimetildiclorosilano. En términos generales, la sílice hidrofóbica es una forma de dióxido de silicio que tiene grupos hidrofóbicos unidos químicamente a la superficie. Ejemplos de estos grupos hidrofóbicos son cadenas de alquil o polidimetilsiloxano.

- 30 Dióxidos de silicio coloidales hidrofóbicos adecuados incluyen Aerosil® R 972, Aerosil® R 974, Aerosil® R 104, Aerosil® R 106, Aerosil® R 202, Aerosil® R 208, Aerosil® R 805, Aerosil® R 812, y Aerosil® 812 S, Aerosil® R 816, Aerosil® R 7200, Aerosil® R 8200, Aerosil® R 9200, y Aerosil® R 711, todos comercializados por Evonik. Aerosil® R 972 y Aerosil® R 974 son particularmente adecuados. Otros productos comercialmente disponibles son, por ejemplo, Cab-O-Sil TS 610 y Cab-O-Sil TS 620 (ambos de Cabot).

- 35 Aerosil® R 972 es un dióxido de silicio pirogénico tratado con dimetildiclorosilano (DDS) basado en una sílice pirogénica hidrófila con un área superficial específica de 130 m<sup>2</sup>/g. Aerosil® R 972 tiene un área superficial específica (BET) de 90-130 m<sup>2</sup>/g, un valor de pH en dispersión al 4% de 3,6-5,5, una pérdida por desecación después de 2 horas a 105 °C igual o inferior al 0,5% en peso, un contenido de carbono del 0,6-1,2% en peso, una densidad compactada (ISO 787-11, modificada) de aproximadamente 50 g/l y un contenido de SiO<sub>2</sub> basado en material prendido igual a o inferior al 99,8%. Aerosil® R 974 es una sílice pirogénica hidrofóbica tratada con DDS
- 40 basada en una sílice pirogénica hidrófila con un área superficial específica de 200 m<sup>2</sup>/g. Aerosil® R 974 tiene un área superficial específica (BET) de 150-190 m<sup>2</sup>/g, un valor de pH en dispersión al 4% de 3,7-4,7, una pérdida por desecación después de 2 horas a 105 °C igual o inferior al 0,5% en peso, un contenido de carbono del 0,9-1,5% en peso, una densidad compactada (ISO 787-11, modificada) de aproximadamente 50 g/l y un contenido de SiO<sub>2</sub> basado en material prendido igual a o inferior al 99,8%.

50

La hidrofobicidad puede determinarse por diversos procedimientos conocidos tales como la humectabilidad con metanol de vidrio Corning (véase "Methanol wettability acc. to Corning glass of hydrophobic AEROSIL® and AEROXIDE® products, PA 0420" en Analytical Test Method, Aerosil® de Evonik Industries publicado en octubre de 2009) o el procedimiento para la determinación de los contenidos humectables en agua como se ha descrito en el

55 documento WO2004039349, que se explica brevemente a continuación:

- Aproximadamente 0,2 g de sustancia, pesada con exactitud a 0,001 g, se agitan intensamente con 50 ml de agua en un embudo de decantación en forma de pera de 250 ml durante 1 min. A continuación, el embudo se deja reposar durante una hora. Durante dicho tiempo, la porción predominante del sólido flota. Sin agitar de nuevo la suspensión,
- 60 45 ml del líquido, que puede estar ligeramente turbio, se drenan gota a gota y se transfieren a una placa que se ha secado a 140 °C y se enfría en un desecador. El líquido se elimina completamente por evaporación a 110-150 °C, durante lo cual debe garantizarse que no se pulveriza sustancia. Después de enfriarse en un desecador, la placa se pesa de nuevo. La diferencia de peso con respecto a la placa vacía no debe ser superior a 0,006 g. Esto se

corresponde con el 3,0% en peso de la sustancia pesada. El dióxido de silicio coloidal hidrofóbico en el que los contenidos humectables en agua constituyen un máximo del 3,0% en peso es particularmente adecuado para la forma de dosificación de la invención.

- 5 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la cantidad de dióxido de silicio coloidal hidrofóbico en la composición es del 0,2 al 5% en peso, particularmente del 0,5 al 1% en peso, con respecto al peso total de la composición. En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el dióxido de silicio coloidal hidrofóbico está particularmente presente en la forma de dosificación de la invención en una cantidad del 0,01 al 30% en peso, preferentemente en una cantidad del 0,1 al 20% en peso, más preferentemente en una cantidad del 3 al 10% en peso, con respecto al peso de extracto de arándano rojo. Los porcentajes se aplican a cualquiera de los ejemplos de dióxidos de silicio coloidales hidrofóbicos adecuados anteriormente mencionados, concretamente, cualquiera de los dióxidos de silicio coloidales hidrofóbicos puede estar presente solo en las cantidades descritas para el dióxido de silicio coloidal hidrofóbico genérico.

Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosificación de la invención comprende un diluyente. En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el diluyente es soluble en agua. Ejemplos de diluyentes solubles en agua adecuados incluyen, sin limitarse a, alginatos, fosfato de calcio, carbonato cálcico, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, isomaltá, lactitol, lactosa, manitol, maltodextrina, maltosa, polidextrosa, polimetacrilatos, sorbitol y almidón, y mezclas de los mismos.

Generalmente, la cantidad de diluyente útil según la presente invención puede oscilar del 30 al 90% en peso, preferentemente del 50 al 90% en peso, y más preferentemente del 60 al 80% en peso, con respecto al peso total de la composición. Los porcentajes se aplican a cualquiera de los ejemplos de diluyentes anteriormente mencionados, concretamente, cualquiera de los diluyentes puede estar presente solo en las cantidades desveladas para el diluyente genérico.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el diluyente es manitol, que ayuda en la modulación del comportamiento correcto del extracto de arándano rojo en condiciones húmedas.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica desleible en boca que consiste en:

- (i) extracto de arándano rojo en una cantidad del 3 al 18% en peso con respecto al peso total de la composición,
- (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de vitamina C,
- (iii) un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico,
- (iv) un diluyente,
- (v) al menos otro excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y
- (vi) opcionalmente uno o más componentes para uso bucal que tienen un efecto distinto al de prevenir y/o reducir la formación de biopelícula dental sobre la superficie dental o sobre el tejido epitelial gingival, o prevenir y/o tratar la gingivitis o la periodontitis.

Ejemplos de componentes para uso bucal que tienen un efecto distinto al de prevenir y/o reducir la formación de biopelícula dental sobre la superficie dental o sobre el tejido epitelial gingival, o prevenir y/o tratar la gingivitis o la periodontitis, son, sin limitarse a, agentes de blanqueamiento dental y agentes desensibilizantes dentales.

Preferentemente, la cantidad total de extracto de arándano rojo que comprende un 40% de proantocianidinas que va a ingerirse por día es de 45 mg a 270 mg por día. La ingesta dietética recomendada (RDA) de vitamina C es de 80 mg/día. Por consiguiente, la forma de dosificación de la invención puede contener del 15% de RDA de vitamina C, es decir, 12 mg, al 200% de RDA, es decir, 160 mg.

La RDA se define como el nivel de ingesta de un nutriente esencial que, basándose en el conocimiento científico, es considerado por el Comité de Nutrición y Alimentos o el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias que es adecuado para cumplir las necesidades de nutrientes conocidas de prácticamente todas las personas sanas.

La forma de dosificación de la invención puede estar prevista para una o más administraciones diarias. Preferentemente, una dosificación de una vez al día evitaría preocupaciones referentes al cumplimiento del paciente.

Por consiguiente, en una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la forma de dosificación de la invención es una forma de dosificación de una vez al día que comprende de 45 a 270 mg de extracto de arándano rojo (que es equivalente a una cantidad de 15 mg a 110 mg de proantocianidinas, cuando el contenido de proantocianidinas es del 40% en peso del peso del extracto) y de 12 a 200 mg de vitamina C.

En una realización más preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la forma de dosificación de la invención es una forma de dosificación de una vez al día que comprende o que consiste en 90 mg de extracto de arándano rojo (correspondiente a una cantidad de 36 mg de proantocianidinas cuando el contenido de proantocianidinas es del 40% en peso del peso del extracto) y 120 mg de vitamina C, un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico, un diluyente, y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la forma de dosificación de la invención comprende además xilitol. El xilitol, aparte de tener un efecto antiséptico y proporcionar algunas propiedades organolépticas a la composición, aumenta la adhesión de las partículas, aumentando así la resistencia a la rotura de la forma de dosificación y disminuyendo su friabilidad. Adicionalmente, el efecto combinado del dióxido de silicio coloidal hidrofóbico y el xilitol permite obtener una mezcla adecuada para ser comprimida, evitando las etapas de humectación y secado en la granulación en húmedo, mientras que se logra la dureza deseada del comprimido. Por consiguiente, en particular la forma de dosificación farmacéutica desleíble en la boca es un comprimido.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica desleíble en boca que consiste en:

- (i) extracto de arándano rojo en una cantidad del 3 al 18% en peso con respecto al peso total de la composición,
- (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de vitamina C,
- (iii) un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico,
- (iv) un diluyente,
- (v) xilitol,
- (vi) al menos otro excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y
- (vii) opcionalmente uno o más componentes para uso bucal que tienen un efecto distinto al de prevenir y/o reducir la formación de biopelícula dental sobre la superficie dental o sobre el tejido epitelial gingival, o prevenir y/o tratar gingivitis o periodontitis.

Generalmente, la cantidad de xilitol útil según la presente invención puede oscilar del 5 al 40% en peso, preferentemente entre el 5 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Por consiguiente, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la presente invención se refiere a la forma de dosificación definida anteriormente, en la que la relación en peso entre el extracto de arándano rojo, la vitamina C y el xilitol es de 20 a 135 partes de extracto de arándano rojo, de 6 a 80 partes de vitamina C y de 37,5 a 300 partes de xilitol. Particularmente, la relación en peso entre los tres componentes es 6:8:5-40, particularmente 6:8:5-20, más particularmente 6:8:5, 6:8:20 y 6:8:40.

En una realización más preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la forma de dosificación de la invención es forma de dosificación de una vez al día que comprende o que consiste en 90 mg de extracto de arándano rojo y 120 mg de vitamina C, y de 0 a 600 mg de xilitol, particularmente de 75 a 300 mg de xilitol, y más particularmente 75 mg de xilitol, un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico, un diluyente, y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la forma de dosificación de la invención comprende además un agente enmascarador del sabor en una cantidad suficiente para enmascarar el sabor amargo del extracto de arándano rojo.

El agente enmascarador del sabor está presente en una cantidad suficiente para enmascarar el sabor amargo desagradable del extracto de arándano rojo cuando se usa a las altas cantidades de la forma de dosificación de la invención. Ejemplos de agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen, sin limitarse a, vainillina, etilvainillina y etilmaltol.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el agente enmascarador del sabor está presente en una cantidad del 0,1% al 3% en peso, preferentemente del 0,1% al 0,15% en peso, con respecto al peso total de la composición. Los porcentajes se aplican a cualquiera de los ejemplos de agentes enmascaradores del sabor  
5 adecuados anteriormente mencionados, concretamente, cualquiera de los agentes enmascaradores del sabor puede estar presente en las cantidades desveladas para el agente enmascarador del sabor genérico.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica  
10 desleíble en boca que consiste en:

- (i) extracto de arándano rojo en una cantidad del 3 al 18% en peso con respecto al peso total de la composición,
- (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de vitamina C,
- (iii) un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico,
- 15 (iv) un diluyente,
- (v) xilitol,
- (vi) un agente enmascarador del sabor, y
- (vii) al menos otro excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y
- 20 (viii) opcionalmente uno o más componentes para uso bucal que tienen un efecto distinto al de prevenir y/o reducir la formación de biopelícula dental sobre la superficie dental o sobre el tejido epitelial gingival, o prevenir y/o tratar la gingivitis o la periodontitis.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el agente enmascarador del sabor es vainillina. El uso del  
25 agente enmascarador del sabor permite evitar los problemas derivados del amargor del extracto de arándano rojo a altas concentraciones.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la presente invención se refiere a la forma de dosificación  
30 definida anteriormente que comprende además un aroma, que en combinación con el agente enmascarador del sabor produce una forma de dosificación de sabor más agradable.

Ejemplos de aromas adecuados incluyen, sin limitarse a, aroma a cola y esencias frutales, tales como fresa, frambuesa, cereza y mora, y mezclas de los mismos. La cantidad de aroma puede depender de varios factores, que  
35 incluyen el efecto organoléptico deseado. Los aromas pueden estar presentes en una cantidad que oscila del 0,05 al 10 por ciento en peso basado en el peso de la composición total. Aromas particularmente preferidos son 2% en peso. Los porcentajes se aplican a uno cualquiera de los ejemplos de aromas adecuados anteriormente mencionados, concretamente, uno cualquiera de los aromas puede estar presente en las cantidades desveladas para el aroma genérico.

40 En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la presente invención se refiere a la forma de dosificación definida anteriormente que, además del agente enmascarador del sabor y el aroma como se han definido anteriormente, comprende además un edulcorante para producir incluso una composición de sabor más agradable.

45 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica desleíble en boca que consiste en:

- (i) extracto de arándano rojo en una cantidad del 3 al 18% en peso con respecto al peso total de la composición,
- (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de vitamina C,
- (iii) un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico,
- (iv) un diluyente,
- (v) xilitol,
- (vi) un agente enmascarador del sabor,
- 50 (vii) al menos otro excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, en la que al menos uno de los excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables es un aroma, un edulcorante, o una combinación de los mismos, y
- 55 (viii) opcionalmente uno o más componentes para uso bucal que tienen un efecto distinto al de prevenir y/o reducir la formación de biopelícula dental sobre la superficie dental o sobre el tejido epitelial gingival, o  
60 prevenir y/o tratar gingivitis o periodontitis.

Ejemplos de edulcorantes incluyen, sin limitarse a, acesulfamo de potasio, aspartamo, ácido ciclámico y las sales de sodio y calcio del mismo, sacarina y las sales de sodio y calcio de la misma, sucralosa, taumatina, neohesperidina dihidrocalcona, neotame y estevia.

- 5 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a la forma de dosificación definida anteriormente, en la que la relación en peso entre el agente enmascarador del sabor, el aroma y el edulcorante es de 0 a 5 partes de agente enmascarador del sabor, de 0 a 10 partes de aroma y de 0 a 40 partes de edulcorante. Más preferentemente, el agente enmascarador del sabor es vainillina y la relación en peso entre el agente enmascarador del sabor, el aroma y el edulcorante es 1:5-8:4-15, particularmente 1:5-8:6-10.

- 15 En una realización más preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la forma de dosificación de la invención es una forma de dosificación de una vez al día que comprende o que consiste en 90 mg de extracto de arándano rojo y 120 mg de vitamina C, y de 0 a 600 mg de xilitol, particularmente de 50 a 300 mg de xilitol, y más particularmente 75 mg de xilitol, un agente enmascarador del sabor, un aroma, un edulcorante, un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico, un diluyente y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

- 20 Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosificación o la invención también comprende otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, que incluyen, sin limitarse a, agentes de mejora del flujo, agentes antiadherentes y lubricantes.

Ejemplos de agentes de mejora del flujo y antiadherentes incluyen, sin limitarse a, dióxido de silicio coloidal hidrófilo, tal como, por ejemplo, Aerosil® 200, que se usa para proporcionar las características de flujo deseables.

- 25 Los dióxidos de silicio coloidales hidrófilos adecuados incluyen Aerosil® 90, Aerosil® 130, Aerosil® 150, Aerosil® 200, Aerosil® 255, Aerosil® 300, Aerosil® 380, Aerosil® OX 50, y Aerosil® TT 600, Aerosil® 200 F, Aerosil® 380 F, Aerosil® 200 Pharma, Aerosil® 300 Pharma y Aeroperl® 300/30, y Aeroperl® 300 Pharma, todos comercializados por Evonik. Aerosil® 200 Pharma y Aerosil® 200 son particularmente adecuados.

- 30 Particularmente, el dióxido de silicio coloidal hidrófilo puede estar presente en la forma de dosificación de la invención en una cantidad del 0,5 al 1% en peso, preferentemente en una cantidad del 0,8% en peso, con respecto al peso total de la composición. Los porcentajes se aplican a uno cualquiera de los ejemplos de dióxidos de silicio coloidales hidrófilos anteriormente mencionados, concretamente, uno cualquiera de los dióxidos de silicio coloidales hidrófilos puede estar presente solo en las cantidades desveladas para el dióxido de silicio coloidal hidrófilo genérico.

- 35 Ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitarse a, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, ácido mirístico, ácido palmítico, polietilenglicol, benzoato de potasio, benzoato de sodio, ácido esteárico y talco.

- 40 La cantidad de lubricante usada puede generalmente oscilar del 0,5 al 4 en peso, y más preferentemente del 1,5 al 4% en peso, con respecto al peso total de la composición. Los porcentajes se aplican a uno cualquiera de los ejemplos de lubricantes anteriormente mencionados, concretamente, uno cualquiera de los lubricantes puede estar presente solo en las cantidades desveladas para el lubricante genérico.

- 45 La tasa de disgregación de la composición farmacéutica formulada como una forma de dosificación desleible en boca es un parámetro considerablemente importante para el efecto tópico y sistémico dual de los principios activos y la eficacia del tratamiento. Los inventores han observado que la combinación específica de las cantidades anteriormente mencionadas de agente diluyente, dióxido de silicio coloidal, lubricantes y, opcionalmente, xilitol tiene una influencia sobre la tasa de disgregación de la forma de dosificación obtenida.

- 50 Por consiguiente, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, la invención se refiere a la forma de dosificación definida anteriormente, que puede disgregarse en la boca en un periodo de tiempo de 2 a 15 minutos. Particularmente, en la forma de dosificación de la invención como se ha definido anteriormente, la cantidad de manitol puede ser del 30 al 90% en peso, preferentemente entre el 50 y el 90% en peso, y más preferentemente del 60 al 80% en peso; la cantidad de dióxido de silicio coloidal hidrófilo puede ser del 0,5 al 1% en peso, preferentemente del 0,8% en peso; la cantidad de lubricante puede ser del 0,5 al 4% en peso, y más preferentemente del 1,5 al 4% en peso; y la cantidad de xilitol puede ser del 5 al 40% en peso, preferentemente entre el 5 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición; siempre que su total no supere el 84% del peso de la composición. Más particularmente, la cantidad de manitol puede ser del 30 al 90% en peso; la cantidad de dióxido de silicio coloidal hidrófilo puede ser del 0,5 al 1% en peso, la cantidad de lubricante puede ser del 1 al

2,5% en peso, y la cantidad de xilitol puede ser del 5 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición; siempre que su total no supere el 84% del peso de la composición.

En el contexto de la invención, se entiende que una forma de dosificación farmacéutica de desleíble en la boca particularmente preferida de la invención es un comprimido. Generalmente, la fuerza de compresión se ajusta con el fin de obtener un comprimido con una dureza de 100 N a 200 N que proporcione la tasa de disgregación deseada en la boca, concretamente de 2 a 15 minutos.

El tiempo de disgregación en la boca puede medirse cronometrando cuándo tiempo tarda en dispersarse completamente el comprimido en la boca después de ponerse encima de la lengua y fundirse sin ser masticado.

La forma de dosificación farmacéutica desleíble en boca de la invención puede prepararse como se desvela más adelante en los ejemplos, todos ellos relativos a comprimidos desleíbles en la boca. Durante el procedimiento de compresión, parámetros tales como el aspecto, masa, dureza, altura y friabilidad de los comprimidos están controlados. La compresión directa es el procedimiento preferido de formación de las formas de dosificación.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

#### EJEMPLOS

#### EJEMPLO 1

- Fase I: Tamizar el extracto de arándano rojo, y opcionalmente el xilitol, junto con las sílices, el diluyente (manitol), al menos uno de los aromas y la mitad de la cantidad de estearato de magnesio, a través de un tamiz de 0,6 mm, y mezclar los componentes durante 20 minutos;
- Fase II: Por separado, tamizar el ácido ascórbico, los edulcorantes, junto con el resto de los aromas, y el lubricante (por ejemplo talco) a través de 0,6 mm, y mezclar los componentes durante 5 min;
- Mezclar los dos tamizados obtenidos, y añadir la otra mitad de la cantidad de estearato de magnesio, previamente tamizada a través de un tamiz de 0,6 mm, durante 5 minutos;
- Comprimir la mezcla final en una máquina de compresión giratoria para formar el comprimido desleíble en boca por compresión directa.

Componentes	mg/comp.
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol DC 300	1094,0
Xilitol Farma	75,0
Vainillina	1,0
Aroma a coca cola	15,0
Aerosil 200	12,0
Aerosil R972	3,0
Estearato de Mg	22,0
<b>Fase II</b>	
Sacarina de Na	20,0
Aspartamo	10,0
Ácido ascórbico	120,0

## ES 2 711 124 T3

Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1499,0</b>

### EJEMPLO 2

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

5

Componentes	mg/comp.
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol DC 300	1079,0
Xilitol Farma	75,0
Vainillina	2,0
Aerosil 200	12,0
Aerosil R972	3,0
Estearato de Mg	22,0

Componentes	mg/comp.
<b>Fase II</b>	
Aroma de mora	30,0
Sacarina de Na	20,0
Aspartamo	10,0
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

### EJEMPLO 3

10 El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

Componentes	mg/comp.
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol DC 300	1079,0
Xilitol Farma	75,0
Vainillina	2,0
Aerosil 200	12,0
Aerosil R972	3,0

ES 2 711 124 T3

Estearato de Mg	22,0
<b>Fase II</b>	
Aroma de mora	30,0
Sacarina de Na	20,0
Neohesperidina	10,0
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

EJEMPLO 4

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

Componentes	mg/comp.
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol DC 300	1102,7
Xilitol Farma	75,0
Vainillina	2,0
Aerosil 200	12,0
Aerosil R972	3,0
Estearato de Mg	22,0
<b>Fase II</b>	
Aroma de mora	30,0
Sacarina de Na	2,3
Sucralosa	3,5
Neohesperidina	0,5
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

5

EJEMPLO 5

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

Componentes	mg/comp.
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0

ES 2 711 124 T3

Manitol DC 300	1106,9
Xilitol Farma	75,0
Vainillina	2,0
Aerosil 200	12,0
Aerosil R972	3,0
Estearato de Mg	22,0

Componentes	mg/comp.
<b>Fase II</b>	
Aroma de mora	30,0
Sacarina de Na	0,75
Sucralosa	1,2
Neohesperidina	0,15
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

EJEMPLO 6

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

5

Componentes	mg/comp.
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol 2	570,0
Xilitol 1	600,0
Aroma 2 (coca cola)	15,0
Aerosil 2 (200)	7,5
Aerosil 1 (R792)	7,5
Estearato de Mg	22,0
<b>Fase II</b>	
Sacarina de Na	20,0
Aspartamo	10,0
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

## ES 2 711 124 T3

### EJEMPLO 7

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

<b>Componentes</b>	<b>mg/comp.</b>
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol 2	1170,0
Aroma 1 (vainilla)	1,0
Aroma 2 (coca cola)	15,0
Aerosil 2 (200)	12,0
Aerosil 1 (R792)	3,0
Estearato de Mg	22,0
<b>Fase II</b>	
Sacarina de Na	20,0
Aspartamo	10,0
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

### 5 EJEMPLO 8

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

<b>Componentes</b>	<b>mg/comp.</b>
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol 2	810,0
Xilitol 1	300,0
Aroma 1 (Vainilla)	1,0
Aroma 2 (coca-cola)	15,0
Aerosil 2 (200)	12,0
Aerosil 1 (R792)	3,0
Polietilenglicol	75,0
Estearato de Mg	22,0

<b>Componentes</b>	<b>mg/comp.</b>
<b>Fase II</b>	
Aspartamo	15,0

Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

**EJEMPLO 9**

El comprimido se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

<b>Componentes</b>	<b>mg/comp.</b>
<b>Fase I</b>	
Arándano rojo 3	90,0
Manitol 2	1105,0
Xilitol 1	75,0
Aroma 1 (vainilla)	1,0
Aroma 2 (coca cola)	15,0
Aerosil 2 (200)	12,0
Aerosil 1 (R792)	3,0
Estearato de Mg	22,0
<b>Fase II</b>	
Aspartamo	20,0
Ácido ascórbico	120,0
Talco	15,0
Estearato de Mg	22,0
<b>TOTAL</b>	<b>1500,0</b>

5

**EJEMPLO 10. Ensayo in vivo**

La respuesta del tejido al comprimido desleíble en la boca del Ejemplo 3 y su eficacia clínica se evaluó después de 21 días de uso diario (un comprimido por día) en 21 sujetos (hombres y mujeres) con gingivitis experimentalmente inducida.

Como control se usó un placebo con la misma composición que los comprimidos desleíbles orales mencionados anteriormente pero sin arándano rojo, xilitol y ácido ascórbico.

15 Se recomendó a los sujetos que tomaran el comprimido por la noche después de cenar y después de un aclarado bucal con agua corriente. Posteriormente, el comprimido se dejó en la boca hasta la completa disolución. Se recomendó a los sujetos que no bebieran o ingirieran alimentos hasta transcurridos un mínimo de 30 minutos después de la disolución del comprimido.

20 Se evaluaron los siguientes parámetros:

- Índice gingival de Loë & Silness (IGL)
- Índice de sangrado gingival (IHG)
- Evaluación del nivel de interleucinas

25 Se llevó a cabo un estudio piloto doble ciego prospectivo y aleatorizado controlado con placebo. A la población seleccionada se le realizó una limpieza dental básica para homogeneizar al máximo la muestra. Posteriormente, los sujetos que participaron en el estudio se aleatorizaron al grupo experimental o al grupo de control (placebo). Se

mantuvieron el aspecto de la medicación y su posología. Las mediciones de los parámetros anteriormente mencionados se realizaron a los 0, 15 y 21 días.

Resultados

5

Índice gingival de Loë & Silness (IGL)

0 Indica menor índice de inflamación gingival, mejor cuanto más cercano a 0. El grupo experimental presentó un IGL ( $0,97 \pm 0,54$ ) estadísticamente y significativamente menor ( $p = 0,0001$ ) al del grupo de control ( $1,48 \pm 0,60$ ).

10

Índice de sangrado gingival (ISG)

0 Indica menor índice de sangrado, mejor cuanto más cercano a 0. El grupo experimental presentó un ISG ( $0,98 \pm 0,67$ ) estadísticamente y significativamente menor ( $p = 0,0001$ ) al del grupo de control ( $1,61 \pm 0,66$ ).

15

Evaluación del nivel de interleucinas (IL6-IL8; marcador de inflamación)

Se observó una disminución significativa en las mediciones de IL6 en el grupo experimental respecto al grupo control a 15 ( $p = 0,019$ ) y 21 días ( $p = 0,011$ ) en el fluido crevicular. Los datos obtenidos para IL8 fueron equivalentes.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma de dosificación farmacéutica desleíble en la boca que comprende
- 5 - extracto de arándano rojo en una cantidad del 3 al 18% en peso con respecto al peso total de la composición,  
- una cantidad terapéuticamente efectiva de vitamina C,  
- un dióxido de silicio coloidal hidrofóbico,  
- un diluyente, y  
- al menos otro excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, que es un comprimido.
3. La forma de dosificación según la reivindicación 2, donde el comprimido tiene una dureza de 100 N a 200 N, y es capaz de desleírse en la boca en un período de tiempo de 2 a 15 minutos.
- 15 4. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación en peso entre el extracto de arándano rojo y la vitamina C es de 20 a 135 partes de extracto de arándano rojo y de 6 a 80 partes de vitamina C.
- 20 5. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dióxido de silicio coloidal hidrofóbico está en una cantidad del 0,01 al 30% en peso con respecto a la cantidad de extracto de arándano rojo.
6. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el diluyente es manitol.
- 25 7. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es una forma de dosificación de una vez al día que comprende de 45 a 270 mg de extracto de arándano rojo y de 12 a 200 mg de vitamina C.
8. La forma de dosificación según la reivindicación 7, que comprende 90 mg de extracto de arándano rojo y 120 mg de vitamina C.
- 30 9. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además xilitol.
10. La forma de dosificación según la reivindicación 9, en la que la cantidad de xilitol varía del 5 al 40% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 35 11. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la forma de dosificación comprende además un agente enmascarador del sabor en una cantidad suficiente para enmascarar el sabor amargo del extracto de arándano rojo.
- 40 12. La forma de dosificación según la reivindicación 11, en la que el agente enmascarador del sabor está presente en una cantidad del 0,1% al 3% en peso con respecto al peso total de la composición.
13. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en la que el agente enmascarador del sabor es vainillina.
- 45 14. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además dióxido de silicio coloidal hidrofílico en una cantidad del 0,5 al 1% en peso respecto al peso total de la composición.
15. La forma de dosificación farmacéutica desleíble en la boca tal como se define en cualquiera de las  
50 reivindicaciones 1 a 14, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la gingivitis o la periodontitis.