

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 414**

51 Int. Cl.:

A61K 8/362 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2016 PCT/US2016/019483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16138217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2016 E 16710543 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3261610**

54 Título: **Composiciones que comprenden combinaciones de ácidos orgánicos**

30 Prioridad:

26.02.2015 US 201562121135 P

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

21.07.2020

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**GAMBOGI, ROBERT J.;
GOLAS, PATRICIA L.;
GEONNOTTI, ANTHONY R., III y
SERBIAK, BENJAMIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 774 414 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 que comprenden combinaciones de ácidos orgánicos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden combinaciones de ácidos orgánicos y sus usos. La presente invención se refiere a composiciones que comprenden combinaciones de ácido aconítico con uno o más de los ácidos adípico o glutárico, combinaciones de los mismos. La presente invención también se refiere a tales composiciones para su uso en métodos terapéuticos para alterar biopelículas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los ácidos orgánicos, y combinaciones de los mismos, se han identificado para su uso en una amplia variedad de composiciones, incluyendo las composiciones para el cuidado oral. Por ejemplo, la Publicación Internacional N° WO2012/001347 describe composiciones para la salud oral que comprenden extractos de hongos shiitake, achicoria y/o frambuesa, y fracciones de baja masa molar derivadas de los extractos. Estas composiciones tal como se describen pueden comprender, o pueden suplementarse, con uno o más de los siguientes compuestos: ácido quínico, adenosina, inosina, ácido trans-aconítico, ácido cis-aconítico, ácido oxálico, adenosina y ácido succínico. Aunque la referencia reivindica los efectos anti-biopelícula de sus composiciones a través de varios mecanismos de acción, no divulga ningún beneficio inesperado resultante de ninguna combinación particular de los compuestos anteriores.

25 SUMARIO DE LA INVENCION

Los solicitantes han descubierto inesperadamente que ciertas combinaciones de ácidos orgánicos pueden combinarse para hacer composiciones que tienden a mostrar beneficios significativos e inesperados, incluyendo una mayor alteración de la biopelícula.

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden a) ácido aconítico, b) uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico y combinaciones de los mismos, y c) un portador; dicha composición teniendo una cantidad total combinada de a) ácido aconítico y b) uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico, y combinaciones de los mismos, del 0,1 al 2% en peso en base al peso total de composición.

La presente invención también se refiere a la composición de la invención reivindicada para su uso en un método terapéutico para alterar una biopelícula que comprende aplicar a una superficie de una cavidad oral que tiene una biopelícula dicha composición.

También se divulgan métodos para eliminar una biopelícula de una superficie que comprenden aplicar a una superficie que tiene una biopelícula una composición de la invención reivindicada.

También se divulga un método para reducir la unión bacteriana a una superficie que comprende aplicar a la superficie una composición de la invención reivindicada.

45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de eliminación de la biopelícula después de múltiples tratamientos (frente al agua) frente al porcentaje de reducción de la unión bacteriana (frente al agua) para formulaciones que contienen ácido glutárico (GA) y ácido aconítico (AA) en proporciones variables a una concentración total de 21 mM (0,28-0,37% p/p, dependiendo de la proporción de GA a AA, ver tabla 2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55 Todos los porcentajes enumerados en esta especificación son porcentajes de sólidos/cantidades activas en peso, a menos que se mencione específicamente lo contrario.

Como se ha indicado anteriormente, los solicitantes han descubierto inesperadamente que las composiciones que comprenden combinaciones de ácido aconítico y uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico, y combinaciones de los mismos, en un portador tienden a mostrar beneficios significativos sobre otras combinaciones de ácidos orgánicos. En particular, en ciertas realizaciones, los solicitantes han descubierto que tales composiciones muestran un aumento significativo en la alteración de las biopelículas. Más específicamente, como se describe adicionalmente más adelante en la presente, los solicitantes han descubierto que ciertas combinaciones identificadas de los ácidos anteriores tienden a mostrar un aumento significativo tanto en (a) el porcentaje de eliminación de biopelícula como (b) el porcentaje de reducción de la unión

bacteriana sobre otras combinaciones de ácidos orgánicos. Los solicitantes señalan que, como se usa en la presente, "alterar una biopelícula" se refiere a la eliminación de biopelícula de una superficie, la reducción de la unión bacteriana a una superficie, o ambas.

5 En la presente invención puede usarse cualquier ácido aconítico adecuado. El ácido aconítico, también conocido por el nombre sistemático IUPAC, ácido prop-1-eno-1,2,3-tricarboxílico, o los nombres históricos ácido achileico, ácido equisético, ácido citridínico o ácido pirocitríco, es un ácido orgánico con fórmula química $C_6H_6O_6$ y fórmula estructural $HO_2CCH=C(CO_2H)CH_2CO_2H$, y que tiene dos isómeros ácido *cis*-aconítico y ácido *trans*-aconítico. En ciertas realizaciones, se usa el ácido *trans*-aconítico. En otras realizaciones, se usa el ácido *cis*-aconítico. El ácido aconítico usado en la presente puede derivarse natural o sintéticamente. En ciertas realizaciones, el ácido aconítico se deriva sintéticamente. Las fuentes comercialmente disponibles de ácido aconítico incluyen Alfa Aesar, Fluka, MP Biomedicals, Parchem Fine & Specialty Chemicals, Sigma Aldrich, Spectrum Chemicals y TCI Fine Chemicals.

15 Puede usarse cualquier ácido adípico y/o ácido glutárico adecuado en la presente invención. El ácido adípico, también conocido por el nombre sistemático IUPAC, ácido hexanodioico, es un ácido orgánico con la fórmula química $C_6H_{10}O_4$ y la fórmula estructural $HO_2C(CH_2)_4CO_2H$. El ácido glutárico, también conocido por el nombre sistemático IUPAC, ácido pentanodioico, es un ácido orgánico con la fórmula química $C_5H_8O_4$ y la fórmula estructural $HO_2C(CH_2)_3CO_2H$. Los ácidos orgánicos usados en la presente pueden derivarse natural o sintéticamente. En ciertas realizaciones, los ácidos usados se derivan sintéticamente.

25 Sujeto a la cantidad combinada total especificada en la reivindicación 1, puede usarse cualquier cantidad y proporción adecuadas de ácido aconítico y ácido adípico y/o ácido glutárico en las composiciones de la presente invención. Como reconocerán los expertos en la técnica, en base a sus respectivos valores de pKa, los ácidos orgánicos usados en la presente invención estarán en equilibrio con sus formas de sal respectivas a la mayoría de los pH. Por consiguiente, todas las cantidades y proporciones de ácido aconítico y ácido adípico y/o ácido glutárico descritos y reivindicados en la presente se refieren a la cantidad total de dicho ácido tanto en su forma de ácido como de sal en una composición particular. Por ejemplo, una composición que comprende el 0,2% p/p de ácido adípico tiene una cantidad total de ácido adípico sólido/activo combinado en sus formas de ácido y sal del 0,2% p/p en base al peso total de la composición. Una composición que comprende una cantidad combinada total del 1% p/p de ácido adípico y ácido *trans*-aconítico comprende una cantidad de sólido/activo combinada de ácido adípico en sus formas de ácido y de sal y de ácido *trans*-aconítico en sus formas de ácido y de sal del 1% p/p en base al peso total de las composiciones.

35 En ciertas realizaciones, el ácido aconítico y el ácido adípico y/o el ácido glutárico están presentes en la composición en una cantidad combinada total que es efectiva para prevenir y alterar la formación de biopelículas en la cavidad oral y en la que la composición es estable. La composición contiene ácido aconítico y ácido adípico y/o ácido glutárico en una cantidad combinada total de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2% en peso en base al peso total de la composición (% p/p). En ciertas realizaciones, la cantidad combinada total de ácido aconítico y ácido adípico y/o ácido glutárico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1% p/p de la composición, o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,9% p/p de la composición, o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,5% p/p de la composición, o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,3% p/p de la composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende una cantidad combinada total de ácido aconítico y ácido adípico y/o ácido glutárico de aproximadamente el 0,13% a aproximadamente el 0,89% p/p de la composición, de aproximadamente el 0,13% a aproximadamente el 0,52% p/p de la composición, o de aproximadamente el 0,13% a aproximadamente el 0,3% p/p de la composición.

50 Generalmente, la proporción del ácido adípico y/o ácido glutárico con el ácido aconítico en las composiciones de la presente invención (adípico/glutárico:aconítico) es de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 40:1. En ciertas realizaciones, la proporción del ácido adípico y/o ácido glutárico con el ácido aconítico en las composiciones de la presente invención (adípico/glutárico:aconítico) es de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 17:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1.

55 En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención comprende ácido adípico y ácido aconítico en una cantidad total de aproximadamente más de aproximadamente 21 mM, preferiblemente de aproximadamente 42 mM o más, y una proporción de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1. En ciertas realizaciones, la composición comprende ácido adípico y ácido aconítico en una cantidad total de aproximadamente 10,5 mM y una proporción de aproximadamente 7:1 o más, incluyendo de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 17:1. En términos de porcentaje en peso, la composición de la presente invención comprende ácido adípico y ácido aconítico en una cantidad total de aproximadamente más de aproximadamente el 0,31% en peso, preferiblemente aproximadamente el 0,61% en peso o más, y una proporción de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1. En ciertas realizaciones, la composición comprende ácido adípico y ácido aconítico en una cantidad total de aproximadamente el 0,15% en peso y una proporción de aproximadamente 7:1 o más, incluyendo de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 17:1.

65

En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención comprende ácido glutárico y ácido aconítico en una cantidad total de aproximadamente más de aproximadamente 10,5 mM, aproximadamente 21 mM o más, preferiblemente aproximadamente 42 mM o más, y una proporción de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1. En términos de porcentaje en peso, la composición de la presente invención comprende ácido glutárico y ácido aconítico en una cantidad total de aproximadamente más de aproximadamente el 0,14% en peso, preferiblemente aproximadamente el 0,28% en peso o más, preferiblemente aproximadamente el 0,56% en peso o más, y una proporción de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1.

En las presentes composiciones puede usarse cualquiera de una amplia variedad de vehículos oralmente aceptables. El vehículo puede ser acuoso o no acuoso. El vehículo acuoso es generalmente agua, aunque también pueden emplearse mezclas de agua/alcohol. En ciertas realizaciones, se añade agua a q.s. (Quantum Sufficit, latín para "tanto como sea necesario") a la composición. En ciertas realizaciones, la fase acuosa comprende de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 95%, o de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90%, en peso de la composición. En ciertas composiciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 95%, o de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90%. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de polvo seco, goma de mascar, película, de concentrado semisólido, sólido o líquido. En tales realizaciones, por ejemplo, se añade agua a q.s. según sea necesario en el caso de concentrados líquidos o formulaciones en polvo, o el agua puede eliminarse usando procedimientos de evaporación estándar conocidos en la técnica para producir una composición en forma de polvo seco. Las formas evaporadas o secadas por congelación son ventajosas para el almacenamiento y el envío.

En algunas realizaciones, puede añadirse alcohol a la composición. En la presente invención puede usarse cualquiera de una variedad de alcoholes representados por la fórmula R_3-OH , en la que R_3 es un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 carbonos. Los ejemplos de alcoholes adecuados de fórmula R_3-OH incluyen etanol; n-propanol, iso-propanol; butanoles; pentanoles; hexanoles, y combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. En ciertas realizaciones, el alcohol es, o comprende, etanol.

En algunas realizaciones, el alcohol puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 10,0% v/v o más de la composición total, o de aproximadamente el 10,0% a aproximadamente el 35,0% v/v de la composición total, o de aproximadamente el 15,0% a aproximadamente el 30,0% v/v de la composición total y puede ser de aproximadamente el 20,0% a aproximadamente el 25,0% v/v de la composición total.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender un nivel reducido de alcohol. La frase "nivel reducido" de alcohol significa una cantidad de un alcohol R_3-OH de aproximadamente el 10% v/v o menos, o aproximadamente el 5% v/v o menos, o aproximadamente el 1,0% v/v o menos, o aproximadamente el 0,1% v/v o menos en volumen de la composición total. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención están libres de alcoholes R_3-OH .

Las composiciones de la presente invención tienen preferiblemente un pH de menos de 7. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 3 a menos de 7, o de aproximadamente 3,5 a menos de 7, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,5, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.

Como reconocerán los expertos en la técnica, el pH de la composición puede ajustarse o lograrse usando un tampón en una cantidad eficaz para proporcionar a la composición un pH inferior a 7. La composición puede comprender opcionalmente por lo menos un agente modificador del pH entre los útiles en la presente se incluyen agentes acidificantes para bajar el pH, agentes basificantes para elevar el pH y agentes tamponantes para controlar el pH dentro de un intervalo deseado. Por ejemplo, uno o más compuestos seleccionados de agentes acidificantes, basificantes y tamponantes pueden incluirse para proporcionar un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 7, o en varias realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Puede usarse cualquier agente modificador de pH oralmente aceptable incluyendo, sin limitación, ácidos carboxílico y sulfónico, sales ácidas (por ejemplo, citrato monosódico, citrato disódico, malato monosódico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, boratos, silicatos, imidazol y mezclas de los mismos. Uno o más agentes modificadores del pH están opcionalmente presentes en una cantidad total efectiva para mantener la composición en un intervalo de pH oralmente aceptable. En ciertas realizaciones, pueden usarse ácidos inorgánicos como el tampón añadido a la composición.

En ciertas realizaciones, pueden usarse ácidos orgánicos como el tampón añadido a la composición. Los ácidos orgánicos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido ascórbico, ácido sórbico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido láctico y ácido acético, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido fenolsulfónico, y mezclas de los mismos, opcionalmente, el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cítrico y mezclas de los mismos, u opcionalmente, el ácido orgánico es ácido benzoico.

Generalmente, la cantidad de tampón ácido está entre aproximadamente el 0,001% (o aproximadamente el 0,001% p/v) a aproximadamente el 5,0% (o aproximadamente el 5,0% p/v) de la composición. En cierta realización, el tampón de ácido orgánico está presente en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, o entre aproximadamente el 0,100% (o aproximadamente el 0,100% p/v) a aproximadamente el 1,0% (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de ingredientes opcionales en las mismas incluyendo, pero no limitados a, componentes oleosos, ingredientes activos, surfactantes adicionales, humectantes, solventes, aromas, edulcorantes, colorantes, conservantes, ajustadores de pH, tampones de pH, y similares.

Puede usarse cualquiera de una variedad de componentes oleosos en las presentes composiciones. El componente oleoso puede comprender uno o más aceites, u otros materiales que son insolubles en agua, o sustancialmente insolubles en agua, lo que significa que su solubilidad es inferior al 1% en peso en agua a 25° C u, opcionalmente, inferior a aproximadamente el 0,1%. En ciertas realizaciones, el componente oleoso de la presente invención comprende, consiste esencialmente de, o consiste de, por lo menos un aceite esencial, es decir, un material hidrófobo concentrado natural o sintético (o combinación de los mismos) de origen vegetal, que generalmente contiene compuestos volátiles, en por lo menos un aceite aromatizante, o una combinación de dos o más de los mismos. A continuación se describen ejemplos de aceites esenciales adecuados, aceites aromatizantes y sus cantidades. En ciertas realizaciones, la composición comprende una cantidad total de componente oleoso de aproximadamente el 0,05% p/p o más, aproximadamente el 0,1% p/p o más, o aproximadamente el 0,2% p/p o más del componente oleoso

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden aceites esenciales. Los aceites esenciales son aceites aromáticos volátiles que pueden ser sintéticos o pueden derivarse de plantas por destilación, expresión o extracción, y que generalmente tienen el olor o el aroma de la planta de la que se obtienen. Los aceites esenciales útiles pueden proporcionar actividad antiséptica. Algunos de estos aceites esenciales también actúan como agentes aromatizantes. Los aceites esenciales útiles incluyen, pero no están limitados a, citra, timol, mentol, salicilato de metilo (aceite de gaulteria), eucaliptol, carvacrol, alcanfor, anetol, carvona, eugenol, isoeugenol, limoneno, osimen, alcohol n-decílico, citronela, a-salpineol, acetato de metilo, acetato de citronelilo, metil eugenol, cineol, linalool, etil linalool, safrola vainillina, aceite de menta verde, aceite de menta, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de salvia, aceite de romero, aceite de canela, aceite de pimienta, aceite de laurel, aceite de hoja de cedro, gerianol, verbenona, aceite de anís, aceite de laurel, benzaldehído, aceite de bergamota, almendra amarga, clorotimol, aldehído cinámico, aceite de citronela, aceite de clavo, alquitrán de hulla, aceite de eucalipto, guayacol, derivados de tropolona como hinokitiol, aceite de avender, aceite de mostaza, fenol, salicilato de fenilo, aceite de pino, aceite de aguja de pino, aceite de sasafrás, aceite de lavanda de espiga, estorax, aceite de tomillo, bálsamo de tolu, aceite de trepentina, aceite de clavo, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, los aceites esenciales se seleccionan del grupo que consiste de timol ($(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$, también conocido como isopropil-m-cresol), eucaliptol ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$, también conocido como cineol), mentol ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_9(\text{C}_3\text{H}_7)\text{OH}$), también conocido como hexahidrotimol), salicilato de metilo ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOOCH}_3$, también conocido como aceite de gaulteria), isómeros de cada uno de estos compuestos y combinaciones de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen timol. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen mentol. En algunas realizaciones, la composición contiene los cuatro de estos aceites esenciales.

En ciertas realizaciones, el timol se emplea en cantidades de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,6% p/v, o de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,07% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el eucaliptol puede emplearse en cantidades de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,51% p/v, o de aproximadamente el 0,0085% a aproximadamente el 0,10% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el mentol se emplea en cantidades de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,25% p/v, o de aproximadamente el 0,0035% a aproximadamente el 0,05% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el salicilato de metilo se emplea en cantidades de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,28% p/v, o de aproximadamente el 0,004% a aproximadamente el 0,07% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, la cantidad total de todos estos aceites esenciales presentes en las composiciones divulgadas puede ser de aproximadamente el 0,0004% a aproximadamente el 1,64% p/v, o de aproximadamente el 0,0165% a aproximadamente el 0,49% p/v de la composición.

En ciertas realizaciones, los compuestos que proporcionan fluoruro pueden estar presentes en las composiciones de enjuague bucal de esta invención. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua o pueden ser completamente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones de fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua. Los compuestos típicos que proporcionan fluoruro son las sales de fluoruro inorgánico como sales de metales alcalinos solubles, metales alcalinotérreos y metales pesados, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro cúprico, fluoruro de zinc, fluoruro estánico, fluoruro estañoso, fluoruro de bario, hexafluorosilicato de sodio, hexafluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio,

monofluorofosfato de sodio, mono y difluorofosfato de aluminio y pirofosfato de calcio y sodio fluorado. También pueden usarse fluoruros de amina, como N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris (2-etanol)-dihidrofluoruro y 9-octadecenilamina-hidrofluoruro). En ciertas realizaciones, el compuesto que proporciona fluoruro está generalmente presente en una cantidad suficiente para liberar hasta aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 1,5% de fluoruro en peso de la composición.

En ciertas realizaciones, en la presente invención pueden incorporarse agentes reductores de la sensibilidad como sales de potasio de nitrato y oxalato en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5,0% p/v de la composición. Otros compuestos liberadores de potasio son factibles (por ejemplo, KCl). Altas concentraciones de fosfatos de calcio también pueden proporcionar un alivio adicional de la sensibilidad. Se cree que estos agentes funcionan o formando un depósito mineral de la superficie oclusivo en la superficie del diente o proporcionando potasio a los nervios dentro de los dientes para despolarizar los nervios. Una exposición más detallada de los agentes reductores de sensibilidad adecuados puede encontrarse en US 2006/0013778 de Hodosh y la Patente de Estados Unidos N° 6.416.745 de Markowitz et al.

En ciertas realizaciones, pueden incorporarse en la presente invención compuestos con beneficios anticálcico (por ejemplo, varios carboxilatos, ácido poliaspártico, etc.). También son útiles como agentes anticálcicos los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica, siendo empleados en forma de sus ácidos libres o de metales alcalinos solubles en agua parcial o preferiblemente totalmente neutralizados (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) o sales de amonio. Se prefieren copolímeros de 1:4 a 4:1 en peso de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter (metoxietileno) que tenga un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez 25 AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y preferiblemente S-97 de grado farmacéutico (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Pueden seleccionarse agentes anticálcicos adicionales del grupo que consiste de polifosfatos (incluyendo pirofosfatos) y sales de los mismos, ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS) y sales de los mismos; sulfonatos de poliolefina y sales de los mismos; polivinilfosfatos y sales de los mismos; fosfatos de poliolefina y sales de los mismos; difosfonatos y sales de los mismos; ácido fosfonoalcano carboxílico y sales de los mismos; polifosfonatos y sales de los mismos; polivinilfosfonatos y sales de los mismos; poliolefinfosfonatos y sales de los mismos; polipéptidos; y mezclas de los mismos; polímeros sustituidos con carboxi; y mezclas de los mismos. En una realización, las sales son sales de metales alcalinos o de amonio. Los polifosfatos se emplean generalmente como sus sales de metales alcalinos solubles en agua total o parcialmente neutralizadas como sales de potasio, sodio, amonio y mezclas de las mismas. Las sales de polifosfato inorgánico incluyen tripolifosfato de metal alcalino (por ejemplo, sodio), tetrapolifosfato, diácido de dialquil metal (por ejemplo, sisodio), monoácido de trialquil metal (por ejemplo, tridosido), hidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de sodio y hexametafosfato de metales alcalinos (por ejemplo, sodio) y mezclas de los mismos. Los polifosfatos más grandes que el tetrapolifosfato se producen habitualmente como materiales vítreos amorfos. En una realización, los polifosfatos son los fabricados por FMC Corporation, que se conocen comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13) y Glass H (n≈21, hexametafosfato de sodio), y mezclas de los mismos. Las sales de pirofosfato útiles en la presente invención incluyen, pirofosfatos de metal alcalino, pirofosfatos de di, tri- y monopotasio o sodio, sales de pirofosfato de metales dialcalinos, sales de pirofosfato de metales tetraalcalinos, y mezclas de los mismos. En una realización, la sal de pirofosfato se selecciona del grupo que consiste de pirofosfato trisódico, pirofosfato de hidrógeno disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de dipotasio, pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), y mezclas de los mismos. Los sulfonatos de poliolefina incluyen aquellos en los que el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono y sales de los mismos. Los fosfonatos de poliolefina incluyen aquellos en los que el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polivinilfosfonatos incluyen ácido polivinilfosfónico. Los difosfonatos y sales de los mismos incluyen los ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónico y sales de los mismos, iones de ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónico y sales de los mismos, ácido azaciclohexano-2,2-difosfónico, ácido azaciclohexano-2,2-difosfónico, ácido N-metil-azacicloheptano-2,3-difosfónico, EHDP (ácido etano-1-hidroxi-1,1,-difosfónico), AHP (ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico), etano-1-amino-1,1-difosfonato, diclorometano-difosfonato, etc. El ácido fosfonoalcano carboxílico o sus sales de metales alcalinos incluyen PPTA (ácido fosfonopropano tricarboxílico), PBTA (ácido fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico), cada uno como sales de ácidos o metales alcalinos. Los fosfatos de poliolefina incluyen aquellos en los que el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polipéptidos incluyen ácidos poliaspártico y poliglutámico.

En ciertas realizaciones, pueden añadirse sales de zinc como cloruro de zinc, acetato de zinc o citrato de zinc como un astringente para una sensación de "limpieza antiséptica", como un potenciador de la protección del aliento o como agente anti-cálculos en una cantidad de aproximadamente el 0,0025% p/v a aproximadamente el 0,75% p/v de la composición.

En la presente invención puede usarse cualquiera de una variedad de surfactantes adicionales. Los surfactantes adecuados pueden incluir surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros, zwitteriónicos, y

combinaciones de dos o más de los mismos. Ejemplos de surfactantes adecuados se divulgan, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 7.417.020 de Fevola, et al.

5 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden un surfactante no iónico. Los expertos en la técnica reconocerán que cualquiera de una variedad de uno o más surfactantes no iónicos incluye, pero no están limitados a, compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquil-aromática. Los ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquilpoliglucósidos; alquil glucosa aminas, copolímeros de bloque como copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno, por ejemplo, poloxámeros; aceites de ricino hidrogenados etoxilados disponibles comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial CRODURET (Croda Inc., Edison, NJ); óxido de alquilpolietileno, por ejemplo, polisorbatos, y/o; etoxilatos de alcoholes grasos; condensados de óxido de polietileno de alquifenoles; productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de la reacción de óxido de propileno y etilendiamina; condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos; óxidos de amina terciaria de cadena larga; óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; dialquilsulfóxidos de cadena larga; y mezclas de los mismos.

15 Los surfactantes no iónicos ejemplares se seleccionan del grupo conocido como copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno). Tales copolímeros son conocidos comercialmente como poloxámeros y se producen en una amplia variedad de estructuras y pesos moleculares con contenidos variables de óxido de etileno. Estos poloxámeros no iónicos son no tóxicos y son aceptables como aditivos alimentarios directos. Son estables y fácilmente dispersables en sistemas acuosos y son compatibles con una amplia variedad de formulaciones y otros ingredientes para preparaciones orales. Estos surfactantes deben tener un HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 y preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25. A modo de ejemplo, los surfactantes no iónicos útiles en esta invención incluyen los poloxámeros identificados como poloxámeros 105, 108, 124, 184, 185, 188, 215, 217, 234, 235, 237, 238, 284, 288, 333, 334, 335, 338, 407 y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, la composición comprende poloxámero 407.

20 En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención reivindicada comprenden menos de aproximadamente el 9% de surfactante no iónico, menos del 5%, o menos del 1,5%, o menos del 1%, o menos del 0,8, menos del 0,5%, menos del 0,4%, o menos del 0,3% de surfactantes no iónicos. En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención está libre de surfactantes no iónicos.

25 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención también contienen por lo menos un surfactante de sulfato de alquilo. En ciertas realizaciones, los surfactantes de sulfato de alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a alcoholes de longitud de cadena de carbono de número par sulfatados de C₈ a C₁₈, opcionalmente sulfatados de C₁₀ a C₁₆ neutralizados con una sal básica adecuada como carbonato de sodio o hidróxido de sodio y mezclas de los mismos de tal manera que el surfactante de sulfato de alquilo de tiene una longitud de la cadena de número par de C₈ a C₁₈, opcionalmente de C₁₀ a C₁₆. En ciertas realizaciones, el sulfato de alquilo se selecciona del grupo que consiste de lauril sulfato de sodio, hexadecil sulfato y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, se usan mezclas comercialmente disponibles de sulfatos de alquilo. Un desglose porcentual típico de sulfatos de alquilo por la longitud de la cadena de alquilo en lauril sulfato de sodio (SLS) comercialmente disponible es el siguiente:

Alquilo Cadena Longitud	Componente Porcentaje en SLS
C ₁₂	>60%
C ₁₄	20% -35%
C ₁₆	<10%
C ₁₀	<1%
C ₁₈	<1%

30 En ciertas realizaciones, el surfactante de sulfato de alquilo está presente en la composición de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 6,0% p/v, u opcionalmente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5% p/v de la composición.

35 Otro surfactante adecuado es uno seleccionado del grupo que consiste de surfactantes de sarcosinato, surfactantes de isetionato y surfactantes de taurato. Para su uso en la presente se prefieren sales de metales alcalinos o de amonio de estos surfactantes, como las sales de sodio y potasio de los siguientes: lauroil sarcosinato, miristoil sarcosinato, palmitoil sarcosinato, estearoil sarcosinato y oleoil sarcosinato. El surfactante de sarcosinato puede estar presente en las composiciones de la presente invención de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2,5%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2% en peso de la composición total.

Los surfactantes sintéticos zwitteriónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos de amonio, fosfonio y sulfonio alifáticos cuaternarios, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo de solubilización en agua aniónico, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato.

Los surfactantes anfóteros útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas en las que el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbonos y uno contiene un grupo aniónico de solubilización en agua, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos de surfactantes anfóteros adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquilimino-dipropionatos, alquil lafoglicinatos (mono o di), alquilafopropionatos (mono o di), alquilfoacetatos (mono o di), ácidos N-alquil [3-aminopropiónicos, alquilpoliamino carboxilatos, imidazolininas fosforiladas, alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquilamidopropil betaínas, alquil sultaínas, alquilamido sultaínas y mezclas de las mismas. En ciertas realizaciones, el surfactante anfótero se selecciona del grupo que consiste de alquilamidopropil betaínas, anfoacetatos como auroanfoacetato de sodio y mezclas de los mismos. También pueden emplearse mezclas de cualquiera de los surfactantes anteriormente mencionados. Una exposición más detallada de los surfactantes aniónicos, no iónicos y anfóteros puede encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 7.087.650 de Lennon; Patente de Estados Unidos N° 7.084.104 de Martin et al.; Patente de Estados Unidos N° 5.190.747 de Sekiguchi et al.; y la Patente de Estados Unidos N° 4.051.234, Gieske, et al..

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención reivindicada comprenden menos de aproximadamente el 9% de surfactante anfótero, menos del 5%, o menos del 1,5%, o menos del 1%, o menos del 0,8, menos del 0,5%, menos del 0,4 %, o menos del 0,3% de surfactantes anfóteros. En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención está libre de surfactantes anfóteros.

Pueden añadirse surfactantes adicionales con el surfactante de sulfato de alquilo para ayudar a la solubilización de los aceites esenciales, siempre que tales surfactantes no afecten a la biodisponibilidad de los aceites esenciales. Los ejemplos adecuados incluyen surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos, surfactantes anfóteros adicionales y mezclas de los mismos. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la concentración de surfactante total (incluyendo el surfactante de sulfato de alquilo solo o en combinación con otros surfactantes) para enjuagues bucales de la presente invención no debe exceder o debe ser de aproximadamente el 9% o menos, opcionalmente, la concentración de surfactante total debe ser de aproximadamente el 5% o menos, opcionalmente aproximadamente el 1% o menos, opcionalmente aproximadamente el 0,5% o menos p/p% de surfactante activo en peso de la composición.

En ciertas realizaciones, también se añade un alcohol de azúcar (humectante) a las composiciones orales de la presente invención. Los solventes de alcohol de azúcar pueden seleccionarse de aquellos compuestos multi-hidroxi-funcionales que se usan convencionalmente en productos orales e ingeribles. En ciertas realizaciones, los alcoholes de azúcar deben ser alcoholes de azúcar no fermentables y no metabolizados. En realizaciones específicas, los alcoholes de azúcar incluyen, pero no están limitados a, sorbitol, glicerol, xilitol, manitol, maltitol, inositol, allitol, altritol, dulcitol, galactitol, glucitol, hexitol, iditol, pentitol, ribitol, eritritol y mezclas de los mismos. Opcionalmente, el alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste de sorbitol y xilitol o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el alcohol de azúcar es sorbitol. En ciertas realizaciones, la cantidad total de alcoholes de azúcar, que se añaden para ayudar efectivamente en la dispersión o disolución del enjuague bucal u otros ingredientes, no debe exceder aproximadamente el 50% p/v de la composición total. O, la cantidad total de alcohol de azúcar no debe exceder aproximadamente el 30% p/v de la composición total. O, la cantidad total de alcohol de azúcar no debe exceder el 25% p/v de la composición total. El alcohol de azúcar puede estar en una cantidad de aproximadamente el 1,0% a aproximadamente el 24% p/v, o de aproximadamente el 1,5% a aproximadamente el 22% p/v, o de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente el 20% p/v de la composición total.

En ciertas realizaciones, se añade un solvente de poliol a la composición. El solvente de poliol comprende un poliol o alcohol polihídrico seleccionado del grupo que consiste de alcanos polihídricos (como propilenglicol, glicerina, butilenglicol, hexilenglicol, 1,3-propanodiol); ésteres de alcanos polihídricos (dipropilenglicol, etoxidiglicol); polialquenglicoles (como polietilenglicol, polipropilenglicol) y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el solvente de poliol puede estar presente en una cantidad del 0% a aproximadamente el 40% p/v, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20% p/v, o de aproximadamente el 1,0% a aproximadamente el 10% p/v de la composición.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención tienen un pH de aproximadamente 11 o menos. En algunas realizaciones, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0.

Como reconocerán los expertos en la técnica, el pH de la composición puede ajustarse o mantenerse usando un tampón en una cantidad eficaz para proporcionar a la composición un pH igual o inferior a 11. La composición puede comprender opcionalmente por lo menos un agente modificador del pH entre los útiles en la presente que incluyen agentes acidificantes para bajar el pH, agentes basificantes para elevar el pH y agentes tamponantes para mantener el pH dentro de un intervalo deseado. Por ejemplo, pueden incluirse uno o más compuestos seleccionados de agentes acidificantes, basificantes y tamponantes para proporcionar un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 7, o en varias realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Puede usarse cualquier agente modificador del pH oralmente aceptable incluyendo, sin limitación, ácidos clorhídrico, carboxílico y sulfónico, sales de ácidos (por ejemplo, citrato monosódico, citrato disódico, malato monosódico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, boratos, silicatos, imidazol y mezclas de los mismos. Uno o más agentes modificadores del pH están opcionalmente presentes en una cantidad total eficaz para mantener la composición en un intervalo de pH oralmente aceptable. En ciertas realizaciones, pueden usarse ácidos inorgánicos como el tampón añadido a la composición.

En ciertas realizaciones, los ácidos orgánicos pueden usarse como el tampón añadido a la composición. Los ácidos orgánicos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido ascórbico, ácido sórbico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido láctico y ácido acético, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido fenolsulfónico, y mezclas de los mismos, opcionalmente, el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cítrico y mezclas de los mismos, u opcionalmente, el ácido orgánico es ácido benzoico.

Generalmente, la cantidad de compuesto tamponante es de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20,0% de la composición. En cierta realización, el tampón de ácido orgánico está presente en cantidades de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10% p/v de la composición, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 1% de la composición.

En ciertas realizaciones, pueden añadirse componentes convencionales adicionales como en lavados bucales y enjuagues bucales de la técnica anterior. Mientras que algunos enjuagues bucales que contienen alcohol tienen un pH de aproximadamente 7,0, la reducción del nivel de alcohol puede requerir la adición de conservantes ácidos, como ácido sórbico o ácido benzoico, que reducen los niveles de pH. Los sistemas de tampón son necesarios para controlar el pH de la composición a niveles óptimos. Esto generalmente se logra mediante la adición de un ácido débil y su sal o una base débil y su sal. En algunas realizaciones, se ha descubierto que los sistemas útiles son benzoato de sodio y ácido benzoico en cantidades del 0,01% (o aproximadamente el 0,01% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, y citrato de sodio y ácido cítrico en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, ácido fosfórico y fosfato de sodio/potasio de cantidades del 0,01% (o aproximadamente el 0,01%) al 1,0% (o aproximadamente el 1,0%) en peso de la composición. En ciertas realizaciones, los tampones se incorporan en cantidades que mantienen el pH a niveles de 3.0 (o aproximadamente 3.0) a 8.0 (o aproximadamente 8.0), opcionalmente de 3.5 (o aproximadamente 3.5) a 6.5 (o aproximadamente 6.5), opcionalmente de 3.5 (o aproximadamente 3.5) a 5.0 (o aproximadamente 5.0).

Los agentes tamponantes adicionales incluyen hidróxidos de metales alcalinos, hidróxido de amonio, compuestos orgánicos de amonio, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol y mezclas de los mismos. Los agentes tamponantes específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de carbonatos de metales alcalinos, carbonato de sodio, imidazol, sales de pirofosfato, gluconato de sodio, lactato de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio.

Pueden añadirse edulcorantes como aspartamo, sacarina de sodio (sacarina), sucralosa, estevia, acesulfamo K y similares para un mejor sabor en cantidades de aproximadamente el 0,0001% p/v a aproximadamente el 1,0% p/v. En ciertas realizaciones preferidas, el edulcorante comprende sucralosa.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además aromas o aromatizantes para modificar o magnificar el sabor de la composición, o reducir o enmascarar la "mordida" o "quemadura" aguda de ingredientes como el timol. Los aromas adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceites aromatizantes como aceite de anís, anetol, alcohol bencílico, aceite de menta verde, aceites cítricos, vainillina y similares. Se pueden incorporar otros aromas como aceites cítricos, vainillina y similares para proporcionar variaciones de sabor adicionales. En estas realizaciones, la cantidad de aceite aromatizante añadido a la composición puede ser de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5% p/v, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,3% p/v de la composición total. Los aromas o aromatizantes particulares, y otros ingredientes para mejorar el sabor, empleados variarán dependiendo del sabor particular y la sensación deseada. Los expertos en la técnica pueden seleccionar y personalizar estos tipos de ingredientes para proporcionar los resultados deseados.

En ciertas realizaciones, pueden usarse colorantes alimentarios aceptablemente aprobados para proporcionar un color agradable a las composiciones de la invención. Estos pueden seleccionarse de, pero no están limitados a, la larga lista de colorantes alimentarios aceptables. Los colorantes adecuados para este propósito

incluyen amarillo FD&C N° 5, amarillo FD&C N° 10, azul FD&C N° 1 y verde FD&C N° 3. Estos se añaden en cantidades convencionales, típicamente en cantidades individuales de aproximadamente el 0,00001% p/v a aproximadamente el 0,0008% p/v, o de aproximadamente el 0,000035% p/v a aproximadamente el 0,0005% p/v de la composición.

5 Pueden usarse otros ingredientes convencionales en las composiciones líquidas o de enjuague bucal de esta invención, incluyendo los conocidos y usados en la técnica. Ejemplos de tales ingredientes incluyen espesantes, agentes de suspensión y suavizantes. Los espesantes y agentes de suspensión útiles en las composiciones de la presente invención pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 5.328.682 de Pullen et al. En ciertas realizaciones, estos se incorporan en cantidades de aproximadamente el 0,1% p/v a aproximadamente el 0,6% p/v, o aproximadamente el 0,5% p/v de la composición.

15 En algunas realizaciones, pueden añadirse conservantes antimicrobianos a la composición. Algunos conservantes antimicrobianos que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, antibacterianos catiónicos como benzoato de sodio, polímeros policatiónicos de poliquaternio (es decir, poliquaternio-42: poli[oxietileno(dimetilimino)etileno (dimetilimino)etileno dicloruro]), sales de amonio cuaternario o compuestos de amonio cuaternario, parabenos (es decir, parahidroxibenzoatos o ésteres de ácido parahidroxibenzoico), hidroxiacetofenona, 1,2-hexanodiol, caprilil glicol, clorhexidina, alexidina, hexetidina, cloruro de benzalconio, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC), octenidina, bisbiguanidas, zinc o agentes de iones estañosos, extracto de pomelo y mezclas de los mismos. Otros agentes antibacterianos y antimicrobianos incluyen, pero no están limitados a: 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente conocido como triclosán; 8-hidroxiquinolina y sus sales, compuestos de cobre II, incluyendo, pero no limitados a, cloruro de cobre (II), sulfato de cobre (II), acetato de cobre (II), fluoruro de cobre (II) e hidróxido de cobre (II); ácido ftálico y sus sales, incluyendo, pero no limitados a, los divulgados en la Patente de Estados Unidos N° 4.994.262, incluyendo ftalato de monopotasio y magnesio; sanguinarina; salicilanilida; yodo; sulfonamidas; fenólicos; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de niacina; nistatina; extracto de manzana; aceite de tomillo; timol; antibióticos como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina, cloruro de cetilpiridinio y clindamicina; análogos y sales de los anteriores; salicilato de metilo; peróxido de hidrógeno; sales metálicas de clorito; pirrolidona etil cocoil arginato; monoclorhidrato de lauroil etil arginato; y mezclas de todo lo anterior. En otra realización, la composición comprende compuestos antimicrobianos fenólicos y mezclas de los mismos. Los componentes antimicrobianos pueden estar presentes de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20% en peso de la composición para el cuidado oral. En otra realización los agentes antimicrobianos comprenden generalmente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso de las composiciones para el cuidado oral de la presente invención.

35 Otros agentes antibacterianos pueden ser aminoácidos y sales básicos. Otras realizaciones pueden comprender arginina.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones pueden incluir agentes blanqueadores, agentes oxidantes, antiinflamatorios, agentes quelantes, abrasivos, combinaciones de los mismos y similares.

45 En las presentes composiciones puede incluirse un agente blanqueador como un agente activo. Los agentes activos adecuados para el blanqueamiento se seleccionan del grupo que consiste de peróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, cloritos metálicos, polifosfatos, perboratos incluyendo mono y tetrahidratos, perfosfatos, percarbonatos, peroxiácidos y persulfatos como persulfatos de amonio, potasio, sodio y litio, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de carbamida, peróxido de magnesio, peróxido de zinc, peróxido de estroncio y mezclas de los mismos. En una realización, el compuesto de peróxido es peróxido de carbamida. Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito de sodio y clorito de potasio. Los agentes activos blanqueadores adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. En una realización, el clorito es clorito de sodio. En otra realización, el percarbonato es percarbonato de sodio. En una realización, los persulfatos son oxonas. El nivel de estas sustancias depende del oxígeno o cloro disponible, respectivamente, que la molécula es capaz de proporcionar para blanquear la mancha. En una realización, los agentes blanqueadores pueden estar presentes en niveles de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 40%, en otra realización de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, en otra realización de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, y en otra realización de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 7%, en peso de la composición para el cuidado oral.

60 Las composiciones de la invención pueden contener un agente oxidante, como una fuente de peróxido. Una fuente de peróxido puede comprender peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de carbamida, o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la fuente de peróxido es peróxido de hidrógeno. Otros agentes activos de peróxido pueden incluir aquellos que producen peróxido de hidrógeno cuando se mezclan con agua como percarbonatos, por ejemplo, percarbonatos de sodio. En ciertas realizaciones, la fuente de peróxido puede estar en la misma fase que una fuente de ion estañoso. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20% de una fuente de peróxido, en otras realizaciones de

65

aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, en ciertas realizaciones de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 3%, y en otra realización de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 2,0% de una fuente de peróxido, en peso de la composición oral. La fuente de peróxido puede proporcionarse como iones libres, sales, complejada o encapsulada. Es deseable que el peróxido en la composición sea estable. El peróxido puede proporcionar una reducción en la tinción, como se mide por la Prueba de manchas cíclica u otros métodos relevantes.

Los agentes antiinflamatorios también pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención. Tales agentes pueden incluir, pero no están limitados a, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), oxicams, salicilatos, ácidos propiónicos, ácidos acéticos y fenamatos. Tales AINE incluyen, pero no están limitados a, ketorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, ketoprofeno, fenoprofeno, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido mefenámico, oxifenbutazona, fenilbutazona y acetaminofén. El uso de AINE como el ketorolaco se reivindica en la Patente de Estados Unidos N° 5.626.838. En ella se divulgan métodos para prevenir y/o tratar el carcinoma de células escamosas primario y recurrente de la cavidad oral o la orofaringe mediante administración tópica a la cavidad oral o la orofaringe de una cantidad eficaz de un AINE. Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados incluyen corticosteroides, como fluccinolona e hidrocortisona.

Las presentes composiciones pueden contener opcionalmente agentes quelantes, también llamados quelantes o secuestrantes, muchos de los cuales también tienen actividad anticálculos o actividad sustantiva dental. El uso de agentes quelantes en productos para el cuidado oral es ventajoso por su capacidad para formar complejos de calcio como los que se encuentran en las paredes celulares de las bacterias. Los agentes quelantes también pueden alterar la placa eliminando el calcio de los puentes de calcio que ayudan a mantener esta biomasa intacta. Los agentes quelantes también tienen la capacidad de formar complejos con iones metálicos y, por tanto, ayudan a prevenir sus efectos adversos sobre la estabilidad o la apariencia de los productos. La quelación de iones, como el hierro o el cobre, ayuda a retrasar el deterioro oxidativo de los productos terminados. Además, los quelantes pueden, en principio, eliminar las manchas uniéndose a las superficies de los dientes, desplazando así los cuerpos de color o los cromógenos. La retención de estos quelantes también puede evitar que se acumulen manchas debido a la alteración de los sitios de unión de los cuerpos de color sobre las superficies de los dientes. Por lo tanto, los quelantes pueden ayudar a mitigar las manchas y mejorar la limpieza. Un quelante puede ayudar a mejorar la limpieza, ya que la sílice fundida y los abrasivos limpian en un mecanismo mecánico, mientras que el quelante puede ayudar a proporcionar limpieza química. Como la sílice fundida es un buen limpiador mecánico, es posible que se eliminen más manchas, por lo que se puede desear que un quelante retenga, suspenda o forme un complejo con la mancha para que no pueda volver a teñir la superficie del diente. Adicionalmente, el quelante puede recubrir la superficie del diente para ayudar a prevenir nuevas manchas. Puede desearse que se añadan quelantes a formulaciones que contienen agentes antibacterianos catiónicos. Puede desearse añadir quelantes a las formulaciones que contienen estañoso. El quelante puede ayudar a estabilizar el estañoso y mantener una mayor cantidad de estañoso biodisponible. El quelante puede usarse en formulaciones estañosas que tienen un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas formulaciones, el estañoso puede ser estable sin la necesidad de un quelante ya que el estañoso es más estable con sílice fundida en comparación con la sílice precipitada.

Los agentes quelantes adecuados incluyen compuestos de fosfato solubles, como fitatos y polifosfatos lineales que tienen dos o más grupos fosfato, que incluyen tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametáfosfato, entre otros. Los polifosfatos preferidos son aquellos que tienen un número promedio de grupos fosfato n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21, como los conocidos comercialmente como Sodaphos ($n \approx 6$), Hexaphos ($n \approx 13$) y Glass H ($n \approx 21$). Pueden usarse otros compuestos polifosforilados además del, o en lugar de, polifosfato, en particular compuestos de inositol polifosforilados como ácido fítico, mioinositol pentakis(fosfato de dihidrógeno); mioinositol tetrakis(fosfato de dihidrógeno), mioinositol trikis(fosfato de dihidrógeno) y una sal de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio de los mismos. En la presente se prefiere el ácido fítico, también conocido como mioinositol 1,2,3,4,5,6-hexakis (fosfato de dihidrógeno) o ácido hexafosfórico de inositol, y sus sales de metales alcalinos, alcalinotérreos o de amonio. En la presente, el término "fitato" incluye ácido fítico y sus sales, así como los otros compuestos de inositol polifosforilados. La cantidad de agente quelante en las composiciones dependerá del agente quelante usado y típicamente será de por lo menos aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% y más preferiblemente de aproximadamente el 1,0% a aproximadamente el 7%.

Otros compuestos de fosfato más que son útiles en la presente por su capacidad para unir, solubilizar y transportar calcio son los compuestos organofosforados surfactantes descritos anteriormente útiles como agentes sustantivos para los dientes que incluyen mono-, di- o triésteres de fosfato orgánicos.

Otros agentes adecuados con propiedades quelantes para su uso en el control de la placa, el cálculo y las manchas incluyen los polifosfonatos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 3.678.154 de Widder et al., la Patente de Estados Unidos N° 5.338.537 de White, Jr., y la Patente de Estados Unidos N° 5.451, de Zerby et al.; carbonil difosfonatos en la Patente de Estados Unidos N° 3.737.533 de Francis; polímero o copolímero de ácido acrílico en la Patente de Estados Unidos N° 4.847.070, 11 de julio de 1989, de Pyrz et al. y en la Patente de Estados

Unidos N° 4.661.341, 28 de abril de 1987 de Benedict et al.; alginato de sodio en la Patente de Estados Unidos N° 4.775.525, concedida el 4 de octubre de 1988 a Pera; polivinilpirrolidona en la GB 741.315, WO 99/12517 y la Patente de Estados Unidos N° 5.538.714 de Pink et al.; y copolímeros de vinilpirrolidona con carboxilatos en la Patente de Estados Unidos N° 5.670.138 de Venema et al. y en la Publicación JP N° 2000-0633250 de Lion Corporation.

Otros agentes quelantes adecuados más para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica, siendo empleados en forma de sus ácidos libres o sales alcalinas solubles en agua parcial o preferiblemente totalmente neutralizadas (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) o amonio. Los ejemplos son copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez® AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y S-97 de Grado Farmacéutico (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation. Otros policarboxilatos poliméricos operativos incluyen el 1:1 de copolímeros de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, este último estando disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA N° 1103, PM 10.000 y EMA Grado 61, y copolímeros 1:1 ácido de acrílico con metacrilato de metilo o hidroxietilo, acrilato de metilo o etilo, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona. Policarboxilatos poliméricos operativos adicionales se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.138.477, 6 de febrero de 1979 de Gaffar y la Patente de Estados Unidos N°. 4.183.914, 15 de enero de 1980 de Gaffar et al. e incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etil vinil éter; ácidos poliacrílicos, poliitacónicos y polimaleicos; y oligómeros sulfoacídicos de PM tan bajos como 1.000, disponibles como Uniroyal ND-2. Otros quelantes adecuados incluyen ácidos policarboxílicos y sales de los mismos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.015.467 de Smitherman; 5.849.271 y 5.622.689 ambas de Lukacovic; como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido málico; ácido succínico, ácido disuccínico y sales de los mismos, como gluconato y citrato de sodio o potasio; combinación de ácido cítrico/citrato de metal alcalino; tartrato de disodio; tartrato de dipotasio; tartrato de sodio y potasio; tartrato de hidrógeno y sodio; tartrato de hidrógeno y potasio; forma de ácido o sal de monosuccinato de tartrato de sodio, disuccinato de tartrato de potasio y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, puede haber mezclas o combinaciones de agentes quelantes.

Los abrasivos adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no están limitados a: perlita, sílice como arena o cuarzo, vidrio esmerilado, carburo de silicio, ilmenita (FeTiQ3), óxido de circonio, silicato de circonio, topacio, TiO₂, cal precipitada, tiza, harina de piedra pómez, zeolitas, talco, caolín, kieselguhr, óxido de aluminio, silicatos, ortofosfato de zinc, bicarbonato de sodio (bicarbonato efervescente), partículas de plástico, alúmina, alúmina hidratada, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio, y mezclas de los mismos. El abrasivo de sílice puede ser una sílice amorfa natural incluyendo tierra de diatomeas; o una sílice amorfa sintética como una sílice precipitada; o un gel de sílice, como un xerogel de sílice; o mezclas de los mismos.

Generalmente, se determinará empíricamente una cantidad de abrasivo adecuado para su uso en la composición de la invención para proporcionar un nivel aceptable de limpieza y pulido, de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la técnica. En una realización, una composición de la presente invención incluye un abrasivo. En una realización, una composición incluye un abrasivo de sílice. En una realización, un abrasivo de sílice está presente en una cantidad del 0,001% en peso al 30% en peso. En una realización, un abrasivo de sílice está presente en una cantidad del 1% en peso al 15% en peso. En una realización, un abrasivo de sílice está presente en una cantidad del 4% en peso al 10% en peso.

Otros ingredientes activos y/o inactivos para el cuidado oral útiles y ejemplos adicionales de los mismos se pueden encontrar en las Patentes de Estados Unidos 6.682.722 de Majeti et al. y 6.121.315 de Nair et al.

Las composiciones de la presente invención pueden elaborarse de acuerdo con cualquiera de una variedad de métodos divulgados en la presente y conocidos en la técnica. En general, las composiciones descritas pueden prepararse combinando los componentes deseados en un recipiente adecuado y mezclándolos en condiciones ambientales en cualquier medio de mezclado convencional bien conocido en la técnica, como una hélice agitada mecánicamente, paleta y similares.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en una variedad de métodos para tratar un cuerpo de mamífero, en particular para alterar una biopelícula en una superficie de la cavidad oral. De acuerdo con ciertas realizaciones, la presente invención comprende alterar la biopelícula en una superficie de la cavidad oral poniendo en contacto la superficie que comprende la biopelícula con una composición de la presente invención. En ciertas realizaciones, la presente invención comprende eliminar la biopelícula de una superficie poniendo en contacto la superficie que comprende la biopelícula con una composición de la presente invención. En ciertas realizaciones, la presente invención comprende reducir la unión bacteriana a una superficie poniendo en contacto la superficie con una composición de la presente invención.

Cualquier superficie adecuada de la cavidad oral puede estar en contacto de acuerdo con los métodos de la presente invención, incluyendo una o más superficies seleccionadas del grupo que consiste de superficies de uno o

más dientes, superficies de las encías, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares.

En cada uno de los métodos anteriores, la composición del método reivindicado puede introducirse en la superficie a contactar mediante cualquiera de una variedad de métodos. En ciertas realizaciones, la composición se introduce en la cavidad oral y un usuario la aplica a la superficie como un lavado bucal o enjuague bucal. En ciertas realizaciones, la composición se introduce en la cavidad oral y se aplica a la superficie como una pasta de dientes en un artículo para limpiar los dientes, por ejemplo, un cepillo de dientes. Las composiciones de la presente invención pueden introducirse adicionalmente a través de la boca y aplicarse a la superficie como una goma de mascar, una pastilla para chupar, una tira soluble, o similar.

Además, el paso de poner en contacto de los métodos de la presente invención puede comprender poner en contacto la superficie con la composición durante cualquier cantidad de tiempo adecuada. En ciertas realizaciones, el paso de contacto comprende poner en contacto la superficie durante menos de treinta segundos. En ciertas realizaciones, el paso de poner en contacto comprende poner en contacto la superficie con la composición durante treinta segundos o más, por ejemplo, durante aproximadamente treinta segundos, durante aproximadamente 40 segundos, durante aproximadamente un minuto o durante más de un minuto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Exploración de diferentes proporciones e intervalos de concentración para el ácido adípico u oxálico y el ácido trans-aconítico.

El ácido adípico, glutárico o malónico y el ácido trans-aconítico se formularon en formulaciones de enjuague oral completo y se variaron sistemáticamente sus concentraciones y proporciones. Las cantidades y materiales de cada formulación se muestran en las Tablas 1. La concentración total de ácido adípico, glutárico y malónico más el ácido trans-aconítico usada en las formulaciones mostradas en la Tabla 1 son 10.5 mM, 21 mM y 42 mM, es decir, entre el 0,14% p/p y el 0,73% p/p, respectivamente. Estas formulaciones se prepararon disolviendo componentes solubles en agua, incluyendo ácido adípico, glutárico o malónico, ácido trans-aconítico, Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio, benzoato de sodio, sacarina, sucralosa, sorbitol y FD&C Verde N° 3, en agua. Por separado, se disolvieron en propilenglicol todos los componentes no solubles en agua, incluyendo el mentol, timol, eucaliptol, salicilato de metilo, aroma y ácido benzoico. La solución de propilenglicol se añadió luego a la solución acuosa y se mezcló.

Tabla 1: Formulaciones con mezclas de ácido glutárico, adípico o malónico y ácido t-aconítico (tAA). Todos los números representan p/p%

Concentración de ácido glutárico + ácido t-aconítico = 10.5 mM					
Material Bruto	GA10.5	GB10.5	GC10.5	GD10.5	GE10.5
Ácido Glutárico	0.14	0.079	0.12	0.13	--
Ácido t-Aconítico	--	0.078	0.020	0.0087	0.18
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045

ES 2 774 414 T3

(continuación)

Concentración de ácido glutámico + ácido t-aconítico = 10.5 mM					
Material bruto	GA10.5	GB10.5	GC10.5	GD10.5	GE10.5
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	82.3	82.3	82.3	82.3	82.3
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Concentración de ácido glutámico + ácido t-aconítico = 21 mM					
Material bruto	GA21	GB21	GC21	GD21	GE21
Ácido Glutámico	0.28	0.16	0.25	0.26	--
Ácido t-Aconítico	--	0.16	0.039	0.017	0.37
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	82.1	82.1	82.1	82.1	82.1
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Concentración de ácido glutámico + ácido t-aconítico = 42 mM					
Material bruto	GA42	GB42	GC42	GD42	GE42
Ácido Glutámico	0.55	0.32	0.50	0.53	--

ES 2 774 414 T3

(continuación)

Concentración de ácido glutárico + ácido t-aconítico = 42 mM					
Material bruto	GA42	GB42	GC42	GD42	GE42
Ácido t-Aconítico	--	0.31	0.078	0.035	0.73
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	81.9	81.8	81.8	81.9	81.7
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Concentración de ácido adípico + ácido t-aconítico = 10.5 mM					
Material bruto	AA10.5	AB10.5	AC10.5	AD10.5	AE10.5
Ácido Adípico	0.15	0.088	0.14	0.15	--
Ácido t-Aconítico	--	0.078	0.020	0.0087	0.18
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017

ES 2 774 414 T3

(continuación)

Concentración de ácido adípico + ácido t-aconítico = 10.5 mM					
Material bruto	AA10.5	AB10.5	AC10.5	AD10.5	AE10.5
Agua	82.3	82.3	82.3	82.3	82.3
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Concentración de ácido adípico + ácido t-aconítico = 21 mM					
Material bruto	AA21	AB21	AC21	AD21	AE21
Ácido Adípico	0.31	0.18	0.27	0.29	--
Ácido t-Aconítico	--	0.16	0.039	0.017	0.37
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	82.1	82.1	82.1	82.1	82.1
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Concentración de ácido adípico + ácido t-aconítico = 42 mM					
Material bruto	AA42	AB42	AC42	AD42	AE42
Ácido Adípico	0.61	0.35	0.55	0.58	--
Ácido t-Aconítico	--	0.31	0.078	0.035	0.73
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061

ES 2 774 414 T3

(continuación)

Concentración de ácido adípico + ácido t-aconítico = 42 mM					
Material bruto	AA42	AB42	AC42	AD42	AE42
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	81.8	81.8	81.8	81.8	81.7
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Combinaciones de ácido malónico y ácido t-aconítico a varias concentraciones totales					
Material bruto	MA21	MB10.5	MB21	MB42	MC21
Ácido Malónico	0.22	0.098	0.20	0.39	--
Ácido t-Aconítico	--	0.020	0.039	0.078	0.37
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de Metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
FD&C Verde N°3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	82.2	82.3	82.2	82.0	82.1
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Se usaron dos métodos para evaluar la efectividad de las formulaciones. El primero fue un "Método de Ensayo de Biopelícula Estática de Tratamiento Múltiple con Pretratamiento", mientras que el segundo fue un "Método de Ensayo de Prevención". Los métodos de prueba se describen a continuación.

Método de Ensayo de Biopelícula Estática de Tratamiento Múltiple con Pretratamiento

Las formulaciones se prepararon como se ha descrito anteriormente usando tecnología de mezclado convencional. El pH de las formulaciones era de aproximadamente un pH de 4,2. Una placa de clavijas de poliestireno (96 clavijas, N = 8 por grupo) se expuso a la saliva durante treinta minutos para formar una película en cada clavija a una temperatura de 35° C. Luego, para cada formulación, se pretrataron ocho clavijas (N=8) durante diez minutos con la formulación usando un agitador orbital ajustado a 500 rpm a temperatura ambiente. Como control negativo, se pretrataron ocho clavijas (N=8) durante diez minutos con agua estéril. A continuación, se cultivó una biopelícula salival de 24 horas sobre estas placas de clavijas de poliestireno a una temperatura de 35° C. Las

clavijas se volvieron a tratar (N=8) durante treinta segundos con la misma formulación usada para el pretratamiento usando un agitador orbital ajustado a 500 rpm a temperatura ambiente. Los retratamientos se aplicaron dos veces al día durante dos días,

5 Después de que se hubieron completado todos los tratamientos, la biopelícula de cada clavija se neutralizó y enjuagó. La biopelícula se recogió mediante sonicación usando un procesador de líquidos ultrasónico Q-Sonica Q700 con un amortiguador de bocina de microplaca 431MP4-00 y un refuerzo de ganancia inversa 0,5:1 (Q-Sonica, Newtown, CT). Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago, IL), las bacterias se lisaron con Celsis Luminex y luego se midió el trifosfato de adenosina (ATP) de las bacterias lisadas
10 usando el marcador de bioluminiscencia Celcis Luminate y un luminómetro de microplaca Centro LB 960 suministrado por Berthold Technologies (Wildbad, Alemania). Los datos se informaron en log RLU (unidades de luz relativas) donde la disminución de log RLU indicaba que quedaban menos bacterias viables en el sustrato de biopelícula.

15 Método de Ensayo de Prevención

Las formulaciones se prepararon como se ha descrito anteriormente usando tecnología de mezclado convencional. El pH de las formulaciones era de un pH de aproximadamente 4,2. Se expuso una placa de clavijas de poliestireno recubierta con hidroxiapatita (96 clavijas, N = 8 por grupo) a la saliva durante un minuto para formar una película a una temperatura de 35° C. Luego, para cada formulación, se pretrataron ocho clavijas (N=8) durante diez minutos con la formulación usando un agitador orbital ajustado a 500 rpm a temperatura ambiente. Como control negativo, se pretrataron ocho clavijas (N=8) durante diez minutos con agua estéril. A continuación, se cultivó una biopelícula salival de 16 horas sobre estas placas de clavijas de poliestireno a una temperatura de 35°C.

25 Después de que se hubieron completado todos los tratamientos, la biopelícula de cada clavija se neutralizó y enjuagó. La biopelícula se recogió mediante sonicación usando un procesador de líquidos ultrasónico Q-Sonica Q700 con un amortiguador de bocina de microplaca 431MP4-00 y un refuerzo de ganancia inversa 0,5:1 (Q-Sonica, Newtown, CT). Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago, IL), las bacterias se lisaron con Celsis Luminex y luego se midió el trifosfato de adenosina (ATP) de las bacterias lisadas
30 usando el marcador de bioluminiscencia Celcis Luminate y una luminómetro de microplaca Centro LB 960 suministrado por Berthold Technologies (Wildbad, Alemania). Los datos se informaron en log RLU (unidades de luz relativas) donde la disminución de log RLU indicaba que quedaban menos bacterias viables en el sustrato de biopelícula.

35 Los resultados del "Método de Ensayo de Biopelícula Estática de Tratamiento Múltiple con Pretratamiento" y el "Método de Ensayo de Prevención" para cada una de las formulaciones se resumen en la Tabla 2.

La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de eliminación de la biopelícula después de múltiples tratamientos (frente al agua) frente al porcentaje de reducción de la unión bacteriana (frente al agua) para las formulaciones que contienen ácido glutárico y ácido trans-aconítico (tAA) que se muestran en la Tabla 1 anterior. Las líneas punteadas en las figuras son los resultados esperados en línea recta de las mezclas de ácido glutárico y tAA. Las cifras muestran que cuando el ácido glutárico y el trans-aconítico se combinan en proporciones entre 0,7:1 y 15:1:1, los resultados se desvían sorprendentemente de los resultados esperados.

45 La Tabla 2 muestra los mismos resultados sorprendentes cuando se examina la distancia de los resultados esperados para las mezclas de ácido adípico o glutárico y ácido trans-aconítico para otras concentraciones de los materiales de ácidos combinados en la Tabla.

Tabla 2: Resultados resumidos para pruebas de Tratamiento Múltiple y Prevención para formulaciones que contienen ácido adípico (AA) o ácido glutárico (GA) y ácido trans-aconítico (tAA) y formulaciones comparativas que contienen ácido malónico (MA) y ácido trans-aconítico

5

10

15

20

25

30

35

40

Fórmula	GA+tAA % en peso	[GA]/[tAA]	Eliminación de biopelícula (logRLU)	Eliminación de biopelícula (% reducido sobre control de agua)	Reducción de unión bacteriana (logRLU)	Reducción de unión bacteriana (% reducido sobre control de agua)	Reducción aditiva prevista en % de reducción de biopelícula (prevención + tratamiento múltiples)* en comparación con el control de agua	Reducción real de biopelícula total (prevención + tratamiento múltiple)** en comparación con el control de agua
GA10.5	0.14	1:0	4.64	38.62%	6.28	5.56%	44.19%	44.19%
GB10.5	0.16	1:1	3.97	47.49%	6.23	6.32%	47.46%	53.80%
GC10.5	0.14	6.3:1	3.78	50.00%	6.11	8.12%	45.08%	58.12%
GD10.5	0.14	15.2:1	3.69	51.19%	6.25	6.02%	44.59%	57.21%
GE10.5	0.18	0:1	4.77	36.90%	5.73	13.83%	50.74%	50.74%
agua	0	--	7.56	0.00	6.65	0.00	0.00%	0.00%
GA21	0.28	1:0	4.05	46.43%	6.43	3.31%	49.74%	49.74%
GB21	0.32	1:1	3.73	50.66%	6.17	7.22%	51.04%	57.88%

Experimento 1

Experi-
mento 2

ES 2 774 414 T3

	GC21	0.29	6.3:1	3.7	51.06%	5.93	10.83%	50.09%	61.89%
	GD21	0.28	15.2:1	3.93	48.02%	6.02	9.47%	49.90%	57.49%
5	GE21	0.37	0:1	4.58	39.42%	5.79	12.93%	52.35%	52.35%
	agua	0.00	--	7.56	0.00	6.65	0.00	0.00%	0.00%
10	GA42	0.55	1:0	4.47	40.87%	6.21	6.62%	47.49%	47.49%
	GB42	0.63	1:1	3.87	48.81%	5.6	15.79%	48.45%	64.60%
15	GC42	0.57	6.3:1	3.63	51.98%	5.5	17.29%	47.75%	69.28%
	GD42	0.56	15.2:1	4	47.09%	5.99	9.92%	47.61%	57.01%
20	GE42	0.73	0:1	4.87	35.58%	5.73	13.83%	49.42%	49.42%
	agua	0.00	--	7.56	0.00	6.65	0.00	0.00%	0.00%
25									
30	Fórmula	AA+tAA % en peso	[AA]/[tAA]	Eliminación de biopelícula (logRLU)	Eliminación de biopelícula (% reducido sobre control de agua)	Reducción de unión bacteriana (logRLU)	Reducción de unión bacteriana (% reducido sobre control de agua)	Reducción aditiva prevista en % de reducción de biopelícula (prevención + tratamiento múltiples)* en comparación con el control de agua	Reducción real de biopelícula total (prevención + tratamiento múltiple)** en comparación con el control de agua
35									
	AA10.5	0.15	1:0	5.36	29.10%	5.71	12.42%	41.52%	41.52%
40	AB10.5	0.17	1.1:1	5.42	28.31%	6	7.98%	43.23%	36.28%
	AC10.5	0.16	7.0:1	4.45	41.14%	5.8	11.04%	41.98%	52.18%
45	AD10.5	0.15	16.8:1	4.3	43.12%	5.69	12.73%	41.73%	55.85%
	AE10.5	0.18	0:1	4.89	35.32%	5.88	9.82%	45.13%	45.13%
	agua	0.00	--	7.56	0.00	6.52	0.00%	0.00%	0.00%
50									
	AA21	0.31	1:0	4.66	38.36%	5.8	11.04%	49.40%	49.40%
	AB21	0.33	1.1:1	4.32	42.86%	5.95	8.74%	47.31%	51.60%
55	AC21	0.31	7.0:1	3.74	50.53%	5.39	17.33%	48.85%	67.86%
	AD21	0.31	16.8:1	4.06	46.30%	5.42	16.87%	49.15%	63.17%
60	AE21	0.37	0:1	4.74	37.30%	6.02	7.67%	44.97%	44.97%

ES 2 774 414 T3

	agua	0.00	--	7.56	0.00	6.52	0.00%	0.00%	0.00%
5	AA42	0.61	1:0	4.07	46.16%	5.07	22.24%	68.40%	68.40%
	AB42	0.66	1.1:1	3.99	47.22%	5.42	16.87%	57.58%	64.09%
	AC42	0.63	7.0:1	3.6	52.38%	5.47	16.10%	65.53%	68.49%
	AD42	0.62	16.8:1	3.77	50.13%	5.2	20.25%	67.11%	70.38%
	AE42	0.73	0:1	4.97	34.26%	5.79	11.20%	45.46%	45.46%
10	Experimento 6								
15	agua	0.00	--	7.56	0.00	6.52	0.00%	0.00%	0.00%
20									
25	Fórmula	MA+tAA % en peso	[MA]/[tAA]	Eliminación de biopelícula (logRLU)	Eliminación de biopelícula (% reducido sobre control de agua)	Reducción de unión bacteriana (logRLU)	Reducción de unión bacteriana (% reducido sobre control de agua)	Reducción aditiva prevista en % de reducción de biopelícula (prevención + tratamiento múltiples)* en comparación con el control de agua	Reducción real de biopelícula total (prevención + tratamiento múltiple)** en comparación con el control de agua
30	MA21	0.22	1:0	4.99	32.66%	5.48	12.46%	45.12%	45.12%
35	MB10.5	0.12	5.0:1	4.95	33.20%	5.6	10.54%	45.42%	43.74%
40	MB21	0.23	5.0:1	4.92	33.60%	5.7	8.95%	45.42%	42.55%
	MB42	0.47	5.0:1	4.8	35.22%	5.58	10.86%	45.42%	46.09%
	MC21	0.37	0:1	4.82	34.95%	5.51	11.98%	46.93%	46.93%
45	Experimento 7								
	agua	0.00	--	7.41	0.00%	6.26	0.00%	0.00%	0.00%

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que comprende a) ácido aconítico, b) uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico y combinaciones de los mismos, y c) un portador, dicha composición teniendo una cantidad combinada total de a) ácido aconítico y b) uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico y combinaciones de los mismos, del 0,1 al 2% en peso en base al peso total de la composición.
- 10 **2.** La composición de la reivindicación 1 que tiene una proporción en peso de b) uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico y combinaciones de los mismos a a) ácido aconítico (b:a) de 0,7:1 a 17:1.
- 15 **3.** La composición de la reivindicación 1 que tiene una proporción en peso de b) uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido adípico, ácido glutárico y combinaciones de los mismos a a) ácido aconítico (b:a) de 0,1:1 a 15:1.
- 20 **4.** La composición de cualquier reivindicación anterior que comprende ácido adípico y ácido aconítico en una proporción en peso de 1:1 a 15:1 (adípico: aconítico).
- 25 **5.** La composición de cualquier reivindicación anterior que comprende ácido adípico y ácido aconítico en una proporción en peso de 7:1 a 15:1 (adípico: aconítico).
- 6.** La composición de cualquier reivindicación anterior que comprende ácido glutárico y ácido aconítico en una proporción en peso de 1:1 a 15:1 (glutárico: aconítico).
- 7.** La composición de cualquier reivindicación anterior en la que dicho portador comprende agua.
- 8.** La composición de la reivindicación 7 en la que dicho portador comprende una mezcla de agua/alcohol.
- 30 **9.** La composición de la reivindicación 8, en donde dicha composición comprende alcohol en una cantidad del 10% v/v o menos en volumen de la composición total.
- 10.** La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde dicha composición está libre de alcohol.
- 35 **11.** La composición de cualquier reivindicación anterior en la que dicho ácido aconítico es ácido trans-aconítico.
- 40 **12.** La composición de cualquier reivindicación anterior en donde dicha composición es una composición para el cuidado oral que comprende además por lo menos un surfactante seleccionado del grupo que consiste de surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros, zwitteriónicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 45 **13.** La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método terapéutico para alterar una biopelícula que comprende aplicar dicha composición a una superficie de una cavidad oral que tiene una biopelícula.

Figura 1

