

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 910**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2017 E 17382005 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3348253**

54 Título: **Composiciones de cuidado bucal bajas en alcohol que comprenden etil lauroil arginato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MATA MOLINER, MONTSERRAT;
DRIÉGUEZ GARCÍA, JOSEFA y
FERRÀ DOMINGO, LOURDES**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 746 910 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

Composiciones de cuidado bucal bajas en alcohol que comprenden etil lauroil arginato

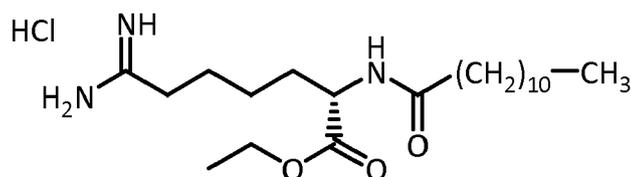
5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de composiciones de cuidado bucal y proporciona una composición de enjuague bucal acuosa estable que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato, una fuente de aniones de gluconato que proporciona una concentración de aniones de gluconato de al menos 15 mM, al menos al 0,35 % en p/v de una sal de gluconato, y vitamina E o un éster de la misma, en el que la composición está libre de alcohol o tiene un bajo contenido de alcohol.

Antecedentes de la invención

La placa dental o biopelícula de placa es un depósito blando que se forma en los dientes y está implicado en la aparición de gingivitis y otras formas de enfermedad periodontal. Varios agentes catiónicos, como etil lauroil arginato, se ha descubierto que tienen la capacidad clínica de retardar el crecimiento de bacterias y, por tanto, minimizar la formación de placa, infecciones bucales y enfermedades dentales asociadas a las mismas (US 5.874.068 y US 2010/0330136 A1).

El etil lauroil arginato se usa generalmente como su sal de clorhidrato, es decir, clorhidrato de etil lauroil arginato, también conocido como clorhidrato de etil-N^ω-dodecanoil-L-arginato (n.º CAS. 60372-77-2) que tiene la estructura química descrita a continuación:



El clorhidrato de etil lauroil arginato es un tensioactivo catiónico, activo contra un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram positivas y negativas, algas y hongos modificando la permeabilidad de membranas.

El clorhidrato de etil lauroil arginato está catalogado por la FDA (Administración de medicamentos y fármacos) como una sustancia GRAS (generalmente reconocida como segura).

Sin embargo, se ha reconocido que el clorhidrato de etil lauroil arginato tiende a carecer de estabilidad suficiente para ser útil en enjuagues bucales con bajo contenido de alcohol o sin alcohol (documentos WO 2016/077464 A1 y US 5,874,068).

Algunos autores sugieren la encapsulación de clorhidrato de etil lauroil arginato para mejorar su estabilidad (documento US 2010/0330136 A1), otros sugieren usar partículas inorgánicas catiónicas compatibles que tienen una superficie que es sustancialmente inerte al clorhidrato de etil lauroil arginato (documento WO 2007/011552 A2) o incluso la derivación de etil lauroil arginato, tal como mediante la sustitución del grupo éster en clorhidrato de etil lauroil arginato por un grupo amido (documento WO 2016/077464 A1).

Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de composiciones de cuidado bucal bajas en alcohol o sin alcohol estables que comprenden clorhidrato de etil lauroil arginato.

Sumario de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la combinación de una sal de gluconato y vitamina E permite obtener enjuagues bucales bajos en alcohol o sin alcohol estables que comprenden clorhidrato de etil lauroil arginato.

Por tanto, en un primer aspecto la presente invención se refiere a una composición de enjuague bucal acuosa que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato, una fuente de aniones de gluconato, y vitamina E o un éster de la misma, en la que la composición comprende menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄, y en el que se usa la fuente de aniones de gluconato en una cantidad que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones en la composición de enjuague bucal acuosa.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición de enjuague bucal acuosa tal como se define en el primer aspecto para su uso en la inhibición de placa en una cavidad bucal.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de una combinación que comprende:

- una fuente de unos aniones de gluconato, y

5 - vitamina E o un éster de la misma,

para mejorar la estabilidad de una composición de enjuague bucal acuosa que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato y menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄, en el que se usa la fuente de aniones de gluconato en una cantidad que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones en la composición de enjuague bucal acuosa.

10

Descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que representa la evolución de la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato (en mg/ml) con el tiempo (en meses) para la composición del ejemplo 1 después del almacenamiento a 25 °C (rombos), 30 °C (cuadrados) y 40 °C (triángulos). Las líneas discontinuas representan los límites superior e inferior de la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato para una composición que va a considerarse que es estable.

15

La figura 2 es un gráfico que representa la evolución de la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato (en mg/ml) con el tiempo (en meses) para la composición del ejemplo comparativo 2 después del almacenamiento a 25 °C (rombos), 30 °C (cuadrados) y 40 °C (triángulos). Las líneas discontinuas representan los límites superior e inferior de la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato para una composición que va a considerarse que es estable.

20

La figura 3 es un gráfico que representa la evolución de la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato (en mg/ml) con el tiempo (en meses) para la composición del ejemplo comparativo 3 después del almacenamiento a 25 °C (rombos), 30 °C (cuadrados) y 40 °C (triángulos). Las líneas discontinuas representan los límites superior e inferior de la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato para una composición que va a considerarse que es estable.

25

Descripción detallada de la invención

30 Composiciones de enjuague bucal acuosas

El primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición de enjuague bucal acuosa que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato, una fuente de aniones de gluconato, y vitamina E o un éster de la misma, en el que la composición comprende menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄, y en la que la fuente de aniones de gluconato se usa en una cantidad que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones en la composición de enjuague bucal acuosa.

35

Las composiciones de la presente invención son composiciones de enjuague bucal. En el contexto de la presente invención, "enjuague bucal" equivale a "colutorio", "enjuague" y "enjuague oral" y designan composiciones líquidas que son adecuadas para la higiene bucal, tales como por reducción de la carga microbiana en la cavidad bucal, en particular la placa bacteriana que provoca caries, gingivitis y mal aliento. Cuando se usan tales composiciones, se mantienen normalmente en la boca de manera pasiva y/o moviéndose rápido a través de los dientes por contracción de los músculos peribucales y/o movimiento de la cabeza, y pueden hacerse gárgaras, y finalmente escupirse.

40

En el contexto de la presente invención, cuando se hace referencia a un porcentaje de un componente, a menos que se especifique lo contrario, dicho porcentaje se refiere al peso de un componente expresado en gramos (g) con respecto al volumen total de la composición expresado en mililitros (ml) y multiplicado por 100, es decir, se expresa como porcentaje de peso por volumen (% en p/v).

45

El término "acuoso" se refiere a composiciones que comprenden agua, preferiblemente al menos el 50 % en p/v, preferiblemente al menos el 60 % en p/v, más preferiblemente al menos el 70 % en p/v, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en p/v, aún más preferiblemente al menos el 80 % en p/v de agua.

50

El término "clorhidrato de etil lauroil arginato" se refiere a clorhidrato de etil-N^α-dodecanol-L-arginato cuya definición y estructura química se han proporcionado anteriormente.

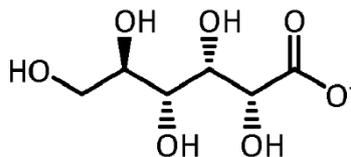
55

En una realización particular, el clorhidrato de etil lauroil arginato está presente en una cantidad de desde el 0,01 % en p/v hasta el 1 % en p/v, preferiblemente desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v, incluso más preferiblemente desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v, aún más preferiblemente desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v, aún más preferiblemente desde el 0,13 % en p/v hasta el 0,15 % en p/v.

60

El término "fuente de aniones de gluconato" se refiere a compuestos que comprenden el anión del ácido glucónico (también conocido como ácido D-glucónico). Dichas fuentes de aniones de gluconato comprenden ácido glucónico en sí mismo y, preferiblemente, sales de ácido glucónico con un catión inorgánico. Dichas sales pueden estar formadas por un anión de gluconato y un catión monovalente (tales como Na⁺, K⁺ y NH₄⁺), y también sales formadas por dos aniones de gluconato y un catión bivalente (tales como Zn²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺ y Cu²⁺).

65



Anión de gluconato

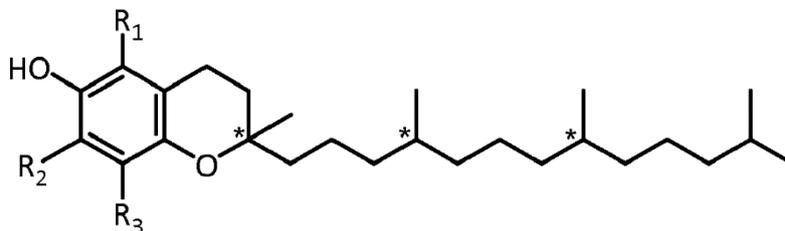
5 En el contexto de la presente invención, la cantidad de la fuente de aniones de gluconato se expresa como concentración mM (milimolar) de aniones de gluconato en la composición de enjuague bucal acuosa asumiendo que la disociación de la fuente de aniones de gluconato es completa (100 %). Por tanto, 1 mM de cualquier sal de gluconato con un catión monovalente se considerará que proporciona 1 mM de aniones de gluconato mientras que un 1 mM de cualquier sal de gluconato con un catión divalente se considerará que proporciona 2 mM de aniones de gluconato.

10 Las composiciones de la invención están destinadas para uso tópico en la boca y de modo que cualquiera de las sales para uso en la presente invención debe ser bucalmente aceptable, es decir, seguras para uso tópico en la boca en las cantidades y concentraciones proporcionadas. Sales adecuadas incluyen sales conocidas en la técnica que son farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales de gluconato son gluconato de sodio, gluconato de potasio, gluconato de zinc, gluconato de calcio, gluconato de magnesio, gluconato de hierro (II) y gluconato de amonio. Preferiblemente, la sal de gluconato es gluconato de zinc, gluconato de sodio o mezclas de los mismos.

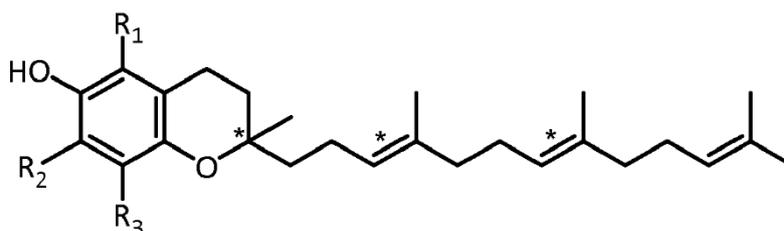
15 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y que normalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar cuando se administra a un humano o animal. Preferiblemente, como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o catalogada en la farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

20 La fuente de aniones de gluconato está presente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que proporciona una concentración de aniones de gluconato de al menos 15 mM. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden al menos 17 mM de una sal de gluconato, más preferiblemente al menos 19 mM, incluso más preferiblemente al menos 21 mM, aún más preferiblemente aproximadamente 24 mM. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden una fuente de aniones de gluconato proporcionando desde 15 mM hasta 100 mM de dichos aniones, más preferiblemente desde 17 mM hasta 100 mM, incluso más preferiblemente desde 19 mM hasta 100 mM, aún más preferiblemente desde 21 mM hasta 100 mM. Si están presentes varias fuentes de aniones de gluconato, la cantidad de aniones de gluconato se refiere a la suma de los aniones aportados por todas las sales de gluconato presentes en la composición. Por ejemplo, si una composición comprende el 0,34 % en p/v de gluconato de zinc (que aporta 14,92 mM) y el 0,2 % en p/v de gluconato de sodio (que aporta 9,17 mM), la concentración de gluconato en dicha composición es de 24,09 mM.

35 El término "vitamina E" se refiere a tocoferoles, tocotrienoles, incluyendo sus estereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos; preferiblemente α -tocoferol o un estereoisómero de los mismos.



Tocoferoles



Tocotrienoles

- 5 El "α-tocoferol" también se conoce como 2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₁, R₂ y R₃ son grupos metilo.
- 10 El "β-tocoferol" también se conoce como 2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente donde R₁ y R₃ son grupos metilo y R₂ es un átomo de hidrógeno.
- 15 El "γ-tocoferol" también se conoce como 2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₂ y R₃ son grupos metilo y R₁ es un átomo de hidrógeno.
- 20 El "δ-tocoferol" también se conoce como 2,8-dimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₃ es un grupo metilo y R₁ y R₂ son átomos de hidrógeno.
- 25 Los tocoferoles representados anteriormente tienen tres átomos de carbono quiral marcados con * en la estructura representada anteriormente que pueden estar en configuración R o S, uno en la posición 2 del anillo 3,4-dihidrocromeno, uno en la posición 4 de la cadena de tridecilo y otro en la posición 8 de la cadena de tridecilo. Ejemplos de estereoisómeros de cualquiera de los tocoferoles particulares mencionados anteriormente son los estereoisómeros 2R,4R,8R (o RRR), estereoisómeros 2R,4S,8R (o RSR), estereoisómeros 2R,4R,8S (o RRS), estereoisómeros 2R,4S,8S (o RSS), estereoisómeros 2S,4R,8R (o SRR), estereoisómeros 2S,4S,8R (o SSR), estereoisómeros 2S,4R,8S (o SRS) y estereoisómeros 2S,4S,8S (o SSS). Cuando se hace referencia al tocoferol, α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol y/o δ-tocoferol, también se abarcan los estereoisómeros particulares y mezclas de estereoisómeros.
- 30 El "α-tocotrienol" también se conoce como 2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₁, R₂ y R₃ son grupos metilo.
- 35 El "β-tocotrienol" también se conoce como 2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₁ y R₃ son grupos metilo y R₂ es un átomo de hidrógeno.
- 40 El "γ-tocotrienol" también se conoce como 2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₂ y R₃ son grupos metilo y R₁ es un átomo de hidrógeno.
- 45 El "δ-tocotrienol" también se conoce como 2,8-dimetil-2-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)-3,4-dihidrocromen-6-ol y tiene la estructura mostrada anteriormente en la que R₃ es un grupo metilo y R₁ y R₂ son átomos de hidrógeno.
- Los tocotrienoles representados anteriormente tienen un átomo de carbono quiral marcado con * en la estructura representada anteriormente que puede estar en configuración R o S, en la posición 2 del anillo 3,4-dihidrocromeno, y dos enlaces dobles marcados con * en la estructura representada anteriormente que pueden estar en configuración E o Z, un enlace doble en la posición 3 de la cadena de tridecilo y doble enlace en la posición 7 de la cadena de tridecilo. Ejemplos de estereoisómeros de cualquiera de los tocotrienoles representados anteriormente son los estereoisómeros 2R,3E,7E, estereoisómeros 2R,3Z,7E, estereoisómeros 2R,3E,7Z, estereoisómeros 2R,3Z,7Z, estereoisómeros 2S,3E,7E, estereoisómeros 2S,3Z,7E, estereoisómeros 2S,3E,7Z y estereoisómeros 2S,3Z,7Z. Cuando se hace referencia al tocotrienol, α-tocotrienol, β-tocotrienol, γ-tocotrienol y/o δ-tocotrienol, también se abarcan los estereoisómeros particulares y mezclas de estereoisómeros.
- La vitamina E puede estar presente como un solo compuesto y un solo estereoisómero o como una mezcla de diferentes tocoferoles y/o tocotrienoles y/o estereoisómeros de los mismos.
- 50 Los ésteres de vitamina E se refieren a derivados de cualquiera de los compuestos anteriores (tocóferoles, tocotrienoles, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos), en los que el grupo hidroxilo (-OH) del grupo fenólico se ha sustituido por un grupo éster (-OC(=O)R), es decir, ésteres de tocoferilo y tocotrienilo, que incluyen estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres de vitamina E son el acetato (R es -CH₃) y ésteres de succinato (R es -CH₂CH₂COOH), y mezclas de los mismos, preferiblemente el éster de acetato.
- 55 En una realización particular, la vitamina E o éster de la misma es acetato de tocoferilo (que incluye estereoisómeros

del mismo) y mezclas del mismo, más preferiblemente acetato de α -tocoferilo.

5 Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden desde el 0,01 % en p/v hasta el 1 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, más preferiblemente desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v, incluso más preferiblemente desde el 0,1 % en p/v hasta el 0,3 % en p/v, incluso más preferiblemente desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v, aún más preferiblemente aproximadamente del 0,2 % en p/v.

10 Las composiciones de la invención comprenden menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C_1-C_4 , preferiblemente menos del 0,5 % en p/v, más preferiblemente menos del 0,01 % en p/v, incluso más preferiblemente menos del 0,005 % en p/v. Las composiciones también pueden estar libres de un monoalcohol C_1-C_4 , es decir, ningún monoalcohol C_1-C_4 está presente en absoluto.

15 "Monoalcohol C_1-C_4 " se refiere a un grupo alquilo C_1-C_4 unido a un grupo hidroxilo (-OH). Ejemplos de monoalcoholes C_1-C_4 son metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *sec*-butanol, *terc*-butanol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol.

En otra realización preferida, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende además una fuente de cationes Zn^{2+} .

20 En el contexto de la presente invención, la cantidad de la fuente de cationes Zn^{2+} se expresa como concentración mM (milimolar) de cationes Zn^{2+} en la composición de enjuague bucal acuosa asumiendo que la disociación de la fuente de cationes Zn^{2+} es completa (100 %). Por tanto, 1 mM de cualquier sal de Zn^{2+} se considerará que proporciona 1 mM de cationes de Zn^{2+} .

25 Preferiblemente, la fuente de cationes Zn^{2+} está presentes en una cantidad que proporciona una concentración de al menos 1 mM de cationes Zn^{2+} en la composición de enjuague bucal acuosa, preferiblemente al menos de 3 mM, más preferiblemente al menos de 5 mM, incluso más preferiblemente al menos de 7 mM, aún más preferiblemente al menos de 7,4 mM. En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 1 mM hasta 50 mM de cationes Zn^{2+} , más preferiblemente desde 3 mM hasta 50 mM, incluso más preferiblemente desde 5 mM hasta 50 mM, incluso más preferiblemente desde 7 mM hasta 50 mM, aún más preferiblemente desde 7,4 mM hasta 50 mM.

35 La fuente de Zn^{2+} puede ser cualquier sal adecuada para usarse en composiciones de enjuague bucal acuosas, es decir, bucalmente aceptables, preferiblemente farmacéuticamente aceptables, y que tiene Zn^{2+} como catión, tales como gluconato de zinc, cloruro de zinc, citrato de zinc, lactato de zinc y acetato de zinc, preferiblemente gluconato de zinc. En el caso particular cuando el gluconato de zinc está presente en las composiciones de la invención, dicha sal proporciona tanto una fuente de aniones de gluconato como una fuente de cationes Zn^{2+} tal como se definió previamente y se cuenta en ambas clases de compuestos al evaluar si una composición está dentro del alcance de la presente invención. Por tanto, una composición que tiene 1 mM de gluconato de zinc es 2 mM en aniones de gluconato 40 y 1 mM en los cationes de Zn^{2+} .

En una realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 45 - desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 15 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, y
- 50 - opcionalmente una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 1 mM hasta 50 mM de dichos cationes.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 55 - desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 17 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
- desde el 0,10 % en p/v hasta el 30 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, y
- 60 - opcionalmente una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 3 mM hasta 50 mM de dichos cationes.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 65 - desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 19 mM hasta 100 mM de dichos aniones,

- desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, y
- opcionalmente una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 5 mM hasta 50 mM de dichos cationes.

5

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- desde el 0,13 % en p/v hasta el 0,15 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 21 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
- desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, y
- opcionalmente una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 7 mM hasta 50 mM de dichos cationes.

10

15

En las realizaciones particulares descritas anteriormente, preferiblemente está presente la fuente de Zn^{2+} , y más preferiblemente es gluconato de Zn.

En una realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

20

- desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- desde 2 mM en p/v hasta 21 mM de gluconato de sodio,

25

- desde 5 mM en p/v hasta 50 mM de gluconato de zinc, y
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de acetato de tocoferilo,

en la que la concentración total de aniones de gluconato es de al menos 15 mM.

30

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- desde 4 mM hasta 12 mM de gluconato de sodio,

35

- desde 5 mM hasta 50 mM de gluconato de zinc, y
- desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,30 % en p/v de acetato de tocoferilo,

40

en la que la concentración total de aniones de gluconato es de al menos 15 mM.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

45

- desde el 0,13 % en p/v hasta el 0,15 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- desde 6 mM hasta 10 mM de gluconato de sodio,

50

- desde 5 mM hasta 50 mM de zinc, gluconato de zinc y
- desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v de acetato de tocoferilo,

en la que la concentración total de aniones de gluconato es de al menos 15 mM.

55

Las composiciones de enjuague bucal acuosas de la invención también pueden comprender además componentes convencionales para enjuagues bucales. Por tanto, en una realización preferida, la composición bucal acuosa de la invención comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en humectantes, tensioactivos, antioxidantes, agentes tampón, espesantes y agentes aromatizantes.

60

El término "humectante" se refiere al compuesto que es capaz de mantener y retener humedad. Ejemplos de humectantes son alcoholes polihídricos tales como glicerina, propilenglicol, xilitol, sorbitol y polietilenglicol. Preferiblemente, el humectante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, xilitol, propilenglicol y mezclas de los mismos. En particular, la cantidad de humectante en las composiciones de la invención es desde el 5 % en p/v hasta el 20 % en p/v, más preferiblemente desde el 10 % en p/v hasta el 15 % en p/v.

65

El término "tensioactivo" se refiere a compuestos que son capaces de reducir la tensión superficial. Los tensioactivos

adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, preferiblemente tensioactivos no iónicos.

5 Ejemplos de tensioactivos no iónicos son copolímeros de bloque, tales como copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros), aceites de ricino hidrogenados etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitano (por ejemplo, polisorbatos), etoxilatos de alcohol graso, etoxilatos de alquilfenol, óxidos de amina terciaria, óxidos de fosfina terciaria, dialquilsulfóxidos y similares. En una realización particular, el tensioactivo no iónico se selecciona a partir de copolímeros de bloque de óxido de etileno y de óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros),
10 aceites de ricino hidrogenados etoxilados, y mezclas de los mismos; preferiblemente poloxámero 407, aceite de ricino hidrogenado PEG 40 y mezclas de los mismos.

Ejemplos de tensioactivos aniónicos son alquilsulfatos y sus derivados alquil-éter, sarcosinatos, isetionatos y tauratos, tales como lauril sulfato de sodio, sulfonato monoglicérido de coco de sodio, lauril sarcosinato de sodio, lauril isetionato de sodio, lauril éter carboxilato de sodio y el dodecilsulfonato de sodio.
15

Ejemplos de tensioactivos catiónicos son lauril cloruro de trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de diisobutilfenoxietildimetilbencilamonio, nitrito de alquiltrimetilamonio de coco, fluoruro de cetilpiridinio y mezclas de los mismos.

20 Ejemplos de tensioactivos anfóteros son betaína de miristilo, betaína de palmitilo, betaína de laurilo, betaína de cetilo, betaína de estearilo, betaína de lauramidopropilo, betaína de cocoamidoetilo, betaína de cocoamidopropilo y similares.

En una realización particular, la cantidad de tensioactivo en las composiciones de la invención es desde el 1 % en p/v hasta el 5 % en p/v, más preferiblemente desde el 2 % en p/v hasta el 3 % en p/v.
25

El término "antioxidante" se refiere a compuestos que son capaces de inhibir reacciones promovidas por oxígeno, evitando de ese modo oxidación y rancidez de las composiciones. Ejemplos de antioxidantes son pantenol, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), vitamina A, carotenoides, flavonoides, polifenoles, ácido ascórbico, antioxidantes a base de hierbas, clorofila, melatonina y similares, preferiblemente pantenol. En una realización particular, la cantidad de antioxidante en las composiciones de la invención es desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v, más preferiblemente desde el 0,1 % en p/v hasta el 1 % en p/v.
30

El término "agente tampón" se refiere a un compuesto de mezcla de compuestos que ajusta y/o mantiene el pH de la composición. En particular, el pH de la composición es desde 4,0 hasta 6,0, preferiblemente desde 5,0 hasta 5,5. Ejemplos de agentes tampón adecuados son ácido cítrico, citrato de sodio, benzoato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de dihidrógeno de sodio y mezclas de los mismos, preferiblemente ácido cítrico, citrato de sodio y mezclas de los mismos. En una realización particular, la cantidad de agente tampón en las composiciones de la invención es desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v, más preferiblemente desde el 0,1 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v.
35

El término "espesante" se refiere a un compuesto de mezcla de compuestos que aumenta la viscosidad de la composición por encima de 20 mPA·s cuando se mide a 20 °C. Ejemplos de espesantes adecuados son hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC) y goma xantana.
40

Puede añadirse el término "agente aromatizante" para modificar el sabor y el aroma de las composiciones. Los agentes aromatizantes pueden ser naturales o sintéticos. Ejemplos de agentes aromatizantes son aceites esenciales, aldehídos aromatizantes, ésteres, alcoholes y otros conocidos en la técnica, tales como aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendra amarga, aceite de eucalipto, aceite de mejorana, aceite de limón, aceite de lima, aceite de pomelo, aceite de naranja, aceite de safrás, vainilla artificial, gaulteria (salicilato de metilo), ácido glicirretínico y similares, preferiblemente ácido glicirretínico. En una realización particular, la cantidad de agente aromatizante en las composiciones de la invención es desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,1 % en p/v, más preferiblemente desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,05 % en p/v.
45

55 En una realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 15 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
60
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma,
- una fuente de cationes Zn²⁺ que proporciona desde 1 mM hasta 50 mM de dichos cationes,
- 65 - desde el 10 % en p/v hasta el 20 % en p/v de un humectante,

ES 2 746 910 T3

- desde el 1 % en p/v hasta el 5 % en p/v de un tensioactivo,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de un agente tampón,
- 5 - desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de un antioxidante, y
- desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,1 % en p/v de un agente aromatizante.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 10 - desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 17 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
- 15 - desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,30 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma,
- una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 3 mM hasta 50 mM de dichos cationes,
- desde el 10 % en p/v hasta el 20 % en p/v de un humectante,
- 20 - desde el 1 % en p/v hasta el 5 % en p/v de un tensioactivo,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de un agente tampón,
- 25 - desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de un antioxidante, y
- desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,1 % en p/v de un agente aromatizante.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 30 - desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 19 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
- 35 - desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma,
- una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 5 mM hasta 50 mM de dichos cationes,
- desde el 10 % en p/v hasta el 15 % en p/v de un humectante,
- 40 - desde el 2 % en p/v hasta el 3 % en p/v de un tensioactivo,
- desde el 0,1 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de un agente tampón,
- 45 - desde el 0,1 % en p/v hasta el 1 % en p/v de un antioxidante, y
- desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,05 % en p/v de un agente aromatizante.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 50 - desde el 0,13 % en p/v hasta el 0,15 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 21 mM hasta 100 mM de dichos aniones,
- 55 - desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, y
- una fuente de cationes Zn^{2+} que proporciona desde 7 mM hasta 50 mM de dichos cationes,
- desde el 10 % en p/v hasta el 15 % en p/v de un humectante,
- 60 - desde el 2 % en p/v hasta el 3 % en p/v de un tensioactivo,
- desde el 0,1 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de un agente tampón,
- 65 - desde el 0,1 % en p/v hasta el 1 % en p/v de un antioxidante, y

ES 2 746 910 T3

- desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,05 % en p/v de un agente aromatizante.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 5 - desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- desde 2 mM hasta 21 mM de gluconato de sodio,
10 - desde 5 mM hasta 50 mM de gluconato de zinc,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de acetato de tocoferilo,
- desde el 10 % en p/v hasta el 20 % en p/v de una mezcla de glicerina, xilitol y propilenglicol,
15 - desde el 1 % en p/v hasta el 5 % en p/v de una mezcla de aceite de ricino hidrogenado poloxámero 407 y PEG40,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de una mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de pantenol, y
20 - desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,1 % en p/v de ácido glicirretínico,

en la que la concentración total de aniones de gluconato es de al menos 15 mM.

25 En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- desde 5 mM hasta 13 mM de gluconato de sodio,
30 - desde 6 mM hasta 50 mM de gluconato de zinc,
- desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,30 % en p/v de acetato de tocoferilo,
35 - desde el 10 % en p/v hasta el 20 % en p/v de una mezcla de glicerina, xilitol y propilenglicol,
- desde el 1 % en p/v hasta el 5 % en p/v de una mezcla de aceite de ricino hidrogenado poloxámero 407 y PEG40,
- desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de una mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio,
40 - desde el 0,05 % en p/v hasta el 2 % en p/v de pantenol, y
- desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,1 % en p/v de ácido glicirretínico,

45 en la que la concentración total de aniones de gluconato es de al menos 15 mM.

En otra realización particular, la composición de enjuague bucal acuosa de la invención comprende:

- 50 - desde el 0,13 % en p/v hasta el 0,15 % en p/v de clorhidrato de etil lauroil arginato,
- desde 7,5 mM hasta 12,5 mM de gluconato de sodio,
- desde 6 mM hasta 50 mM de gluconato de zinc,
55 - desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v de acetato de tocoferilo,
- desde el 10 % en p/v hasta el 15 % en p/v de una mezcla de glicerina, xilitol y propilenglicol,
- desde el 2 % en p/v hasta el 3 % en p/v de una mezcla de aceite de ricino hidrogenado poloxámero 407 y PEG40,
60 - desde el 0,1 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de una mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio,
- desde el 0,1 % en p/v hasta el 1 % en p/v de pantenol, y
65 - desde el 0,01 % en p/v hasta el 0,05 % en p/v de ácido glicirretínico,

en la que la concentración total de aniones de gluconato es de al menos 15 mM.

Las composiciones de la invención también pueden comprender edulcorantes para proporcionar un sabor dulce. Ejemplos de edulcorantes son xilosa, ribosa, glucosa, manosa, lactosa, fructosa, sacarosa, maltosa, sales de sacarina tales como sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato tales como ciclamato de sodio, aspartamo y similares.

Las composiciones de la invención también pueden comprender compuestos que proporcionan fluoruro, que se caracterizan por su capacidad para liberar iones de fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua. Compuestos que proporcionan fluoruro habituales son sales de fluoruro inorgánico tales como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de cobre, fluoruro de zinc, fluoruro estáñico, fluoruro estañoso, fluoruro de bario, hexafluorosilicato de sodio, hexafluorosilicato de amonio, fluorocirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono- y difluorofosfato de aluminio y pirofosfato de calcio sódico fluorado; y fluoruros de amina tales como N'-octadeciltrimetilendiamina-N, N, N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro y 9-octadecenilaminahidrofluoruro.

Las composiciones de la invención también pueden contener agentes reductores de sensibilidad, tales como sales de potasio de nitrato y oxalato.

Las composiciones de la invención también pueden contener un conservante, tales como parabenos, sorbato de potasio, alcohol bencílico, fenoxietanol, poliaminopropil biguanida, ácido caprílico, benzoato de sodio y cloruro de cetilpiridinio.

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mezclando los componentes mencionados anteriormente. En particular, las composiciones pueden prepararse mezclando todos los componentes solubles en agua con agua, mezclando por separado los componentes no solubles en agua, después, combinando las dos mezclas anteriores, preferiblemente bajo agitación y, si es necesario, ajustando el pH desde 4,0 hasta 6,0, preferiblemente desde 5,0 hasta 5,5. Más particularmente, las composiciones pueden prepararse:

a) mezclando la fuente de aniones de gluconato (tales como gluconato de sodio) y, cuando estén presentes en las composiciones, la fuente de aniones Zn^{2+} (tales como gluconato de zinc), el/los tensioactivo(s) (es decir, los tensioactivos solubles en agua tales como poloxámero 407), el/los humectante(s) (es decir, los humectantes solubles en agua, tales como glicerina y xilitol), el/los agente(s) tampón (tales como citrato de sodio y ácido cítrico), y el/los antioxidante(s) (tales como pantenol), con agua, preferiblemente con agitación hasta la disolución completa;

b) a la disolución del paso a) la vitamina E o un éster de la misma (tales como acetato de α -tocoferilo), opcionalmente mezclado con el humectante (es decir, los humectantes no solubles en agua, tales como propilenglicol), el/los tensioactivo(s) (es decir, los tensioactivos no solubles en agua, aceite de ricino hidrogenado tales como PEG40), agente(s) aromatizante(s) (tales como ácido glicirretínico), y/o agentes aromatizantes adicionales (tales como fragancias), se añaden después cuando estén presentes en las composiciones de la invención;

c) se añade clorhidrato de etil lauroil arginato a la mezcla obtenida en el paso b); y

d) si es necesario, el pH de la mezcla obtenida en el paso c) se ajusta desde 4,0 hasta 6,0, preferiblemente desde 5,0 hasta 5,5 (por ejemplo, con citrato de sodio y/o ácido cítrico).

Uso de las composiciones de enjuague bucal acuosas

El etil lauroil arginato se conoce por tener la capacidad clínica de retardar el crecimiento de bacterias y, por tanto, minimizar la formación de placa, infecciones bucales y enfermedades dentales asociadas con las mismas.

La placa es una biopelícula o masa de bacterias que crece en superficies dentro de la cavidad bucal (boca). Es un depósito pegajoso incoloro en un primer momento, pero cuando se forma sarro, es marrón o amarillo pálido y comúnmente se encuentra entre los dientes, delante de los dientes, detrás de los dientes, en la superficie de masticación, a lo largo de la línea de las encías y debajo de los márgenes cervicales de las encías. La placa puede dar lugar a caries dental y problemas periodontales tales como gingivitis y periodontitis.

Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición de enjuague bucal acuosa de la invención, tal como se definió previamente, para su uso en la inhibición de la placa en una cavidad bucal.

Alternativamente, este aspecto puede formularse como método para inhibir la placa en una cavidad bucal que comprende la puesta en contacto de una superficie de la cavidad bucal con una composición de enjuague bucal acuosa de la invención.

Este aspecto también puede formularse como el uso de una composición de enjuague bucal acuosa de la invención

para la fabricación de un medicamento para inhibir la placa en una cavidad bucal.

“Inhibidor de placa” se refiere a prevenir la formación de placa y/o reducir la cantidad de placa.

5 La cavidad bucal puede pertenecer a un humano o animal, preferiblemente un humano.

Para los fines anteriores, la composición bucal acuosa de la invención puede ponerse en contacto con una superficie de la cavidad bucal. Dicha superficie de la cavidad bucal puede seleccionarse del grupo que consiste en uno o más dientes, superficies de las encías, superficie de la lengua y combinaciones de los mismos. La puesta en contacto puede realizarse por cualquier cantidad de tiempo adecuada, tales como durante menos de treinta segundos, durante treinta segundos o más, durante aproximadamente treinta segundos, durante aproximadamente cuarenta segundos, durante aproximadamente un minuto o durante más de un minuto. Para realizar dicha puesta en contacto, la composición de la invención se mantiene normalmente en la cavidad bucal pasivamente o se mueve rápidamente alrededor de la boca por contracción de los músculos peribucales y/o movimiento de la cabeza, y pueden hacerse gárgaras, y finalmente escupirse.

La cantidad de composición dosificada en la cavidad bucal para realizar la actividad es normalmente de 2-30 ml, preferiblemente de 5-20 ml y lo más preferible de 10-15 ml.

20 Uso de una combinación de una sal de gluconato y vitamina E o un éster de la misma

Tal como se explicó anteriormente, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la combinación de una sal de gluconato y vitamina E permite obtener enjuagues bucales bajos en alcohol o libres de alcohol estables que comprenden clorhidrato de etil lauroil arginato.

25 Por tanto, en un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de una combinación que comprende:

- una fuente de aniones de gluconato, y

30 - vitamina E o un éster de la misma,

para mejorar la estabilidad de una composición de enjuague bucal acuosa que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato y menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄, en la que se usa la fuente de aniones de gluconato en una cantidad que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones en la composición de enjuague bucal acuosa.

35 “Mejorar la estabilidad” se refiere a aumentar o mejorar la estabilidad química de clorhidrato de etil lauroil arginato a lo largo del tiempo en una composición de enjuague bucal acuosa (es decir, reducir la degradación de clorhidrato de etil lauroil arginato para dar otros productos químicos) con respecto a una composición correspondiente que no comprende la combinación de la sal de gluconato y la vitamina E o un éster de la misma. La estabilidad de la composición puede determinarse cuantificando la cantidad de clorhidrato de etil lauroil arginato después del almacenamiento de la composición estudiada a una temperatura durante un período de tiempo y comparando dicha cantidad de clorhidrato de etil lauroil arginato con la cantidad de clorhidrato de etil lauroil arginato justo después de la preparación de la composición (tiempo=0). Esta cuantificación puede realizarse usando técnicas convencionales en la técnica, tales como por HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia), en particular usando las condiciones de HPLC descritas en los ejemplos. Preferiblemente, una composición se considera que es estable si la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato es la de la concentración inicial del ± 15 %, más preferiblemente estable si la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato es la de la concentración inicial del ± 10 %. En una realización, las composiciones de la invención son estables a temperaturas de hasta 40°C, preferiblemente hasta 35°C, más preferiblemente hasta 30°C.

50 La composición de enjuague bucal acuosa comprende menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄, preferiblemente menos del 0,5 % en p/v, más preferiblemente menos del 0,01 % en p/v, incluso más preferiblemente menos del 0,005 % en p/v. Las composiciones también pueden estar libres de un monoalcohol C₁-C₄, es decir, ningún monoalcohol C₁-C₄ está presente en absoluto. La definición y ejemplos de monoalcohol C₁-C₄ son los mismos descritos anteriormente con respecto a las composiciones de la invención.

La definición y ejemplos de sales de gluconato son los mismos descritos anteriormente con respecto a las composiciones de la invención. Preferiblemente, la sal de gluconato es gluconato de zinc, gluconato de sodio o mezclas de los mismos.

60 En dicho uso, la combinación comprende una fuente de aniones de gluconato que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones de gluconato, preferiblemente al menos 17 mM, más preferiblemente al menos 19 mM, incluso más preferiblemente al menos 21 mM, aún más preferiblemente aproximadamente 24 mM. En dicho uso, la combinación comprende una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 15 mM hasta 100 mM de dichos aniones de gluconato, más preferiblemente desde 17 mM hasta 100 mM, incluso más preferiblemente desde 19 mM hasta 100 mM, aún más preferiblemente desde 21 mM hasta 100 mM. Como se explicó anteriormente, si existen varias

fuentes de aniones de gluconato, la cantidad de aniones de gluconato se refiere a la suma de todos los aniones de gluconato presentes en la composición.

5 La definición y ejemplos de vitamina E y ésteres de la misma son los mismos descritos anteriormente con respecto a las composiciones de la invención. En una realización particular, la vitamina E o éster de la misma es acetato de tocoferilo (que incluye estereoisómeros del mismo) y mezclas de los mismos, más preferiblemente acetato de α -tocoferilo.

10 Preferiblemente, la combinación comprende desde el 0,01 % en p/v hasta el 1 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma, más preferiblemente desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v, incluso más preferiblemente desde el 0,1 % en p/v hasta el 0,3 % en p/v, incluso más preferiblemente desde el 0,15 % en p/v hasta el 0,25 % en p/v, aún más preferiblemente aproximadamente del 0,2 % en p/v.

15 En el uso mencionado anteriormente, preferiblemente la combinación comprende una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 15 mM hasta 100 mM de aniones de gluconato y desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma.

20 En el uso mencionado anteriormente, preferiblemente la combinación adicional comprende una fuente de cationes Zn^{2+} . La definición y fuentes de cationes Zn^{2+} son las mismas que las definidas anteriormente con respecto a la composición de la invención. Preferiblemente la fuente de cationes Zn^{2+} es gluconato de zinc.

25 Preferiblemente, la fuente de cationes Zn^{2+} está presente en una cantidad para proporcionar al menos 1 mM, preferiblemente al menos 3 mM, más preferiblemente al menos 5 mM, incluso más preferiblemente al menos 7 mM, aún más preferiblemente al menos 7,4 mM. Preferiblemente la fuente de los cationes Zn^{2+} está presente en una cantidad para proporcionar un intervalo de desde 1 mM hasta 50 mM de Zn^{2+} , más preferiblemente desde 3 mM hasta 50 mM, incluso más preferiblemente desde 5 mM hasta 50 mM, incluso más preferiblemente desde 7 mM hasta 50 mM, aún más preferiblemente desde 7,4 mM hasta 50 mM.

30 En una realización particular, la cantidad de clorhidrato de etil lauroil arginato presente en la composición de enjuague bucal acuosa que va a estabilizarse es desde el 0,01 % en p/v hasta el 1 % en p/v, preferiblemente desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v, incluso más preferiblemente desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v, aún más preferiblemente desde el 0,12 % en p/v hasta el 0,16 % en p/v, aún más preferiblemente desde el 0,13 % en p/v hasta el 0,15 % en p/v.

35 Como se define anteriormente, el término "acuosa" se refiere a composiciones que comprenden agua, preferiblemente al menos el 50 % en p/v, preferiblemente al menos el 60 % en p/v, más preferiblemente al menos el 70 % en p/v, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en p/v, aún más preferiblemente al menos el 80 % en p/v de agua.

40 Las composiciones de enjuague bucal acuosas pueden comprender componentes adicionales como los descritos anteriormente, por ejemplo, humectantes, tensioactivos, antioxidantes, agentes tampón y agentes aromatizantes.

Ejemplos

Composiciones

45 Se prepararon 100 ml de composiciones de enjuague bucal acuosas añadiendo poloxámero 407, glicerina, xilitol, citrato de sodio, ácido cítrico, gluconato de zinc (cuando está presente en la composición), gluconato de sodio y pantenol al agua y agitando hasta su disolución completa. A esta disolución, se añadió una premezcla de propilenglicol, aceite de ricino hidrogenado PEG40, ácido glicirretínico y acetato de α -tocoferilo (cuando está presente en la composición). Finalmente, se añadió clorhidrato de etil lauroil arginato y se ajustó el pH a 5,3 + 0,5 (con citrato de sodio y/o ácido cítrico según sea necesario). Los componentes y sus cantidades (expresadas como % en p/v, a menos que se indique lo contrario) de cada composición se proporcionan en la tabla siguiente. El ejemplo 1 es una composición según la presente invención. Los ejemplos 2 y 3 son ejemplos comparativos.

Componente	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Clorhidrato de etil lauroil arginato (20% en glicerina)	0,710	0,710	0,710
Gluconato de zinc	0,340 ⁽¹⁾	-	0,340 ⁽¹⁾
Xilitol	1,000	1,000	1,000
Ácido glicirretínico	0,030	0,030	0,030
Acetato de α -tocoferilo	0,200	0,200	-
Pantenol	0,500	0,500	0,500
Poloxámero 407	0,200	0,200	0,200
Propilenglicol	7,000	7,000	7,000
Glicerina	5,000	5,000	5,000

Aceite de ricino hidrogenado PEG40	2,500	2,500	2,500
Ácido cítrico	0,040	0,100	0,040
Citrato de sodio	0,325	0,325	0,325
Gluconato de sodio	0,200 ⁽²⁾	0,200 ⁽²⁾	0,200 ⁽²⁾
Agua	q.s. 100 ml	q.s. 100 ml	q.s. 100 ml
pH	5,33	5,35	5,18

(1) equivalente a 14,92 mM de aniones de gluconato y 7,46 mM de cationes Zn²⁺

(2) equivalente a 9,17 mM de aniones de gluconato

Método para determinar la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato

Equipo: Cromatógrafo de HPLC Chromaster con detector de matriz de diodos

5 Columna: Tensioactivo Acclaim (columna C18 a base de sílice especial para la separación de tensioactivos) 5µm (15 x 0,46 cm) DIONEX o equivalente

10 Fase móvil: (A) Acetonitrilo, (B) tampón de acetato (0,1 M, pH 5,4)

Gradiente:	Tiempo (min)	%A	%B	Flujo (ml/min)
	0,0	36	64	1,5
	11,0	36	64	1,5
	11,5	50	50	1,5
	21,5	50	50	1,5
	22,0	36	64	1,5
	30,0	36	64	1,5

Detección: UV a 220 nm

T (horno): 30°C

15 Estudios de estabilidad

20 Las composiciones del ejemplo 1, ejemplo comparativo 2 y ejemplo comparativo 3 se almacenaron en ampollas de vidrio cerradas (20 ml) durante 5 días a diferentes temperaturas, en concreto 5 °C, 50 °C, 60 °C y 70 °C. Después de estos 5 días de almacenamiento, se determinó la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato usando el método descrito anteriormente.

25 Para cada composición, se usaron los valores de concentración obtenidos de ese modo para calcular la constante de reacción *k* (en seg⁻¹) de degradación de clorhidrato de etil lauroil arginato a cada temperatura *T* sometida a prueba usando la ecuación 1:

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x} \quad \text{Ecuación 1}$$

30 donde *a* es la concentración inicial de clorhidrato de etil lauroil arginato en moles (es decir, a *t*=0), *a-x* es la concentración final de clorhidrato de etil lauroil arginato en moles (en el presente ensayo después de su almacenamiento durante 5 días), y *t* es el tiempo en segundos.

35 Para cada composición, los valores de *k* calculados (uno para cada temperatura) se usaron entonces para correlacionar *k* con *T* (temperatura en °K) usando la ecuación 2:

$$\log k = -\frac{E_a}{4,57 T} + \log z \quad \text{Ecuación 2}$$

40 donde *E_a* es la energía de activación (en cal/mol) y *z* es el factor de frecuencia (en seg⁻¹) (*k* y *T* se han definido previamente).

ES 2 746 910 T3

5 Para cada composición se obtiene una línea recta representando $\log k$ frente a $1/T$, dicha línea recta tiene $-Ea/4,57$ como la pendiente y $\log z$ como la intersección con y (según la ecuación 2). Esta línea recta se usó entonces para predecir los valores de k para cada composición a otras temperaturas, en particular a 25 °C, 30 °C y 40 °C. Estos valores de k se usaron para predecir la concentración final de clorhidrato de etil lauroil arginato en cada composición después del almacenamiento durante un tiempo t a la temperatura de interés (en particular a 25 °C, 30 °C y 40 °C) usando la ecuación 1.

10 Los resultados de degradación de clorhidrato de etil lauroil arginato para la composición de ejemplo 1, de ejemplo comparativo 2 y de ejemplo comparativo 3 se muestran en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente. Una composición se considera que es estable si la concentración predicha de clorhidrato de etil lauroil arginato después del almacenamiento está dentro del intervalo de la concentración inicial del $\pm 15\%$, preferiblemente dentro del intervalo de la concentración inicial del $\pm 10\%$. Como puede verse en las figuras 1-3, en la composición del ejemplo 1 la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato se mantiene estable a 25 °C, 30 °C y 40 °C después de 36 meses de almacenamiento, mientras que en las composiciones del ejemplo comparativo 2 y del ejemplo comparativo 3 la concentración de clorhidrato de etil lauroil arginato disminuye con el tiempo más allá de los límites del $\pm 9\%$ de la concentración inicial de clorhidrato de etil lauroil arginato.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de enjuague bucal acuosa que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato, una fuente de aniones de gluconato, y vitamina E o un éster de la misma, en la que la composición comprende menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄ y en la que la fuente de aniones de gluconato se usa en una cantidad que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones en la composición de enjuague bucal acuosa.
- 10 2. Composición de enjuague bucal acuosa según la reivindicación 1, que comprende desde el 0,10 % en p/v hasta el 0,20 % en p/v de hidrocloreuro de etil lauroil arginato,
- 15 3. Composición de enjuague bucal acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 15 mM hasta 100 mM de aniones de gluconato.
4. Composición de enjuague bucal acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma.
- 20 5. Composición de enjuague bucal acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una fuente de cationes Zn²⁺.
- 25 6. Composición de enjuague bucal acuosa según la reivindicación 5, en la que la fuente de cationes Zn²⁺ está presente en una cantidad que proporciona una concentración de al menos 1 mM, preferiblemente desde 1 mM hasta 50 mM de cationes Zn²⁺.
7. Composición de enjuague bucal acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende gluconato de zinc y/o gluconato de sodio.
- 30 8. Composición de enjuague bucal acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la vitamina E o un éster de la misma es acetato de tocoferilo.
- 35 9. Composición de enjuague bucal acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en humectantes, tensioactivos, antioxidantes, agentes tampón y agentes aromatizantes.
- 40 11. Uso de una combinación que comprende:
 - una fuente de aniones de gluconato, y
 - vitamina E o un éster de la misma,
- 45 para mejorar la estabilidad de una composición de enjuague bucal acuosa que comprende clorhidrato de etil lauroil arginato y menos del 1 % en p/v de un monoalcohol C₁-C₄, en el que la fuente de aniones de gluconato se usa en una cantidad que proporciona al menos 15 mM de dichos aniones en la composición de enjuague bucal acuosa.
- 50 12. Uso según la reivindicación 11, en el que la combinación comprende una fuente de aniones de gluconato que proporciona desde 15 mM hasta 100 mM de dichos aniones y desde el 0,05 % en p/v hasta el 0,5 % en p/v de vitamina E o un éster de la misma.
- 55 13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que la combinación comprende además una fuente de cationes Zn²⁺ en una cantidad para proporcionar, preferiblemente al menos 0,1 mM de Zn²⁺, más preferiblemente desde 0,1 mM hasta 50 mM de cationes Zn²⁺ a la composición de enjuague bucal.
- 60 14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la combinación comprende gluconato de zinc y/o gluconato de sodio.
15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la vitamina E o un éster de la misma es acetato de tocoferilo.

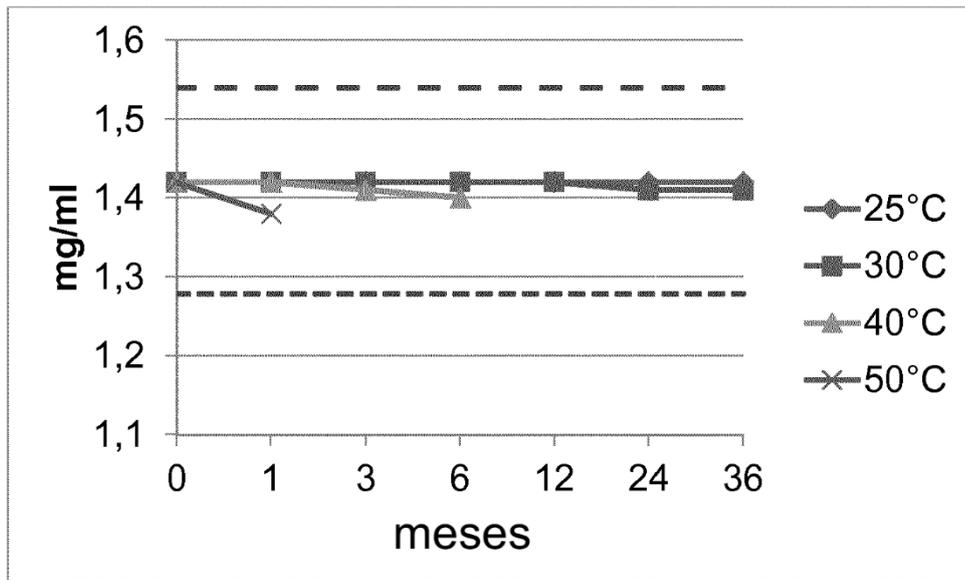


FIG. 1

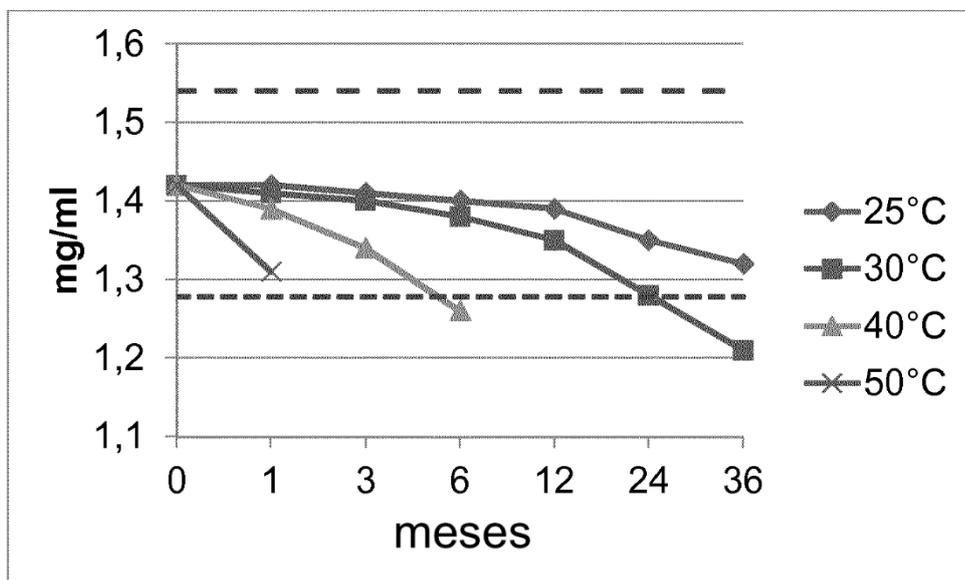


FIG. 2

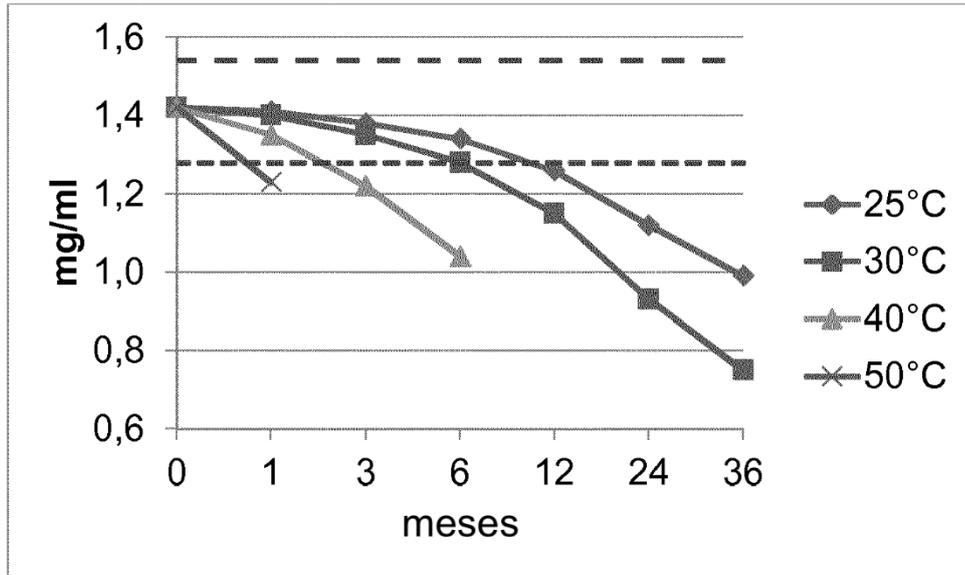


FIG. 3