



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 077**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 33/34 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01950570 .0**

96 Fecha de presentación : **28.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1294383**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54

Título: **Composiciones orales que comprenden agentes antimicrobianos para la prevención de enfermedades sistémicas.**

30

Prioridad: **30.06.2000 US 607240**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73

Titular/es: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, US

72

Inventor/es: **Doyle, Matthew, Joseph;**
Hunter-Rinderle, Stephen, Joseph y
Singer, Robert, Ernest, Jr.

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 309 077 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 orales que comprenden agentes antimicrobianos para la prevención de enfermedades sistémicas.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de agentes antimicrobianos seleccionados para la fabricación de composiciones orales tópicas para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, ictus, diabetes y ciertas infecciones respiratorias graves, o para reducir el riesgo de dar a luz bebés prematuros y de bajo peso al nacimiento, estando las composiciones en forma de enjuague bucal, pasta de dientes, gel dental, polvo dental, gel no abrasivo, chicle, pulverizador bucal, gominola o un artículo de mascar para mascotas.

Antecedentes de la invención

Recientes investigaciones han revelado que la enfermedad periodontal (enfermedad gingival) puede ser una amenaza mucho más grave para la salud sistémica general de lo que se creía. La periodontitis, una forma común de enfermedad periodontal, es un proceso destructivo de los tejidos causado por la acumulación de bacterias patógenas a lo largo del margen gingival y la consiguiente respuesta del huésped de destrucción de los tejidos a estos patógenos. La presencia de periodontitis puede causar la liberación de patógenos bacterianos y/o toxinas bacterianas al flujo sanguíneo. Las respuestas del huésped a la presencia de estos patógenos y/o toxinas bacterianas en el flujo sanguíneo puede favorecer el desarrollo de aterosclerosis (enfermedad cardíaca), aumento del riesgo de dar a luz bebés prematuros de bajo peso y suponen una grave amenaza para las personas cuya salud está comprometida por padecer diabetes, enfermedades respiratorias, ictus y bacteremia (bacterias en la sangre).

Durante mucho tiempo se ha sabido que las bacterias podían afectar al corazón. Ahora aumenta la evidencia que sugiere que las personas con periodontitis, una enfermedad mediada por bacterias, pueden tener mayor riesgo de enfermedad cardíaca y un riesgo significativamente superior de sufrir un infarto de miocardio fatal con respecto a los pacientes sin periodontitis. La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en los países más desarrollados y la periodontitis es una de las enfermedades mediadas por bacterias más comunes en los humanos. Por tanto aún cuando la periodontitis sólo tenga un modesto efecto sobre el aumento del riesgo de infarto de miocardio, su prevalencia puede convertirla en un elemento contribuyente significativo al riesgo de enfermedad cardíaca en el conjunto de la población.

Existen varias teorías para explicar la relación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardíaca. Una teoría es que los patógenos bacterianos orales entran en la sangre a través de la encía inflamada, se adhieren a las placas grasas en las arterias coronarias (vasos sanguíneos del corazón) y forman pequeños coágulos de sangre que obstruyen las arterias. Los investigadores han descubierto que el 70% de la placa grasa que bloquea las arterias carótidas y causa el ictus contiene bacterias. El 40% de estas bacterias han sido detectadas en la boca. La enfermedad arterial coronaria se caracteriza por un engrosamiento de las paredes de las arterias coronarias debido a la acumulación de proteínas grasas. Los coágulos de sangre pueden obstruir el flujo sanguíneo normal, limitando la cantidad de nutrientes y oxígeno necesaria para que el corazón funcione adecuadamente. Esto puede tener como resultado un infarto de miocardio. Otra posibilidad es que los cambios en los mediadores inflamatorios sistémicos causados por la periodontitis aumentan el desarrollo de placa aterosclerótica, que después contribuye al engrosamiento de las paredes arteriales.

Las investigaciones también sugieren que las personas con diabetes son más proclives a tener periodontitis que las personas sin diabetes, y la presencia de periodontitis puede dificultar en los diabéticos el control de su azúcar en sangre. Es conocido que la presencia de periodontitis puede aumentar el azúcar en sangre contribuyendo a aumentar los períodos de tiempo en los que el cuerpo funciona con un nivel elevado de azúcar en sangre, lo que hace que una persona diabética tenga mayor riesgo de complicaciones diabéticas. Por tanto, el control de la periodontitis puede ayudar también a controlar la diabetes. En un estudio reciente ("Heightened Gingival Inflammation and Attachment Loss in Type 2 Diabetics with Hyperlipidemi", en el Journal of Periodontology, noviembre de 1999) se descubrió que los pacientes con diabetes de tipo 2 deficientemente controlados tienen mayor tendencia a desarrollar enfermedad periodontal que los diabéticos bien controlados. Además, el estudio también explica por qué los diabéticos son más susceptibles de padecer una enfermedad periodontal grave. El estudio concluyó que los diabéticos deficientemente controlados responden de forma diferente a la placa bacteriana en la línea gingival que los diabéticos bien controlados y los no diabéticos, posiblemente debido a sus elevados niveles de triglicéridos séricos. Los diabéticos deficientemente controlados tienen proteínas (citoquinas) más perniciosas en su tejido gingival, lo que provoca una inflamación destructiva de las encías. A su vez las proteínas beneficiosas (factores de crecimiento) son reducidas, interfiriendo con la respuesta curativa a la infección. "Los niveles más altos de triglicéridos séricos en los diabéticos no controlados parecen estar relacionados con una mayor pérdida de unión y profundidades de sonda, que son indicadores de la enfermedad periodontal", afirmó Christopher Cutler, D.D.S., Ph.D., el investigador principal del estudio.

La evidencia también sugiere que las mujeres embarazadas que padecen periodontitis pueden ser significativamente más proclives a dar a luz a un bebé prematuro de bajo peso. La respuesta inflamatoria causada por la periodontitis y/o la presencia asociada de patógenos/toxinas bacterianos en el flujo sanguíneo son causa de preocupación en las mujeres embarazadas porque suponen un riesgo para la salud del feto. La presencia de periodontitis parece retardar el crecimiento fetal liberando al flujo sanguíneo de la mujer toxinas bacterianas que llegan a la placenta e interfieren con el desarrollo fetal aumentando los niveles sistémicos de mediadores inflamatorios que podrían causar un parto prematuro. Los científicos también han propuesto que la presencia de una infección de bajo grado puede hacer que las

celdas dañadas descarguen sustancias químicas inflamatorias similares a las utilizadas para inducir el aborto, lo que puede hacer que el cuello del útero se dilate y active las contracciones uterinas. El riesgo de tener un bebé prematuro de bajo peso fue al menos 7,5 veces mayor en las mujeres con enfermedad periodontal grave y se produjo en el 5% de los embarazos, representando un coste de 5.700 millones \$ al año. [Offenbacher S, J. Periodontol. 1996 Oct; 67 (10Suppl): 1103-13].

Las investigaciones también sugieren que la enfermedad periodontal puede suponer un mayor riesgo de enfermedades respiratorias graves como neumonía, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En los estudios VA Dental Longitudinal Study (DLS) y Normative Aging Study (NAS) se analizó la relación entre enfermedad periodontal y mortalidad en todas las variables y se concluyó que el estado periodontal en línea de base era un indicador predictivo de mortalidad significativo e independiente [Annals of Periodontology, 3(1), 339-49, julio 1998]. El estudio se inició a mediados de la década de 1960 en hombres con buena salud clínica y duró más de 25 años. Se descubrió que para cada incremento del 20% en el valor medio de PHA (pérdida de hueso alveolar, medido con una regla Schei utilizando una serie de películas periapicales de boca completa) en toda la boca, el riesgo de muerte del sujeto era superior en un 51%. También se descubrió que el riesgo de muerte estaba asociado con el estado periodontal medido clínicamente por la profundidad de la bolsa periodontal. Los sujetos del grupo de población con la profundidad de bolsa media mayor presentaron un riesgo superior en un 74%.

Según Dr. Michael Roizen, internista y anestesiólogo de la Universidad de Chicago, el hecho de conservar los dientes y las encías sanos añade 6,4 años a la vida de una persona. De hecho, la American Academy of Periodontology (AAP) añade que el conservar los dientes y las encías sanos es igual de importante que tomar vitaminas, dejar de fumar o reducir la tensión y es una de las principales medidas que debería tomar una persona para prolongar su vida.

La enfermedad periodontal (“enfermedad gingival”) es un término amplio utilizado para describir aquellas enfermedades que atacan la encía y el hueso alveolar subyacente que soporta a los dientes. La enfermedad aparece en varias especies de animales de sangre caliente tales como humanos y perros e incluye una serie de enfermedades que presentan diferentes síndromes que varían entre sí según la fase, la evolución de la enfermedad o la edad del paciente. El término se utiliza para cualquier enfermedad inflamatoria que inicialmente se produce en una zona marginal de la encía y puede afectar al hueso alveolar. La enfermedad periodontal afecta al periodoncio, que es el tejido de recubrimiento y soporte alrededor del diente (es decir, el ligamento periodontal, la encía y el hueso alveolar). Dos enfermedades periodontales comunes son la gingivitis (inflamación de la encía) y la periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que se manifiesta por una progresiva resorción del hueso alveolar, una mayor movilidad de los dientes y pérdida de los dientes en una fase más avanzada). La combinación de afecciones inflamatorias y degenerativas se denomina periodontitis compleja. Otros términos utilizados para diferentes aspectos de la enfermedad periodontal son “periodontitis juvenil”, “gingivitis ulcerativa necrosante aguda” y “piorrea alveolar”.

La enfermedad periodontal puede implicar una o más de las siguientes afecciones: inflamación de la encía, formación de bolsas periodontales, sangrado y/o descarga de pus de las bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, dientes con movilidad y pérdida de dientes. La enfermedad periodontal está generalmente considerada como causada por o asociada con bacterias que generalmente están presentes en la placa dental que se forma sobre la superficie de los dientes y en la bolsa periodontal. Por tanto, los métodos conocidos para tratar la enfermedad periodontal a menudo incluyen el uso de agentes antimicrobianos y/o fármacos antiinflamatorios.

La resorción del hueso alveolar es una pérdida de tejido óseo de la estructura ósea especializada que soporta los dientes. Esta resorción tiene muchas causas incluyendo, aunque no de forma limitativa, remodelado natural después de una extracción dental, cirugía ósea, cirugía del colgajo periodontal, implantes dentales, limpieza dental, alisado radicular y avance de la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es una causa importante de pérdida dental en los humanos adultos. La pérdida dental debida a enfermedad periodontal es un problema significativo que comienza a los 35 años pero incluso a los 15 años se estima que aproximadamente 4 de cada 5 personas ya padecen gingivitis y 4 de cada 10 padecen periodontitis. Aunque una buena higiene bucodental, conseguida, por ejemplo, mediante cepillado de los dientes con un dentífrico, puede ayudar a reducir la incidencia de enfermedad periodontal, esto no evita o elimina necesariamente su ocurrencia. Esto es debido a que los microorganismos contribuyen al inicio y al avance de la enfermedad periodontal. Por tanto, para impedir o tratar la enfermedad periodontal, estos microorganismos deben ser suprimidos mediante algún medio que no sea el simple cepillado mecánico. Para ello se han realizado gran cantidad de investigaciones dirigidas a desarrollar dentífricos y enjuagues bucales terapéuticos y métodos para tratar la enfermedad periodontal que sean eficaces para suprimir estos microorganismos.

Algunas de estas investigaciones se han centrado en composiciones para el cuidado bucal y métodos que comprenden dióxido de cloro o compuestos que generan dióxido de cloro. El dióxido de cloro es un oxidante muy fuerte y es conocido como un agente antimicrobiano de amplio espectro.

El estado de la técnica describe composiciones y métodos que usan dióxido de cloro para tratar diferentes afecciones bucales. La mayoría de estas referencias del estado de la técnica describen que el suministro de dióxido de cloro es esencial para proporcionar eficacia.

A diferencia del estado de la técnica que se ha centrado en las composiciones de dióxido de cloro, el foco de atención de WO 99/43290; WO 99/43294; y WO 99/43295, todas ellas publicadas el 2 de septiembre de 1999 por The Procter & Gamble Company, ha sido el suministro del propio ion clorito a la cavidad bucal para proporcionar eficacia en diferentes afecciones bucales. Las composiciones para el cuidado bucal descritas en estas publicaciones comprenden ion clorito en donde un nivel nulo (o sólo muy bajo) de dióxido de cloro o ácido cloroso es generado o está presente en las composiciones para el cuidado bucal en el momento de su uso. Además, las composiciones que comprenden ion clorito tienen pHs relativamente alcalinos, p. ej., pHs superiores a 7, y están en particular diseñadas para evitar o minimizar la producción de dióxido de cloro o ácido cloroso en las composiciones.

Otro agente antimicrobiano que ha sido incorporado en las composiciones para el cuidado bucal es el ion estannoso. El ion estannoso generalmente procede de una sal estannosa que se añade a un dentífrico. Se ha descubierto que el ion estannoso ayuda a reducir la gingivitis, la placa y la sensibilidad y proporciona mejores ventajas de aliento. El ion estannoso en una composición dentífrica, tal como Crest Gum Care, proporciona eficacia a un sujeto que utiliza el dentífrico, p. ej., como una reducción perceptible de la gingivitis medida mediante el Plaque Glycolysis Regrowth Model (PGRM). Los dentífricos que contienen sales estannosas, especialmente fluoruro estannoso y cloruro estannoso, se describen en la patente US-5.004.597, concedida a Majeti y col. Otras descripciones de dentífricos que contienen sales estannosas se encuentran en US-5.578.293.

Otras investigaciones se han centrado en composiciones para el cuidado bucal que comprenden agentes tales como agentes antiinflamatorios. La destrucción del tejido periodontal está principalmente causada por los efectos indirectos mediados por la reacción del huésped frente a las bacterias en el periodoncio y el surco gingival. Los metabolitos bacterianos inducen la quimiotaxis de leucocitos dando lugar a la acumulación de células inflamatorias en el sitio de la provocación bacteriana. Además, los metabolitos bacterianos inducen la producción de mediadores inflamatorios por parte de células leucocíticas, en particular monocitos. Entre estas se encuentran los mediadores de la enfermedad local tales como metabolitos del ácido araquidónico, p. ej. leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos. Se ha descubierto que las prostaglandinas son especialmente importantes para el metabolismo y la destrucción del tejido y hueso alveolar. De hecho, se ha descubierto que la producción de prostaglandinas en los tejidos periodontales es un importante mediador de la pérdida de hueso alveolar en el periodoncio y los pacientes con destrucción periodontal presentan un elevado nivel de prostaglandinas E₂ tanto en el tejido gingival como en el fluido crevicular. Las prostaglandinas y los tromboxanos se forman a partir del ácido araquidónico mediante una cascada enzimática, siendo la primera etapa la ciclooxigenación por una enzima denominada ciclooxigenasa. La inhibición de la ciclooxigenasa inhibiría la formación de prostaglandinas y, por tanto, reduciría la pérdida de hueso alveolar y, de hecho, se ha observado que ciertos inhibidores de la ciclooxigenasa, especialmente los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como la indometacina y el flurbiprofeno, reducen de forma considerable la resorción del hueso alveolar.

Sin embargo, como concluyeron R.C. Williams y S. Offenbacher en *Periodontology* 2000, vol. 23, págs. 9-12 (junio, 2000), ningún estudio ha demostrado los efectos beneficiosos de la terapia periodontal sobre las variables de las enfermedades sistémicas. Los autores también informan que no se dispone de protocolos de tratamiento periodontal especialmente diseñados para mejorar la salud sistémica.

Ahora los presentes inventores han descubierto que las composiciones orales tópicas que comprenden un agente antimicrobiano que de forma eficaz controla las enfermedades y afecciones mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal y que inhiben la dispersión al flujo sanguíneo de bacterias orales patógenas, toxinas y endotoxinas bacterianas asociadas y citoquinas y mediadores inflamatorios resultantes son eficaces para favorecer y/o mejorar la salud global en humanos y en otros animales.

Como se ha mencionado anteriormente, ninguna de las anteriores referencias ha descrito o sugerido el uso de composiciones de terapia periodontal mediante aplicación tópica a la cavidad bucal para favorecer la salud global en humanos y otros animales, medida mediante los índices anteriores. Otras referencias son US-5.875.798 y US-5.875.799, ambas concedidas el 2 de marzo de 1999 a Petrus, donde se describen palillos de dientes e hilos dentales impregnados o recubiertos, respectivamente, con sales de cinc. Las formulaciones de palillo de dientes e hilo de seda que contienen cinc se describen como útiles para tratar enfermedades sistémicas mediante la absorción a través del tejido periodontal de iones de cinc en el flujo sanguíneo en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad sistémica. Las patentes de propiedad conjunta WO 97/47292, WO 98/17237 y WO 98/17270 se refieren a métodos para evitar o controlar resfriados y pequeñas enfermedades similares tales como gripe mediante el uso de una composición oral aplicada al tejido gingival o la mucosa oral de sujetos susceptibles a resfriados. Las composiciones orales descritas en estas solicitudes codependientes contienen un antagonista H₂, gluconato estannoso y sal citrato de cinc, respectivamente, como el ingrediente activo. En US-5.830.511 y US-6.004.587, de Mullerat y col., se describen métodos para la administración sistémica a animales de granja (tales como pollos, pavos y cerdos) de composiciones estabilizadas con redox de pH tamponado que comprenden iones haluro y oxihaluro, en particular a través del agua potable de los animales. Las composiciones se afirma que forman productos intermedios de oxihaluro de radical libre que producen efectos inmunoestimulantes en los animales, los cuales proporcionan mayor capacidad para combatir posibles infecciones, mejor utilización del pienso, inferior mortalidad, menor excreción de nitrógeno y mejor salud general.

65 Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de agentes antimicrobianos seleccionados para la fabricación de composiciones según se describe en la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad segura y eficaz de un agente antimicrobiano que de forma eficaz controla enfermedades y afecciones mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal e inhiben la dispersión al flujo sanguíneo de bacterias orales patógenas y toxinas y endotoxinas bacterianas asociadas así como citoquinas y mediadores inflamatorios resultantes. El agente antimicrobiano se selecciona de agentes de ion estannoso; triclosán (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol); monofosfato de triclosán; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol; nicina; agentes de ion cinc; agentes de ion cobre; aceites esenciales (incluyendo timol, salicilato de metilo, eucaliptol, mentol); furanonas; bacteriocinas y análogos y sales de los mismos o mezclas de los mismos.

Las presentes composiciones se utilizan para reducir el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, ictus, diabetes, infecciones respiratorias, y para reducir la ocurrencia de dar a luz bebés prematuros y de bajo peso al nacimiento tratando y evitando enfermedades y afecciones de la cavidad bucal. La eficacia de las presentes composiciones puede ser evidenciada por los siguientes índices de salud o biomarcadores:

- 1) reducción del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, ictus, diabetes, infecciones respiratorias graves y dar a luz bebés de bajo peso al nacimiento;
- 2) reducción del desarrollo de estrías grasas en las arterias, placas ateroscleróticas, progresión del desarrollo de placas, debilitamiento de la capa fibrosa de las placas ateroscleróticas, ruptura de las placas ateroscleróticas y acontecimientos de coagulación de la sangre posteriores;
- 3) reducción del espesor de pared de la arteria carótida (íntima) (p. ej., valorado mediante técnicas de ultrasonidos)
- 4) reducción de la exposición de la circulación sanguínea y sistémica a patógenos orales y/o sus componentes tóxicos, en particular que causan la reducción en sangre de las bacterias orales, lipopolisacárido (LPS) y/o la incidencia de patógenos orales y/o componentes de los mismos que se encuentran en las placas arteriales, estructuras arteriales y/u órganos distantes (p. ej., corazón, hígado, páncreas, riñón);
- 5) reducción de la exposición del tracto respiratorio inferior a la inhalación de patógenos bacterianos y el posterior desarrollo de neumonías y/o la exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- 6) reducción de alteraciones de hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos y/o recuento de plaquetas en la sangre circulante;
- 7) reducción de la incidencia de desajustes de los niveles en sangre/suero de mediadores/citoquinas inflamatorios tales como TNF-alfa, IL-6, DTM-14 e IL-1;
- 8) reducción de la incidencia de desajustes de los niveles en sangre/suero de reactivos de fase aguda, incluyendo proteína C reactiva, fibrinógeno y haptoglobina;
- 9) reducción de la incidencia de desajustes de los niveles en sangre/suero de marcadores de desajuste metabólico incluyendo homocisteína, hemoglobina glicosilada, 8-iso-PGF-2alfa y ácido úrico;
- 10) reducción de la incidencia de desajustes del metabolismo de la glucosa valorados de forma típica mediante el ensayo de reducción de la tolerancia a la glucosa, mayores niveles de glucosa en sangre en ayunas y niveles anómalos de insulina en ayunas; y
- 11) reducción de desajustes de los niveles de lípidos en sangre, incluyendo en particular colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, VLDL, apolipoproteína B y/o apolipoproteína A-1 en sangre o suero.

La expresión “salud global” en la presente memoria significa la salud sistémica general caracterizada por una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas importantes incluyendo enfermedad cardiovascular, ictus, diabetes, infecciones respiratorias graves, partos de bebés prematuros y de bajo peso al nacimiento (incluyendo la disfunción post-parto asociada con la función neurológica/de desarrollo) y el mayor riesgo de mortalidad asociado.

La expresión “enfermedades o afecciones de la cavidad bucal”, en la presente memoria, significa enfermedades de la cavidad bucal incluyendo enfermedad periodontal, gingivitis, periodontitis, periodontosis, periodontitis adulta y juvenil y otras afecciones inflamatorias de los tejidos dentro de la cavidad bucal, más caries, gingivitis ulcerosa necrosante, afecciones resultantes de estas enfermedades tales como mal olor oral o halitosis, y otras afecciones tales como lesiones herpéticas e infecciones que pueden surgir después de procedimientos dentales tales como cirugía ósea, extracción dental, cirugía del colgajo periodontal, implante dental y limpieza dental y alisado radicular. También se incluyen en particular las infecciones dentoalveolares, abscesos dentales (p. ej., celulitis mandibular; osteomielitis

mandibular), gingivitis ulcerativa necrosante aguda (es decir, infección de Vincent), estomatitis infecciosa (es decir, inflamación aguda de la mucosa bucal) y Noma (es decir, estomatitis gangrenosa o cancrum oris). Las infecciones orales y dentales se describen en más detalle en Finegold, *Anaerobic Bacteria in Human Diseases*, capítulo 4, págs. 78-104, y capítulo 6, págs. 115-154 (Academic Press, Inc., NY, 1977). Las composiciones de la presente invención son especialmente eficaces para tratar o evitar la enfermedad periodontal (gingivitis y/o periodontitis) y los malos olores del aliento resultantes.

La expresión “composiciones orales tópicas” en la presente memoria significa un producto que durante el uso habitual no es intencionadamente ingerido para los fines de la administración sistémica de determinados agentes terapéuticos sino que, por el contrario, es retenido en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente como para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos orales para los fines de la actividad oral.

La expresión “cantidad segura y eficaz” en la presente memoria significa una cantidad suficiente de material para proporcionar la deseada ventaja pero que al mismo tiempo es segura para los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal. La cantidad segura y eficaz de agente antimicrobiano variará según la enfermedad que sea tratada, la edad y la condición física del paciente que es tratado, la gravedad de la enfermedad, la duración del tratamiento, el tipo de terapia concomitante, la forma específica (p. ej., sal) del agente antimicrobiano utilizado y el vehículo desde el que se aplica el agente antimicrobiano.

El término “que comprende”, en la presente memoria, significa que diferentes componentes adicionales pueden ser utilizados conjuntamente en las composiciones de esta invención siempre que los materiales indicados realicen sus funciones previstas.

El término “vehículo”, en la presente memoria, significa un vehículo adecuado (incluyendo excipientes y diluyentes) farmacéuticamente aceptable y que puede utilizarse para aplicar las presentes composiciones en la cavidad bucal.

El término “dentífrico” en la presente memoria significa formulaciones de pasta de dientes, polvo dental y gel dental, salvo que se indique lo contrario.

El término “agente inhibidor de biopelícula” en la presente memoria significa un agente que impide la adherencia bacteriana, la colonización en la boca o la maduración en biopelículas, que se definen como poblaciones bacterianas que se adhieren entre sí y/o a las superficies o interfaces.

Las presentes composiciones son eficaces para destruir y/o alterar el metabolismo bacteriano y/o para durante un cierto tiempo suprimir el crecimiento, la adherencia y la colonización de microorganismos que causan infecciones y enfermedades de la cavidad bucal que pueden ser tratadas por vía tópica, tales como placa, gingivitis, enfermedad periodontal y lesiones herpéticas así como infecciones que pueden desarrollarse después de procedimientos dentales tales como cirugía ósea, extracción dental, cirugía del colgajo periodontal, implante dental, limpieza dental y alisado radicular. Los agentes antimicrobianos preferidos son aquellos que son selectivos para anaerobios gram-negativos conocidos por estar implicados en las enfermedades periodontales tales como *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. socranskii*, *F. nucleatum*, y *P. intermedia*. También se prefieren los agentes antimicrobianos que son eficaces frente a otras cepas de la cavidad bucal tales como *L. acidophilus*, *L. casei*, *A. viscosus*, *S. sobrinus*, *S. sanguis*, *S. viridans*, y *S. mutans*.

Se cree que las infecciones orales pueden causar una infección sistémica. Las bacterias pueden dispersarse desde la boca al flujo sanguíneo y otras partes del cuerpo, poniendo en riesgo la salud de la persona. En investigaciones recientes se ha descubierto que las enfermedades orales mediadas por bacterias, tal como la periodontitis, pueden contribuir al desarrollo de una serie de afecciones graves, incluyendo enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedades respiratorias y partos prematuros de bebés de bajo peso.

Actualmente se reconoce que la infección periodontal crónica produce una carga biológica de endotoxinas y citoquinas inflamatorias bacterianas que pueden iniciar y exacerbar aterosclerosis y acontecimientos tromboembólicos. De forma adicional, se ha aislado en la placa arteriosclerótica un patógeno periodontal conocido, *Porphyromonas gingivalis*. También se ha observado que la enfermedad periodontal induce episodios de bacteremias y acontecimientos tromboembólicos significativos tales como infarto de miocardio y que puede producirse un ictus como consecuencia de una bacteremia. Se ha demostrado que las bacterias asociadas con la enfermedad periodontal, *Streptococcus sanguis* y *Porphyromonas gingivalis*, hacen que las plaquetas se agreguen al contacto con estas bacterias. Los agregados plaquetarios resultantes inducidos por bacterias pueden formar coágulos que pueden ser responsables del infarto de miocardio agudo o del ictus.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las presentes composiciones mejoran la salud general del cuerpo controlando las enfermedades y afecciones mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal, evitando así la dispersión de patógenos bacterianos orales, toxinas bacterianas y mediadores/citoquinas inflamatorios al flujo sanguíneo y a otras partes del cuerpo.

Las composiciones para el cuidado bucal tópicas de la presente invención están en una forma seleccionada de enjuagues bucales, pastas dentífricas, geles dentales, polvos dentales, geles no abrasivos (incluidos geles subgingivales),

ES 2 309 077 T3

chicles, pulverizadores bucales, gominolas (incluidas pastillas de menta para el aliento) y productos de mascar para mascotas que comprenden:

(a) una cantidad segura y eficaz, preferiblemente una cantidad mínimamente eficaz, del agente antimicrobiano;

(b) un vehículo oral tópico farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, las presentes composiciones comprenden iones estannosos como un agente antimicrobiano en una cantidad eficaz de aproximadamente 3.000 ppm a aproximadamente 15.000 ppm. Por debajo de 3.000 ppm de ion estannoso la eficacia del ion estannoso no es significativa. Preferiblemente, el ion estannoso está presente en una cantidad de aproximadamente 5.000 ppm a aproximadamente 13.000 ppm y más preferiblemente de aproximadamente 7.000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Esta es la cantidad total de ion estannoso que se suministra a la superficie dental.

Las sales estannosas preferidas son fluoruro estannoso y cloruro estannoso dihidratado. Otras sales estannosas incluyen acetato estannoso. Las sales estannosas combinadas estarán generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 11% en peso de la composición final. Preferiblemente, las sales estannosas están presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, y con máxima preferencia de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%.

Otros agentes antimicrobianos que pueden utilizarse en las presentes composiciones incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos insolubles en agua tales como éteres difenólicos halogenados, compuestos fenólicos incluyendo fenol y sus homólogos, mono-alquil y poli-alquil halofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, compuestos bisfenólicos y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas. Los agentes antimicrobianos solubles en agua incluyen sales de amonio cuaternario y sales de bis-biguanida, entre otros. Un agente antimicrobiano soluble en agua adicional es el monofosfato de triclosán. Los agentes de amonio cuaternario incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustitutos en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18, átomos de carbono mientras que los sustitutos restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Ejemplos típicos de agentes antibacterianos de amonio cuaternario son bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecil-piridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetil estearil amonio, cloruro de cetil piridinio, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil hexa hidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio. Otros compuestos son aceites esenciales tales como timol, salicilato de metilo, eucaliptol y mentol. El triclosán y otros agentes de este tipo se encuentran descritos en las patentes US-5.015.466, concedida a Parran Jr. y col., US-5.015.466, concedida el 14 de mayo de 1991, y US-4.894.220, concedida el 16 de enero de 1990 a Nabi y col. Estos agentes pueden estar presentes a un nivel de al menos aproximadamente 0,01% en peso de la composición.

Preferiblemente, las presentes composiciones también comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: agentes antiinflamatorios (incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa e inhibidores de la lipoxigenasa), antagonistas H-2, inhibidores de las metaloproteinasas, antagonistas de los receptores de citoquina, agentes acomplejantes de lipopolisacáridos, factores del crecimiento tisular, agentes inmunoestimulantes, modificadores redox celulares (antioxidantes), analgésicos, hormonas, vitaminas y minerales.

Vehículo farmacéuticamente aceptable

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, en la presente memoria, significa un vehículo adecuado incluyendo uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles, excipientes o sustancias encapsulantes que son adecuados para la administración oral tópica. El término “compatible”, en la presente memoria, significa que los componentes de la composición pueden ser mezclados sin interacciones que prácticamente reducirían la estabilidad y/o eficacia de la composición, de acuerdo con las composiciones y métodos de la presente invención.

Los vehículos de la presente invención pueden incluir los componentes usuales y convencionales de pastas dentífricas (incluidos geles y geles para aplicación subgingival), enjuagues bucales, pulverizadores bucales, soluciones dentales incluyendo fluidos de irrigación, chicles y gominolas (incluidas pastillas de menta para el aliento) como se describe en más detalle a continuación.

Las composiciones de la presente invención pueden ser composiciones de dos fases o composiciones de fase única.

La elección de un vehículo para ser utilizado en la presente composición que contiene agente antimicrobiano está básicamente determinada por la manera en que la composición deba ser introducida en la cavidad bucal. Si se va a utilizar una pasta de dientes (incluidos geles dentales, etc.), se elige un “vehículo de pasta de dientes” según se describe en, p. ej., US-3.988.433, concedida a Benedict, (p. ej., materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, saborizantes, edulcorantes, etc.). Si se va a utilizar un enjuague bucal, se elige un “vehículo de enjuague bucal”, según se describe en, p. ej., US-3.988.433 concedida a Benedict (p. ej., agua, agentes

saborizantes, edulcorantes, etc.). De forma similar, si se va a utilizar un pulverizador bucal, se elige un “vehículo de pulverizador bucal” o si se va a utilizar una gominola, se elige un “vehículo de gominola” (p. ej., una base de caramelo), encontrándose descritas bases de caramelos en, p. ej., US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col.; si se va a utilizar un chicle, se elige un “vehículo de chicle”, como se describe en, p. ej., US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. (p. ej., base de goma, agentes saborizantes y edulcorantes). Si se va a utilizar un gel subgingival (para suministrar sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales), se elige un “vehículo de gel subgingival” según se describe en, p. ej. US-5.198.220, concedida a Damani el 30 de marzo de 1993, P&G, o US-5.242.910, concedida a Damani el 7 de septiembre de 1993. Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad durante el almacenamiento, etc.

Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de geles no abrasivos, incluidos geles subgingivales, que pueden ser acuosos o no acuosos. Los geles acuosos generalmente incluyen un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y el resto de agua. Las composiciones pueden comprender un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%).

Los geles subgingivales según la presente invención pueden ser preparados utilizando un sistema de vehículo polimérico que comprende polímeros de diferentes tipos, incluyendo aquellos materiales poliméricos que son seguros para usar en la cavidad bucal y heridas bucales de un ser humano u otro animal. Estos polímeros son conocidos, incluyendo por ejemplo polímeros y copolímeros tales como ácido poliláctico (“PLA”), ácido poliglicólico (“PLG”), ácido polilactil-coglicólico (“PLGA”), poliaminoácidos tales como poliaspartamo, quitosana, colágeno, polialburrina, gelatina y proteína animal hidrolizada, polivinilpirrolidona, xantano y otras gomas solubles en agua, polianhídridos y poliortoésteres. Los preferidos son los polímeros y copolímeros del ácido poliláctico (“PLA”), ácido poliglicólico (“PLG”) y ácido polilactil-coglicólico (“PLGA”). Polímeros especialmente preferidos útiles en la presente invención son los copolímeros que contienen mezclas de monómeros de lactida y glicolida. La especie de lactida monomérica preferiblemente comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 85%, con máxima preferencia de aproximadamente 35% a aproximadamente 65%, de los polímeros, mientras que la especie de glicol monomérico comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 85% del polímero, preferiblemente de aproximadamente 35% a aproximadamente 65%, en base molar. El peso molecular del copolímero de forma típica está en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 120.000 (promedio en número). Estos polímeros se describen en detalle en US-4.443.430, concedida el 17 de abril de 1984 a Mattei.

Una característica de las composiciones de gel fluidas que contienen algunos de estos copolímeros es su paso a una fase casi sólida en presencia de un fluido acuoso como agua, tampones acuosos, suero, fluido crevicular u otros fluidos corporales. Se cree que esto se debe a la insolubilidad del polímero como, p. ej., el copolímero poli(lactil-co-glicólido), en agua y disolventes acuosos relacionados tales como los que pueden estar presentes en heridas o fluido crevicular. Por tanto, estas composiciones fluidas pueden ser administradas de forma conveniente desde un aparato tipo jeringa y pueden ser fácilmente retenidas en el sitio de tratamiento después de su endurecimiento a prácticamente un sólido. Además, dado que estos materiales poliméricos sufren una lenta degradación por hidrólisis, los agentes terapéuticos contenidos en los mismos siguen siendo liberados de una forma sostenida desde la composición y la composición no requiere ser posteriormente retirada quirúrgicamente.

El sistema de vehículo polimérico generalmente comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% de dicho material polimérico, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de las composiciones útiles para los métodos de la presente invención. Generalmente, para los copolímeros más preferidos que contienen lactida y glicol se requiere menos polímero ya que aumenta la cantidad de lactida. El sistema de vehículo polimérico también comprende un disolvente tal como carbonato de propileno. Este es un material comercial que se utiliza en las presentes composiciones a un nivel de aproximadamente 25% a aproximadamente 90% para formar composiciones en forma de gel o líquido.

Las composiciones preferidas en la presente invención también pueden estar en forma de dentífricos, tales como pastas dentífricas, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles dentales incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%), un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%). Los polvos dentales, lógicamente, contienen prácticamente en su totalidad componentes no líquidos.

Otras composiciones preferidas en la presente invención son los enjuagues bucales, incluidos pulverizadores bucales. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de agua

ES 2 309 077 T3

(de aproximadamente 45% a aproximadamente 95%), etanol (de aproximadamente 0% a aproximadamente 25%), un humectante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 7%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálcico (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%).

Las composiciones de chicle incluyen de forma típica uno o más de una base de goma (de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 2%) y un agente edulcorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%).

El término "gominola" en la presente memoria incluye: pastillas de menta para el aliento, pastillas que se disuelven en la boca, caramelos, microcápsulas y formas sólidas de rápida disolución, incluyendo formas liofilizadas (tortas, obleas, películas finas, pastillas) y formas sólidas de rápida disolución, incluyendo pastillas comprimidas. La expresión "forma sólida de rápida disolución" en la presente memoria significa que la forma de dosificación sólida se disuelve en menos de aproximadamente 60 segundos, preferiblemente en menos de aproximadamente 15 segundos, más preferiblemente en menos de aproximadamente 5 segundos, después de introducir la forma de dosificación sólida en la cavidad bucal. Las formas sólidas de rápida disolución se describen en la solicitud codependiente US-08/253.890, presentada el 3 de junio de 1994 por Brideau; US-4.642.903; US-4.946.684; US-4.305.502; US-4.371.516; US-5.188.825; US-5.215.756; US-5.298.261; US-3.882.228; US-4.687.662; US-4.642.903.

Las gominolas incluyen sólidos con forma discoidal que comprenden un agente terapéutico en una base con sabor. La base puede ser un caramelo de azúcar duro, gelatina glicerizada o una combinación de azúcar con suficiente mucílago para conformarlo. Estas formas de dosificación se describen de forma general en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., vol. II, capítulo 92, 1995. Las composiciones de gominola (tipo pastilla comprimida) de forma típica incluyen una o más cargas (azúcar compresible), agentes saborizantes y lubricantes. Las microcápsulas del tipo contemplado en la presente invención se describen en US-5.370.864, concedida a Peterson y col.

Tipos de vehículos o excipientes de cuidado bucal que pueden ser incluidos en las composiciones de la presente invención, junto con ejemplos específicos no limitativos, son:

Abrasivos

Los abrasivos dentales útiles en los vehículos bucales tópicos de las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales distintos. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición de interés y no erosionar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices incluyendo geles y precipitados, polimetfosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato bicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, fosfato tricálcico, polimetfosfato de calcio y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones son las resinas polimerizadas en forma de partículas termoendurecibles como se describe en US-3.070.510, concedida a Cooley & Grabenstetter el 25 de diciembre de 1962. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados. También se pueden usar mezclas de abrasivos.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538.230, concedida a Pader y col. el 2 de marzo de 1970, y US-3.862.307, concedida a DiGiulio el 21 de enero de 1975. Se prefieren los xerogeles de sílice comercializados con el nombre "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También se prefieren los materiales de sílice precipitada como los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre registrado Zeodent®, especialmente la sílice que lleva la denominación Zeodent 119®. Los tipos de sílice dental abrasiva útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen en más detalle en US-4.340.583, concedida a Wason el 29 de julio de 1982. El abrasivo en las composiciones de pasta dentífrica descritas en la presente memoria está generalmente presente a un nivel de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso de la composición. Preferiblemente, las pastas dentífricas contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivo, en peso de la composición.

Una sílice precipitada especialmente preferida es la sílice descrita en US-5.603.920, concedida el 18 de febrero de 1997; US-5.589.160, concedida el 31 de diciembre de 1996; US-5.658.553, concedida el 19 de agosto de 1997; US-5.651.958, concedida el 29 de julio de 1997, todas ellas concedidas a The Procter & Gamble Co.

Pueden utilizarse mezclas de abrasivos. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas

ES 2 309 077 T3

de dientes contienen preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de pulverizador bucal, enjuague bucal y gel no abrasivo de la presente invención de forma típica no contienen abrasivo.

5 *Agentes de formación de jabonaduras (tensioactivos)*

Son agentes de formación de jabonaduras adecuados los que son razonablemente estables y forman espuma en un intervalo amplio de pH. Los agentes de formación de jabonaduras incluyen detergentes no iónicos, detergentes aniónicos, detergentes anfóteros, detergentes catiónicos, detergentes de ion híbrido, detergentes sintéticos y mezclas de los mismos. Muchos tensioactivos no iónicos y anfóteros adecuados se describen en US-3.988.433, concedida a Benedict; US-4.051.234 concedida el 27 de septiembre de 1977, y muchos tensioactivos no iónicos adecuados se describen en US-3.959.458, concedida a Agrícola y col. el 25 de mayo de 1976.

a). *Tensioactivos no iónicos y anfóteros*

Los tensioactivos no iónicos que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención pueden ser a grandes rasgos definidos como compuestos obtenidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (tipo hidrófilo) con un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de tipo alifático o alquil-aromático. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (vendidos con el nombre comercial Pluronic), ésteres de sorbitán polioxi-etilenados (vendidos con el nombre comercial Tweens), alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) y alquilfenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno y el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno y alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales.

Los tensioactivos anfóteros útiles en la presente invención pueden describirse, en términos generales, como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y un sustituyente contiene un grupo soluble en agua aniónico, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, específicamente la cocoamidopropil betaína. También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos anfóteros.

La presente composición puede contener de forma típica un tensioactivo no iónico, tensioactivo anfótero o una combinación de tensioactivos no iónico y anfótero, cada uno a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4% y más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%.

b). *Tensioactivos aniónicos*

Tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato de sodio) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetonato de sodio, laurethcarboxilato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. La presente composición comprende de forma típica un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 9%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 7% y más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%.

50 *Iones fluoruro*

La presente invención también puede incorporar iones fluoruro libres. Los iones fluoruro preferidos pueden ser proporcionados por fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio y monofluorofosfato de sodio. El fluoruro de sodio es la fuente más preferida de ion fluoruro libre. En US-2.946.725, concedida a Norris y col. el 26 de julio de 1960, y US-3.678.154, concedida a Widder y col. el 18 de julio de 1972, se describen estas sales además de otras.

La presente composición puede contener de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 3500 ppm, y preferiblemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 3000 ppm, de iones fluoruro libres.

60 *Agentes espesantes*

Para preparar pastas de dientes o geles dentales es necesario añadir material espesante para conferir la consistencia deseable a la composición y proporcionar las características de liberación de clorito deseables con el uso, estabilidad durante el almacenamiento y estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes preferidos son polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietilcelulosa, laponita y sales solubles en agua de éteres de celulosa como la carboximetilcelulosa de sodio y la carboximetil-hidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tracaganto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar sílice coloidal de magnesio y aluminio o sílice finamente dividida como parte del espesante.

ES 2 309 077 T3

Sin embargo, algunos agentes espesantes, salvo los compuestos de poliéter poliméricos, p. ej., óxido de polietileno o de polipropileno (PM de 300 a 1.000.000), terminalmente protegidos con grupos alquilo o acilo que contienen de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, pueden reaccionar con clorito. Cuando el clorito se formula por separado en una composición de dos fases, los agentes espesantes preferidos son hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio y carboximetil hidroxietilcelulosa de sodio.

Una clase preferida de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alquiléter de pentaeritrita o un alquiléter de sacarosa o carbómeros. Los carbómeros comerciales son los de la serie Carbopol® de B.F. Goodrich. Los carbopoles especialmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956 y mezclas de los mismos.

Los copolímeros de monómeros lactida y glicolida, en donde el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000 (promedio), son útiles para suministrar las sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales como un "vehículo de gel subgingival". Estos polímeros se describen en US-5.198.220, concedida a Damani el 30 de marzo de 1993, P&G, US-5.242.910, concedida a Damani el 7 de septiembre de 1993, P&G, y US-4.443.430, concedida a Mattei el 17 de abril de 1984.

Pueden utilizarse agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, en peso de la composición total de pasta o gel dentífrico. Pueden utilizarse concentraciones superiores para chicles, gominolas (incluidas pastillas de menta para el aliento), geles no abrasivos y geles subgingivales.

Humectantes

Otro componente opcional de los vehículos orales tópicos de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan al ser expuestas al aire y proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta de dientes. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

Agentes saborizantes y agentes edulcorantes

También pueden añadirse agentes saborizantes a las composiciones. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de menta verde, aceite de brotes de clavo, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, casia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, timol, linalol, cinamaldehído-glicerol-acetal, conocido por CGA, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Los agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales de ciclamato, especialmente ciclamato de sodio y sacarina de sodio y mezclas de los mismos. Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de estos agentes, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Además de los agentes saborizantes y edulcorantes, pueden utilizarse como ingredientes opcionales en las composiciones de la presente invención agentes refrescantes, agentes de salivación, agentes de calentamiento y agentes insensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

El agente refrescante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos productos se incluyen carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los refrescantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxamida y paramentano como, por ejemplo, N-etil-p-mentan-3-carboxamida, comercializado como "WS-3", o N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23", y mezclas de los mismos. Otros agentes refrescantes preferidos se seleccionan de mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido como TK-10 y fabricado por Takasago, glicerolacetal de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann y Reimer, y lactato de mentilo, conocido como Frescolat® y fabricado por Haarmann y Reimer. Los términos "mentol" y "mentil" según se utilizan en la presente memoria incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. El TK-10 se describe en US-4.459.425, concedida a Amano y col. el 7/10/84. El WS-3 y otros agentes se describen en US-4.136.163, concedida a Watson y col. el 23 de enero de 1979.

Los agentes salivantes preferidos en la presente invención incluyen Jambu® fabricado por Takasago. Los agentes de calentamiento preferidos incluyen pimentón y ésteres de nicotinato como el benzilnicotinato. Los agentes insensibilizantes preferidos incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol.

Agente anticálculo

La presente invención también incluye un agente anticálculo, preferiblemente una fuente de ion pirofosfato derivada de una sal pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son el dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), el pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y el pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas e hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal pirofosfato puede estar presente en una de las tres formas siguientes: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0% de iones pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10%, y con máxima preferencia de aproximadamente 2% a aproximadamente 6%. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en diferentes estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente menos de aproximadamente 10% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición. La sal pirofosfato tetrasódico es la sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones para dentífrico. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil en la preparación de estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro y es generalmente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, y con máxima preferencia de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, en peso de la composición dentífrica.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Los agentes opcionales para ser utilizados en lugar de o junto con la sal pirofosfato incluyen materiales conocidos tales como polímeros aniónicos sintéticos, incluyendo poliácridatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metilvinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., cuya descripción se incorpora como referencia en la presente memoria en su totalidad; así como, p. ej., ácido poliamino propanosulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej., tripolifosfato; hexametáfosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Sal bicarbonato de metal alcalino

La presente invención también puede incluir una sal bicarbonato de metal alcalino. Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato sódico alimentario, es la sal bicarbonato de metal alcalino preferida. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, de una sal bicarbonato de metal alcalino.

Vehículos varios

El agua empleada en la preparación de las composiciones orales comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar libre de impurezas orgánicas. La cantidad de agua es generalmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% y preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, en peso de la composición de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

También se puede añadir dióxido de titanio a la presente composición. El dióxido de titanio es un polvo blanco que añade opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio generalmente comprende de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones para dentífrico.

Otros agentes opcionales incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos que son utilizados en forma de sus ácidos libres o metales alcalinos solubles en agua parcialmente o preferiblemente totalmente neutralizados (p. ej. potasio y preferiblemente sodio) o sales de amonio y se describen en US-4.152.420, concedida a Gaffar, US-3.956.480, concedida a Dichter y col., US-4.138.477, concedida a Gaffar, US-4.183.914, concedida a Gaffar y col., y US-4.906.456, concedida a Gaffar y col. Se prefieren los copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro

monómero insaturado etilénico polimerizable en una relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno) que tenga un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se comercializan, por ejemplo, como Gantrez (AN 139 (PM 500.000), A.N. 119 (PM 250.000) y preferiblemente S-97 de grado farmacéutico (PM 70.000) de GAF Corporation.

5

Agentes terapéuticos adicionales

Se admite que en ciertas formas de terapia las combinaciones de agentes terapéuticos en el mismo sistema de suministro pueden ser útiles para obtener un efecto óptimo. Por tanto, por ejemplo, las presentes composiciones pueden comprender un agente adicional tal como agentes antiinflamatorios (incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa e inhibidores de la lipoxigenasa), antagonistas H-2, inhibidores de las metaloproteinasas, antagonistas de los receptores de citoquina, agentes acomplejantes de lipopolisacáridos, factores del crecimiento tisular, agentes inmunoestimulantes, modificadores redox celulares (antioxidantes), analgésicos, hormonas, vitaminas y minerales. El agente antimicrobiano puede ser combinado con uno o más de estos agentes en un único sistema de suministro para proporcionar una eficacia combinada.

15

Los agentes antiinflamatorios pueden estar presentes en las composiciones orales de la presente invención. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, ceterolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico, rofecoxib, celecoxib, y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los agentes antiinflamatorios comprenden generalmente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso de la composición de la presente invención. El ceterolac se encuentra descrito en USRE 036.419, concedida el 30 de noviembre de 1999; US 5.785.951, concedida el 28 de julio de 1998, y US 5.464.609, concedida el 7 de noviembre de 1995.

20

La presente invención puede también opcionalmente comprender antagonistas H-2 selectivos preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en cimetidina, etintidina, ranitidina, ICIA-5165, tiotidina, ORF-17578, lupitidina, donetidina, famotidina, roxatidina, pifatidina, lamtidina, BL-6548, BMY-25271, zaltidina, nizatidina, mifentidina, BMY-25368 (SKF-94482), BL-6341A, ICI-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxtidina, DA-4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728 y HB-408. En la presente memoria, los antagonistas H-2 selectivos son compuestos que bloquean los receptores H-2 pero no tienen una actividad significativa para bloquear los receptores de histamina-1 (H-1 o H1). Las composiciones orales tópicas que comprenden estos compuestos antagonistas H-2 selectivos se describen en US-5.294.433 y US-5.364.616, concedidas a Singer y col. el 3/15/94 y el 11/15/94, respectivamente.

25

30

Si están presentes, los antagonistas H-2 generalmente comprenden de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15%, más preferiblemente aún de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, aún más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, en peso de las composiciones de la presente invención. Los antagonistas H-2 especialmente preferidos incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina y mifentidina.

35

40

Los inhibidores de las metaloproteinasas también pueden estar presentes en las composiciones orales de la presente invención. Las metaloproteinasas (MPs) son enzimas que a menudo actúan sobre la matriz intercelular y, por tanto, están implicadas en la degradación y regeneración de los tejidos y parece que son importantes para mediar la sintomatología de una serie de enfermedades, incluida la enfermedad periodontal. Las posibles indicaciones terapéuticas de los inhibidores de las MP han sido discutidas en la bibliografía, incluido el tratamiento de: artritis reumatoide (Mullins, D. E. y col., *Biochim. Biophys. Acta.* (1983) 695:117-214); osteoartritis (Henderson, B. y col., *Drugs of the Future* (1990) 15:495-508); la metástasis de células tumorales (ibid, Broadhurst, M. J. y col., solicitud de patente europea 276.436 (publicada en 1987), Reich, R. y col., 48 *Cancer Res.* 3307-3312 (1988)); y diferentes ulceraciones o afecciones ulcerosas de tejidos. Así, p. ej., pueden producirse afecciones ulcerosas en la córnea como consecuencia de quemaduras con álcalis o de infecciones por virus *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, Herpes simplex o vacinia. Otros ejemplos de afecciones caracterizadas por una actividad metaloproteasa no deseada incluyen enfermedad periodontal, epidermólisis ampollosa, fiebre, inflamación y escleritis (DeCicco y col., WO 95/29892 publicada el 9 de noviembre de 1995).

45

50

Los inhibidores de las metaloproteinasas útiles para las presentes composiciones pueden incluir, aunque no de forma limitativa, derivados del ácido hidroxámico, amidas del ácido fosfínico y estructuras cíclicas y acíclicas que contienen heteroátomos según se describe en US 6.015.912, concedida el 18 de enero de 2000; US-5.830.915, concedida el 3 de noviembre de 1998; US 5.672.598, concedida el 30 de septiembre de 1997, y US 5.639.746, concedida el 17 de junio de 1997, y en WO 99/52868; WO 99/06340; WO 98/08827; WO98/08825; WO 98/08823; WO 98/08822; WO 98/08815 y WO 98/08814. Si están presentes, los inhibidores de las metaloproteinasas generalmente comprenden al menos aproximadamente 0,001% en peso de las composiciones de la presente invención.

55

60

Otros agentes terapéuticos opcionales incluyen antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, canamicina o clindamicina; agentes inmunosupresores o estimulantes tales como metotrexato o levamasol; agentes desensibilizantes de la dentina tales como cloruro de estroncio, nitrato de potasio, fluoruro estannoso o fluoruro de sodio; agentes enmascarantes del olor tales como aceite de hierbabuena o clorofila; agentes inmunoestimulantes tales como inmunoglobulina o antígenos; agentes anestésicos locales tales como lidocaína o benzocaína; agentes nutricionales tales como aminoácidos, grasas esenciales, vitamina C y minerales;

65

antioxidantes tales como alfa-tocoferol (vitamina E), co-enzima Q10, pirroloquinonalin quinona (PQQ), vitamina C, vitamina A, folato, N-acetil cisteína, ácido gálico e hidroxitolueno butilado; agentes acomplejantes de lipopolisacáridos tales como polimixina; y peróxidos tales como peróxido de urea.

5

Uso de la composición

Una cantidad segura y eficaz de las composiciones de la presente invención puede ser aplicada por vía tópica al tejido de la mucosa de la cavidad bucal, al tejido gingival de la cavidad bucal y/o a la superficie de los dientes en varias formas convencionales. Por ejemplo, el tejido de la encía o de la mucosa puede ser enjuagado con una solución (p. ej., enjuague bucal, pulverizador bucal) que contiene el agente antimicrobiano; o si la composición está en forma de un dentífrico (p. ej., pasta de dientes, gel dental o polvo dental), el tejido de la encía/mucosa o los dientes son bañados con el líquido y/o la espuma generada por el cepillado de los dientes. Otros ejemplos no limitativos incluyen aplicar un gel o una pasta no abrasivos directamente al tejido de la encía/mucosa o a los dientes con o sin un dispositivo de cuidado bucal descrito más adelante; masticar un chicle que contiene un agente antimicrobiano; masticar o chupar una pastilla para el aliento o gominola que contiene un agente antimicrobiano. Los métodos preferidos para aplicar el agente antimicrobiano al tejido de la encía/mucosa y/o los dientes son mediante lavado con una solución de enjuague bucal y cepillado con un dentífrico. Otros métodos para aplicar por vía tópica un agente antimicrobiano al tejido de la encía/mucosa y la superficie de los dientes serán evidentes para el experto en la técnica.

20

La concentración de agente antimicrobiano en la composición de la presente invención depende del tipo de composición (p. ej., pasta de dientes, enjuague bucal, gominola, chicle, etc.) utilizado para aplicar el agente antimicrobiano al tejido de la encía/mucosa y/o los dientes debido a la diferencia de eficacia de la composición que entra en contacto con el tejido y los dientes y debido también a la cantidad de composición generalmente utilizada. La concentración también puede depender de la enfermedad o afección tratada.

25

Se prefiere que el enjuague bucal para la cavidad bucal tenga una concentración de agente antimicrobiano en el intervalo de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,4%, siendo de aproximadamente 0,075% a aproximadamente 0,2% más preferido y siendo de aproximadamente 0,075% a aproximadamente 0,15%, en peso de la composición, incluso más preferido. Preferiblemente las composiciones de enjuague bucal de la presente invención proporcionan de 3,75 a 22,5 mg de agente antimicrobiano a la cavidad bucal cuando se utilizan aproximadamente 15 ml del enjuague bucal.

30

Los pulverizadores bucales preferiblemente tienen una concentración de agente antimicrobiano de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 5%, siendo de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% más preferido y siendo de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 3,5%, en peso de la composición, incluso más preferido.

35

Preferiblemente para los dentífricos (incluidas pastas de dientes y geles dentales) y los geles no abrasivos, la concentración de agente antimicrobiano está en el intervalo de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 3,0%, en peso de la composición, siendo de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 2,5% preferido y siendo de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2%, en peso de la composición, incluso más preferido.

40

Los chicles y gominolas (incluyendo las pastillas de menta para el aliento) son generalmente formulados en composiciones con un tamaño unitario individual que preferiblemente contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 12 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg, de agente antimicrobiano, por unidad utilizada en la cavidad bucal (es decir por tira de chicle, gominola, pastilla para el aliento, etc.).

45

Los artículos de mascar para mascotas están generalmente formulados para contener de 0,2 mg a 200 mg de agente antimicrobiano por unidad de producto. El agente antimicrobiano se incorpora a un material relativamente flexible pero fuerte y duradero tal como cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos realizados en nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. A medida que el animal muerde, chupa o mordisquea el producto, el agente antimicrobiano y cualquier otro elemento activo incorporado al mismo es liberado en la cavidad bucal del animal en un medio salivar similar a un eficaz cepillado o aclarado.

50

Las presentes composiciones que contienen agente antimicrobiano también pueden incorporarse a otros productos para el cuidado de mascotas, incluidos suplementos nutricionales, alimentos y aditivos para el agua potable.

55

Debe entenderse que la presente invención se refiere no sólo a métodos para suministrar las presentes composiciones que contienen agente antimicrobiano a la cavidad bucal de un ser humano sino también a métodos para proporcionar estas composiciones a la cavidad bucal de otros animales, p. ej., mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

60

Para las composiciones de dos o más fases las anteriores concentraciones de agente antimicrobiano representan la concentración de agente antimicrobiano después de mezclar las fases, lo que habitualmente sucede justo antes de ser utilizadas por el consumidor. Por tanto, la concentración de agente antimicrobiano en la fase que contiene agente antimicrobiano variará dependiendo de la cantidad de la segunda fase o de las fases adicionales que deben ser mezcladas con la fase que contiene el agente antimicrobiano para obtener el producto final que debe ser usado.

65

ES 2 309 077 T3

Para tratar enfermedades o afecciones de la cavidad bucal, se aplica preferiblemente una cantidad segura y eficaz de agente antimicrobiano al tejido de la encía/mucosa y/o los dientes (por ejemplo, mediante lavado con un enjuague bucal, aplicando directamente un gel no abrasivo con o sin un dispositivo, aplicando un dentífrico o un gel dental con un cepillo dental, chupando o masticando una gominola o pastilla para el aliento, etc.) preferiblemente durante como
5 mínimo aproximadamente 10 segundos, preferiblemente de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 10 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 60 segundos. El método a menudo implica la expectoración de la mayor parte de la composición después de este contacto. La frecuencia de este contacto es preferiblemente de aproximadamente una vez por semana a aproximadamente cuatro veces al día, más preferiblemente de aproximadamente tres veces por semana a aproximadamente tres veces al día, incluso más preferiblemente
10 de aproximadamente una vez al día a aproximadamente dos veces al día. La duración de este tratamiento de forma típica es de aproximadamente una día a toda la vida. Para determinadas enfermedades o afecciones bucales la duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad o de la afección oral tratada, la forma de administración utilizada y la respuesta del paciente al tratamiento. Si se desea una administración a las bolsas periodontales, como, p. ej., en el tratamiento de la enfermedad periodontal, puede administrarse un enjuague bucal a la bolsa periodontal
15 utilizando una jeringa o un dispositivo de inyección de agua. Estos dispositivos son conocidos para el experto en la técnica. Los dispositivos de este tipo incluyen "Water Pik" de Teledyne Corporation. Después de la irrigación, el sujeto puede desplazar el enjuague bucal por la boca para cubrir también la parte dorsal de la lengua y otras superficies de la encía y la mucosa. Además puede cepillarse con pasta de dientes, gel no abrasivo, gel dental, etc., sobre la superficie de la lengua y otros tejidos de la encía y la mucosa de la cavidad bucal.
20

Las presentes composiciones también pueden ser suministradas a tejidos y/o espacios dentro de la cavidad bucal utilizando dispositivos electromecánicos tales como dispositivos dosificadores, dispositivos de aplicación dirigida y sistemas de limpieza o higiene bucodental integrados.

Para tratar heridas del tejido oral y favorecer la regeneración del tejido, las composiciones de gel subgingival fluidas que pueden ser introducidas mediante jeringa y una aguja o un catéter directamente en las zonas que necesitan
25 tratamiento, tales como las cavidades periodontales, resultan muy útiles y adecuadas. Las composiciones fluidas tipo gel preferidas son aquellas que se transforman en una fase casi sólida en presencia de fluido acuoso tal como agua o fluido crevicular, en donde estos geles de forma típica comprenden el agente antimicrobiano en un sistema de vehículo que comprende un copolímero poli(lactil-co-glicólido) y disolvente tal como carbonato de propileno. La composición
30 endurecida es, por tanto, retenida en el sitio de aplicación y, dado que el vehículo polimérico experimenta una lenta degradación por hidrólisis, el agente antimicrobiano y cualquier otro agente activo son liberados de manera sostenida desde estas composiciones.

Los siguientes ejemplos no limitativos también describen realizaciones preferidas dentro del ámbito de la presente invención. Pueden realizarse múltiples variaciones de estos ejemplos sin por ello abandonar el ámbito de la invención.

Todos los porcentajes utilizados en la presente memoria son en peso de la composición, salvo que se indique lo contrario.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 309 077 T3

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se preparan mediante procesos convencionales mezclando los siguientes productos:

5 Ejemplo 1

Dentífrico estannoso de dos fases

Primera fase		Segunda fase	
Ingrediente	% en peso	Ingrediente	% en peso
Agua	2,768	Fluoruro estannoso	0,908
Glicerina	36,432	Cloruro estannoso	3,000
Polietilenglicol	1,500	Gluconato sódico	4,160
Propilenglicol	8,000	Color	0,300
Sílice hidratada	28,000	Agua	21,840
Goma de xantano	0,300	Sabor	1,000
Carboximetilcelulosa	0,500	Glicerina	28,992
Alquilsulfato de sodio	4,000	Sílice	23,000
(sol. al 27,9%)		Sacarina sódica	0,300
Dióxido de titanio	1,000	Hidróxido de sodio	1,000
Sacarina sódica	0,300	(sol. al 50%)	
Sabor	1,000	Poloxámero	15,500
Polifosfato Glass H	15,000		
Ácido benzoico	0,600		
Benzoato sódico	0,600		
Total	100,00	Total	100,00

ES 2 309 077 T3

Ejemplo 2

Dentífricos de fase única

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ingrediente	Ej. 2A	Ej. 2B
Agua	5,000	19,621
Fluoruro sódico		0,243
Cloruro estannoso	2,000	
Gluconato sódico	6,000	
Triclosán		0,450
Sílice hidratada	23,000	18,000
Goma de xantano	0,300	
Carbómero 9561		
Alquilsulfato de sodio (sol. al 27,9%)	6,000	4,000
Dióxido de titanio	1,000	0,350
Sacarina sódica	0,400	0,530
Sabor	1,000	1,000
Hidróxido de sodio (sol. al 50%)		
Glicerina	34,200	15,000
Carboximetilcelulosa	0,500	0,700
Polietilenglicol		3,000
Propilenglicol	8,000	
Poloxamer 407	6,000	
Tween 80	0,200	
Sorbitol		9,061
Pirofosfato tetrasódico		5,045
Carbonato sódico		3,000
Bicarbonato sódico		20,000
Total	100,00	100,00

ES 2 309 077 T3

Ejemplo 3

Geles subgingivales

5

Ingrediente	
Diacetato de clorhexidina	40,0
Copolímero poli(lactil-co-glicólido)/ 50:50	20,0
Carbonato de propileno	40,0
Total	100,0

10

15

20 La composición anterior puede prepararse disolviendo primero el copolímero en el carbonato de propileno utilizando un mezclador con propulsor. El principio activo en polvo es añadido lentamente y mezclado en la solución polimérica hasta obtener una consistencia uniforme. Los fluidos tipo gel resultantes pueden ser introducidos en o alrededor de la bolsa periodontal o región gingival mediante una jeringa.

25 Ejemplo 4

Composiciones de enjuague bucal

30

Ingrediente	Ej. 4A	Ej. 4B	Ej. 4C
Cloruro de cetilpiridinio	0,045		0,050
Cloruro estannoso		0,519	
Gluconato sódico		0,521	
Bromuro de domifeno	0,005		
Etanol		10,00	
Propilenglicol			10,00
Glicerina	10,00	8,00	19,00
Fosfato sódico dibásico Heptahidratado		0,180	
Aceite de hierbabuena	0,140		
Sacarina sódica	0,060	0,050	0,060
Monobásico sódico Fosfato monohidratado			5,00
Polisorbato 80		0,300	
FCF Blue (sol. 1%)	0,020	0,020	1,00
Carboximetilcelulosa			0,30

65

ES 2 309 077 T3

	Sabor		0,150	0,160
5	Benzoato sódico	0,050		0,050
	Ácido benzoico	0,005		0,005
	Poloxamer 407	0,200		0,200
10	Tween 80	0,030		
	Carbonato sódico			
	Bicarbonato sódico			
15	Hidróxido de sodio		0,020	
	Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un agente antimicrobiano seleccionado de agentes de ion estannoso; triclosán; monofosfato de triclosán; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agentes de ion cinc; agentes de ion cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas; análogos y sales de los mismos; y mezclas de los mismos, en la fabricación de una composición oral
10 tópica para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas seleccionadas de enfermedad cardiovascular, ic-
tus, diabetes, neumonía, bronquitis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o para reducir el riesgo de
dar a luz bebés prematuros y de bajo peso en humanos y otros animales, en donde la composición está en una forma
seleccionada de un enjuague bucal, pasta de dientes, gel dental, polvo dental, gel no abrasivo, chicle, pulverizador
bucal, gominola y un producto de mascar para mascotas y comprende un vehículo oral farmacéuticamente aceptable.

15 2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho agente antimicrobiano se selecciona de agentes de ion estannoso,
triclosán, monofosfato de triclosán, clorhexidina, bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC), agentes de
ion cinc, agentes de ion cobre, aceites esenciales, y mezclas de los mismos.

20 3. Uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la composición además comprende uno o más
agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: agentes antiinflamatorios, antagonistas H-2, inhibidores de las me-
taloproteinasas, antagonistas de los receptores de citoquina, agentes acomplejantes de lipopolisacáridos, factores del
crecimiento tisular, agentes inmunoestimulantes, modificadores redox celulares, analgésicos, hormonas, vitaminas y
minerales.

25 4. Uso según la reivindicación 4, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona de agentes antiinflamato-
rios, antagonistas H-2, inhibidores de las metaloproteinasas, modificadores redox celulares, y mezclas de los mismos.

30 5. Uso según la reivindicación 4, en el que dicho agente terapéutico adicional se selecciona de augmentina, amoxi-
cilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol; aspirina, cetorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno,
indometacina, ketoprofeno, piroxicam, ácido meclufenámico, cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina,
mifentidina, yodo, sulfonamidas, mercuriales, bisbiguanidas, sustancias fenólicas, neomicina, canamicina, clindami-
cina, eugenol, hidrocortisona, metotrexato, levamasol, cloruro de estroncio, nitrato de potasio, fluoruro de sodio, aceite
35 de hierbabuena, clorofila, inmunoglobulina, antígenos, lidocaína, benzocaína, aminoácidos, grasas esenciales, vitami-
na C, a-tocoferol, co-enzima Q10, PQQ, vitamina A, folato, N-acetil cisteína, ácido gálico, hidroxitolueno butilado,
polimixina, peróxido de urea, derivados del ácido hidroxámico, amidas del ácido fosfínico, y mezclas de los mismos.

40 6. Uso según la reivindicación 5, en el que dicho agente terapéutico se selecciona de cimetidina, ranitidina, famo-
tidina, roxatidina, nizatidina, mifentidina, y mezclas de las mismas.

40

45

50

55

60

65