

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 226**

51 Int. Cl.:

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 8/24** (2006.01)

**A61K 8/86** (2006.01)

**A61K 8/04** (2006.01)

**A61K 8/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2011 PCT/US2011/039823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12087374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011 E 11850380 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2654902**

54 Título: **Composición y método para saborizar composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro**

30 Prioridad:

**25.05.2011 US 201113115815**  
**22.12.2010 US 201061426279 P**

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

**20.09.2019**

73 Titular/es:

**MICROPURE, INC. (100.0%)**  
**16100 N. Greenway-hayden Loop, F-400**  
**Scottsdale, AZ 85260, US**

72 Inventor/es:

**RATCLIFF, JAMES L.;**  
**BLACK, KAREN;**  
**COOLEY, WILLIAM E. y**  
**GARCIA, ESMERALDA ANN**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 725 226 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición y método para saborizar composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro

5 **Antecedentes de la invención**

## 1. Campo de la invención

10 La composición, ya sea para seres humanos o mascotas, puede estar en forma de enjuague, pasta, gel, barniz, polvo, hilo impregnado, comprimido de disolución o similares, que incorpora: 1) una fuente de dióxido de cloro, 2) un tampón fosfato, 3) un sistema saborizante que contiene un éster de polioxietileno sorbitán (emulsionante/suspensor) y un agente saborizante, 4) un edulcorante y 5) agua. El método emulsiona un agente saborizante en un éster de polioxietileno sorbitán para formar un sistema saborizante que, cuando se añade a la composición acuosa tamponada con fosfato que contiene una fuente de dióxido de cloro, da como resultado composiciones para el cuidado bucal estables, homogéneas y con sabor.

## 15 2. Descripción de la técnica anterior relacionada

Composiciones de ion clorito, composiciones de Stabilized Chlorine Dioxide (Dióxido de cloro estabilizado - SCD) y afecciones/enfermedades de la cavidad oral

20 En la patente US-4330531, Alliger enseña composiciones para la eliminación de gérmenes de dos fases que comprenden clorito de sodio (primera fase) y ácido láctico (segunda fase) a un pH menor de 7. Estas composiciones están previstas para la limpieza, higienización, desodorización y desinfección de materiales de superficie. Se cree que el clorito de sodio se acidifica mediante el ácido para producir dióxido de cloro; y se afirma, de manera específica, que “la mayoría de los agentes saborizantes y colorantes, por ejemplo, reaccionarán con dióxido de cloro”. Las patentes US-5616347 y US- 6039934, de Alliger, enseñan además métodos para composiciones de dos fases que generan dióxido de cloro a través de la activación de clorito y ambas patentes incluyen, de manera específica, el uso de glicerina como un compuesto reductor de irritación o un aditivo.

30 En la patente US-4861514, Hutchings enseña composiciones que contienen dióxido de cloro que comprenden clorito de sodio, agua y un iniciador, manteniendo las composiciones una viscosidad adecuada para la “retención de manera suspendida del dióxido de cloro gaseoso formado después de la preparación de la composición”. El iniciador podría ser uno o todos de los siguientes: materiales para espesar composiciones acuosas, tintes, materiales que incluyen un aldehído o un grupo sustituyente real que incluyen perfumes que contienen tales grupos, perfumes que no incluyen un grupo sustituyente de aldehído y azúcares reductores. La patente afirma, de manera específica, que “se cree que el iniciador interactúa con el clorito en la composición acuosa para proporcionar el dióxido de cloro, interacción que aparentemente cesa cuando se alcanza una concentración de equilibrio para el dióxido de cloro”. Se afirma que la interacción con el iniciador para generar dióxido de cloro tarda varios días en producirse; y que cuanto mayor es la concentración de clorito, mayor es el tiempo requerido para la interacción. Por tanto, Hutchings enseña que puede haber un equilibrio entre un depósito de clorito y un gas de dióxido de cloro libre que se modera mediante un medio de viscosidad variable o en presencia de grupos funcionales de aldehído o azúcar o perfumes. La presente invención enseña que tal equilibrio, con el fin de mantener cantidades activas de dióxido de cloro terapéutico libre y la buena calidad para el consumidor de los productos fabricados con las mismas, se crea y mantiene mejor mediante la provisión de un tampón del tipo fosfato que permite la liberación gradual del dióxido de cloro activo, sin agotar el depósito, al mismo tiempo que mantiene buenas propiedades organolépticas.

50 Las composiciones que contienen dióxido de cloro estabilizado para la prevención o el tratamiento de enfermedades bucales se han descrito y enseñado por Ratcliff (patentes US-4689215, US-4696811, US-4786492, US-4788053, US-4792442, US-4793989, US-4818519, US-4851213, US-4855135, US-4886657, US-4889714, US-4925656). Las composiciones que contienen dióxido de cloro estabilizado y fosfato para la prevención o el tratamiento de enfermedades bucales se han descrito y enseñado por Ratcliff en las patentes US-5200171, US-5348734 y para el tratamiento de afecciones anómalas del epitelio de los orificios corporales en las patentes US-5489435, US-5618550, US-5811115, US-5834003, US-5902575, US-5935592, US-6017554. Como referencia, un enjuague bucal de dióxido de cloro estabilizado al 0,100 % (peso/volumen) sin sabor, tamponado mediante fosfato de trisodio a un pH de 6,4 a 7,0, tal como lo indica Ratcliff, contiene aproximadamente 1-20 ppm (partes por millón) de dióxido de cloro antes de la activación (Silwood 2001, Grootveld 2001). Sin embargo, las patentes de la técnica anterior de Ratcliff no indican la manera de lograr o maximizar la estabilidad química del dióxido de cloro estabilizado cuando se añade un agente saborizante a la composición y ninguna de estas patentes de la técnica anterior hace referencia a las funciones de la glicerina o el polisorbato en la estabilidad del dióxido de cloro estabilizado o el dióxido de cloro. La técnica anterior de Ratcliff no menciona de manera específica: 1) el uso de polisorbato como emulsionante para el agente saborizante, 2) la exclusión de glicerina o aceite de ricino hidrogenado etoxilado como tensioactivo en la composición y 3) el intervalo de pH específico de la presente invención (la técnica anterior de Ratcliff especifica un pH de 6,0 a 7,4; la presente invención especifica un intervalo de pH de 6,5 a 8,0).

65 Los esfuerzos por añadir agentes saborizantes a las composiciones de Ratcliff han dado lugar predominantemente a dos resultados alternativos: el Resultado 1) las composiciones de SCD en las que el dióxido de cloro estabilizado no es estable y el gas de dióxido de cloro se forma fácilmente o el Resultado 2) se forman composiciones de SCD que tienen fases acuosas

y oleosas visibles que no son miscibles y composiciones de SCD heterogéneas. Se cree que el Resultado 1 se produce debido a las naturalezas oxidantes del dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) y el ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ), lo que da como resultado la degradación del agente saborizante o que el agente saborizante haga que el  $\text{ClO}_2$  y  $\text{ClO}_2^-$  se vuelvan inestables. Se piensa que el Resultado 2 se produce como resultado de las características hidrófilas e hidrófobas del dióxido de cloro estabilizado acuoso y del aceite saborizante que hace que cada fase sea insoluble en la otra fase. Un ejemplo de esto es un enjuague bucal (pH de 6,4 a 7,0), un enjuague bucal de dióxido de cloro estabilizado al 0,100 % (p/v) tamponado mediante fosfato de trisodio, que es traslúcido cuando se saboriza. Incluso cuando se usa un polisorbato comercializado con la marca registrada Tween™ en las composiciones para el cuidado bucal que contienen dióxido de cloro estabilizado, esto no asegura la transparencia de la composición. Por ejemplo, en el caso de una pulverización bucal de dióxido de cloro estabilizado al 0,100 % (p/v) (pH de 7,3 a 7,8 y tamponada con citrato de sodio, que contiene glicerina, polisorbato-20 y aceite saborizante de menta), la composición resultante parece traslúcida (no transparente y similar al agua).

Witt, y col., instruye métodos y composiciones para el cuidado bucal para prevenir o tratar “enfermedades de la cavidad oral (p. ej., placa, gingivitis, enfermedad periodontal), mal olor del aliento y para el blanqueamiento de los dientes, en seres humanos u otros animales, con una cantidad segura y eficaz de ion clorito” (documentos de patente US-6077502, US-6132702, US-6235269, US-6251372, US-6264924, US-6350438). Además de afirmar de manera explícita que el ion clorito es el compuesto de interés para inducir ventajas terapéuticas y cosméticas en la cavidad oral, las patentes de Witt y col. limitan de manera específica la invención a composiciones que están esencialmente libres de dióxido de cloro, que se define como menos de 50 ppm de dióxido de cloro. A fin de ilustrar, además, este punto, el pH preferido de las composiciones desglosadas en estas patentes es mayor de 7,5 y aún más preferiblemente mayor de 8, en las que se sabe que el ion clorito es más estable y el gas de dióxido de cloro no se forma fácilmente. Además, la patente US 6696047 afirma que los documentos de patente US-6077502, US-6132702 y US-6251372 están previstos para enseñar “composiciones para el suministro de ion clorito a la cavidad oral para mayor eficacia, en donde las composiciones se formulan de manera específica para evitar o minimizar la producción de dióxido de cloro o ácido cloroso”. Witt y col. mencionan el uso de humectantes, que incluyen glicerina, en las composiciones para el cuidado bucal así como agentes saborizantes (como el aceite de menta piperita) y tensioactivos no iónicos (como los comercializados con la marca registrada Tween™). Witt y col. generalmente mencionan tampones para composiciones de dos fases, pero los tampones no son componentes esenciales de las invenciones de Witt y col. mencionadas anteriormente.

La patente US-6582682 enseña la manera de saborizar composiciones para el cuidado bucal que contienen dióxido de cloro estabilizado. A diferencia de la presente invención, la patente US-6582682 instruye de manera específica el uso de glicerina y aceites de ricino hidrogenados etoxilados (a pH 6,3 o superior, con reivindicaciones para las composiciones de pH 6,5 a 10) como componentes fundamentales que permiten el uso de agentes saborizantes “que son estables y no se ven afectados por reacciones de oxidación o presentan olor a cloro y decoloración amarillenta”. Según afirmaciones previas acerca de la estabilidad del ion clorito a un pH básico, se espera que, a un pH básico (pH mayor de 8,0), el agente saborizante sea estable en clorito de sodio acuoso y el dióxido de cloro no se forme fácilmente. Sin embargo, al pH más neutro reivindicado en la patente US-6582682 y dentro del intervalo de la presente invención, se demostrará que, mediante la exclusión de glicerina y aceite de ricino hidrogenado etoxilado, la estabilidad de las composiciones para el cuidado bucal con sabor que contienen una fuente de dióxido de cloro mejora con respecto a lo que se reivindica en la patente US-6582682. Esta exclusión no resulta obvia a partir de la técnica anterior.

Scott, y col., (documento de patente US-6696047) enseña composiciones para el cuidado bucal estables que contienen el ion clorito esencialmente libre de dióxido de cloro y ácido cloroso. Scott indica que “esencialmente libre de ácido cloroso o dióxido de cloro” se usa para indicar “una composición que comprende niveles muy bajos, por ejemplo, menores de aproximadamente 2 ppm, preferiblemente menores de 1 ppm de dióxido de cloro o ácido cloroso, usando métodos analíticos conocidos para la medición de dióxido de cloro o ácido cloroso, que incluyen espectroscopía de electron spin resonance (espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica - ESR) altamente específica”. Además, la patente US-6696047, como Witt y col., indica que una “cantidad segura y eficaz” de ion clorito, no de dióxido de cloro, es el “ingrediente esencial” donde “segura y eficaz” significa “una cantidad de ion clorito suficientemente alta como para modificar de manera significativa (de manera positiva) la afección que se somete a tratamiento, pero suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves...”. De acuerdo con la patente, la invención está diseñada para estar contenida en dos fases, que se pueden combinar en una sola fase de aproximadamente 1 minuto a 1 hora antes del uso o durante el uso de la composición. Debe observarse que en la patente US-6696047 existe una naturaleza de especulación que incluye composiciones con un pH superior a 7, puesto que todos los datos de estabilidad y las realizaciones respectivas presentadas tienen un pH de 8 o superior. Los resultados de todos los ejemplos presentados por Scott presentan un aumento del ion clorito a lo largo del tiempo, lo que indica la conversión del dióxido de cloro a clorito, a expensas del gas de dióxido de cloro, que está en oposición al espíritu de la presente invención. Debe observarse que, a diferencia de las enseñanzas analizadas previamente de Witt y Scott, se cree que la presente invención, en forma de enjuague bucal [a una concentración del 0,100 % (p/v)], libera aproximadamente de 35 a 100 ppm de gas de dióxido de cloro tras el uso de la composición en la cavidad oral. Se cree que la liberación de gas de dióxido de cloro (no el ion clorito) induce el mecanismo de acción de la presente invención; y se espera que la liberación de gas de dióxido de cloro se produzca con el uso en la cavidad oral de otras realizaciones (tales como una pulverización bucal, pasta de dientes o gel) de la invención.

Oxyfresh Worldwide, Inc., Idaho, EE. UU., comercializa y distribuye productos para el cuidado bucal con sabor que contienen dióxido de cloro estabilizado o clorito de sodio. Las pastas de dientes de Oxyfresh (que incluyen la pasta

de dientes de fluoruro de Oxyfresh, la pasta de dientes no de fluoruro de Oxyfresh, la pasta en polvo de Oxyfresh y la pasta de dientes con sabor a goma de mascar de Oxykids) contienen, todas, glicerina o aceite de ricino hidrogenado. Además, uno de estos productos de pasta de dientes (pasta de dientes con sabor a goma de mascar de Oxykids) contiene aceite de ricino hidrogenado. Oxyfresh también produce productos de enjuague bucal con sabor (que incluyen el enjuague bucal de menta fresca de Oxyfresh, el enjuague bucal de fluoruro con menta fresca de Oxyfresh, el enjuague bucal de zinc patentado con menta fresca de Oxyfresh y el enjuague en polvo con sabor a menta y limón de Oxyfresh). El enjuague en polvo con sabor a menta y limón de Oxyfresh también contiene aceite de ricino hidrogenado. Dados los ingredientes conocidos de estos productos y la interacción conocida de sus diversos componentes, un experto en la técnica no esperaría que los productos de Oxyfresh mantengan la estabilidad del ingrediente de dióxido de cloro estabilizado durante un período de tiempo razonable, tal como se define en los criterios de la presente invención. En el caso de la pasta de dientes, el uso de glicerina o aceite de ricino hidrogenado puede causar que el dióxido de cloro estabilizado sea inestable y se degrade a lo largo del tiempo. El xilitol se usa en todos los productos de enjuague bucal y la investigación ha demostrado que el xilitol degrada el dióxido de cloro estabilizado (a continuación, se proporcionarán las pruebas que respaldan esta conclusión). Finalmente, dos productos (el enjuague en polvo con sabor a menta y limón de Oxyfresh y la pasta de dientes con sabor a goma de mascar de Oxykids) usan polietilenglicol como humectante; se cree que la naturaleza no iónica y no polar del polietilenglicol afecta a la estabilidad del dióxido de cloro estabilizado negativamente, lo que desestabiliza adicionalmente estas composiciones. En resumen, un análisis cuidadoso de los productos anteriores indica que las formulaciones contenidas en los mismos no se ajustan a las especificaciones de la presente invención y la composición y, por tanto, no ofrecen el equilibrio entre un depósito de clorito de sodio y un gas de dióxido de cloro libre, lo que se cree que es crítico para la estabilidad del sabor.

TheraBreath, Los Ángeles, CA, también tiene varias pastas de dientes con sabor, que contienen dióxido de cloro estabilizado, sin embargo, estos productos también contienen glicerina (y xilitol), lo que se cree que da como resultado formulaciones para el cuidado bucal químicamente inestables que presentan una degradación rápida del dióxido de cloro estabilizado. En el caso de la pasta de dientes de fluoruro de TheraBreath, el pH es alcalino (pH de 8,60), lo que indica que el clorito no formará fácilmente dióxido de cloro, lo que incumple la intención de la presente invención. El análisis de los productos de Therabreath, como aquellos de Oxyfresh, indica que las formulaciones contenidas en los mismos no se ajustan a las especificaciones de la presente invención y composición.

Finalmente, White Pine Medical, Inc., Park City, Utah y Bio-Cide International, Inc., Norman, OK comercializan un colutorio con sabor que contiene clorito de sodio al 0,16 % en p/p (con una eficacia de dióxido de cloro al 0,10 % en p/p), glicerina, aceite de menta y ácido cítrico al 1,13 % en p/p a un pH de 5,65. (Shinada 2010) Con la inclusión de la glicerina y un pH ácido, este colutorio se encuentra fuera del espíritu de la presente invención y no permitiría una estabilidad a largo plazo de la fuente de dióxido de cloro, tal como se define en la presente memoria descriptiva.

Se han propuesto composiciones que contienen dióxido de cloro estabilizado para uso oftálmico, en particular en combinación con agentes terapéuticos o para desinfectar lentes de contacto. En la patente US 2005/0196370, Yu enseña emulsiones aceite en agua oftálmicas estables con hialuronato de sodio para el alivio del ojo seco. La patente US 2005/0196370 enseña de manera específica: 1) composiciones en las que el tensioactivo (tal como un tensioactivo de polietilenglicol o Polisorbato 80) emulsiona el componente de aceite polar de una manera que permite poca o ninguna homogenización mecánica de la fase oleosa en la fase acuosa y 2) un método para preparar estas composiciones autoemulsionantes para aliviar el ojo seco. [Debe observarse que los inventores definen "homogeneización mecánica" como la que se produce a velocidades de cizallamiento mayores de 1.000 rpm]. Estas composiciones autoemulsionantes también permiten la inclusión de stabilized chlorine dioxide (dióxido de cloro estabilizado - SCD) en la composición como fuente de clorito, a fin de actuar como conservante y mantener la esterilidad de la composición, en lugar de incorporar SCD como fuente de dióxido de cloro para facilitar la destrucción antimicrobiana en el sitio del suministro de fármaco. Las aplicaciones oftálmicas no implican el uso de excipientes en el ajuste del sabor.

Por lo tanto, la función de estos excipientes, así como las concentraciones usadas y la forma en la que estos excipientes se incorporan en la composición, es fundamentalmente diferente en comparación con la presente invención.

La patente US 2008/0269353 enseña una composición para prevenir la generación de dióxido de cloro en una preparación líquida para uso oftálmico que contiene un clorito (pH de 3 a 9), en la que el clorito actúa como conservante para mantener la esterilidad de la composición. La composición comprende de manera específica ion clorito, un estabilizante para el ion clorito y una preparación líquida para uso oftálmico que comprende la composición (en la que el mecanismo de acción resulta del/de los compuesto/s terapéutico/s en la preparación líquida). La fuente de ion clorito en la invención puede ser una sal de ácido cloroso (que incluye clorito de sodio) y la concentración preferida de clorito es del 0,0001 % al 0,1 % (p/v). El estabilizante incorporado en la composición puede incluir uno o más de los siguientes: creatinina, geraniol, glucosa, acetato de tocoferol, sulfato de oxiquinolina, alcohol de azúcar o ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán. Se afirma claramente en la descripción de la invención que estos estabilizantes mantienen el clorito para prevenir la formación de dióxido de cloro debido a que el dióxido de cloro es irritante para los ojos; la Tabla 1 de la patente US 2008/0269353 ilustra que estas composiciones generan 0,02 ppm o menos de dióxido de cloro (de las que una composición contiene polisorbato 80), lo que justifica, por tanto, el fin de la invención. Al igual que en la patente anterior, la patente US 2008/0269353 no implica el uso de excipientes en el ajuste del sabor, lo que no tiene importancia en las preparaciones oftálmicas. Por lo tanto,

la función de estos excipientes, así como las concentraciones usadas y la forma en la que estos excipientes se incorporan en la composición, es fundamentalmente diferente en comparación con la presente invención.

La patente US 2003/129144 describe composiciones orales tópicas estables que comprenden al menos una cantidad mínimamente eficaz de ion clorito. El pH de la composición final es mayor de 7, la composición está esencialmente libre de dióxido de cloro y la composición es estable frente a la pérdida de clorito durante un período de al menos un año en condiciones de almacenamiento normales a aproximadamente 25 °C o durante un período de 3 meses en condiciones de almacenamiento aceleradas de aproximadamente 40 °C. Las composiciones pueden comprender un sistema saborizante que es estable frente a la degradación por clorito. La patente EP0613678 describe un colutorio o una composición dentífrica estable que contiene dióxido de cloro estabilizado y fosfatos para la reducción de la motilidad de y la eliminación de los patógenos microbianos. Los intervalos de concentración preferidos son entre aproximadamente el 0,005 % - 0,5 % de dióxido de cloro y entre aproximadamente el 0,02 % - 3,0 % de fosfato.

La patente US2010221198 describe una composición de dióxido de cloro estabilizado a un intervalo de concentración de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,800 % (p/v) a un pH en el intervalo de 6,0 a 7,4 para la prevención de enfermedades bucales causadas por las biopelículas dentales y la acumulación de placa, tales como la gingivitis y la periodontitis, a través de propiedades bactericidas.

### Resumen de la invención

La presente invención enseña una composición y un método, tal como se exponen en las reivindicaciones, para saborizar composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro, en las que, durante un período de tiempo razonable, la composición retiene: 1) la estabilidad química de la fuente de dióxido de cloro y el pH y 2) las calidades de sabor, aspecto y color de buena calidad para el consumidor. La composición puede estar en forma de un enjuague, pasta, gel, pulverización, barniz, polvo, hilo impregnado, comprimido de disolución o similares.

La composición incluye:

1. Una fuente de dióxido de cloro (que incluye, aunque no de forma limitativa, clorito de sodio, ion clorito, dióxido de cloro, stabilized chlorine dioxide [dióxido de cloro estabilizado – SCD] o similares)

2. Un sistema saborizante que contiene:

a. Éster de polioxietileno sorbitán (que incluye, aunque no de forma limitativa, el producto comercializado con la marca registrada Tween (polisorbatos) o similares)

b. Agente saborizante (que incluye, aunque no de forma limitativa, aceite de menta piperita, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de canela, aceite de eucalipto o similares)

3. Un tampón fosfato (que incluye, aunque no de forma limitativa, fosfato de sodio tribásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, pirofosfato de tetrasodio o mezclas de los mismos)

4. Un edulcorante (que incluye edulcorantes artificiales, tales como sucralosa, sacarina sódica o similares, o edulcorantes naturales, tales como sacarosa, xilitol o similares, o mezclas de los mismos)

5. Agua en el sistema saborizante, el agente saborizante se emulsiona en el éster de polioxietileno sorbitán.

La composición para el cuidado bucal debe estar esencialmente libre de glicerina (también conocida como glicerol o 1,2,3 propanotriol). La composición para el cuidado bucal debe estar esencialmente libre de aceite de ricino y derivados de aceite de ricino (que incluyen aceites de ricino hidrogenados y aceites de ricino hidrogenados etoxilados). El pH de la composición para el cuidado bucal debe ser igual o mayor de un pH de 6,5 e igual o menor de un pH de 8,0; con un pH preferido de pH 6,5 a 7,5 y un pH incluso más preferido de pH 7,3 a 7,5. Se puede añadir un ácido orgánico débil (tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico o similares) a la composición para ajustar el pH final de la composición. La composición para el cuidado bucal puede contener una fuente de ion fluoruro, que incluye, aunque no de forma limitativa, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro estannoso o una fuente de ion fluoruro similar.

El método instruye la emulsificación de un agente saborizante (tal como aceite de menta piperita) en un éster de polioxietileno sorbitán (tal como el producto comercializado con la marca registrada Tween) para formar un sistema saborizante que, cuando se añade a composiciones acuosas tamponadas con fosfato que contienen una fuente de dióxido de cloro (a un pH de 6,5 a 8,0, esencialmente libres de glicerina y esencialmente libres de aceite de ricino y derivados de aceite de ricino), forma composiciones orales con sabor que retienen la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor durante un período de tiempo razonable.

La composición se puede usar para prevenir o tratar enfermedades y/o afecciones de la cavidad oral, tales como caries dentales, enfermedad periodontal, osteonecrosis de la mandíbula, candidiasis oral y mucositis, y otras enfermedades y afecciones bacterianas, fúngicas o inflamatorias de la cavidad oral conocidas por los expertos en la

técnica. La composición se puede usar para eliminar el mal olor bucal y limpiar la cavidad oral. La composición se puede usar en seres humanos o mascotas.

5 En resumen, la presente invención enseña una composición y un método para mantener el equilibrio entre un depósito de clorito y el dióxido de cloro libre, que permite la liberación gradual del dióxido de cloro activo, sin agotar el depósito, al mismo tiempo que mantiene las buenas propiedades organolépticas de la composición.

10 Un objeto primario de la presente invención es proporcionar una composición para el cuidado bucal que tenga estabilidad química y una calidad aceptable de sabor, aspecto y color para el consumidor durante un período de tiempo razonable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un enjuague bucal que tenga transparencia a lo largo del almacenamiento durante un período de tiempo razonable.

15 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un enjuague bucal que tenga un olor aceptable para el consumidor durante un período de tiempo razonable.

Otro objeto más de la presente invención es mantener un equilibrio químico entre el clorito y el dióxido de cloro en el dióxido de cloro estabilizado de una composición para el cuidado bucal para garantizar la generación de gas de dióxido de cloro tras su uso en la cavidad oral.

20 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una composición para el cuidado bucal para la liberación de gas de dióxido de cloro tras su uso en la cavidad oral y que tenga un tampón fosfato para lograr y mantener un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0 durante un período de tiempo razonable.

25 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición para el cuidado bucal de dióxido de cloro estabilizado que incluya un tensioactivo no iónico y polar, tal como éster de polioxietileno sorbitán, para mantener el equilibrio entre el clorito y el dióxido de cloro presente.

30 Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar ventajas organolépticas residuales a un usuario de un producto de cuidado bucal basado en dióxido de cloro estabilizado mediante la inclusión de un aceite saborizante.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un edulcorante natural o artificial a una composición para el cuidado bucal de dióxido de cloro estabilizado para retener el sabor original de la composición durante un período de tiempo razonable.

35 Estos y otros objetos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a medida que avance la descripción de la misma.

#### 40 Descripción de la realización preferida

Los consumidores esperan que los productos para el cuidado bucal, tales como pastas de dientes, enjuagues bucales, geles dentífricos y pulverizaciones bucales, sean químicamente estables (en cuanto a ingredientes activos y/o cosméticos) y tengan calidades de buena calidad para el consumidor aceptables y/o agradables (tales como sabor, olor, aspecto o color) durante un período de tiempo razonable, usualmente desde el momento de fabricación, hasta el momento del transporte a la tienda al por menor, hasta el momento de exponerse en la tienda al por menor y a lo largo del período normal de uso por parte del consumidor. Si las calidades de buena calidad para el consumidor se degradan o disminuyen durante este período de tiempo, el consumidor puede considerar que el producto está dañado o que ya no está fresco y/o que la estabilidad química del producto puede verse afectada.

50 Los productos para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro pueden ser percibidos por parte del consumidor como que tienen un sabor desagradable si no se añade un agente saborizante a la composición. Si un producto para el cuidado bucal contiene tanto una fuente de dióxido de cloro como una fuente de ion fluoruro, se puede considerar que el sabor del producto es incluso más objetable debido a la presencia de fluoruro. La razón principal del sabor desagradable encontrado en estos productos es que el dióxido de cloro es un potente agente oxidante que se sabe que oxida, altera o elimina muchos agentes saborizantes. Durante este proceso, la fuente de dióxido de cloro también se puede degradar, lo que afecta a la estabilidad química del producto.

60 Una práctica actual para abordar este problema de saborización es proporcionar al consumidor un vial separado que contenga sabor, que se pueda añadir al producto para el cuidado bucal sin sabor inmediatamente antes del uso del producto; por tanto, se minimiza el tiempo en el que el agente saborizante interactúa con la fuente de dióxido de cloro. Sin embargo, resulta deseable que los productos para el cuidado bucal, que contienen una fuente de dióxido de cloro, tengan un sabor permanente y sean estables químicamente durante un período de tiempo razonable, tal como desde el momento de la fabricación del producto hasta el uso a largo plazo del producto por parte del consumidor. Se prefiere porque un producto de sabor aceptable y químicamente estable aumenta la comerciabilidad de estos productos a los consumidores y/o puede reducir el coste de fabricación de estos productos mediante la eliminación de la necesidad de viales/recipientes separados para el agente saborizante y el producto sin sabor.

Fuente de dióxido de cloro

Propiedades del dióxido de cloro y el ion clorito

5 El dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) es una molécula no cargada con un enlace de tres electrones, que es un potente oxidante de diversas clases de compuestos, que incluyen aldehídos, tioles y fenoles. La reacción de oxidación de compuestos mediante dióxido de cloro se puede generalizar mediante la siguiente reacción (Masschelein 1979):



15 En la reacción anterior, el dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) recibe un electrón del reductor ( $e^-$ ) y el  $\text{ClO}_2$  se convierte posteriormente en el ion clorito negativamente cargado ( $\text{ClO}_2^-$ ). El átomo de cloro en el dióxido de cloro y el ion clorito existen en diferentes estados de oxidación (+4 en el dióxido de cloro y +3 en el ion clorito, respectivamente). Esta fuerte propensión a atraer un electrón en el proceso de oxidación ha conducido a algunas autoridades a clasificar el dióxido de cloro como un radical libre, aunque la mayor parte de su química concuerda con su clasificación como molécula estable, pero altamente reactiva.

20 Una característica resultante de esta diferencia en el estado oxidativo hace que el ion clorito sea un “oxidante menos significativo” en comparación con el dióxido de cloro (Masschelein 1992). Otra diferencia observada por Masschelein es que el dióxido de cloro tiene propiedades “fuertemente bactericidas”, mientras que el clorito tiende a ser “bacteriostático y ligeramente bactericida” en la naturaleza (Masschelein 1979). Además de este punto, se cree que el dióxido de cloro es un desinfectante de agua superior debido a su capacidad para disolverse en forma de gas en el agua y difundirse fácilmente a través de las “bicapas lipídicas hidrófobas” para interactuar con los “centros vitales de los organismos” (Masschelein 1992). Como resultado de sus propiedades superiores como oxidante y desinfectante, el dióxido de cloro se ha usado en una amplia diversidad de aplicaciones, que incluyen: la purificación de agua, la desinfección de las líneas de agua de unidades dentales y la prevención y el tratamiento de la enfermedad bucal y el mal olor bucal. (Masschelein 1979, Lynch 1997, EPA 1999, Masschelein 1992)

30 En cuanto al último punto, los productos para el cuidado bucal que contienen fuentes de dióxido de cloro, compuestos de dióxido de cloro y el ion clorito, también se han usado en productos para el cuidado bucal para prevenir o tratar enfermedades y/o afecciones de la cavidad oral. Estos productos se han usado por sus propiedades antibacterianas, puesto que las bacterias en las biopelículas de la placa dental son la causa principal de varias enfermedades bucales, que incluyen la gingivitis, la periodontitis crónica y agresiva y las enfermedades periodontales necrotizantes. La mayoría de las infecciones bucales son lesiones superficiales causadas por residentes normales de la microbiota oral y/o patógenos exógenos que colonizan la cavidad oral. Estas infecciones incluyen, aunque no de forma limitativa, caries dentales, gingivitis, periodontitis, lesiones endodóncicas e infecciones sistémicas que pueden tener manifestaciones orales, tales como tuberculosis y sífilis. En el caso del mal olor bucal, el dióxido de cloro y el ion clorito son oxidantes de compuestos de azufre volátiles; los compuestos de azufre volátiles (tales como sulfuro de hidrógeno, metilmercaptano y sulfuro de dimetilo) son los “principales malos olores” de la cavidad oral (Frascella 1998).

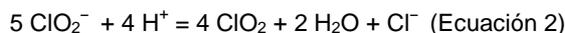
40 Puesto que el dióxido de cloro no cargado tiene propiedades oxidantes y bactericidas más potentes en comparación con el ion clorito, cuando se usa una composición que contiene una fuente de dióxido de cloro como oxidante o agente antibacteriano en la cavidad oral, se cree que el mecanismo de acción se induce principalmente por el gas de dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) en lugar del ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ). Como resultado, las composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro se han usado sobre todo como fuente de dióxido de cloro para el tratamiento o la prevención de enfermedades bucales, tales como gingivitis y periodontitis, y para eliminar o reducir los precursores de enfermedades bucales, tales como placa, biopelículas y microbios causantes de enfermedades. Además, el dióxido de cloro más potente se ha usado para oxidar los compuestos de azufre volátiles para reducir o eliminar el mal olor bucal. Sin embargo, en algunos casos, el ion clorito se ha explotado por sus propiedades oxidantes y antibacterianas menores, pero presentes, para prevenir y/o tratar afecciones/enfermedades de la cavidad oral.

55 Debido a las propiedades oxidantes y antibacterianas superiores indicadas del dióxido de cloro en comparación con el ion clorito, para el fin de la presente invención, el dióxido de cloro, en lugar del ion clorito, es la especie que contiene cloro preferida para prevenir y/o tratar enfermedades y afecciones de la cavidad oral.

Generación de dióxido de cloro a partir de una fuente de dióxido de cloro

60 El dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) existe como gas volátil cuando se produce y, por lo tanto, no es ideal para el almacenamiento. Sin embargo, tal como se ha afirmado anteriormente, el  $\text{ClO}_2$  es soluble en agua y se puede disolver en forma de gas en el agua. Por lo tanto, los expertos en la técnica han almacenado  $\text{ClO}_2$  mediante la disolución de gas de dióxido de cloro en soluciones acuosas. A continuación, el gas de  $\text{ClO}_2$  se libera a través de la acidificación de la solución. Un ejemplo específico de tal método implica el uso de soluciones de stabilized chlorine dioxide (dióxido de cloro estabilizado - SCD) acuosas que contienen el ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ), en forma de clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2^-$ ), como especie de cloro predominante. Las soluciones de SCD pueden contener otras especies de cloro, tales como el ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), el ion clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ) y el dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ), además del ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ). (Masschelein 1979, EPA 1999, Grootveld 2001)

La acidificación de cloritos para producir dióxido de cloro se puede generalizar mediante la siguiente reacción (Masschelein 1979):



El dióxido de cloro se genera a partir de ion clorito en este proceso, al igual que el ion cloruro y el agua, con cantidades menores y variables de ion clorato presentes también en la solución. La cantidad de dióxido de cloro no cargado liberado de las soluciones de SCD depende, en gran medida, de la concentración inicial de ion clorito en la solución y también del pH y el mantenimiento del pH, mediante tampones, de la solución (tal como se amplía en el siguiente párrafo con respecto a los tampones). El rendimiento del gas de  $\text{ClO}_2$  también depende, aunque no de forma limitativa, de los siguientes parámetros: 1) la concentración del ácido que se aplica a la solución de SCD para la acidificación y 2) la fuerza del ácido que se aplica a la solución de SCD para la acidificación (p. ej., ácido sulfúrico frente a ácido acético). (Masschelein 1979)

Sobre la base de las Ecuaciones 1 y 2 anteriores, también se puede deducir que cuando la concentración del ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) es mayor en una solución de SCD, este estado químico es indicativo de: 1) el consumo completo del dióxido de cloro como oxidante (Ecuación 1) o 2) la generación completa del gas de dióxido de cloro mediante acidificación (Ecuación 2). Como resultado, se espera que se genere la mayor cantidad de gas de dióxido de cloro liberado mediante una solución de SCD cuando esté presente la mayor cantidad de ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) en la solución. Por tanto, la concentración resultante de ion cloruro es un índice de pérdida del gas de dióxido de cloro que es la principal entidad beneficiosa de la presente invención.

Tampones fosfato y sistemas tamponadores

“Una solución de tampón es una solución que resiste los cambios en el pH cuando se añaden pequeñas cantidades de un ácido o un álcali” (Lange 2005). Una solución tamponadora que es ácida tiene un pH menor de 7; una solución tamponadora que es alcalina tiene un pH superior a 7. En las soluciones acuosas (solución acuosa 0,1 molar a 25 °C), los tampones fosfato de sodio tienen un pH que varía de ácido a alcalino. De manera más específica, el fosfato de sodio dibásico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) tiene un pH de 9,1 (solución acuosa al 1 % a 25 °C), el fosfato de sodio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) tiene un pH de 4,5 (solución acuosa 0,1 molar a 25 °C) y el fosfato de sodio tribásico ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ) tiene un pH de 11,9 (solución acuosa al 1 %). (Merck 1996) Masschelein afirma que “al mantener el pH a entre aproximadamente 5 y 6 mediante tampones fosfato, tales como  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$  y polifosfatos, la formación del  $\text{ClO}_2$  se puede disminuir” (Masschelein 1979).

Las composiciones para el cuidado bucal que contienen dióxido de cloro estabilizado pueden y se han tamponado hasta un pH casi neutro, con compuestos de fosfato compuestos de los siguientes sistemas tamponadores: 1) un ácido débil (tal como fosfato de monopotasio) y una base fuerte (tal como hidróxido de sodio), 2) un ácido inorgánico débil (tal como fosfato de sodio monobásico) y un compuesto de fosfato ligeramente alcalino (tal como fosfato de sodio dibásico) o 3) un ácido orgánico débil (tal como ácido cítrico) y un compuesto alcalino (tal como fosfato de sodio tribásico). Las composiciones que contienen dióxido de cloro estabilizado y fosfato para la prevención o el tratamiento de enfermedades bucales se han descrito y enseñado por Ratcliff en las patentes US-5200171, US-5348734 y para el tratamiento de afecciones anómalas del epitelio de los orificios corporales en las patentes US-5489435, US-5618550, US-5811115, US-5834003, US-5902575, US-5935592, US-6017554.

Excipientes

En general, los excipientes son “cualquier sustancia más o menos inerte añadida a un fármaco para dar una consistencia o forma adecuados al fármaco” (Merck 2006). Los excipientes de composiciones para el cuidado bucal pueden existir en forma de gas, líquido y/o sólido; y estos compuestos pueden ser naturales o sintéticos. Tales excipientes incluyen materiales como sacáridos (mono-, di-, oligo-, poli-, etc.), compuestos inorgánicos, grasas, aceites e hidrocarburos, entre otros, y derivados sintéticos o semisintéticos de estos materiales.

Cada excipiente: 1) confiere propiedades específicas a la composición (tales como un efecto de humectación, sabor o color), 2) se puede usar en un intervalo de concentraciones para lograr estas propiedades específicas y 3) se puede incorporar en la composición usando diferentes métodos dependiendo de la naturaleza/estructura química de los ingredientes en la composición (por ejemplo, los excipientes que son aceites puede que se tengan que emulsionar para solubilizar el compuesto en una composición acuosa).

Cada excipiente: 1) no debería disminuir la seguridad o la eficacia del/de los principio/s activo/s y 2) debería también ser compatible con otros excipientes. La selección del/de los excipiente/s, que son químicamente compatibles con el/los principio/s activo/s y otros excipientes, garantiza que la composición para el cuidado bucal sea segura, eficaz y tenga propiedades físicas (tales como sabor y aspecto) que sean aceptables para el usuario, haciéndola superior a otras composiciones similares que puedan contener un excipiente o excipientes que hagan que el principio activo sea inestable o la composición no sea aceptable para el usuario (por ejemplo, debido a un sabor o aspecto no deseable).

El objetivo de la presente invención considera, en parte, la estructura, función y compatibilidad de los diferentes tipos de excipientes (tales como agentes saborizantes) y una fuente de dióxido de cloro y enseña la manera en la que se seleccionan e incorporan los excipientes para formular composiciones para el cuidado bucal estables y con sabor. Las siguientes secciones proporcionan una visión general y ejemplos de los diferentes tipos de excipientes

que son críticos o perjudiciales para la creación de composiciones para el cuidado bucal estables y con sabor que contengan una fuente de dióxido de cloro de la presente invención.

Sistema saborizante: Emulsionantes/tensioactivos

5 Los tensioactivos (o agentes tensioactivos) son “agentes que modifican la tensión interfacial del agua, usualmente sustancias que tienen un grupo lipófilo y uno hidrófilo en la molécula; incluyen jabones, detergentes, emulsionantes, agentes dispersantes y humectantes y varios grupos de antisépticos” (MeSH 2011).

10 Los tensioactivos son excipientes comúnmente usados en composiciones para el cuidado bucal para ayudar a limpiar los dientes y para proporcionar una espuma que pueda ayudar a arrastrar los residuos. El laurilsulfato de sodio es un tensioactivo aniónico presente a menudo en las composiciones para el cuidado bucal, tales como las pastas de dientes, debido a que se sabe que tiene propiedades antibacterianas significativas, que incluye la suposición de que puede penetrar en y disolver la placa. Otro tensioactivo común, aunque menos potente, el agente secuestrante tetrasodium pyrophosphate (pirófosfato de tetrasodio - TSPP), se sabe que retira el calcio y el magnesio de la saliva y la placa inmadura, por lo que no puede permanecer en los dientes para formar el depósito insoluble denominado sarro (placa calcificada). El TSPP es alcalino y tiene un sabor amargo, lo que requiere que se añadan saborizantes adicionales a una composición para el cuidado bucal para enmascarar su sabor no deseable. (Sci-Toys 2011)

20 Sin embargo, la presente invención enseña que una clase preferida de tensioactivos es el tipo no iónico descrito más adelante.

25 Los ésteres de polioxietileno sorbitán, o los polisorbatos, son tensioactivos no iónicos (agentes tensioactivos) que son derivados de ésteres de sorbitán. (Como referencia, los ésteres de sorbitán son ésteres parciales de ácidos grasos, tales como ácido láurico, palmítico o esteárico).

30 Los polisorbatos incluyen, aunque no de forma limitativa, Polisorbato 20 (Tween 20) y Polisorbato 80 (Tween 80). Estos tensioactivos son bien conocidos por parte de los expertos en la técnica como emulsionantes y agentes dispersantes. (Merck 1996, Merck 2006)

35 Los polietilenglicoles (también conocidos como PEG), los alcoholes de polioxietileno y los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno también son tipos de tensioactivos no iónicos a menudo clasificados como emulsionantes. Los polietilenglicoles son “polímeros líquidos y sólidos de la Fórmula general  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , en la que n es mayor de 0 igual a 4” e incluyen Polietilenglicol 200, Polietilenglicol 400, Polietilenglicol 600, Polietilenglicol 1500, Polietilenglicol 4000 y Polietilenglicol 6000 (Merck 2006). Los alcoholes de polioxietileno son ésteres de alcohol graso de polietilenglicol y son, en general,  $R(OCH_2CH_2)_nOH$ , “en los que R es un grupo alquilo de cadena larga o una mezcla de grupos alquilo”, e incluyen productos comercializados con las marcas registradas Alfontic™, Bio Soft™, Brij™, entre otras (Merck 2006).

40 El aceite de ricino se puede usar como tensioactivo y es un triglicérido de ácidos grasos, aproximadamente el 78 % de ricinoleico, el 7 % de oleico, el 3 % de linoleico, el 2 % de palmítico, el 1 % de esteárico y cantidades traza de ácidos dihidroxiesteáricos. (Merck 2006) El aceite de ricino se puede hidrogenar para formar aceites de ricino hidrogenados. Los aceites de ricino hidrogenados etoxilados, que también pueden actuar como tipos de tensioactivos, se forman a través de la reacción de óxido de etileno y aceite de ricino hidrogenado. El número de etoxilación del tensioactivo indica el número de grupos etoxi ( $C_2H_5O-$ ) por molécula de aceite de ricino. Los ejemplos de aceites de ricino hidrogenados etoxilados incluyen, aunque no de forma limitativa, los tensioactivos comercializados con la marca registrada Cremophor® RH (los ejemplos específicos incluyen Cremophor RH-40 y Cremophor RH-60).

50 El fin del tensioactivo no iónico en el sistema saborizante de la presente invención es emulsionar el agente saborizante y prevenir la degradación del agente saborizante por la fuente de dióxido de cloro.

Sistema saborizante: Agentes saborizantes

55 Los agentes saborizantes son excipientes que se “añaden a alimentos y medicamentos para mejorar la calidad del sabor” (MeSH 2011). Los agentes saborizantes pueden ser naturales, naturales y artificiales o artificiales. Algunos de los agentes saborizantes naturales más comunes, que se derivan de plantas, incluyen aceites, tales como aceite de menta piperita y aceite de menta verde. El aceite de menta piperita es un aceite volátil y un derivado de Mentha piperita. El aceite de menta verde es también un aceite volátil, cuyo componente principal es carvona, y es un derivado de Mentha spicata. Otros ejemplos de aceites saborizantes derivados de plantas incluyen, aunque no de forma limitativa: aceite de canela, aceite de gaulteria y aceite de eucalipto. Estos aceites saborizantes se pueden extraer naturalmente, formularse con componentes naturales y artificiales o producirse por síntesis.

60 Tal como se usan en las composiciones para el cuidado bucal, los agentes saborizantes confieren un perfil de sabor a la composición, tal como un sabor a menta piperita, a menta verde o gaulteria, dependiendo del agente saborizante usado.

65

## Edulcorantes

Los edulcorantes (o agentes edulcorantes) son “sustancias que endulzan alimentos, bebidas, medicamentos, etc., tales como azúcar, sacarina u otros productos sintéticos de bajo contenido en calorías” (MeSH 2011). Los edulcorantes pueden ser naturales (en general, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos de cadena corta) o artificiales (sintéticos). Los ejemplos de edulcorantes naturales incluyen, aunque no de forma limitativa, sacarosa, lactosa, glucosa, maltosa y fructosa. En las composiciones previstas para el uso en seres humanos pueden surgir problemas con el uso de edulcorantes naturales. Estos edulcorantes pueden: 1) promover la caries dental (ya que las bacterias cariogénicas pueden metabolizar estos azúcares, lo que puede dar como resultado la desmineralización de los dientes y la desintegración dental final) y 2) causar un aumento de peso (ya que estos azúcares tienen un alto contenido de calorías).

El xilitol, sorbitol y manitol también son edulcorantes naturales, pero se consideran “alcoholes de azúcar”. Estados Unidos (US), Título 21, Parte 101.9 (Etiquetado nutricional) define los alcoholes de azúcar como “la suma de derivados de sacáridos en los que un grupo hidroxilo reemplaza a un grupo cetona o aldehído y cuyo uso en el alimento figura en la lista de la FDA (p. ej, manitol o xilitol) o se reconoce, en general, como seguro (p. ej., sorbitol)”. Se han desarrollado edulcorantes artificiales para abordar los problemas dietéticos y de la salud relacionados con los edulcorantes naturales. Tales edulcorantes artificiales incluyen, aunque no de forma limitativa, sacarina sódica y sucralosa.

Tal como se usan en las composiciones para el cuidado bucal, los edulcorantes ayudan a potenciar el perfil de sabor de la composición y evitan que sea amargo y no apetecible para el usuario.

## Glicerina

La glicerina ( $C_3H_8O_3$ ), también conocida como 1,2,3 propanotriol o glicerol, contiene tres grupos hidroxilo (-OH) y se “obtiene a partir de aceites y grasas en forma de subproducto en la fabricación) de jabones y ácidos grasos” (Merck 1996). La glicerina es un excipiente ampliamente usado en las industrias cosmética y farmacéutica por sus diversas propiedades químicas y físicas. Una de tales propiedades es que la glicerina es capaz de absorber humedad del entorno ambiental. La glicerina también es miscible tanto en alcohol como en agua. La glicerina tiene un “sabor cálido dulce” y es “aproximadamente 0,6 veces tan dulce como el azúcar de caña”; por lo tanto, la glicerina puede añadir dulzor a las composiciones (Merck 1996). Como resultado, la glicerina se usa de manera rutinaria como humectante en las composiciones para el cuidado bucal, tales como los enjuagues bucales o las pastas de dientes.

## Estabilidad química y buena calidad para el consumidor de la presente invención

La presente invención enseña una composición y un método para saborizar composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro, en las que, durante un período de tiempo razonable, la composición retiene: 1) la estabilidad química de la fuente de dióxido de cloro y el pH y 2) las calidades de sabor, aspecto y color de buena calidad para el consumidor.

La estabilidad química se refiere a la estabilidad de: 1) la fuente de dióxido de cloro y 2) el pH. La estabilidad química de la composición se logra si, a lo largo del almacenamiento durante un período de tiempo razonable, la composición mantiene los dos de los siguientes:

Criterio 1 (estabilidad química): 10 % o menos de degradación de la fuente de dióxido de cloro desde el valor de tiempo cero

Los inventores creen que existe un equilibrio químico entre la fuente de dióxido de cloro y cualquier dióxido de cloro presente en la composición, antes de su uso, y este equilibrio permite la generación de gas de dióxido de cloro tras el uso de la composición en la cavidad oral. Los inventores creen que el mantenimiento de la fuente de dióxido de cloro en este umbral especificado garantiza que el equilibrio químico entre la fuente de dióxido de cloro y el dióxido de cloro se mantenga lo suficiente como para que se genere una cantidad suficiente de dióxido de cloro tras el uso de la composición en la cavidad oral.

y

Criterio 2 (pH): un pH igual a o mayor de pH 6,5 e igual a o menor de pH 8,0.

La buena calidad para el consumidor se refiere a las calidades de: 1) sabor, 2) olor, 3) aspecto, 4) transparencia (si procede) y 5) color. La buena calidad para el consumidor de la composición se logra si, a lo largo del almacenamiento durante un período de tiempo razonable, la composición:

Criterio 3 (sabor y olor): está esencialmente libre de un sabor y olor no deseables o no agradables (que incluyen, aunque no de forma limitativa, un sabor salado fuerte o un sabor u olor similar a lejía) y retiene las notas de sabor y el olor previstos de la composición, tal como conoce una persona experta en la técnica.

La presencia de un sabor u olor no deseable (tal como un sabor salado fuerte o un olor similar a lejía) puede indicar la generación de dióxido de cloro a partir del depósito de clorito.

Criterio 4 (aspecto o transparencia): Con referencia al aspecto, mantiene la forma física prevista para la composición, tal como conoce una persona experta en la técnica (por ejemplo, el aspecto previsto de una pasta de dientes es una pasta semisólida homogénea). También es un objetivo de la presente invención para la buena calidad para el consumidor de una realización líquida, tal como un enjuague bucal, que se conserve la transparencia (aspecto transparente, similar al agua); sin embargo, la transparencia no debe limitar la presencia de un color en la composición, si se pretende un color.

Criterio 5 (color): mantiene el color previsto de la composición, tal como conoce un experto en la técnica. Se sabe que la aparición de un color amarillo a lo largo del tiempo indica la producción de suficiente gas de dióxido de cloro para señalar la interrupción del equilibrio químico entre la fuente de dióxido de cloro y el dióxido de cloro. Por lo tanto, a menos que lo pretenda el formulador, un color amarillo en la composición no es deseable para indicar la buena calidad para el consumidor.

Una persona experta en la técnica sabría que un período de tiempo razonable se refiere al tiempo (que incluye días, meses o años) que se espera que una composición mantenga la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor para inducir el suministro de sus indicaciones terapéuticas y/o atributos cosméticos previstos. Por ejemplo, en una realización, la composición debe mantener la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor desde la fabricación de la composición hasta los doce (12) meses de almacenamiento en condiciones ambientales. Las condiciones ambientales se definen como la temperatura ambiente (20-35 °C) y la humedad relativa promedio de la zona templada (50 %-70 %). En otra realización, el almacenamiento de la composición en condiciones aceleradas (típicamente a 40 °C y el 75 % de humedad relativa) puede proyectar la idoneidad en tiempo real de una composición para su uso por parte del consumidor. Por ejemplo, si la composición mantiene la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor hasta los tres (3) meses de almacenamiento en condiciones aceleradas, esta situación indica que la composición es adecuada para su uso por parte del consumidor durante un (1) año en tiempo real, mientras se almacene en condiciones ambientales.

Para el fin de la presente invención, un período de tiempo razonable debe ser: 1) el almacenamiento de la composición en condiciones ambientales durante al menos seis (6) meses y/o 2) el almacenamiento de la composición en condiciones aceleradas durante al menos un (1) mes.

Componentes de la invención

Una fuente de dióxido de cloro es esencial para la presente invención, ya que los inventores creen que el gas de dióxido de cloro, en lugar del ion clorito, es el ingrediente que induce cualquier mecanismo terapéutico o cosmético de acción de la composición. Una fuente de dióxido de cloro, conocida por los expertos en la técnica, puede incluir, aunque no de forma limitativa, dióxido de cloro estabilizado (líquido), clorito de sodio (polvo) o el ion clorito. La fuente de dióxido de cloro preferida para la presente invención es dióxido de cloro estabilizado. Los ejemplos de dióxido de cloro estabilizado son Anthium Dioxide® comercializado por International Dioxide o un líquido de dióxido de cloro estabilizado al 5 % comercializado por Bio-Cide International. La principal especie de cloro en el dióxido de cloro estabilizado es el ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ), pero también están presentes cantidades variables y menores de dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ), clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ) y cloruro ( $\text{Cl}^-$ ). Los inventores creen que existe un equilibrio químico entre el ion clorito y el dióxido de cloro (en el espacio superior del recipiente) en el dióxido de cloro estabilizado; y que este equilibrio se debe mantener para garantizar la generación de gas de dióxido de cloro tras el uso de la composición en la cavidad oral.

Los inventores creen que la cantidad de dióxido de cloro liberado de la composición depende principalmente de la concentración inicial del ion clorito en la composición y el mantenimiento del pH, incluyendo los factores secundarios el pH inicial de la composición y la presencia de compuestos que se pueden oxidar mediante el ion clorito y/o el dióxido de cloro (tales como alcoholes, cetonas y fenoles).

Una cantidad suficiente de gas de dióxido de cloro debe ser producida por la composición para inducir el mecanismo terapéutico o cosmético de acción, tras el uso de la composición en la cavidad oral. El mecanismo terapéutico de acción (la prevención o el tratamiento de afecciones y enfermedades de la cavidad oral) es inducido por las propiedades antibacterianas del dióxido de cloro. El mecanismo cosmético de acción (la minimización o eliminación del mal olor bucal) es inducido por las propiedades oxidantes del dióxido de cloro en relación con los compuestos de azufre volátiles, así como por el efecto de las propias sustancias saborizantes.

A fin de producir una cantidad suficiente de gas de dióxido de cloro para inducir el mecanismo terapéutico y/o cosmético de acción de la composición:

la concentración de la fuente de dióxido de cloro en la composición final debe ser: del 0,050 % al 0,600 % en peso/peso (p/p). La concentración preferida de la fuente de dióxido de cloro en la composición final es del 0,100 % al 0,500 % en p/p.

La concentración del ion clorito en la composición final debe ser: del 0,050 % al 0,600 % en peso/peso (p/p). La concentración preferida del ion clorito en la composición final es del 0,100 % al 0,500 % en p/p.

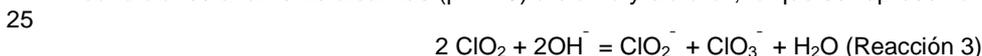
Se prefiere un tampón fosfato para la presente invención para lograr y mantener un intervalo de pH igual a o mayor de pH 6,5 o igual a o menor de pH 8,0. Un tampón fosfato puede incluir fosfato de sodio tribásico, fosfato de sodio

dibásico, fosfato de sodio monobásico o mezclas de los mismos. Las sales de pirofosfato, tales como pirofosfato de tetrasodio ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), que son agentes anticálculos, también se pueden usar como tampones fosfato.

5 A diferencia de otros tampones, se considera preferido un tampón fosfato para la invención porque los inventores saben que este mantiene, de manera fiable, el intervalo de pH especificado cuando la presente invención se almacena en condiciones aceleradas o ambientales durante un período de tiempo razonable. La base de esta creencia es que un tampón fosfato, o mezclas de los mismos, tiende hacia un equilibrio (de pH) en la solución, lo que ayuda a mantener el pH de la composición y, de este modo, mantiene el equilibrio del depósito de ion clorito y el dióxido de cloro durante períodos de tiempo largos. Como resultado, esto permite la liberación gradual del dióxido de cloro tras el uso de la composición, sin agotar el depósito, al mismo tiempo que mantiene las buenas propiedades organolépticas de la composición.

15 Los ácidos débiles (como el ácido láctico) solos no son buenos tampones y no mantendrán el pH especificado en la presente invención; y, de este modo, no mantendrán el equilibrio entre el depósito de clorito y el dióxido de cloro. Además, en las composiciones de dos fases, en las que los ácidos débiles y la fuente de dióxido de cloro se mantienen separados, se puede añadir un ácido débil para activar la fuente de dióxido de cloro para generar gas de dióxido de cloro, pero se cree que esta reacción se produce demasiado rápido (de 30 segundos a 1 minuto) y que el pH de la composición aumentará rápidamente y el gas de dióxido de cloro dejará de generarse en cantidades suficientes para la ventaja terapéutica y/o cosmética para el usuario.

20 El intervalo de pH especificado mediante la presente invención se basa en el efecto conocido del pH en el dióxido de cloro, el dióxido de cloro estabilizado y el ion clorito. El pH se sabe que afecta a: 1) el mantenimiento del equilibrio químico entre el ion clorito y el dióxido de cloro y 2) la generación de gas de dióxido de cloro tras el uso de la composición en la cavidad oral. De acuerdo con la EPA (1999), el dióxido de cloro “se desproporciona en condiciones altamente alcalinas ( $\text{pH} > 9$ ) a clorito y clorato”, lo que se representa mediante la Reacción 3:



30 Además, los inventores creen que, a un pH mayor de 8,0, la presente invención no generaría una cantidad suficiente o eficaz de gas de dióxido de cloro, a partir de la fuente de dióxido de cloro, para inducir un mecanismo terapéutico o cosmético de acción en la cavidad oral. Los inventores creen que el ion clorito sería demasiado estable, a un pH mayor de 8,0, y no liberaría fácilmente el dióxido de cloro. Por el contrario, se sabe que a un pH ácido, el ion clorito se oxida rápidamente a dióxido de cloro. Los inventores creen que la producción de dióxido de cloro debido a esta reacción de oxidación es relativamente mínima a un pH entre 6,5 y 8,0, manteniéndose el equilibrio químico entre el ion clorito y el dióxido de cloro en este intervalo de pH; y que, a un pH menor de pH 6,5, la producción de gas de dióxido de cloro es rápida y el dióxido de cloro se perdería de la composición. Por lo tanto, a fin de evitar que se produzca esto, el pH de la composición es de 6,5 a 8,0, siendo un pH preferido de 6,5 a 7,5 y el más preferido de pH 7,3 a 7,5. Dentro de este intervalo de pH, se establece bien que la fuente de dióxido de cloro consumirá, de manera oxidativa, los agentes saborizantes que se añaden de cualquier otra manera a los productos para el cuidado bucal y, por lo tanto, la provisión de un agente saborizante que no se consume de manera oxidativa es una característica esencial de la presente invención.

40 Un sistema saborizante incluye: 1) un éster de polioxietileno sorbitán (que incluye, aunque no de forma limitativa, una composición comercializada con la marca registrada Tween, tal como Polisorbato 20 y Polisorbato 80) y 2) un aceite saborizante (que incluye, aunque no de forma limitativa, aceite de menta piperita, aceite de menta verde, aceite de gaulteria o mezclas de los mismos; además, el aceite saborizante puede ser natural, artificial o natural y artificial). En la presente invención, un éster de polioxietileno sorbitán (también conocido como polisorbato) es un tensioactivo no iónico usado para emulsionar el aceite saborizante para proteger el aceite saborizante de la degradación por la fuente de dióxido de cloro. Este sistema saborizante ayuda a mantener tanto la estabilidad química como la buena calidad para el consumidor de la composición durante un período de tiempo razonable.

50 Se cree que un tensioactivo es esencial para la invención porque los aceites saborizantes tienden a contener alcoholes, aldehídos o cetonas que se oxidan fácilmente mediante el dióxido de cloro y las fuentes de dióxido de cloro. El tensioactivo adecuado contrarresta esta tendencia. Sin embargo, los tensioactivos aniónicos y catiónicos comunes proporcionan tanta formación de espuma en una composición, tal como enseña la presente invención, que el uso del producto resultante no se prefiere. Además, aunque los inventores no pretendan imponer ninguna teoría, se prefiere lo que los inventores denominan tensioactivo no iónico y polar (tal como un éster de polioxietileno sorbitán) a lo que los inventores denominan tensioactivo no iónico y no polar (como el polietilenglicol) porque un tensioactivo no iónico y no polar no puede estabilizarse de la manera que puede un tensioactivo no iónico y polar de cadena larga debido a la capacidad de este último para mantener el equilibrio entre el clorito y el dióxido de cloro presente en la invención.

60 El aceite saborizante es esencial debido a que proporciona las notas de sabor y el sabor característico de la composición (tal como un sabor a menta piperita) y puede proporcionar ventajas organolépticas residuales al usuario. El éster de polioxietileno sorbitán y el aceite saborizante se deben mezclar entre sí, antes de la adición del sistema saborizante a la fase acuosa (que comprende la fuente de dióxido de cloro, el tampón fosfato, el edulcorante y agua) de la invención. Una composición de una sola fase es la realización preferida de la presente invención para saborizar la composición y garantizar la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor de la composición durante un período de tiempo razonable:

65

la concentración del éster de polioxietileno sorbitán en la composición final debe ser: del 0,001 % al 40,000 % en p/p y la concentración del aceite saborizante en la composición final debe ser: del 0,005 % al 10,000 % en p/p.

Un edulcorante es esencial debido a que este componente es un determinante clave de la buena calidad para el consumidor de la invención; determina, de manera específica, la calidad del sabor. Un edulcorante puede incluir, pero no se limita a: 1) edulcorantes artificiales, tales como sucralosa, sacarina sódica o similares y/o 2) edulcorantes naturales, tales como sacarosa, xilitol o similares. Sin un edulcorante, la invención tiene un sabor amargo, no agradable y no apetecible. El edulcorante potencia las notas del aceite saborizante, evita que la composición tenga un sabor amargo y ayuda a retener el sabor original de la composición durante un período de tiempo razonable.

La concentración del edulcorante en la composición final debe ser: del 0,005 % al 2,000 % en p/p.

El agua es esencial para la presente invención para mantener la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor de la composición durante un período de tiempo razonable. Con respecto a la estabilidad química, el agua puede solubilizar el dióxido de cloro y la fuente de dióxido de cloro en la composición, lo que mantiene el equilibrio químico y permite la generación de gas de dióxido de cloro tras el uso de la composición. Con respecto a la buena calidad para el consumidor, el agua afecta al aspecto al retener la humedad en la composición para garantizar que pueda adoptar diferentes realizaciones, tales como un enjuague bucal (líquido), una pasta de dientes (semisólida) o un gel dentífrico (semisólido).

La cantidad de agua en la composición final es la diferencia entre la cantidad de la composición total y la cantidad de la suma de todos los demás componentes de la composición.

Componentes opcionales de la invención

Un ácido orgánico débil (que incluye, aunque no de forma limitativa, ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico o similares) se puede añadir a la composición para ajustar el pH final de la composición a un pH igual a o mayor de pH 6,5 o igual a o menor de pH 8,0.

Una fuente de ion fluoruro se puede añadir a la composición. Los ejemplos de una fuente de ion fluoruro incluyen fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro estannoso o similares. La concentración del ion fluoruro en la composición final debe ser del 0,025 % al 0,160 % en p/p, siendo el intervalo preferido del 0,080 % al 0,150 % en p/p.

Efecto de la glicerina sobre la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor de las composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro

Se cree que cuando se añade glicerina a composiciones acuosas tamponadas con fosfato que contienen una fuente de dióxido de cloro (tal como dióxido de cloro estabilizado), la glicerina absorbe agua y cambia la naturaleza acuosa del medio, degradando de este modo la fuente de dióxido de cloro y dando como resultado la liberación prematura del gas de dióxido de cloro. Con el fin de evaluar y demostrar el supuesto efecto perjudicial que tiene la glicerina sobre estos tipos de composiciones, se crearon y sometieron a ensayo varias formulaciones para determinar la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor. Estos estudios de estabilidad y sus respectivos datos se presentan y describen en las siguientes tablas y párrafos. En cuanto a los siguientes estudios, debe observarse que el dióxido de cloro estabilizado se analizó usando métodos de valoración conocidos o cromatografía iónica; el pH se midió usando métodos conocidos por los expertos en la técnica (potenciométricos); y se evaluó el sabor, aspecto, color u olor usando métodos de ensayo normalizados (salvo que se indique lo contrario).

Tabla 1. Estudio de degradación de ClO<sub>2</sub> estabilizado en soluciones acuosas tamponadas con fosfato que contienen ingredientes de excipiente del grupo hidroxilo (-OH)

| Velocidades de degradación del ClO <sub>2</sub> estabilizado |   |
|--|---|
| Ingrediente del grupo -OH (1 M)                              | Velocidad de degradación del ClO <sub>2</sub> estabilizado (mM/día) |
| Glicerol   | 0,17  |
| Xilitol  | 0,0882  |
| PEG 1000   | 0,08  |
| PEG 200  | 0,0268  |
| PEG 8000   | 0,0195  |
| Sorbitol   | 0,0001  |

El estudio de degradación representado en la Tabla 1 se realizó en soluciones acuosas tamponadas con fosfato (pH 7,0) que contenían uno de los ingredientes del grupo -OH desglosados 1 M y stabilized chlorine dioxide (dióxido de cloro estabilizado - SCD) 20 mM. Cada respectiva solución se almacenó a 40 °C durante 21 días. De los ingredientes desglosados, la velocidad de degradación del SCD fue la mayor en la solución tamponada con fosfato que contenía glicerol (0,17 mM/día). Además, se produjo una cantidad notable de degradación del dióxido de cloro

estabilizado cuando estaba presente el xilitol en la composición. La velocidad de degradación del SCD fue la menor en la solución tamponada con fosfato que contenía sorbitol (0,0001 mM/día).

5 Tabla 2a. Formulación para la Solución 1 tamponada con fosfato de SCD (con glicerina) (Comentario: salvo que se indique lo contrario, los porcentajes (%) se expresan en peso/peso)

| Solución 1 tamponada con fosfato de SCD |                     |           |                                 |       |
|---|---------------------|-----------|---------------------------------|-------|
| ClO <sub>2</sub> estabilizado (p/v)     | Fosfato de trisodio | Glicerina | pH (ajustado con ácido cítrico) | Agua  |
| 0,10 %                                  | 0,30 %              | 20,00 %   | 6,8-7,2                         | Resto |

Tabla 2b. Resultados de la inspección de la Solución 1 tamponada con fosfato de SCD (con glicerina)

| Día 1: Resultados de la inspección de la Solución 1 tamponada con fosfato de SCD |                        |
|--|------------------------|
| Color  | Olor                   |
| Amarillo   | Similar a lejía fuerte |

10 En la Solución 1 tamponada con fosfato de SCD (formulación detallada en la Tabla 2a), el color amarillo y el olor similar a lejía (indicados en la Tabla 2b y observados por el analizador en una inspección informal) de la solución acuosa de stabilized chlorine dioxide (dióxido de cloro estabilizado - SCD) indican que el gas de dióxido de cloro probablemente se ha producido a partir de la solución de SCD. Tal como se define en la invención, la buena calidad para el consumidor de la Solución 1 tamponada con fosfato de SCD ya está afectada en el Día 1 porque el aspecto de color amarillo no está previsto; la Solución 1 tamponada con fosfato de SCD se formuló para que permaneciera transparente, con un aspecto similar al agua (sin color).

Tabla 3. Estabilidad de las pastas de dientes que contienen dióxido de cloro estabilizado

| Comparación de datos en condiciones aceleradas de 90 días de las pastas de dientes   |                                     |      |  |                                     |      |  |
|--|-------------------------------------|------|--|-------------------------------------|------|--|
|  | Pasta de dientes 1                  |      |  | Pasta de dientes 2                  |      |  |
|  | ClO <sub>2</sub> estabilizado (p/v) | pH   | Pérdida de ClO <sub>2</sub> a partir del día 0 | ClO <sub>2</sub> estabilizado (p/v) | pH   | Pérdida de ClO <sub>2</sub> a partir del día 0 |
| Día 0  | 0,118 %                             | 7,88 | No aplicable                                   | 0,1301 %                            | 6,95 | No aplicable                                   |
| 15 días  | 0,093 %                             | 7,93 | 21,19 %  | 0,1096 %                            | 6,93 | 15,76 %  |
| 30 días  | 0,063 %                             | 7,78 | 46,61 %  | 0,0952 %                            | 6,92 | 26,83 %  |
| 60 días  | 0,010 %                             | 7,72 | 91,53 %  | 0,0646 %                            | 6,90 | 50,35 %  |
| 90 días  | 0,000 %                             | 7,74 | 100,00 %                                       | 0,0548 %                            | 7,00 | 57,88 %  |
| La Pasta de dientes 1 y la Pasta de dientes 2 se almacenaron en condiciones aceleradas, donde las condiciones aceleradas son 40 °C/75 % de humedad relativa.   |                                     |      |  |                                     |      |  |
| La Pasta de dientes 1 contiene: agua, sílice hidratada, sorbitol, glicerina, dióxido de cloro estabilizado, goma de celulosa, fosfato de trisodio, dióxido de titanio, saborizante, sacarina sódica                                      |                                     |      |  |                                     |      |  |
| La Pasta de dientes 2 contiene: agua, sílice hidratada, sorbitol, dióxido de cloro estabilizado, goma de celulosa, fosfato de sodio dibásico, dióxido de titanio, saborizante, fluoruro de sodio, fosfato de sodio monobásico, sucralosa |                                     |      |  |                                     |      |  |

20 La Tabla 3 compara la estabilidad química de dos pastas de dientes que contienen dióxido de cloro estabilizado cuando se almacenan en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de humedad relativa) durante 90 días. Algunas de las diferencias entre la Pasta de dientes 1 y la Pasta de dientes 2 son:

25 la Pasta de dientes 2 contiene un poco más de dióxido de cloro estabilizado (0,1301 %) en el momento cero, en comparación con la Pasta de dientes 1 (0,118 %).

30 La Pasta de dientes 1 se tampona mediante fosfato de trisodio hasta un pH más alcalino de 7,88, mientras que la Pasta de dientes 2 se tampona mediante fosfato de sodio dibásico/fosfato de sodio monobásico hasta un pH más casi neutro de pH 6,95.

La Pasta de dientes 1 contiene glicerina, mientras que la Pasta de dientes 2 no contiene glicerina.

35 Se produjo una degradación completa (100 %) del dióxido de cloro estabilizado en la Pasta de dientes 1 a lo largo de 90 días. Se observó únicamente una degradación parcial (57,88 %) del dióxido de cloro estabilizado en la Pasta de dientes 2 a lo largo de 90 días. Por lo tanto, la estabilidad química del dióxido de cloro estabilizado se mejora de manera notable en la Pasta de dientes 2 en comparación con la Pasta de dientes 1. La falta de glicerina en la Pasta de dientes 2 y un pH más casi neutro parece ayudar a mejorar la estabilidad del dióxido de cloro en comparación con la Pasta de dientes 1 alcalina que contiene glicerina. A pesar de esta mejora, el porcentaje de degradación del dióxido de cloro estabilizado en la Pasta de dientes 2 no cumple el Criterio 1 ( $\leq 10$  %) definido por la presente invención para indicar la estabilidad química de la fuente

de dióxido de cloro. Debe observarse que la Pasta de dientes 2 no se preparó para que incluyera un éster de polioxietileno sorbitán para emulsionar el saborizante. En resumen, la selección, la concentración, la compatibilidad y la función de los excipientes en las respectivas composiciones afectaron directamente a la estabilidad química evaluada en lo que se considera una estimación de un período de tiempo razonable en el mercado (basándose en el almacenamiento acelerado).

5 Composiciones para el cuidado bucal que contienen una fuente de dióxido de cloro, saborizante, glicerina y aceite de ricino hidrogenado etoxilado

10 Las soluciones para el cuidado bucal con sabor que contenían una fuente de dióxido de cloro, tampón fosfato, glicerina y aceite de ricino hidrogenado etoxilado (Cremophor RH-40™) a un pH 6,4-6,6 (tal como se enseña en la patente US-6582682) presentaron una o más de las siguientes características: aspecto traslúcido, olor similar a lejía fuerte, sabor salado o similar a lejía, degradación del ClO<sub>2</sub> estabilizado y pH ácido. Las Tablas 4-7 detallan estas formulaciones, en forma de enjuague bucal de una sola fase, y los respectivos resultados de estabilidad.

15 Tabla 4. Formulaciones de enjuague bucal de SCD con sabor que contienen glicerina y aceite de ricino hidrogenado etoxilado

(Comentario: salvo que se indique lo contrario, los porcentajes (%) se expresan en peso/peso)

| <b>Formulaciones de enjuague bucal de SCD con sabor que contienen glicerina y aceite de ricino hidrogenado etoxilado</b> |                         |                         |                         |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Ingrediente</b>   | <b>Enjuague bucal 1</b> | <b>Enjuague bucal 2</b> | <b>Enjuague bucal 3</b> |
| <b>ClO<sub>2</sub> estabilizado (p/v)</b>  | 0,10 %                  | 0,10 %                  | 0,10 %                  |
| <b>Fluoruro de sodio</b>   | 0,00 %                  | 0,00 %                  | 0,05 %                  |
| <b>Fosfato de trisodio</b>   | 0,20 %                  | 0,20 %                  | 0,20 %                  |
| <b>Glicerina</b>   | 20,00 %                 | 20,00 %                 | 20,00 %                 |
| <b>Sorbitol</b>  | 10,00 %                 | 10,00 %                 | 10,00 %                 |
| <b>Saborizante</b>   | 0,15 %                  | 0,15 %                  | 1,50 %                  |
| <b>Aceite de ricino hidrogenado etoxilado</b>  | 0,45 %                  | 0,45 %                  | 4,50 %                  |
| <b>Sucralosa</b>   | 0,20 %                  | 0,20 %                  | 0,20 %                  |
| <b>pH (ajustado con ácido cítrico)</b>   | 6,4-6,6                 | 6,4-6,6                 | 6,4-6,6                 |
| <b>Agua</b>  | Resto                   | Resto                   | Resto                   |

20 Tabla 5. Día 0: Resultados de las formulaciones de SCD con sabor de la Tabla 4

| <b>Datos en el día 0</b> |   |           |                      |                     |             |
|--------------------------|---|-----------|----------------------|---------------------|-------------|
| <b>ID de la muestra</b>  | <b>ClO<sub>2</sub> estabilizado (p/v)</b> | <b>pH</b> | <b>Aspecto/color</b> | <b>Sabor</b>        | <b>Olor</b> |
| Enjuague bucal 1         | 0,100 %                                   | 6,39      | Transparente         | No disponible (N/A) | N/A         |
| Enjuague bucal 2         | 0,099 %                                   | 6,50      | Transparente         | N/A                 | N/A         |
| Enjuague bucal 3         | 0,102 %                                   | 6,56      | Traslúcido           | N/A                 | N/A         |

25 Tabla 6. Día 7: Resultados en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) de las formulaciones de SCD con sabor de la Tabla 4

| <b>Día 7: Datos en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR)</b> |   |   |           |                      |                            |                           |
|--|---|---|-----------|----------------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>ID de la muestra</b>  | <b>ClO<sub>2</sub> estabilizado (p/v)</b> | <b>Cambio del ClO<sub>2</sub> estabilizado a partir del valor del día 0</b> | <b>pH</b> | <b>Aspecto/color</b> | <b>Sabor</b>               | <b>Olor</b>               |
| Enjuague bucal 1   | 0,0877 %                                  | 12,30 %   | 6,28      | Transparente         | Más débil muy ligeramente  | Fresco                    |
| Enjuague bucal 2   | 0,0856 %                                  | 13,54 %   | 6,43      | Transparente         | No fresco, más dulce       | Un poco a lejía           |
| Enjuague bucal 3   | 0,0108 %                                  | 89,41 %   | 5,18      | Traslúcido           | Muy débil, a lejía, salado | No mentolado, muy a lejía |

30 Tabla 7. Día 14: Resultados en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) de las formulaciones de SCD con sabor de la Tabla 4

| <b>Día 14: Datos en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR)</b> |   |           |                      |              |             |
|---|---|-----------|----------------------|--------------|-------------|
| <b>ID de la muestra</b>   | <b>ClO<sub>2</sub> estabilizado (p/v)</b> | <b>pH</b> | <b>Aspecto/color</b> | <b>Sabor</b> | <b>Olor</b> |

## ES 2 725 226 T3

|                  |                     |      |                              |                     |                 |
|------------------|---------------------|------|------------------------------|---------------------|-----------------|
| Enjuague bucal 1 | No disponible (N/A) | 5,15 | Transparente, un poco pajizo | Mentolado más dulce | Bueno           |
| Enjuague bucal 2 | N/A                 | 5,25 | Transparente                 | Salado              | Un poco a lejía |
| Enjuague bucal 3 | N/A                 | 5,08 | Transparente                 | Débil e insípido    | Muy débil       |

Los Enjuagues bucales 1, 2 y 3 muestran, todos, una degradación del ClO<sub>2</sub> estabilizado mayor del 10 % después de almacenarse 1 semana en condiciones aceleradas, produciéndose la mayor degradación en el Enjuague bucal 3 que contenía fluoruro de sodio (89,41 % de pérdida de ClO<sub>2</sub> estabilizado). Además, el pH de todas las formulaciones empezó a descender después de 1 semana, volviéndose ácido el Enjuague bucal 3 con un pH de 5,18, que coincidía con la pérdida significativa del ClO<sub>2</sub> estabilizado. Estos resultados demuestran, además, que el pH ácido da como resultado la degradación de la fuente de dióxido de cloro. Tal como se define en la presente invención, estas formulaciones no cumplen los criterios para lograr la estabilidad química o la buena calidad para el consumidor.

5 No se cree que el humectante, el sorbitol, contribuya de manera significativa a la inestabilidad del ClO<sub>2</sub> estabilizado. Esta suposición se debe al hecho de que la velocidad de degradación del ClO<sub>2</sub> en presencia de sorbitol es baja (Tabla 1) y también a que el sorbitol se formuló y se sometió a ensayo en una formulación de dióxido de cloro estabilizado acuosa tamponada con fosfato similar a la Solución 1 tamponada con fosfato (sin glicerina, los datos no se muestran) y esta formulación permaneció transparente y no tuvo un olor similar a lejía fuerte.

15 Exclusión de aceite de ricino y derivados de aceite de ricino

20 El aceite de ricino y los derivados de aceite de ricino (que incluyen los aceites de ricino hidrogenados y los aceites de ricino hidrogenados etoxilados) se excluyen como emulsionantes para la presente invención porque se cree que la estructura de estos compuestos no los hace compatibles con las fuentes de dióxido de cloro o el dióxido de cloro. Se cree que los enlaces insaturados en el aceite de ricino, así como la insaturación residual en los derivados de aceite de ricino, consumen, de manera eficaz, una parte de la actividad del dióxido de cloro, reduciendo así su eficacia. Esta creencia se ha demostrado, en parte, mediante la experimentación con aceite de ricino hidrogenado etoxilado como emulsionante en composiciones para el cuidado bucal con sabor que contenían una fuente de dióxido de cloro. Tal como se demuestra en los datos de estabilidad de los Enjuagues bucales 1, 2 y 3, el uso del aceite de ricino hidrogenado etoxilado (Cremophor RH-40™) dio como resultado formulaciones inestables en cuanto al ClO<sub>2</sub> estabilizado y el pH; y/o se vio afectada la buena calidad para el consumidor. Cuando se excluyó la glicerina como humectante y se incluyó el aceite de ricino hidrogenado etoxilado (Cremophor RH-40™) en una composición acuosa de ClO<sub>2</sub> estabilizado tamponada con fosfato con sabor (datos no mostrados), la composición resultante experimentó un descenso del pH a lo largo del tiempo y la composición adoptó un color amarillo, lo que indicaba la liberación del gas de dióxido de cloro.

Estabilidad de la presente invención y mejora con respecto a la técnica anterior

35 De acuerdo con los criterios previamente definidos para lograr la estabilidad química (Criterio 1 y Criterio 2) y la buena calidad para el consumidor (Criterio 3, Criterio 4 y Criterio 5), las composiciones para el cuidado bucal con sabor enseñadas en la presente invención pueden retener la estabilidad química y la buena calidad para el consumidor durante un período de hasta seis (6) meses, cuando se almacenan en condiciones aceleradas, y/o doce (12) meses, cuando se almacenan en condiciones ambientales. Esta afirmación se demuestra más adelante en las Tablas 8-10 que contienen los datos de estabilidad para los ejemplos de la presente invención, el Enjuague bucal 4 y el Enjuague bucal 5. [Comentario: el ensayo en condiciones aceleradas sirve como un indicador universalmente reconocido durante largos períodos de ensayo en condiciones ambientales].

45 El Enjuague bucal 4 es una composición para el cuidado bucal no de fluoruro y con sabor que contiene los siguientes ingredientes: agua, dióxido de cloro estabilizado (0,100 % en p/v), fosfato de trisodio, aceite de menta piperita y polisorbato y ácido cítrico. (Debe observarse que esta formulación contiene una cantidad muy pequeña del humectante, el propilenglicol).

Los datos de estabilidad del Enjuague bucal 4, cuando se almacena en condiciones aceleradas y ambientales, se presentan en la Tabla 8 y la Tabla 9, a continuación.

50 Tabla 8. Datos del Enjuague bucal 4 en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis (6) meses

| Datos del Enjuague bucal 4 en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis (6) meses |                                     |   |      |   |                       |           |
|--|-------------------------------------|---|------|---|-----------------------|-----------|
| Punto de tiempo  | ClO <sub>2</sub> estabilizado (p/v) | Cambio del ClO <sub>2</sub> estabilizado a partir del valor del día 0 | pH   | Aspecto/color                                       | Sabor                 | Olor      |
| Día 0  | 0,099 %                             | No aplicable  | 7,22 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Mentolado |
| 1 mes  | 0,090 %                             | 9 %   | 7,27 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Mentolado |
| 2 meses  | 0,090 %                             | 9 %   | 7,35 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Mentolado |

|         |         |      |      |   |                       |                       |
|---------|---------|------|------|---|-----------------------|-----------------------|
| 3 meses | 0,090 % | 9 %  | 7,39 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Mentolado             |
| 6 meses | 0,089 % | 10 % | 7,25 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Muy levemente a menta |

Tabla 9. Datos del Enjuague bucal 4 en condiciones ambientales (25 °C/60 % de humedad relativa) durante doce (12) meses

| <b>Datos del Enjuague bucal 4 en condiciones ambientales (25 °C/60 % de HR) durante doce (12) meses</b> |                                     |   |      |   |                           |                       |
|---|-------------------------------------|---|------|---|---------------------------|-----------------------|
| Punto de tiempo   | ClO <sub>2</sub> estabilizado (p/v) | Cambio del ClO <sub>2</sub> estabilizado a partir del valor del día 0 | pH   | Aspecto/color                                       | Sabor                     | Olor                  |
| Día 0   | 0,099 %                             | No aplicable  | 7,22 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado     | Mentolado             |
| 1 mes   | 0,098 %                             | 1 %   | 7,55 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado     | Mentolado             |
| 2 meses   | 0,095 %                             | 4 %   | 7,41 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado     | Mentolado             |
| 3 meses   | 0,094 %                             | 5 %   | 7,43 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado     | Mentolado             |
| 6 meses   | 0,093 %                             | 6 %   | 7,40 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado     | Mentolado             |
| 12 meses  | 0,093 %                             | 6 %   | 7,25 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Muy ligeramente mentolado | Ligeramente mentolado |

5 El Enjuague bucal 5 es una composición para el cuidado bucal de fluoruro y con sabor que contiene los siguientes ingredientes: agua, dióxido de cloro estabilizado (el 0,099 % en p/v), fosfato de trisodio, aceite de menta piperita y polisorbato, fluoruro de sodio (el 0,052 % en p/v) y ácido cítrico. (Debe observarse que esta formulación contiene una cantidad muy pequeña del humectante, el propilenglicol).

10 Los datos de estabilidad del Enjuague bucal 5, cuando se almacena en condiciones aceleradas, se presentan en la Tabla 10.

15 Tabla 10. Datos del Enjuague bucal 5 en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante tres (3) meses

| <b>Datos del Enjuague bucal 5 en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante tres (3) meses</b> |                                       |   |                     |   |      |   |                       |                           |
|---|---------------------------------------|---|---------------------|---|------|---|-----------------------|---------------------------|
| Punto de tiempo   | ClO <sub>2</sub> * estabilizado (p/v) | Cambio del ClO <sub>2</sub> estabilizado a partir del valor del día 0 | Fluoruro de sodio*  | Cambio del fluoruro de sodio a partir del valor del día 0 | pH   | Aspecto/color                                       | Sabor                 | Olor                      |
| Día 0   | 0,099 %                               | No aplicable  | 0,052 %             | No aplicable  | 7,26 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Mentolado                 |
| 1 mes   | 0,093 %                               | 6 %   | 0,051 %             | 2 %   | 7,54 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Ligeramente mentolado     |
| 2 meses   | 0,091 %                               | 8 %   | No disponible (N/A) | N/A   | 7,51 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Ligeramente mentolado     |
| 3 meses   | 0,090 %                               | 9 %   | 0,049 %             | 6 %   | 7,43 | Líquido ligeramente acuoso, transparente e incoloro | Ligeramente mentolado | Muy ligeramente mentolado |

\*Promedio de dos muestras diferentes que se evaluaron.

20 Tal como se ilustra en los datos de estabilidad de las Tablas 8-10, el Enjuague bucal 4 y el Enjuague bucal 5 demuestran, ambos, que la presente invención proporciona una estabilidad mejorada en cuanto al ClO<sub>2</sub> estabilizado (la fuente de dióxido de cloro) y un pH durante períodos de tiempo más largos que aquellos enseñados en la patente US-6582682 (datos mostrados en las Tablas 5-7). A diferencia de las formulaciones de la técnica anterior sometidas a ensayo (Enjuague bucal 1, 2, 3), el Enjuague bucal 4 y el Enjuague bucal 5 mantienen la estabilidad química (Criterio 1 y Criterio 2) y la buena calidad

para el consumidor (Criterio 3, Criterio 4 y Criterio 5), tal como se define en la presente invención, durante tres (3) meses, cuando se almacenan en condiciones aceleradas, o doce (12) meses, cuando se almacenan en condiciones ambientales.

Ejemplo 1: Método para elaborar un enjuague bucal con sabor de una sola fase que contiene una fuente de dióxido de cloro

5 Etapa 1. Sistema saborizante

Mezclar el agente saborizante y el emulsionante/suspensor. Apartar la mezcla.

10 Etapa 2. Componentes solubles en agua

En un recipiente separado, mezclar el agua, el edulcorante, el tampón fosfato y el líquido de dióxido de cloro estabilizado.

15 Etapa 3. Fase final

Combinar la mezcla de la Etapa 1 y la mezcla de la Etapa 2; mezclar minuciosamente. Ajustar el pH de la mezcla resultante a un pH 7,2 mediante la adición de un ajustador de pH final (un ácido orgánico débil, tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico o similares).

20 Comentario: si se añade una fuente de ion fluoruro (tal como fluoruro de sodio) a la composición, esta materia prima se podría añadir a los componentes solubles en agua (Etapa 2).

Ejemplo 2: Método para elaborar una pulverización bucal con sabor de una sola fase que contiene una fuente de dióxido de cloro

25 Etapa 1. Sistema saborizante

Mezclar el agente saborizante y el emulsionante/suspensor. Apartar la mezcla.

30 Etapa 2. Componentes solubles en agua

En un recipiente separado, mezclar el agua, los tampones fosfato (fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico), el edulcorante y el líquido de dióxido de cloro estabilizado. Los tampones fosfato se deben añadir en cantidades que permitan un pH final de 6,8-7,0.

35 Etapa 3. Fase final

Combinar la mezcla de la Etapa 1 y la mezcla de la Etapa 2; mezclar minuciosamente.

40 Etapa 4. Envasado

Transferir el producto de la Etapa 3 a un dispensador de pulverización adecuado.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de una sola fase para el cuidado bucal con sabor libre de glicerina, aceite de ricino y derivados de aceite de ricino teniendo la composición un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0 que comprende:
  - a) una fuente de dióxido de cloro;
  - b) un sistema saborizante que contiene un agente saborizante emulsionado en un éster de polioxietileno sorbitán;
  - c) un edulcorante;
  - d) un sistema de tampón fosfato; y
  - e) agua.
  
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la composición es para la liberación de gas de dióxido de cloro tras la acidificación de dicha composición en la cavidad oral; y en donde dicha fuente de dióxido de cloro se estabiliza en equilibrio con cantidades pequeñas de gas de dióxido de cloro libre tal como se demuestra por una degradación de la fuente de dióxido de cloro de no más del 10 % en el intervalo de un año en condiciones ambientales o tres meses a 40 °C y el 75 % de humedad relativa.
  
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde la concentración de dicho éster de polioxietileno sorbitán en la composición final se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 40,000 % (p/p) por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 40,0 % (p/p).
  
4. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde la concentración de dicho agente saborizante en la composición final se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10,000 % (p/p).
  
5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde la concentración de dicho edulcorante en la composición final se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,000 % (p/p).
  
6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde dicho tampón fosfato mantiene dicha composición a un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0, por ejemplo en donde el pH de dicha composición se mantiene en el intervalo de 7,3 a 7,5.
  
7. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que incluye una fuente de ion fluoruro, en donde, opcionalmente dicha fuente de ion fluoruro se selecciona del grupo que consiste en fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, y monofluorofosfato de sodio.
  
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la concentración de la fuente de ion fluoruro en la composición final se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,080 % (p/p), por ejemplo de aproximadamente 0,080 % a aproximadamente 0,150 % (p/p).
  
9. Un método para la elaboración de un enjuague bucal de una sola fase que contiene una fuente de dióxido de cloro, comprendiendo dicho método las etapas de:
  - a) mezclar un agente saborizante con un emulsionante que comprende éster de polioxietileno sorbitán;
  - b) mezclar adicionalmente agua, un edulcorante, un tampón fosfato y la fuente de dióxido de cloro;
  - c) combinar las mezclas obtenidas a partir del ejercicio de dicho mezclado y dicho mezclado adicional;
  - d) ajustar el pH de la mezcla obtenida mediante el ejercicio de dicha etapa de combinación;
  - e) en donde dicha etapa de ajuste se lleva a cabo mediante la etapa de adición de un ácido orgánico débil para obtener un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0.
  
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicha etapa de ajuste mediante la adición de un ácido orgánico débil se lleva a cabo para obtener un pH de 7,2; y/o en donde dicha etapa de ajuste se lleva a cabo mediante la adición de un ácido orgánico débil seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido fumárico, y ácido cítrico.
  
11. Un método para la elaboración de una pulverización bucal con sabor de una sola fase; una pasta de dientes bucal o un gel bucal que contenga una fuente de dióxido de cloro, comprendiendo dicho método las etapas de:
  - a) mezclar un agente saborizante y un emulsionante que comprende éster de polioxietileno sorbitán en un primer recipiente;

- 5 b) mezclar adicionalmente agua, un tampón fosfato, un edulcorante, y un líquido de fuente de dióxido de cloro en un segundo recipiente para proporcionar una mezcla que tenga un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0;
- 5 c) combinar las mezclas en el primer y segundo recipiente;
- 5 d) añadir opcionalmente ingredientes de excipiente tales como goma de celulosa, sílice hidratada, y dióxido de titanio; y
- 5 e) transferir las mezclas combinadas a un dispensador de pulverización o dispensador de tubo.
- 10 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en donde dicha pulverización bucal con sabor de una sola fase libre de glicerina, aceite de ricino y derivados de aceite de ricino para la prevención de la inestabilidad, y dicha fuente de dióxido de cloro es para la liberación del gas de dióxido de cloro tras la acidificación de la pulverización bucal en la cavidad oral.
- 15 13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 que incluye la etapa de selección del tampón fosfato de un grupo que consiste en fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico; y/o que incluye la etapa de ajuste del pH de las mezclas combinadas a un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0, en donde opcionalmente dicha etapa de ajuste se lleva a cabo mediante la adición de una cantidad del tampón fosfato.
- 20 14. Una composición de una sola fase para el cuidado bucal con sabor libre de glicerina, libre de clorato, cloruro, cloro, aceite de ricino y derivados de aceite de ricino, teniendo la composición un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0 y comprendiendo dicha composición:
- 25 a) una fuente de dióxido de cloro capaz de liberar gas de dióxido de cloro tras la acidificación mediante aminoácidos encontrados normalmente en la saliva de los seres humanos durante un período de tiempo de 10 segundos a 3 minutos y en equilibrio con una cantidad pequeña de gas de dióxido de cloro presente en la solución;
- 30 b) un tampón fosfato adaptado para el mantenimiento de la composición a un pH neutro (de 6,0 a 7,2) en una solución acuosa;
- 30 c) una fuente de saborizante que contiene un éster de polioxietileno sorbitán y un agente saborizante;
- 30 d) un edulcorante;
- 35 e) opcionalmente, ingredientes de excipiente, tales como goma de celulosa, sílice hidratada y dióxido de titanio; y
- 35 f) agua.