

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 345**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2006 E 16199408 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3184150**

54 Título: **Tratamiento de infecciones de bolsas subgingivales**

30 Prioridad:

22.11.2005 GB 0523745

09.01.2006 GB 0600324

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

24.02.2020

73 Titular/es:

**MAELOR LABORATORIES LIMITED (50.0%)
Avonbridge House, Bath Road, Chippenham
Wiltshire SN15 2BB, GB y
BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA
INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

PERSSON, GOSTA, RUTGER

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 744 345 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

Tratamiento de infecciones de bolsas subgingivales

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un compuesto de morfolino para utilizar en el tratamiento de infección subgingival.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La enfermedad de las encías es una de las causas principales de mala salud en todo el mundo, y normalmente conduce a la caries dental. Las dos formas principales de enfermedad de las encías, gingivitis y periodontitis, resultan de la formación de placa bacteriana en la cavidad oral, en particular en los dientes a lo largo del margen de las encías.

[0003] Una infección subgingival comienza cuando las bacterias en el límite dientes-encía hacen que el tejido gingival (es decir, las encías) se separe del diente, formando una bolsa subgingival. Las bacterias se acumulan en esta cavidad, causando una hinchazón gingival que atrapa las bacterias en la bolsa subgingival. La inflamación adicional exacerba la infección y, finalmente, tanto el tejido gingival como el hueso se destruyen. El tratamiento de las infecciones subgingivales es particularmente problemático, ya que las bacterias infectantes son difíciles de acceder y es difícil aplicar agentes anti-bacterianos al sitio de la infección. Además, se cree que hay un flujo de fluidos gingivales fuera de la bolsa subgingival, lo que dificulta la entrada de cualquier agente terapéutico en el sitio de la infección.

[0004] Las infecciones subgingivales son características de varias infecciones orales, incluyendo periodontitis crónica de adultos y juvenil, periodontitis de inicio temprano, enfermedades periodontales ulcerosas necrotizantes y pericoronitis aguda.

[0005] El agente anti-bacteriano clorhexidina se usa para tratar infecciones orales. Cuando se usa para tratar las infecciones de bolsas subgingivales, la clorhexidina sufre una tinción desagradable y una pérdida de sabor y además experimenta una baja complacencia por parte del paciente debido a una sensación de picadura desagradable que se produce en su aplicación. Esto puede ser extremadamente doloroso.

[0006] Las infecciones en las bolsas subgingivales se caracterizan a menudo por la presencia de una combinación de especies bacterianas conocidas como "El Complejo Rojo". Comprende *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola* y se cree que los componentes del complejo rojo son sinérgicos (véase, por ejemplo, Holt y Ebersole, Periodontol 2000. 200538: 72-122). La especie *Actinomyces*, tal como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* también está implicada en las infecciones orales (subgingivales).

[0007] Se cree que los cambios en la flora bacteriana y las interacciones entre diferentes especies bacterianas influyen en la progresión de la enfermedad oral (ver por ejemplo Socransky y Haffajee, Periodontol 2000. 200538: 135-87).

[0008] *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es un cocobacilo fermentativo, gram-negativo, capnofílico y no motil, que ha estado implicado en la etiología y patogénesis de la periodontitis juvenil y adulta, así como en infecciones sistémicas. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* tiene los serotipos a-e. La cepa Y4 es serotipo b. Se ha demostrado que los anticuerpos reactivos al lipopolisacárido de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo b (es decir, cepa Y4) se correlacionan con la reducción de la pérdida de unión en pacientes con periodontitis de inicio temprano generalizada (Califano J.V. et al., Infection and Immunity, Sept. 1996, pág. 3908-3910). La mayor parte del anticuerpo reactivo con LPS de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo b es IgG2 (Lu et al, Infect Immun 1993 Jun; 61 (6): 2400-7), y la IgG sérica disminuye en los fumadores (Quinn, S. et al, Infect, Immun. 64: 2500 - 2505). Debe observarse que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se refiere a veces en la técnica como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

[0009] Además de las infecciones periodontales, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se aísla ocasionalmente de infecciones sistémicas graves (Van Winkelhoff A.J. y Slots J. Periodontol. 2000 1999; 20: 122 - 135).

[0010] Se ha demostrado que la infección por *Treponema denticola* está estrechamente asociada con enfermedades periodontales, tales como la periodontitis de inicio temprano, la gingivitis ulcerosa necrotizante y la pericoronitis aguda (Chan EC, McLaughlin R. Oral Microbiol Immunol 2000; 15: 1-9 Takeuchi Y, Umeda M, Sakamoto M, et al., J Periodontol 2001; 72: 1354-1363).

[0011] Se ha prestado especial atención recientemente a la importancia clínica de la coinfección de patógenos bacterianos periodontales *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* y *T. denticola*, así como otras bacterias subgingivales, que forman una infección mixta que provoca una destrucción periodontal más grave que una sola

infección (Langendijk-Genevaux, PS et al. J Clin Periodontol 2001; 28: 1151 Shiloah J, et al., J Periodontol 2000, 71: 562 - 567).

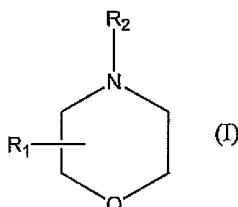
[0012] Se conoce que el compuesto de morfolino habitualmente denominado Delmopinol es útil para tratar y prevenir la placa dental y la gingivitis leve, como parte de una rutina de salud oral normal (véase, por ejemplo, Collaert et al, Scand J Dent Res 1994; 102: 17-25). La microbiología del desarrollo de la placa supragingival temprana se describe por collaert et al. Oral Microbiol Immunol 1993; 8: 36-41. Composiciones anti-placa mejoradas que comprenden una combinación de un morfolino aminoalcohol y un agente quelante se describen en WO-A-92/07548. Las composiciones anti-placa mejoradas que comprenden una combinación de un morfolino aminoalcohol y un agente antimicrobiano se describen en WO-A-92/08442.

[0013] Los tratamientos actuales para la infección subgingival, por ejemplo en la periodontitis crónica, con frecuencia implican intervención quirúrgica, para retirar el tejido infectado y la placa bacteriana de la bolsa subgingival y para reducir la profundidad de la cavidad. Incluso si no se utiliza cirugía abierta, la limpieza subgingival y el aplanamiento de la raíz son un tratamiento estándar; también se pueden insertar antisépticos localmente liberados, tales como almohadillas empapadas de anti-bacterias, en la bolsa subgingival (véase por ejemplo Etienne, Oral Dis. 20039 Supl. 1: 45 - 50). Estos tratamientos son costosos, consumen tiempo, son inconvenientes y dolorosos. Hasta la fecha, los tratamientos anti-bacterianos sencillos no han tenido éxito en el tratamiento de las infecciones subgingivales. Existe una clara necesidad de un procedimiento mejorado para eliminar una infección de una bolsa subgingival.

Descripción resumida de la invención

[0014] La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente de que un compuesto de fórmula (I) es eficaz en el tratamiento de la infección de una bolsa subgingival. Las infecciones subgingivales están habitualmente presentes en una serie de enfermedades periodontales y puede usarse un compuesto de fórmula (I) para tratar estas enfermedades. Este hallazgo es sorprendente, ya que los compuestos de fórmula (I) son conocidos por tener propiedades antimicrobianas sólo muy débiles y por lo tanto no se esperaría que fueran eficaces en el tratamiento de una infección bien establecida.

[0015] Según un primer aspecto de la invención, se utiliza un compuesto de morfolino que tiene la fórmula general (I)



en la que R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo de morfolino y R2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una bolsa subgingival infectada, en el que la bolsa subgingival tiene 4 mm de profundidad o más.

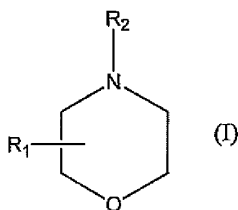
[0016] También se describe un kit para el tratamiento de una infección en una bolsa subgingival que tiene 4 mm de profundidad o más comprende un compuesto que tiene la fórmula general (I) e instrucciones de que el compuesto se va a utilizar para el tratamiento de la infección.

Descripción de los dibujos

[0017] La invención se describe haciendo referencia a los siguientes dibujos, en los que:
La Figura 1 ilustra la reducción subgingival en la carga bacteriana, en cuatro bolsas subgingivales seleccionadas, después de un transcurso de 14 días de enjuague con delmopinol (una vez al día); y
la Figura 2 ilustra la reducción de *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* después del transcurso de 14 días de tratamiento con delmopinol.

Descripción detallada de la invención

[0018] Se puede usar un compuesto de morfolino de fórmula (I) para tratar bolsas subgingivales infectadas con bacterias. Un compuesto de morfolino según la presente invención tiene la fórmula general (I)



10 en la que R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo de morfolino y R2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la suma de los átomos de carbono en los grupos R1 y R2 del compuesto de morfolino es al menos 10, preferiblemente entre 10 y 20. En una realización preferida adicional, el grupo R2 termina con el grupo hidroxilo.

15 **[0019]** Los compuestos de morfolino reivindicados son conocidos per se y pueden fabricarse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo el descrito en los documentos US5.082.653 y WO90/14342.

20 **[0020]** El compuesto de morfolino preferido para usar en la invención es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxi-etil)morfolina, que es comúnmente conocido como Delmopinol (CAS No. 79874-76-3).

25 **[0021]** Los compuestos de morfolino pueden usarse en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables están las sales de ácidos, tales como ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido gentísico, ácido valérico, ácido gálico, ácido beta-resorcíclico, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido perclórico, ácido barbitúrico, ácido sulfanílico, ácido fítico, ácido p-nitrobenzoico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido láurico y similares. Las sales más preferidas son las del ácido clorhídrico. Un compuesto preferido es clorhidrato de delmopinol (CAS No. 98092-92-3).

30 **[0022]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "infección" debe tener su significado habitual en la técnica, es decir, la colonización perjudicial de una célula, tejido, órgano o cuerpo por una especie exógena. De acuerdo con la presente invención, las especies exógenas son bacterias.

35 **[0023]** El sitio de la infección es una "bolsa subgingival". El término "bolsa subgingival" se conoce en la técnica para referirse a un hoyo o hueco que se forma entre un diente y el tejido gingival asociado con dicho diente. Las bolsas subgingivales suelen ser un síntoma de formas avanzadas, crónicas o graves de gingivitis. La bolsa suele formarse debido al tejido gingival que se separa del diente en respuesta a una infección bacteriana inicialmente leve en el límite dientes-gingival. Una bolsa pequeña, por ejemplo de menos de 1 mm de profundidad (medido desde el ápice de la bolsa hasta el borde del tejido gingival), puede no requerir tratamiento antimicrobiano, ya que una rutina de salud bucal normal puede ser suficiente, por ejemplo, el cepillado puede eliminar las bacterias. Sin embargo, las bolsas subgingivales pueden crecer hasta 12 mm de profundidad o más. Las bolsas más severas, por ejemplo de más de 3 mm de profundidad o más, por ejemplo 4, 5, 6, 7 u 8 mm de profundidad o más, es probable que requieran tratamiento antimicrobiano. Aunque una infección bacteriana en una bolsa subgingival de cualquier tamaño se puede tratar mediante el contacto con un compuesto de fórmula (I), es preferente tratar bolsas más profundas, por ejemplo, más profundas de 3 mm, preferiblemente con al menos 4, 5, 6, 7 u 8 mm de profundidad o más, según la presente invención. Es probable que estas bolsas profundas estén causadas por infecciones periodontales crónicas. Usando procedimientos convencionales, es probable que una infección en estas bolsas más profundas sea difícil de tratar sin intervención quirúrgica.

50 **[0024]** Otra ventaja de usar un compuesto de fórmula (I) para tratar una infección subgingival es que, sorprendentemente, la administración es sustancialmente libre de dolor.

55 **[0025]** Según la presente invención, se usa un compuesto de fórmula (I) para tratar una infección subgingival existente, en la que la bolsa subgingival tiene 4 mm de profundidad o más. Esto está separado del uso previamente conocido de delmopinol como agente profiláctico para prevenir una infección que surge debido a la capacidad de prevenir la formación de placas supragingivales y la gingivitis leve. El compuesto se administra a un paciente que presenta bolsas subgingivales infectadas. El contacto de la cavidad oral y, por lo tanto, de las bolsas subgingivales, con un compuesto de fórmula (I) reduce el número de bacterias en la bolsa infectada y permite que el tejido gingival se recupere. En una realización preferida, no se requiere tratamiento adicional, es decir, el tejido gingival vuelve a crecer hasta un nivel aceptable, "cerrando" así la bolsa. La aplicación del compuesto de fórmula (I) al sitio de infección no requiere la intervención de un médico o dentista cualificado, tal como un higienista dental o un periodoncista.

65 **[0026]** La presente invención es aplicable igualmente en los campos de la medicina humana y animal, es decir, las aplicaciones veterinarias están dentro del alcance de la invención. En la realización veterinaria, el tratamiento de

animales domésticos, incluyendo gatos y perros, y el tratamiento de animales de granja, incluyendo ganado vacuno y porcino, son realizaciones preferidas.

5 [0027] Un compuesto de fórmula (I) es útil en el tratamiento de infecciones subgingivales y, sorprendentemente, puede acceder al sitio subgingival de la infección. Se ha descubierto que un compuesto de fórmula (I) da como resultado una reducción significativa de los niveles de *T. denticola* (véase el ejemplo 1). Los compuestos de fórmula (I) son por lo tanto sorprendentemente eficaces en la reducción de niveles de bacterias que son componentes del "Complejo Rojo", que es una característica de la colonización de la microflora subgingival.

10 [0028] También se ha descubierto que un compuesto de fórmula (I) casi elimina *A. actinomycetemcomitans* (véase el ejemplo 1). Esta bacteria está implicada en el desarrollo del complejo rojo y se encuentra a menudo en bolsas subgingivales infectadas.

15 [0029] Un compuesto de fórmula (I) se puede usar para alterar el nivel de bacterias específicas, preferiblemente *T. denticola* y/o *A. actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans* también se refiere a veces en la técnica como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) en la cavidad oral, preferiblemente en un sitio subgingival infectado.

20 [0030] Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que el complejo rojo es particularmente problemático porque las especies bacterianas dentro del complejo interactúan y crean una infección obstinada (véase, por ejemplo, Langendijk-Genevaux et al., supra). Por lo tanto, la reducción del nivel de al menos un miembro del complejo rojo reducirá la patogenicidad de este complejo de bacterias y por lo tanto tratará eficazmente una infección subgingival.

25 [0031] Las infecciones de las bolsas subgingivales aparecen habitualmente en enfermedades periodontales, tales como periodontitis crónica adulta y juvenil, periodontitis de inicio temprano, enfermedades periodontales ulcerosas necrotizantes y pericoronitis aguda. Es posible tratar otros síntomas de estas enfermedades, tales como la infección de la superficie del diente (supra-gingival) y la lengua, usando técnicas convencionales. Incluso si dichos tratamientos convencionales tienen éxito, es probable que la infección de la bolsa subgingival permanezca, pero en un nivel inferior. Por lo tanto, se puede usar un compuesto de fórmula (I) para tratar estas enfermedades cuando el síntoma problemático es una infección subgingival. Preferiblemente, la periodontitis crónica se trata poniendo en
30 contacto el área subgingival infectado con un compuesto de fórmula (I).

[0032] La utilización de un compuesto de fórmula (I) para tratar una infección subgingival también tendrá un beneficio cosmético, es decir, el tejido gingival libre de infección se considera que es estéticamente agradable.

35 [0033] El compuesto de fórmula (I) se puede poner en contacto con la cavidad oral de una manera convencional, en cualquier forma o cantidad adecuada que consiga el efecto deseado, es decir, la reducción de la infección de una bolsa subgingival. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) está en forma de enjuague bucal, pasta dentífrica, gel, dentífrico, goma u otra preparación similar que será evidente para el experto en la materia. Lo más preferiblemente, el compuesto está en forma de un enjuague bucal acuoso. Éste puede aplicarse a la cavidad oral
40 por el paciente, sin necesidad de supervisión médica. El compuesto de fórmula (I) tiene la capacidad sorprendente de entrar en la bolsa subgingival y tratar la infección. Preferiblemente, el enjuague bucal se mantiene en la boca durante al menos 5 segundos, preferiblemente más de 10 segundos, por ejemplo un minuto o más, para permitir que el compuesto de fórmula (I) acceda al sitio de infección.

45 [0034] El compuesto de fórmula (I) se puede añadir a una formulación de pasta de dientes, goma, gel o enjuague bucal existente. El compuesto de fórmula (I) se puede añadir en combinación con al menos un agente antimicrobiano, preferiblemente antibacteriano. Los agentes adecuados incluyen los antibióticos tetraciclina, doxicilina y ampicilina. Otros agentes adecuados para tratar infecciones orales serán evidentes para un experto en la materia. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) es el único agente que trata la infección de la bolsa
50 subgingival en la preparación con la que se pone en contacto la cavidad oral.

[0035] El compuesto de fórmula (I) se puede añadir en combinación con al menos un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios son bien conocidos en la técnica y se pueden usar cualquiera de ellos. Preferiblemente, el agente antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como aspirina (ácido acetilsalicílico) o ibuprofeno. En una realización alternativa, puede usarse un agente antiinflamatorio esteroideo, por ejemplo
55 cortisona. El compuesto de fórmula (I) se puede añadir en combinación con al menos un agente antiinflamatorio y al menos otro agente antimicrobiano.

[0036] Para evitar dudas, pueden añadirse agentes además de un compuesto de fórmula (I) a una composición para
60 tratar la infección subgingival, por ejemplo, pueden incluirse los agentes descritos anteriormente. Sin embargo, no se requieren agentes adicionales y, en una realización preferida, no se incluyen en la composición ningún agente adicional que tenga un efecto antimicrobiano, terapéutico u otro efecto farmacológico, o que aumente el efecto contra la infección del compuesto de fórmula (I), tales como agentes quelantes. Una composición preferida consiste en, o consiste esencialmente en, un compuesto de fórmula (I) e ingredientes no activos, tales como disolventes (por
65 ejemplo agua y/o alcoholes), colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

[0037] En una realización preferida, el nivel de alcohol en la composición que comprende la fórmula (I) es bajo, preferiblemente menos del 25% p/v, más preferiblemente menos del 20% p/v, aunque más preferiblemente menos del 10% p/v, por ejemplo, menos del 5% p/v, 3% p/v o menos del 1% p/v. En otra realización preferida, no hay alcohol presente en la composición que comprende la fórmula (I). Tal como se usa en el presente documento, el término "alcohol" se refiere a cualquier alcohol que se pueda usar en la preparación oral, preferiblemente etanol.

[0038] El compuesto de fórmula (I) se puede usar a una concentración adecuada, que será evidente para el experto en la materia. En una realización, las concentraciones adecuadas del compuesto de fórmula (I) están entre el 0,01% (p/v) y el 10% (p/v), preferiblemente del 0,1% (p/v) al 5% (p/v), más preferiblemente del 1% (p/v) al 3% (p/v), por ejemplo, 2% (p/v). La concentración más preferida de un compuesto de fórmula (I) es 0,2% p/v.

[0039] En una realización de la invención, una composición comprende, por 100 kg, 98,267 kg de agua desionizada; 0,2 kg de delmopinol HCl; 0,01 kg de sacárido sódico; 0,02 kg de aroma de hierba COD 76634-34; 1,5 kg de etanol al 99,5%; y 0,003 kg de hidróxido de sodio.

[0040] La agitación mecánica, preferiblemente cepillando o frotando el área que contiene la bolsa subgingival infectada, puede realizarse simultáneamente con, o poco después, preferiblemente inmediatamente, después de ponerse en contacto la cavidad oral con un compuesto de fórmula (I).

[0041] En la presente invención se incluye un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I) e instrucciones para el tratamiento de una infección subgingival, junto con instrucciones que dirigen al usuario para utilizar el compuesto para tratar la infección.

[0042] La presente invención se describe adicionalmente con referencia al siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo 1

[0043] En este ejemplo se usó delmopinol como enjuague para tratar a un paciente que había sido atendido durante un período de 2 años. Se le había diagnosticado Morbus Crohn (enfermedad de Crohn) y con complicaciones orales que presentaban lesiones gingivales severas y encías inflamadas. Había sido tratada con antibióticos (Zitromax) en el pasado para controlar sus infecciones orales y rutinariamente utilizó una solución de enjuague de clorhexidina al 0,12% para controlar la recolonización de patógenos. La clorhexidina se utiliza de forma rutinaria para el control de la infección/inflamaciones gingivales como complemento de otras medidas de higiene bucal. Sin embargo, existen efectos secundarios con la clorhexidina, es decir, la tinción de dientes, la pérdida de sabor y sensación de quemazón. El contenido de alcohol en la solución de clorhexidina también puede causar algunos problemas para los pacientes. La potencial sensación de quemazón era en este caso problemática y el paciente no estaba en conformidad con el enjuague de clorhexidina.

[0044] Se cambió la rutina de tratamiento y se le pidió que se enjuagase con delmopinol al 0,2% p/v una vez al día durante 14 días (en lugar de clorhexidina). Se le había realizado una limpieza profesional de sus dientes antes del enjuague con Delmopinol, pero no se le prescribieron antibióticos sistémicos. Se utilizó Zitromax 6 meses antes del tratamiento actual.

[0045] Se hicieron las siguientes observaciones clínicas:

1. Durante las dos semanas no se describieron manchas o sensación de quemazón como efectos secundarios por la paciente que informó a los médicos que prefería enjuagarse con Delmopinol.
2. El grado de inflamación gingival se redujo clínicamente tal como se evidenció por un menor sangrado al analizar y, por inspección visual, una menor inflamación gingival y la ausencia de ulceraciones.

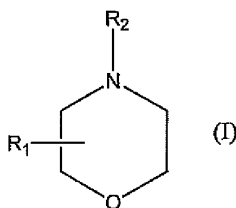
[0046] Se observó una reducción significativa de la carga bacteriana total de las muestras subgingivales tomadas de cuatro bolsas subgingivales seleccionadas (números de bolsa 13, 23, 37 y 42) en muestras tomadas después del período con delmopinol de 2 semanas en comparación con las muestras tomadas antes del uso de delmopinol (ver Figura 1).

[0047] Además, se observó una reducción de algunos patógenos clave. Aunque los niveles de *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia* no se redujeron, los niveles de *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se redujeron significativamente (*A. actinomycetemcomitans* fue de hecho eliminado). Véase la Figura 2.

[0048] En resumen, parece que el enjuague con delmopinol presenta ventajas sobre la clorhexidina para el tratamiento de la infección subgingival. La falta de tinción y la falta de quemazón mejoran la complacencia con el enjuague. En segundo lugar, el enjuague con delmopinol parece tener un impacto positivo global en la microbiota subgingival. Por lo tanto, el delmopinol es clínicamente útil para controlar una infección subgingival.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de morfolino que tiene la fórmula general (I)



15 en la que R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo de morfolino y R₂ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de una bolsa subgingival infectada, en el que la bolsa subgingival tiene 4 mm de profundidad o más.

20 2. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 1, en el que la suma de los átomos de carbono en los grupos R₁ y R₂ del compuesto de morfolino es al menos 10, preferiblemente entre 10 y 20.

25 3. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₂ del compuesto de morfolino termina con el grupo hidroxilo.

4. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de morfolino es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxi-etil)morfolina.

30 5. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la bolsa subgingival infectada está infectada por un complejo bacteriano definido en el presente documento como el complejo rojo.

35 6. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la bolsa subgingival infectada comprende cualquiera de *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

7. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la infección subgingival **está caracterizada por** periodontitis.

40 8. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la infección subgingival **está caracterizada por** periodontitis crónica.

45 9. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es para utilizar en combinación con un agente antimicrobiano.

10. Compuesto de morfolino para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es para utilizar en combinación con un agente antiinflamatorio.

50 11. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es para utilizar en un animal doméstico o un animal de granja.

12. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) está en forma de enjuague bucal, pasta de dientes, gel, dentífrico o goma.

55 13. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) está en una composición que comprende uno o más ingredientes no activos seleccionados entre disolventes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

60 14. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 13, en el que dicho compuesto de fórmula (I) está presente en la composición en una concentración de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10% (p/v).

15. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 13 o 14, en el que la composición comprende además un agente antimicrobiano.

65 16. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 13 o 14, en el que la composición comprende además un agente antiinflamatorio.

17. Compuesto de morfolino para utilizar, según la reivindicación 13 o 14, en el que la composición comprende además un agente antimicrobiano y un agente antimicrobiano.

Figura 1

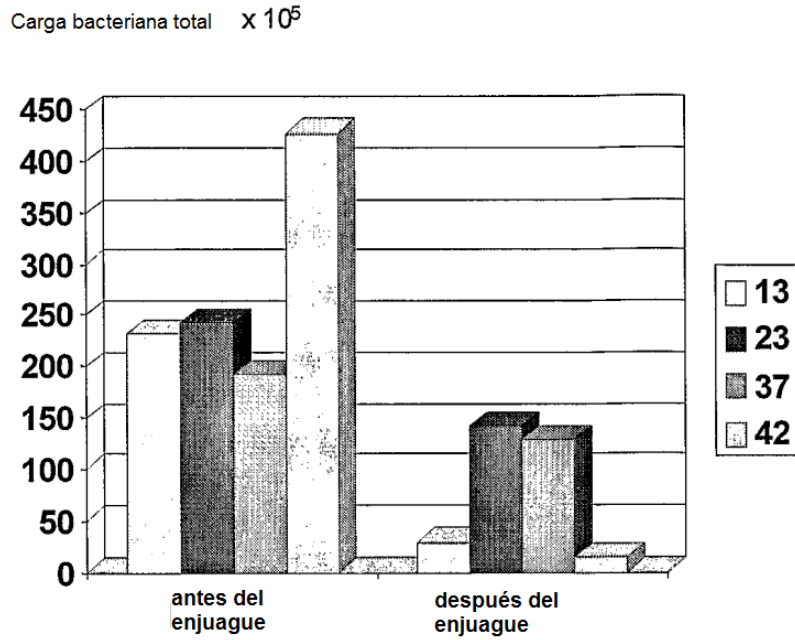


Figura 2

