



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 076**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/662** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 1/02** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01950569 .2**

96 Fecha de presentación : **28.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1294367**

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

54 Título: **Composiciones orales que comprenden un agente modulador de la respuesta del huésped.**

30 Prioridad: **30.06.2000 US 607602**

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 2 309 076 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 un agente modulador de la respuesta del huésped.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un antagonista H2 en la fabricación de una composición oral tópica para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y afecciones sistémicas en personas y otros animales, estando las enfermedades y afecciones mediadas por patógenos bacterianos presentes en la cavidad bucal y seleccionadas de enfermedad cardiovascular, ictus, aterosclerosis, diabetes, infecciones respiratorias graves, partos prematuros y bebés por debajo del peso normal al nacer, comprendiendo la composición además un vehículo oral farmacéuticamente aceptable.

**Antecedentes de la invención**

Investigaciones recientes han revelado que la enfermedad periodontal (enfermedad de encías) puede constituir una amenaza mucho más seria para la salud sistémica global de lo que previamente se pensaba. La periodontitis, una forma de enfermedad periodontal, es un proceso destructor de tejidos ocasionado por la acumulación de bacterias patógenas a lo largo del margen gingival y la consiguiente respuesta destructora de tejidos del huésped frente a estos patógenos. La presencia de periodontitis puede dar lugar a la liberación de bacterias y/o toxinas bacterianas en el torrente sanguíneo. Las respuestas del huésped frente a la presencia de estos patógenos y/o toxinas bacterianas en el torrente sanguíneo puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis (enfermedad cardíaca), aumentar el riesgo de bebés prematuros y por debajo del peso normal y suponer una seria amenaza para personas cuya salud corre peligro a causa de diabetes, enfermedades respiratorias graves, ictus y bacteremia (bacterias en la sangre).

Desde hace mucho tiempo, se sabe que las bacterias pueden afectar al corazón. Ahora está creciendo la convicción que sugiere que las personas con periodontitis, una enfermedad mediada por bacterias, pueden estar en mayor peligro de sufrir enfermedad cardíaca y corren un riesgo considerablemente mayor de tener un infarto de miocardio mortal, que los pacientes sin periodontitis. La enfermedad cardíaca es la causa principal de muerte en la mayoría de los países desarrollados y la periodontitis es una de las enfermedades mediadas por bacterias más comunes en humanos, afectando a hasta un tercio de las personas mayores de 50 años. Así, aunque la periodontitis tiene únicamente un efecto modesto en el aumento del riesgo de infarto de miocardio, su prevalencia puede hacer que contribuya de forma considerable al riesgo de sufrir enfermedad cardíaca en la población en su totalidad.

Existen diversas teorías para explicar el vínculo entre enfermedad periodontal y enfermedad cardíaca. Una teoría es que los patógenos bacterianos bucales entran en la sangre a través de las encías inflamadas, se unen a las placas grasas de las arterias coronarias (vasos sanguíneos cardíacos) y causan pequeños coágulos de sangre que contribuyen a la obstrucción de las arterias. Los investigadores han descubierto que el 70% de la placa grasa que bloquea las arterias carótidas y que causa ictus contiene bacterias. El cuarenta por ciento de esas bacterias se han atribuido a la boca. La cardiopatía isquémica 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 que el corazón precisa para funcionar de manera adecuada. Esto puede ocasionar infartos de miocardio. Otra posibilidad es que los cambios en los mediadores inflamatorios sistémicos ocasionados por periodontitis incrementan el desarrollo de placa aterosclerótica que contribuye al engrosamiento de las paredes arteriales.

La investigación también sugiere que las personas con diabetes son más proclives a tener periodontitis que las personas no diabéticas y la presencia de periodontitis puede hacer que las personas diabéticas controlen más difícilmente su glucemia. Se sabe que la presencia de periodontitis puede aumentar la glucemia y contribuir a que existan mayores períodos de tiempo en los que el cuerpo funciona con hiperglucemia, lo que pone a una persona diabética en mayor peligro de sufrir complicaciones diabéticas. Por tanto, el control de la periodontitis puede ayudar a controlar la diabetes. Un estudio reciente ("Heightened Gingival Inflammation and Attachment Loss in Type 2 Diabetics with Hyperlipidemia", Journal of Periodontology, noviembre, 1999) ha descubierto que los pacientes diabéticos de tipo 2 poco controlados son más proclives a desarrollar enfermedad periodontal que los diabéticos bien controlados. Asimismo, el estudio además explica por qué los diabéticos son más propensos a sufrir enfermedad periodontal grave. El estudio concluía que los diabéticos poco controlados responden a la placa bacteriana de la línea de las encías de forma diferente que las personas diabéticas bien controladas o no diabéticas, posiblemente debido a niveles elevados de triglicéridos en suero. Los diabéticos poco controlados tienen más proteínas perniciosas (citoquinas) en su tejido gingival, lo que ocasiona inflamación destructiva de las encías. A su vez, las proteínas beneficiosas (factores de crecimiento) se reducen, lo que interfiere en la respuesta curativa frente a la infección. "Los niveles elevados de triglicéridos en suero en personas diabéticas no controladas parecen estar relacionados con mayores pérdidas de unión y profundidades de sondaje, que son medidas de enfermedad periodontal", dice el doctor en cirugía dental y director del estudio, Christopher Cutler.

También está creciendo la convicción que sugiere que las mujeres embarazadas que tienen periodontitis pueden ser considerablemente más proclives a tener bebés prematuros y por debajo del peso normal al nacer. La respuesta inflamatoria provocada por la periodontitis y/o la presencia asociada de toxinas/patógenos bacterianos en el torrente sanguíneo son objeto de preocupación entre las mujeres embarazadas porque suponen un riesgo para la salud del feto.

Parece que la presencia de periodontitis retrasa el crecimiento fetal al liberar en el torrente sanguíneo de la mujer toxinas bacterianas que alcanzan la placenta e interfieren en el desarrollo del feto aumentando los niveles sistémicos de mediadores inflamatorios que podrían provocar partos prematuros. Los científicos han propuesto también que la presencia de una infección de bajo grado puede hacer que las células dañadas descarguen sustancias químicas infla-

5 matorias, similares a las utilizadas para inducir el aborto, que pueden causar dilatación del cuello uterino y provocar contracciones uterinas. Se ha estimado que el riesgo de tener un bebé prematuro con bajo peso al nacer es al menos 7,5 veces mayor en mujeres con enfermedad periodontal grave y que ocurre en el 5% de los embarazos, con un coste de 5.700 millones de dólares estadounidenses al año. [Offenbacher S, J. Periodontol. 1996 Oct; 67(10Supl): 1103-13].

10 La investigación sugiere además que la enfermedad periodontal puede suponer un riesgo mayor de sufrir enfermedades respiratorias graves como neumonía, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los estudios VA Dental Longitudinal Study (DLS) y Normative Aging Study (NAS) examinaron la relación entre enfermedad periodontal y mortalidad a partir de todos los resultados y concluyeron que el estado periodontal en la

15 línea de base era un indicador importante e independiente de mortalidad. [Annals of Periodontology, 3(1), 339-49, julio de 1998]. El estudio fue iniciado a mediados de la década de 1960 entre varones con buen estado de salud y continuó durante un periodo de más de 25 años. Se descubrió que por cada incremento de 20% en la media de pérdida de hueso alveolar de toda la boca (PHA, medida con una regla Schei utilizando series de dentadura completa de tejidos periapicales), el riesgo de muerte del sujeto aumentaba en 51%. También se descubrió que el riesgo de muerte está

20 asociado con el estado periodontal medido clínicamente mediante profundidad de sondaje periodontal. Se descubrió que los sujetos del grupo de población con las mayores profundidades de sondaje promedias estaban expuestos a un riesgo 74% mayor.

Según el Dr. Michael Roizen, internista y anestesiista de la Universidad de Chicago, mantener los dientes y las

25 encías sanos añade 6,4 años de vida a la persona. De hecho, la American Academy of Periodontology (AAP) coincide en que mantener los dientes y las encías sanos figura exactamente en el mismo nivel que tomar vitaminas, dejar de fumar y reducir el estrés como una de las principales cosas que una persona puede hacer para añadir años a su vida.

La enfermedad periodontal (“enfermedad de las encías”) es un término amplio utilizado para describir aquellas

30 enfermedades que atacan la encía y el hueso alveolar subyacente que sujeta los dientes. La enfermedad existe en un número de especies de animales de sangre caliente tales como humanos y caninos e incluye una serie de enfermedades que presentan diversos síndromes que varían entre sí según la fase o situación de la enfermedad o la edad del paciente. El término se utiliza para cualquier enfermedad inflamatoria que inicialmente ocurre en un área gingival marginal y puede afectar al hueso alveolar. La enfermedad periodontal afecta al periodoncio, que es el tejido que rodea, envuelve

35 y sujeta un diente (es decir, el ligamento periodontal, la encía y el hueso alveolar). Dos enfermedades periodontales comunes son gingivitis (inflamación de la encía) y periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que se manifiesta por la resorción progresiva del hueso alveolar con aumento de la movilidad de los dientes y pérdida de los dientes en su fase avanzada). Las combinaciones de afecciones inflamatorias y degenerativas se denominan periodontitis compleja. Otros términos utilizados para los distintos aspectos de la enfermedad periodontal son “periodontitis

40 juvenil”, “gingivitis ulcerosa necrotizante 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 desde las bolsas periodontales, resorción del hueso alveolar, dientes sueltos y pérdida de dientes. En general, se considera que la enfermedad periodontal está causada por/asociada

45 con bacterias que están generalmente 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 enfermedad periodontal a menudo incluyen el uso de antimicrobianos y/o fármacos antiinflamatorios.

La resorción del hueso alveolar es una pérdida de tejido óseo de la estructura ósea especializada que sujeta los

50 dientes. Dicha resorción tiene diversas causas incluyendo, aunque no de forma limitativa, remodelado natural posterior a la extracción de un diente, cirugía ósea, cirugía de colgajo periodontal, implantes dentales, raspado y alisado radicular y la evolución de enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es una de las causas principales de la pérdida de dientes en personas adultas. La pérdida

55 de dientes debida a enfermedad periodontal es un problema importante que comienza a la edad de 35 años, aunque ya desde la edad de 15 años se estima que aproximadamente 4 de cada 5 personas tienen ya gingivitis y 4 de cada 10 tienen periodontitis. Aunque una buena higiene bucodental, que se consigue mediante cepillado de los dientes con un dentífrico limpiador, puede ayudar a reducir la incidencia de la enfermedad periodontal, esta no previene o elimina necesariamente su presencia. Esto se debe a que los microorganismos contribuyen tanto al inicio como a la evolución

60 de la enfermedad periodontal. Por tanto, con el fin de evitar o tratar la enfermedad periodontal, estos microorganismos deben ser eliminados mediante algunos medios distintos del simple lavado-cepillado mecánico. Con esta finalidad, ha habido un gran volumen de investigación dirigida a desarrollar dentífricos terapéuticos, enjuague bucal y métodos para tratar la enfermedad periodontal que sean eficaces para suprimir estos microorganismos.

De forma adicional, la investigación se ha centrado en composiciones para el cuidado bucal que comprenden

65 agentes tales como agentes antiinflamatorios. La patente US-5.294.433 describe el uso de antagonistas H-2 para el tratamiento de gingivitis. La destrucción del tejido periodontal está principalmente ocasionada por los efectos indirectos mediados por la reacción del huésped frente a las bacterias del periodoncio y el surco gingival. Los metabolitos bacte-

rianos provocan la quimiotaxis de los leucocitos dando lugar a la acumulación de células inflamatorias en el lugar de la provocación bacteriana. Asimismo, los metabolitos bacterianos provocan la producción de mediadores inflamatorios por parte de las células leucocíticas, en particular monocitos. Entre estos se encuentran mediadores de enfermedades locales tales como metabolitos de ácido araquidónico, p. ej., leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos. Se ha descubierto que las prostaglandinas son especialmente importantes en el metabolismo y destrucción de tejido y hueso alveolar. De hecho, se ha descubierto que la producción de prostaglandinas en los tejidos periodontales es un mediador importante de la pérdida de hueso alveolar en el periodoncio; los pacientes con degradación periodontal muestran un nivel elevado de prostaglandina E<sub>2</sub> tanto en el tejido gingival como en el fluido crevicular. Las prostaglandinas y los tromboxanos se forman a partir de ácido araquidónico mediante una cascada enzimática, siendo la primera etapa de la misma la ciclooxigenación ocasionada por una enzima denominada ciclooxigenasa. La inhibición de la ciclooxigenasa impediría la formación de prostaglandinas y reduciría, por tanto, la pérdida de hueso alveolar y, de hecho, se ha descubierto que varios inhibidores de ciclooxigenasa, especialmente fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina y flurbiprofeno, reducen considerablemente la resorción del hueso alveolar.

No obstante, tal como concluyeron R.C. Williams y S. Offenbacher en *Periodontology* 2000, vol. 23, págs. 9-12 (junio, 2000), ningún estudio ha demostrado aún los efectos ventajosos de la terapia periodontal en resultados de enfermedades sistémicas. Los autores además denuncian que no existen protocolos de tratamiento periodontal que estén diseñados específicamente para mejorar la salud sistémica.

Los presentes inventores han descubierto ahora que composiciones orales tópicas que comprenden un antagonista H-2 son eficaces para reducir el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades sistémicas en humanos y otros animales. La presente invención por tanto se refiere al uso de un antagonista H-2 en la fabricación de dichas composiciones orales tópicas para reducir el riesgo de enfermedades sistémicas (“fomento de la salud corporal global”).

Como se ha mencionado anteriormente, ninguna de las referencias anteriores ha descrito o sugerido el uso de composiciones de terapia periodontal mediante aplicación tópica en la cavidad bucal para fomentar la salud corporal global de humanos y otros animales. Las patentes US-5.875.798 y US-5.875.799, ambas concedidas el 2 de marzo de 1999 a Petrus, describen palillos dentales e hilo dental, respectivamente, impregnados o recubiertos con sales de cinc. Se considera que las formulaciones de hilo y palillo dental que contienen cinc son útiles para tratar enfermedades sistémicas mediante la absorción, a través del tejido periodontal, de iones de cinc en el torrente sanguíneo en cantidades suficientes para tratar la enfermedad sistémica. Las patentes de propiedad común WO 97/47292, WO 98/17237 y WO 98/17270 se refieren a métodos para prevenir o controlar resfriados y enfermedades similares, tales como gripe, mediante el uso de una composición oral aplicada al tejido mucoso bucal o gingival de sujetos propensos a los resfriados. Las composiciones orales descritas en estas solicitudes codependientes contienen un antagonista H<sub>2</sub>, gluconato estannoso y sal de citrato de cinc, respectivamente, como ingrediente activo. Las patentes US-5.830.511 y US-6.004.587, concedidas a Mullerat y col., describen métodos de administración sistémica a animales para uso alimenticio (tales como pollos, pavos y cerdos) de composiciones estabilizadas con redox y tamponadas con pH que comprenden iones haluro y oxihaluro, específicamente a través del agua de beber de los animales. Se dice que las composiciones forman productos intermedios de oxihaluro de radicales libres que producen efectos inmunoestimulantes en los animales, lo que da lugar a una mayor capacidad para defenderse de posibles infecciones, mayor utilización de los alimentos, menor mortalidad, menor excreción de nitrógeno y salud global mejorada.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de un antagonista H-2 en la fabricación de una composición oral tópica para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y afecciones sistémicas según se expone en la reivindicación 1 (también denominado “fomento de la salud corporal global” en la presente memoria).

### Descripción detallada de la invención

La expresión “salud corporal global” en la presente memoria significa salud sistémica global caracterizada por una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades y afecciones sistémicas seleccionadas de enfermedad cardiovascular, ictus, aterosclerosis, diabetes, infecciones respiratorias graves, partos prematuros y bebés por debajo del peso normal al nacer.

La expresión “enfermedades y afecciones de la cavidad bucal”, en la presente memoria, significa enfermedades de la cavidad bucal incluyendo enfermedad periodontal, gingivitis, periodontitis, periodontosis, periodontitis de adultos y juvenil y otras afecciones inflamatorias de los tejidos del interior de la cavidad bucal, además de caries, gingivitis ulcerosa necrotizante, afecciones resultantes de estas enfermedades, tales como malos olores de la boca o el aliento, y otras afecciones tales como lesiones herpéticas e infecciones que pueden desarrollarse después de procedimientos dentales tales como cirugía ósea, extracción de dientes, cirugía de colgajo periodontal, implantes dentales y raspado y alisado radicular. También se incluyen específicamente las infecciones dentoalveolares, abscesos dentales (p. ej., celulitis de la mandíbula, osteomielitis de la mandíbula), gingivitis ulcerosa necrotizante 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 bucales y dentales se describen más detalladamente 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 prevenir enfermedades periodontales (gingivitis y/o periodontitis) y los malos olores del aliento resultantes.

## ES 2 309 076 T3

La expresión “composición oral tópica” en la presente memoria significa un producto que durante el uso normal no se traga de forma intencionada para la administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que se retiene en la cavidad bucal durante el tiempo suficiente para que entre en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para fines de actividad oral.

5

El término “que comprende”, en la presente memoria, significa que en las composiciones de esta invención se pueden emplear conjuntamente diversos componentes adicionales siempre que los materiales enumerados realicen sus funciones previstas.

10

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

15

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

Las presentes composiciones se utilizan para tratar y prevenir enfermedades y afecciones de la cavidad bucal incluyendo enfermedad periodontal, fomentando así la salud corporal global del individuo que se esté tratando, según se comprueba mediante los siguientes índices de salud (o biomarcadores):

20

1) reducción del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, ictus, diabetes, infecciones respiratorias agudas y bebés por debajo del peso normal al nacer;

25

2) reducción del desarrollo de estrías arteriales grasas, placas ateroscleróticas, evolución del desarrollo de placas, estrechamiento del tapón fibroso de placas ateroscleróticas, ruptura de placas ateroscleróticas y los casos de coagulación de la sangre posteriores;

30

3) reducción del espesor de las paredes (intimales) de la arteria carótida (p. ej., como se valora mediante técnicas de ultrasonidos)

35

4) reducción de la exposición de la sangre y la circulación sistémica a patógenos bucales y/o sus componentes tóxicos, produciendo específicamente reducción de los niveles en sangre de bacterias bucales, lipopolisacáridos (LPS) y/o la incidencia de patógenos bucales y/o componentes de los mismos encontrados en placas arteriales, estructuras arteriales y/u órganos distantes (p. ej., corazón, hígado, páncreas, riñón);

40

5) reducción de la exposición del tracto respiratorio inferior a la inhalación de patógenos bacterianos y el desarrollo posterior de neumonías y/o exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

45

6) reducción de alteraciones en el recuento de hematocrito circulante, hemoglobina, leucocitos y/o recuentos de plaquetas;

50

7) reducción en la incidencia de desregulación de niveles en sangre/suero de citoquinas/mediadores inflamatorios tales como TNF- $\alpha$ , IL-6, CD-14 y IL-1;

55

8) reducción de la incidencia de desregulación de niveles en sangre/suero de reactivos de fase aguda incluyendo proteína C-reactiva, fibrinogeno,  $\alpha$ 1-antitripsina y haptoglobina;

60

9) reducción de la incidencia de desregulación de marcadores de suero/sangre de desregulación metabólica incluyendo homocisteína, hemoglobina glicosilada, 8-iso-PGF-2alfa y ácido úrico;

65

10) reducción de la incidencia de desregulación de metabolismo de glucosa según se valora de forma típica mediante ensayo de tolerancia a la glucosa alterada, mayores niveles de glucosa en sangre en ayunas y niveles anormales de insulina en ayunas; y

11) reducción de desregulación de niveles de lípidos en sangre incluyendo específicamente colesterol en sangre o suero, triglicéridos, LDL, HDL, VLDL, apolipoproteína B y/o apolipoproteína A-1.

Sin imponer ninguna teoría, se cree que las presentes composiciones fomentan la salud corporal global modulando de forma eficaz la respuesta corporal ante bacterias bucales patógenas, toxinas y endotoxinas bacterianas asociadas y mediadores inflamatorios y citoquinas provocadas por estas bacterias patógenas. Las presentes composiciones son eficaces para tratar y prevenir enfermedades mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal, tales como placa, gingivitis, periodontitis y lesiones herpéticas, así como infecciones que se pueden desarrollar después de procedimientos dentales tales como cirugía ósea, extracción de dientes, cirugía de colgajo periodontal, implantes dentales y raspado y alisado radicular. Controlando las enfermedades y afecciones mediadas por bacterias presentes en la cavidad bucal, se previene o minimiza la propagación en el torrente sanguíneo y otras partes del cuerpo de bacterias patógenas y sustancias perniciosas asociadas incluyendo toxinas y endotoxinas.

Se cree que las infecciones bucales podrían provocar infección sistémica. Las bacterias se pueden propagar desde la boca al torrente sanguíneo y otras partes del cuerpo y poner la salud de la persona en peligro. Investigaciones recientes han descubierto que la periodontitis puede contribuir al desarrollo de un número de afecciones graves incluyendo enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedades respiratorias graves y partos prematuros de bajo peso.

Se sabe que una infección crónica de la cavidad bucal produce una carga biológica de toxinas bacterianas y citoquinas inflamatorias que puede iniciar y exacerbar aterosclerosis y casos tromboembólicos. De forma adicional, se ha aislado un patógeno periodontal conocido, *Porphyromonas gingivalis*, de placas arterioscleróticas. También se ha demostrado que la enfermedad periodontal provoca episodios de bacteremia importantes y casos tromboembólicos tales como infarto de miocardio; la bacteremia puede ir seguida de ictus posterior. Se ha demostrado que ciertas bacterias asociadas con enfermedades de la cavidad bucal, *Streptococcus sanguis* y *Porphyromonas gingivalis*, hacen que las plaquetas formen agregados al contacto con estas bacterias. Los agregados de plaquetas inducidos por bacterias resultantes pueden formar las embolias responsables del infarto de miocardio agudo o ictus.

Se cree que la periodontitis, una forma común de enfermedad periodontal, está causada por un pequeño grupo de bacterias gram-negativas presentes en las superficies de la raíz de los dientes como biopelículas. Las biopelículas se definen como "poblaciones bacterianas encerradas en matrices adherentes entre sí y/o a superficies o interfaces". Los expertos han concluido recientemente que tres especies, todas ellas son gram-negativas o anaeróbicas, están presentes en estas biopelículas y explican la mayoría de los casos de periodontitis. Se trata de *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, encontrándose esta última generalmente en casos de periodontitis juvenil. Las bacterias de las biopelículas desprenden vesículas ricas en lipopolisacáridos (LPS). Las bacterias y sustancias bacterianas, especialmente LPS, atraviesan el epitelio de unión y de las bolsas para conseguir acceder al tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos e iniciar y perpetuar inmunoinflamación. Todos los componentes de la sangre y el suero entran en el tejido conjuntivo. En los tejidos periodontales aparecen linfocitos B y linfocitos T, células plasmáticas y macrófagos. Los LPS interactúan con monocitos y macrófagos para activar las células y sintetizar grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-1, TN $\alpha$ , PGE $_2$ ) y metaloproteinasas de matriz (MMP). Las MMP destruyen los tejidos conjuntivos de la encía y el ligamento periodontal; se ha comprobado que IL-1, TN $\alpha$  y PGE $_2$  median en la destrucción ósea. La periodontitis puede aumentar la propensión a enfermedades sistémicas de diversas maneras. Los LPS y las bacterias gram-negativas viables de las biopelículas y las citoquinas de los tejidos periodontales inflamados pueden entrar en la circulación en cantidades patógenas.

Las composiciones orales tópicas de la presente invención pueden ser enjuagues terapéuticos, especialmente enjuagues bucales; dentífricos tales como pastas dentales, geles dentales y polvos dentales; geles no abrasivos; gomas de mascar; pulverizadores bucales; gominolas (incluyendo pastillas de menta para el aliento); soluciones dentales (incluyendo fluidos de irrigación); utensilios dentales (tales como hilo y cinta dental) y productos para el cuidado de mascotas (incluyendo suplementos nutritivos, alimentos, aditivos para el agua de beber, productos para mascar o juguetes):

#### *Antagonistas H-2*

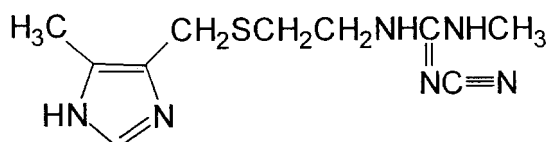
En la composición para el cuidado bucal de la presente invención se utilizan compuestos antagonistas del receptor de histamina-2 (H-2 o H $_2$ ). En la presente memoria, los antagonistas H-2 selectivos son compuestos que bloquean los receptores H-2, pero que no tienen una actividad significativa en el bloqueo de los receptores de histamina-1 (H-1 o H $_1$ ). Los antagonistas H-2 selectivos estimulan la contracción del músculo liso de diversos órganos, como el intestino y los bronquios; este efecto se puede inhibir con concentraciones bajas de mepiramina - un fármaco antihistamínico típico. Los receptores farmacológicos implicados en estas respuestas histamínicas sensibles a la mepiramina se han definido como receptores H-1 (Ash, A.S.F. & H.O. Schild, Brit. J. Pharmacol. Chemother., vol. 27 (1966), pág. 427. La histamina también estimula la secreción de ácido por parte del estómago (Loew, E.R. & O. Chickering, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 48 (1941), pág. 65), aumenta la frecuencia cardíaca (Trendelenburg, U., J. Pharmacol., vol. 130 (1960), pág. 450) e impide las contracciones del útero de la rata (Dews, P.B. & J.D.P. Graham, Brit. J. Pharmacol. Chemother., vol. 1 (1946), pág. 278); estas acciones no pueden ser antagonizadas mediante mepiramina o fármacos relacionados. Los antagonistas H-2 útiles en las composiciones o sustancias para el cuidado bucal son aquellos que bloquean los receptores implicados en las respuestas histamínicas no H-1 (H-2) insensibles a la mepiramina, y no bloquean los receptores implicados en las respuestas histamínicas sensibles a la mepiramina.

Los antagonistas H-2 selectivos son aquellos compuestos que se ha visto que son antagonistas H-2 por su rendimiento en los ensayos de detección preclínicos clásicos de la función antagonista H-2. Los antagonistas H-2 selectivos se definen como compuestos que se puede demostrar que actúan como inhibidores competitivos o no competitivos de los efectos mediados por histamina en aquellos modelos de detección específicamente dependientes de la función del receptor H-2, pero que carecen de una actividad antagonista de la histamina significativa en aquellos modelos de detección dependientes de la función del receptor H-1. Específicamente, esto incluye compuestos que se clasificarían como se describe en Black, J.W., W.A.M. Duncan, C.J. Durant, C.R. Ganellin & E.M. Parsons, "Definition and Antagonism of Histamine H $_2$ -Receptors", Nature, vol. 236 (21 de abril de 1972), págs. 385-390 (Black), como antagonistas H-2 cuando se evalúan según lo descrito por Black en ensayo *in vitro* en cobayas en la aurícula derecha con latido espontáneo y ensayo *in vivo* de secreción de ácido gástrico en ratas, pero que muestra la ausencia de una actividad antagonista H-1 significativa respecto a la actividad antagonista H-2 evaluada según lo descrito por Black con el ensayo *in vitro* de contracción del íleo de cobaya o con el ensayo *in vivo* de contracción de músculo de estómago de ratas. Preferiblemente los antagonistas H-2 selectivos demuestran una actividad H-1 no significativa a dosis razonables en

## ES 2 309 076 T3

los ensayos H-1 anteriores. Una dosis razonable típica es la dosis más baja a la cual se consigue un 90% de inhibición de histamina, preferiblemente 99% de inhibición de histamina, en los ensayos H-2 anteriores.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen compuestos que cumplen los anteriores criterios que se describen en las patentes US-5.294.433 y US-5.364.616, concedidas a Singer y col. el 15 de marzo de 1994 y el 15 de noviembre de 1994, respectivamente, y a Procter & Gamble, en donde el antagonista H-2 selectivo se selecciona preferiblemente 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. Especialmente preferida es la cimetidina (SKF-92334), N-ciano-N'-metil-N''-(2-(((5-metil-1H-imidazol-4-il)metil)tio)etil)guanidina:



La cimetidina también se describe en *Merck Index*, 11ª edición (1989), pág. 354 (entrada núm. 2279), y en *Physicians' Desk Reference*, 46ª edición (1992), pág. 2228. Los antagonistas del H-2 preferidos relacionados incluyen burimamida y metiamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las imadazolimetiltioetil alquil guanidinas que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.112.234, concedida a Crenshaw y Luke el 5 de septiembre de 1978. Se prefiere la etintidina (BL-5641, BL-5641A), N-ciano-N'-(2-(((5-metil-1H-imidazol-4-il)metil)tio)etil)-N''-2-propinilguanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados de aminoalquil furano que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.128.658, concedida a Price, Clitherow y Bradshaw el 5 de diciembre de 1978. Especialmente preferida es la ranitidina, especialmente su sal hidrocloreto (AH-19065). La ranitidina es N-(2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanyl)metil)tio)etil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina: La ranitidina se describe también en *Merck Index*, 11ª edición (1989), pág. 1291 (entrada núm. 8126), y en *Physicians' Desk Reference*, 46ª edición (1992), pág. 1063. Los compuestos preferidos relacionados incluyen hidroximetil ranitidina; ranitidina bismuto citrato (GR-122311, GR-122311X) y AH-18801, N-ciano-N'-(2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanyl)metil)tio)etil)-N''-metilguanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados guanidina de imidazoles y tiazoles que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.165.377, concedida a Jones y Yellin el 21 de agosto de 1979. Se prefiere ICIA-5165, N-(4-(2-((aminoiminometil)amino)-4-tiazolil)butil)-N'-ciano-N''-metilguanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados guanidina de imidazoles y tiazoles que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.165.378, concedida a Gilman, Wardleworth y Yellin el 21 de agosto de 1979. Se prefiere tiotidina (ICI-125211), N-(2-(((2-((aminoiminometil)amino)A-tiazolil)metil)tio)etil)-N'-ciano-N''-metilguanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados N-alquil-N'-(omega-((5-sustituido-2-furil)alquil)tio)alquil de N''-cianoguanidina y de compuestos de 1,1-diamino-2-(sustituido)-etileno que cumplen los criterios anteriores descritos en la patente US-4.203.909, concedida a Algieri y Crenshaw el 20 de mayo de 1980. Se prefiere ORF-17578, N-(2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanyl)metil)tio)etil)-2-nitro-N'-2-propinil-, 1-etenodiamina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos de pirimidina sustituidos que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.234.588, concedida a Brown e Ife el 18 de noviembre 1980. Se prefieren la lupitidina (SKF-93479), 2-(((2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-uranyl)metil)tio)etil)amino)-5-, ((6-metil-3-piridinil)metil)-4(1H)-pirimidinona, y la donetidina (SKF-3574), 5-(((1,2-dihidro-2-oxo-4-piridinil)metil)-2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanyl)metil)tio)etil)amino)-4(1H)-pirimidinona. También se prefieren los compuestos relacionados SKF-93828, 2-(((2-((5-((4-(dimetilaminometil)-2-piridil)metil)tio)etil)amino)-5-(2-metil-5-piridil)pirimidin-4-ona; y SKF-93996, el análogo 2-(4-(4-(dimetilaminometil)-2-piridil)butilamino) de SKF 93828.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados 3-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.276.297, concedida a Lipinski el 30 de junio de 1981. Se prefiere 3-amino-5-(2-(etilamino)-4-piridil)-1,2,4-triazol.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos guanidinotiazol que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.283.408, concedida a Hirata, Yanagisawa, Ishii, Tsukamoto, Ito, Isoaura y Takeda el 11 de agosto de 1981. Se prefiere famotidina (YM-1170, MK-208), 3-(((2-((aminoiminometil)amino)A-tiazolil)metil)

## ES 2 309 076 T3

tio)-N-aminosulfonyl) propanimidamida. La famotidina se describe también en Merck Index, 11ª edición (1989), pág. 617 (entrada núm. 3881), y en Physicians' Desk Reference, 46ª edición (1992), pág. 1524.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados fenoxipropilamina que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.293.557, concedida a Shibata, Itaya, Yamakoshi, Kurata, Koizumi, Tarutani, Sakuma y Konishi el 6 de octubre de 1981. Se prefieren la roxatidina (Hoe-062, TZU-9368), 2-hidroxi-N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-acetamida; y el acetato de roxatidina (pifatidina, Hoe-760, TZU-0460), 2-(acetiloxi)-N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-acetamida: El acetato de roxatidina también se describe en Merck Index, 11ª edición (1989), pág. 1316 (entrada núm. 8252).

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados 1,2,4-triazol-3,5-diamina que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.318.913, concedida a Clitherow, Bradshaw, Mackinnon, Price, Martin-Smith y Judd el 9 de marzo de 1982. Se prefiere lamtidina (AH-22216), 1-metil-N5-(3-(3(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamine. También se prefieren los compuestos relacionados AH-21201 y AH-21272.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los 1-óxidos y 1,1-dióxidos de 3-(hidroxi o amino)-4-amino sustituido)-1,2,5-tiadiazola y de 3,4-di(amino sustituido)-1,2,5-tiadiazola que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.374.248, concedida a Crenshaw y Algieri el 15 de febrero de 1983. Se prefieren BL-6548 (ORF-17910), 1-óxido de N-(3-(3-((4-metil-1-piperidinil)metil)fenoxi)propil)-1,2,5-tiadiazol-3,4-diamina; y BMV-25271, 1-óxido de N-(2-(((5-(dimetilamino)metil)-2-furanil)metil)tio)etil)-1,2,5-tiadiazol-3,4-diamina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las 2-guanidino-4-heteroariltiazolas que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.374.843, concedida a LaMattina y Lipinski el 22 de febrero de 1983. Se prefiere zaltidina (CP-57361-01), (4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-2-tiazolil)-guanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las N-alquil-N'-((2-(aminoalquil)-4-tiazolilmetil)tioalquil)guanidinas, tioureas, etenediaminas y compuestos relacionados que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.375.547, concedida a Ploch el 1 de marzo de 1983. Se prefiere nizatidina (LY-139037, ZL-101), N-(2-(((2-((dimetilamino)metil)-4-tiazolil)metil)tio)etil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etenediamina: La nizatidina se describe también en Merck Index, 11ª edición (1989), pág. 1052 (entrada núm. 6582), y Physicians' Desk Reference, 46ª edición (1992), pág. 1246.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las imidazolilfenil amidinas que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.386.099, concedida a Cereda, Donetti, Soldato y Bergamaschi el 31 de mayo de 1983. Se prefiere mifentidina (DA-4577), N-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-N'-(1-metiletil)metanimidamida. La mifentidina y sus sales dihidrocloruro se describen en Merck Index, 11ª edición (1989), pág. 973 (entrada núm. 6108).

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las 1-(amino sustituido)-2-(amino o amino sustituido)ciclobuten-3,4-dionas que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.390.701, concedida a Algieri y Crenshaw el 28 de junio de 1983. Se prefiere BMV-25368 (SKF-94482), 3-amino-4-((3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)amino)-3-ciclobuten-1,2-diona y su sal hidrocioruro.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los 1-óxidos y 1,1-dióxidos de 3-(hidroxi o amino)-4-(amino sustituido)-1,2,5-tiadiazola y de 3,4-di(amino sustituido)-1,2,5-tiadiazola que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.394.508, concedida a Crenshaw y Algieri el 19 de julio de 1983. Se prefiere BL-6341A (BMV-26539), S-óxido de (4-(((2-((4-amino-1,2,5-tiadiazol-3-il)amino)etil)tio)metil)-2-tiazolil)-guanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados cicloalquilamino que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.427.685, concedida a Stemp el 24 de enero de 1984. Se prefiere N-(2-(((5-dimetilamino)metil)-2-furanil)metil)tio)etil)-N'-ciclo-octil-2-nitro-1,1'-etenediamina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen derivados guanidina de alcoholes que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.451.463, concedida a Large el 29 de mayo de 1984. Se prefiere ICI-162846, 3-((imino((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)amino)-1H-pirazol-1-pentanamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos 1-óxido de tioalquilamida de ácido nicotínico que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.474.790, concedida a Nisato y Boveri el 2 de octubre 1984. Se prefiere ramixotidina (CM-57755), 1-óxido de N-(2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanil)metil)tio)etil)-3-piridincarboxamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos heterocíclicos benzofusionados que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.490.527, concedida a Schiehsler y Strike el 25 de diciembre de 1984. Se prefiere Wy-45727, 1,1-dióxido de N-(2-(((5-dimetilamino)metil)-2-furanil)metil)tio)etil)tieno(3,4-d)isotiazol-3-amina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos 1-óxido de nicotinamida N-sustituida que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.514.408, concedida a Nisato y Boveri el 30 de abril de 1985. Se prefiere SR-58042, 1-óxido de (N-(3-(3-(3-metil)piperidinometil)fenoxi)propil)-3-piridincarboxamida.

## ES 2 309 076 T3

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las 3-(amino o amino sustituido)-4-(amino sustituido)-1,2,5-tiadiazolas que cumplen los criterios anteriores que se describen en las patentes US-4.528.377 y US-4.600.779, concedida a Crenshaw y Algieri el 9 de julio de 1985 y el 15 de julio de 1986, respectivamente. Se prefiere BMY-25405, monohidrocloreto de N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-1,2,5-tiadiazol-3,4-diamina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados triazolamina que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.536.508, concedida a Clitherow, Price, Bradshaw, Martin-Smith, Mackinnon, Judd y Hayes el 20 de agosto de 1985. Se prefiere loxtidina (AH-23844), 1-metil-5-((3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)amino)-1H-1,2,4-triazol-3-etanol.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las guanidino-heterociclicil-fenilamidinas que cumplen los criterios anteriores que se describen en las patentes US-4.548.944 y US-4.645.841, concedida a Bietti, Cereda, Donetti, Soldato, Giachetti y Micheletti el 22 de octubre de 1985 y el 24 de febrero de 1987, respectivamente. Se prefiere DA-4634, (4-(3-(((metilamino)metil)amino)fenil)-2-tiazolil)-guanidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados amidina de compuestos 4-fenilimidazol 2-sustituido que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.649.150, concedida a Bietti, Cereda, Donetti, Giachetti y Pagani el 10 de marzo de 1987. Se prefiere bisfentidina (DA-5047), N-(1-metiletil)-N'-(4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-etanimidamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos triazolamina que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.670.448, concedida a Clitherow, Bradshaw, MacKinnon, Judd, Bays, Hayes y Pearce el 2 de junio de 1987. Se prefiere sufotidina (AH-25352), 1-metil-3-((metilsulfonil)metil)-N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen las sulfonamidinas que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.728.755, concedida a Foguet, Anglada, Costello, Sacristan y Ortiz el 1 de marzo de 1988. Se prefiere ebrotidina (FI-3542), N-(((2-(((2-((aminoiminometil)amino)-4-tiazolil)metil)tio)etil)amino)metil)en)-4-bromo-benzenosulfonamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados 1,3,4-tiadiazola que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.738.960, concedida a Schickaneder, Heter, Wegner, Schunack, Szelenyi, Postius y Ahrens el 19 de abril de 1988. Se prefiere HE-30-256, 1-(3-(3-(piperidinometil)fenoxi)propilamino)-5-piridin-2-sulfenamido-1,3,4-tiadiazola.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados etilendiamina y guanidina que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.738.983, concedida a Emig, Scheffler, Thiemer y Weischer el 19 de abril de 1988. Se prefiere D-16637, N-(2(((5-(((triclo(2.2.1.0)hept-3-ilamino)metil-2-furanil)metil)tio)etil)-N-metil-2-nitro-1,1-etenediamina HCl.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados 4-aminometil-piridil-2-oxi que cumplen los criterios anteriores que se describen en las patentes US-4.912.101 y US-4.977.267, concedida a Hirakawa, Kashiwaba, Matsumoto, Hosoda, Sekine, Isowa, Yamaura, Sekinel y Nishikawa el 27 de marzo y el 11 de diciembre de 1990, respectivamente. Se prefiere FRG-8813, N-(4-(4-(piperidinometil)piridil-2-oxi)-(Z)-2-butenil)-2-(furfurilsulfinil)acetamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados alquilamida que cumplen los criterios anteriores que se describen en la patente US-4.837.316, concedida a Sekine, Hirakawa, Kashiwaba, Yamaura, Harada, Katsuma, Matsumoto, Sekine e Isowa el 6 de junio de 1989. Se prefiere FRG-8701, N-(3-(3-(piperidinometil)fenoxi)propil)-2-(furfurilsulfinil)acetamida.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos de guanidina N,N'-disustituida que cumplen los criterios anteriores que se describen en la memoria descriptiva de la patente GB-1.531.237 de Durant, Ganellin y Parsons, publicada el 8 de noviembre de 1978. Se prefiere impromidina.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazola que cumplen los criterios anteriores que se describen en la solicitud de patente EP-0.040.696 de Baldwin, Bolhofer, Lumma, Amato, Karady y Weinstock, publicada el 2 de diciembre de 1981. Se prefiere L-643728, 1,1-dióxido de 4-amino-3-(2-(5-(dimetilaminometil)-2-furanilmetiltio)etilamino)-5-etoxicarbonil-isotiazol.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los derivados amino-4(1H)-pirimidona 2-sustituidos que cumplen los criterios anteriores que se describen en la solicitud de patente EP-0.186.275 de Yanagisawa, Ohta, Takagi y Takeuchi, publicada el 2 de julio de 1986. Se prefiere HB-408, 5-butil-6-metil-2-(3-(3-(piperidinometil)fenoxi)propilamino)pirimidin-4(1H)-ona.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Hoffman, J. M., A. M. Pietruszkiewicz, C. N. Habecker, B. T. Phillips, W. A. Bolhofer, E. J. Cragoe, M. L. Torchiana, W. C. Lumma y J. J. Baldwin, "Conformational Requirements for Histamine H2 -Receptor Inhibitors: A Structure-Activity Study of Phenylene Analogues Related to Cimetidine and Tiotidine", J. Med. Chem., vol. 26

## ES 2 309 076 T3

(1983), págs. 140-144. Se prefiere L-643441, 1-óxido de N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-1,2,5-tiadiazol-3,4-diamina.

5 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Borchers, V. A., H. Engler, I. Szelenyi y W. Schunack, "Synthese und H<sub>2</sub>-antihistaminische Wirkung N,N'-bismidazo(substituierter Thioharnstoffe, Cyanoguanidine und 2-Nitro-1,1-ethendiamine", *Arzneim. Forsch.*, vol. 32 (1982), págs. 1509-1512. Se prefiere N-ciano-N',N"-bis(2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil)guanidina.

10 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Elz, V.S. y W. Schunak, "H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivitat Impromidin-analoger Cyanoguanidine", *Arzneim.-Forsch.*, vol. 38(I), Núm. 1 (1988), págs. 7-10. Se prefiere N-ciano-N'-(2-(4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol-2-il)etil)-1-N"-2-((5-metilimidazol-4-il)metil tio)etil)guanidina.

15 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Borella, L., J. Russell, T. J. Rimele, D. Grimes, A. Failli y G. N. Mir, "Antisecretory and Antiulcer Activities of a Potent New Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist with an Intermediate Duration of Action", *Arzneim. Forsch.*, vol. 38(I), Núm. 3 (1988), págs. 366-372. Se prefiere AY-29315, S-óxido de 4-(dimetilamino)-N-(2-((4-((3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)amino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)amino)etil)butanamida.

20 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Muramatsu, M., Y. Isobe, I. Arai, H. Hirose-Kijima, C. Usuki-Ito, H. Nagai, H. Aihara y S. Otomo, "Effects of the New H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist 3-Amino-4-(4-(4-(1-piperidinometil)-2-Pyridyloxy)-cis-2-butenilamino)-3-cyclobutene-1,2-dione Hydrochloride on Gastric Acid Secretion and Ulceration", *Arzneim. Forsch.*, vol. 40(I), Núm. 1 (1990), págs. 49-54. Se prefiere IT-066, 3-imino-4-(4-(4-(1-piperidinometil)-2-piridoxi)-cis-2-butenilamino)-3-ciclobuteno-1,2-diona HCl.

25 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Katz, L. B., A. J. Tobia y D. A. Shriver, "Effects of ORF-17583, Other Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists and Omeprazole on Gastric Acid Secretory States in Rats and Dogs", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 242 (1987), págs. 437-442. Se prefiere ORF-17583 (BL-6217), 1-óxido de N-(2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanyl)metil(tio)etil)-N'-metil-1,2,5-tiadiazol-3,4-diamina.

30 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Nielsen, S. T., P. Dove, G. Palumbo, A. Sandor, C. Buonato, G. Schiehsler, A. Santilli y D. Strike, "Two H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists as Inhibitors of Gastric Acid Secretion", *Fed. Proc.*, vol. 43 (1984), Resumen Núm. 4617. Se prefieren Wy-45086, 1,1-dióxido de N-(3-(3-((1-piperidinil)metil)fenoxi)propil)-3-benzisotiazoleamina, y Wy-45253, 1,1-dióxido HCl de N-(3-(3-(1-pirrolidinilmetil)fenoxi)propil)-1,2-benzisotiazol-3-amina.

35 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Goto, Y., M. Yamada y T. Nagata, "Antisecretory Activity of a Novel H<sub>2</sub> Antagonist, IK-82029, Is Specific to Histamine-2 Receptors in the Rat", *Gastroenterology*, vol. 90 (1986), pág. 1435, IK-82029.

40 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Tsuruya, Y., H. Matsukawa, H. Aoky y M. Seye, "The Pharmacological Properties of 2-N-(3-(3-(1-piperidinometil)-phenoxy)propil)amino-5-amino-1,3,4-thiadiazole (TAS), a New Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist: Comparison with Ranitidine and Cimetidine", *Japan J. Pharmacol.*, vol. 63 (Supl.) (1984), págs. 90P-91P. Se prefiere TAS, N,N-(3-(1-piperidinometil)fenoxipropil)amino-5-amino-1,3,4-tiadiazola.

45 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Oshita, M., K. Morikawa, T. Aratani, H. Kato y Y. Ito, "Pharmacological Studies of 2-(3-(3-(1-Piperidinil)metil)phenoxy)propylamino)-4(3H)-Quinazolinone (NO-794), a New Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist", *Japan J. Pharmacol.*, vol. 42 (1986), págs. 229-235. Se prefiere NO-794, 2-((3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)amino)-4(3H)-quinazolinona.

50 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Nishida, A., K. Miyata, I. Yanagisawa, M. Takeda, T. Kamato, H. Ito, H. Yuki, M. Yamano, R. Tsutsumi y K. Honda, "Effects of YM-14471, a Potent and Long-Lasting Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist, on Gastric Acid Secretion in Rats and Dogs", *Japan J. Pharmacol.*, vol. 55 (Supl. 1) (1991), Resumen P497. Se prefiere YM-14471, 3HCl de 2-(2-(2-diaminometileneamino)tiazol-4-ilmetiltio)etil)-5-(3-(dietilamino)propil)-6-metil-pirimidin-4(1H)-ona.

55 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Ueda, I., K. Ishii, K. Shinozaki, M. Seiki, H. Arai y M. Hatanaka, "Synthesis and Pharmacological Properties of N-[3-{3-(1-Piperidinilmethyl)phenoxy}propyl]-2-(2-hydroxy-ethylthio)acetamide and Related Compounds as Antiulcer Agents. I", *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 38(11) (1990), págs. 3035-3041. Se prefiere N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-2-(2-hidroxi)etil)acetamida.

60 Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Dialog File 3128, Pharmaprojects Database, entrada núm. 00015689, 21 de marzo de 1991, PJB Publications Ltd., Richmond, Surrey, GB. Se prefiere Z-300.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen el compuesto activo que cumple los criterios anteriores que se describe en Nelson, S. T., "H<sub>2</sub>-receptor Antagonist and Gastric Acid Antisecretory Properties of Wy-45,662", *Agents and Actions*, vol. 19(3/4) (1986), págs. 158-163: Wy-45662, 1,1-dióxido de N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-tieno(3,4-d)isotiazol-3-amina.

5

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los compuestos activos que cumplen los criterios anteriores que se describen en Michael, J. D., J. D. Coombes, S. J. Cousins, D. B. Norris, T. J. Rising, B. C. Ross y A. Steward, "Synthesis of 4-Alkyl-1,2,4,6-thiatriazine 1,1-dioxide derivatives: Potent New Histamine H-2 Antagonists", 190th ACS (Chicago), 1985, MEDI 33. Se prefiere tuvatidina (HUK-978), S,S-dióxido de (4-(((2-((5-amino-4-metil-4H-1,2,4,6-tiatriazin-3-il)amino)etil)tio)metil)-2-tiazolil)guanidina.

10

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen 1,1-dióxido de N-(3-(3-(1-piperidinil)fenoxi)propil)tieno(3,4-d)-isotiazol-3-amina, que cumple los criterios anteriores, según se describe en Santilli, A. A., A. C. Scotese, R. L. Morris, G. A. Schiehsler, D. M. Teller, S. T. Nielsen y D. P. Strike, "Syntheses and Gastric Acid Antisecretory Properties of the H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist N-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]thieno[3,4-d]isothiazol-3-amine 1, 1-Dioxide and Related Derivatives", *J. Med. Chem.*, vol. 31 (1988), págs. 1479-1486.

15

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen FCE-23067, 2-guanidina-5-(N-isopropilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazola(5,4-c)piridina, que cumple los criterios anteriores.

20

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen CRC-1970, N-ciano-N'-metil-N''-(2(((2-(((4-metil-5-oxazolil)metil)tio)etil)-guanidina, que cumple los criterios anteriores.

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen RGW-2568 (WHR-2568), N5-(3-((2,3-dihidro-1-(1-piperidinil)-1H-inden-4-il)oxi)propil)-metil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, que cumple los criterios anteriores.

25

Los antagonistas H-2 selectivos incluyen los siguientes compuestos que cumplen los criterios anteriores: compuestos de 4-pirimidona 5,6-sustituída descritos en Spengler, J.-P., K. Wegner y W. Schunack, "H<sub>2</sub> -Antihistaminics. 20. Structure-Activity Relationships in H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists Containing a 4-Pyrimidone Moiety", *Agents and Actions*, vol. 14, Núm. 3/4 (1984), págs. 566-568; derivados 3-indol y 2-indol descritos en Teclé, H., L. Robichaud y C. F. Schwender, "Potential Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Blockers. 3- and 2-indole Derivatives as Immobile Analogues of Tautomeric Forms of Cimetidine", *J. Med. Chem.*, vol. 24 (1981), págs. 1095-1097; compuestos de bencilhistamina descritos en Emmett, J. C., G. J. Durant, C. R. Ganellin, A. M. Roe y J. L. Turner, "Potential Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists. 4. Benzylhistamines", *J. Med. Chem.*, vol. 25 (1982), págs. 1168-1174; compuestos de (imidazolilfenil)guanidina, imidazolilbenzamidina e (imidazolilfenil)formamidina descritos en Donetti, A., E. Cereda, E. Bellora, A. Gailazzi, C. Bazzano, P. Vanoni, P. Del Soldato, R. Micheletti, F. Pagani y A. Giachetti, "(Imidazolylphenyl)formamidines. A Structurally Novel Class Of Potent Histamine H<sub>2</sub> Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, vol. 27 (1984), págs. 380-386; derivados de N-ciano amidina y N-carbamoil amidina descritos en Yanagisawa, I., Y. Hirata e Y. Ishii, "Histamine H<sub>2</sub> Receptor Antagonists. 1. Synthesis of N-Cyano and N-Carbamoyl Amidine Derivatives and Their Biological Activities", *J. Med. Chem.*, vol. 27 (1984), págs. 849-857; compuestos de biaril piridilo descritos en Lipinski, C. A., J. L. LaMattina y L. A. Hohnke, "Pseudosymmetry and Bioisosterism in Biaryl Pyridyl Competitive Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, vol. 28 (1985), págs. 1628-1636; análogos de cimetidina descritos en Young, R. C., G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, M. J. Graham, R. C. Mitchell, H. D. Prain y M. L. Roantree, "Dipole Moment in Relation to H<sub>2</sub> Receptor Histamine Antagonist Activity for Cimetidine Analogues", *J. Med. Chem.*, vol. 29 (1986), págs. 44-49; compuestos de biaril imidazolilo y triazolilo descritos en Lipinski, C. A., J. L. LaMattina P. J. Oates, "Bioisosteric Prototype Design of Biaryl Imidazolyl and Triazolyl Competitive Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, vol. 29 (1986), págs. 2154-2163; análogos de ion híbrido de cimetidina descritos en Young, R. C., C. R. Ganellin, M. J. Graham, R. C. Mitchell, M. L. Roantree y Z. Tashma, "Zwitterionic Analogues of Cimetidine as H<sub>2</sub> Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, vol. 30 (1987), págs. 1150-1156; 1,1-dióxidos de tieno(3,4-d)isotiazol-3-amina N-sustituída y análogos descritos en Santilli, A. A., A. C. Scotese, R. L. Morris, G. A. Schiehsler, D. M. Teller, S. T. Nielsen y D. P. Strike, "Syntheses and Gastric Acid Antisecretory Properties of the H<sub>2</sub> -Receptor Antagonist N-(3-(3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy)propyl)thieno(3,4-d)isothiazol-3-amine 1,1-Dioxide and Related Derivatives", *J. Med. Chem.*, vol. 31 (1988), págs. 1479-1486; análogos de pirimidina y pirimidina reducida descritos en El-Badry, O. M. y E. E. Knaus, "Pyridine and Reduced Pyridine Analogues as Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists", *Eur. J. Med. - Chem. Chim. Ther.*, vol. 20, Núm. 5 (1985), págs. 403-407; análogos de pirimidina y pirimidina reducida de "Pyridine Analogues of Ranitidine as Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists", *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, vol. 20, Núm. 5 (1985), págs. 409-413; compuestos de diaminofurazano descritos en Sorba, G., R. Calvino, A. Defilippi, A. Gasco y M. Orsetti, "Potential Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists: Diaminofurazano, a New Urea Equivalent Group", *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, vol. 20, Núm. 6 (1985), págs. 571-574; análogos de ranitidina que contienen restos benzimidazola 5(6)sustituída descritos en Sorba, G., A. Garrone, A. Serafino, A. Gasco y M. Orsetti, "Potential Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists: Ranitidine Analogues Containing 2-Amino-5(6)-Substituted-Benzimidazole Moieties", *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, vol. 21, Núm. 5 (1986), págs. 391-395; congéneres de cimetidina e impromidina descritos en Sterk, G. J., H. Van Der Goot H. Timmerman, "Studies on Histaminergic Compounds VI. Synthesis and Structure - Activity Relationships of a Series of Cimetidine and impromidine Congeners", *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 22 (1987), págs. 427-432; análogos de piridina y piridina reducida de cimetidina descritos en El-Badry, O. M., E. E. Knaus y J. H. McNeill, "Pyridine and Reduced Pyridine Analogues of Cimetidine as Histamine H<sub>2</sub> -Receptor Antagonists", *Euro. J. Med. Chem.*, vol. 22 (1987), págs. 579-582; compuestos de tiourea N'-sustituída, cianoguanidina y ditiooxamida descritos en Barzen, R. y W. Schunack, "Synthese

65

und H2 -Antihistaminische Wirkung N,N'-Substituierter Thioharnstoffe, Cyanoguanidine und Dithiooxamide", Arch. Pharm. (Weinheim), vol. 314 (1981), págs. 617-622; compuestos de N,N-acetal de ceteno descritos en Barzen, R. y W. Schunack, "Keten-N,N-Acetale Mit H2 -Antihistaminischer Wirkung", vol. 315 (1982), págs. 680-684; compuestos de guanidinothiazola descritos en Trumm, V. K.-A. y W. Schunack, "Guanidinothiazole Mit H2-Antihistaminischer Wirkung", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, vol. 33(1), Núm. 2 (1983), págs. 188-190, y en Spengler, V. J.-P y W. Schunack, "Razemische Guanidinothiazole Mit H2 -Antihistaminischer Wirkung", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, vol. 33(1), Núm. 3 (1983), págs. 377-380; compuestos de 2-nitro-1,1-etenediamina y cianoguanidina sustituida con N,N'-bisheteroarilo descritos en Borchers, V. A., S. Postius, I. Szelenyi y W. Schunack, "Synthese und H2 -Antihistaminische Wirkung N,N'-Bisheteroaril-Substituierter Cyanoguanidine und 2-Nitro-1,1-Ethendiamine", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, vol. 34(II), Núm. 7 (1984), págs. 751-754.

Los agentes 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. Además de cimetidina, los antagonistas H-2 preferidos incluyen ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina y mifentidina.

#### Agentes antiinflamatorios

En las composiciones orales de la presente invención también pueden estar presentes agentes antiinflamatorios. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, inhibidores de lipoxigenasa, tales como ácido nordihidroguayarático; inhibidores de ciclooxigenasa tales como flurbiprofeno y triclosán, y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, cetorolac, 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 cetorolac se describe en las patentes 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.

#### Inhibidores de metaloproteinasa

En las composiciones orales de la presente invención también pueden estar presentes inhibidores de metaloproteinasa. Las metaloproteinasas (MP) son enzimas que a menudo actúan en la matriz intercelular y, por tanto, están implicadas en el remodelado y degradación de tejidos. Ejemplos de MP incluyen colagenasa de fibroblastos de piel humana, gelatinasa de fibroblastos de piel humana, colagenasa de esputos humanos, agrecanasa y gelatinasa y estromelina humana. Las enzimas colagenasa, estromelina, agrecanasa y enzimas relacionadas se consideran importantes en la mediación en la sintomatología de un número de enfermedades incluyendo enfermedad periodontal. Las indicaciones terapéuticas potenciales de los inhibidores de MP han sido tratadas en la bibliografía, incluyendo 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 (*ibíd.*, Broadhurst, M. J. y col., solicitud de patente EP-276.436 (publicada en 1987), Reich, R. y col, 48 *Cancer Res.* 3307-3312 (1988), y diversas 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 vaccinia. Otros ejemplos de afecciones caracterizadas por una actividad no deseada de la metaloproteasa incluyen enfermedad periodontal, epidermolísis bullosa, fiebre, inflamación y escleritis (WO 95/29892, concedida a DeCicco y col. y publicada el 9 de noviembre de 1995).

Inhibidores de metaloproteinasa útiles en las presentes composiciones pueden incluir, aunque no de forma limitativa, derivados de ácido hidroxámico, amidas de ácido fosfínico y estructuras acíclicas y cíclicas que contienen heteroátomos tales como las descritas en las patentes 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, todas concedidas a Procter & Gamble Company.

De estar presentes, los inhibidores de metaloproteinasa generalmente comprenden al menos aproximadamente 0,001% en peso de las composiciones de la presente invención.

Los modificadores del estado redox celular incluyen antioxidantes tales como N-acetil cisteína y ácido gálico; inductores enzimáticos antioxidantes tales como anetol-ditionona, oltipraz, PDTTC e indol-3-carbinol; polifenoles tales como epigallocatequina galato y curcumina, y nutrientes y vitaminas tales como coenzima Q10, pirroloquinolina quinona (PQQ), vitaminas C, E y A, folato, combinaciones de C y E y sales de cinc.

Los inhibidores de la activación de NF- $\kappa$ B incluyen éster fenilico del ácido cafeico y preparaciones de propóleos de abeja.

*Agentes terapéuticos adicionales*

Se reconoce que, en determinadas formas de terapia, las combinaciones de agentes terapéuticos en el mismo sistema de suministro pueden resultar útiles para obtener un efecto óptimo. Así, por ejemplo, las presentes composiciones pueden comprender un agente adicional tal como agentes antimicrobianos/antiplaca, agentes inhibidores de biopelículas, antibióticos; analgésicos y agentes anestésicos locales; agentes desensibilizadores de la dentina y agentes enmascarantes del olor. El antagonista H-2 puede estar combinado con uno o más de dichos agentes en un sistema de suministro único para proporcionar eficacia combinada.

Los agentes antimicrobianos antiplaca pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agente de tipo ion clorito; triclosán, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, como se describe en *The Merck Index*, 11ª ed. (1989), pág. 1529 (entrada núm. 9573), en la patente US-3.506.720 y en la solicitud de patente EP-0.251.591, concedida a Beecham Group PLC y publicada el 7 de enero de 1988; clorhexidina (*Merck Index*, Núm. 2090), alexidina (*Merck Index*, Núm. 222); hexetidina (*Merck Index*, Núm. 4624); sanguinarina (*Merck Index*, Núm. 8320); cloruro de benzalconio (*Merck Index*, Núm. 1066); salicilanilida (*Merck Index*, Núm. 8299); bromuro de domifeno (*Merck Index*, Núm. 3411); cloruro de cetilpiridinio (CPC) (*Merck Index*, Núm. 2024); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de nisina; agentes de ion cinc; agentes de ion estannoso; aceites esenciales (incluyendo timol, salicilato de metilo, eucaliptol, mentol) y análogos y sales de los agentes antimicrobianos antiplaca anteriores. De estar presentes, los agentes antimicrobianos antiplaca generalmente comprenden al menos aproximadamente 0,01% en peso de las composiciones de la presente invención.

Los agentes inhibidores de biopelículas evitan la adhesión, colonización en la boca o maduración de bacterias en biopelículas, que se definen como poblaciones bacterianas adherentes entre sí y/o a superficies o interfaces. Estos agentes son, por tanto, eficaces para controlar poblaciones bacterianas que median en enfermedades periodontales y otras infecciones de la cavidad bucal. Ejemplos de agentes inhibidores de biopelículas son furanonas, enzimas líticas de pared celular tales como lisozima, inhibidores de matriz de placa tales como dextranasas y mutanasas, y péptidos tales como bacteriocinas, histatinas, defensinas y cecropinas.

Otros agentes terapéuticos opcionales incluyen antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina o clindamicina; agentes desensibilizadores de la dentina tales como cloruro de estroncio, nitrato de potasio, fluoruro estannoso o fluoruro sódico; agentes enmascarantes del olor tales como esencia de menta o clorofila; agentes anestésicos locales tales como lidocaína o benzocaína; agentes nutritivos tales como aminoácidos, grasas esenciales y minerales; y peróxidos tales como peróxido de urea.

*Vehículo farmacéuticamente aceptable*

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable”, en la presente memoria, significa un vehículo adecuado que incluye uno o más diluyentes de carga, excipientes o sustancias encapsulantes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para administración tópica oral. El término “compatible”, en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados de forma que no se produzcan interacciones que podrían prácticamente reducir la estabilidad y/o eficacia de la composición, según las composiciones y métodos de la presente invención.

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

La elección de un vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en el que la composición se ha de introducir en la cavidad bucal. Si va a utilizarse una pasta dental (incluyendo geles dentales, etc.) se elige un “vehículo para pasta dental” según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433 concedida a Benedict, cuya descripción se incorpora como referencia en la presente memoria, (p. ej., materiales abrasivos, agentes para la formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, saborizantes y edulcorantes, etc.). Si va a utilizarse un enjuague bucal se elige un “vehículo para enjuague bucal”, según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433 concedida a Benedict (p. ej., agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc.). De forma similar, si va a utilizarse un pulverizador bucal se elige un “vehículo para pulverizador bucal” o si va a utilizarse una gominola se elige un “vehículo para gominola” (p. ej., base de caramelo), las bases de caramelo se describen, p. ej., en la patente US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col., que se incorpora como referencia en la presente memoria; si va a utilizarse una goma de mascar se elige un “vehículo para goma de mascar”, según se describe, p. ej., en la patente US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. (p. ej., base de goma, agentes saborizantes y edulcorantes). Si va a utilizarse una bolsita se elige un “vehículo para bolsitas” (p. ej., bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes). Si va a utilizarse un gel subgingival (para administrar sustancias activas en las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales) se elige un “vehículo para gel subgingival” según se describe, p. ej., en las patentes 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. Los vehículos adecuados para la preparación de 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 de almacenamiento, etc.

## ES 2 309 076 T3

Las composiciones preferidas de la presente invención están en forma de dentífricos, tales como pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles para dientes 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 para dientes pueden contener también uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente antisarro (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%). Los polvos dentales, por supuesto, contienen prácticamente todos los componentes no líquidos.

Otras composiciones preferidas de la presente invención son geles no abrasivos, incluyendo geles subgingivales, que 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%).

Otras composiciones preferidas de la presente invención son enjuagues bucales, incluyendo pulverizadores bucales. Los componentes de tales enjuagues bucales y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de agua (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 enjuague bucales 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 antisarro (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%).

Otras composiciones preferidas de la presente invención son soluciones dentales incluyendo fluidos de irrigación. Los componentes de tales soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%), conservante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agente espesante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 5%), agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y tensioactivo (de 0% a aproximadamente 5%).

Las composiciones de goma de mascar 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, pastillas, microcápsulas y formas sólidas de disolución rápida incluyendo formas liofilizadas (tartas, obleas, tejidos finos, comprimidos) y formas sólidas de disolución rápida incluyendo pastillas comprimidas. La expresión “forma sólida de disolución rápida” en la presente memoria significa que la forma de dosificación sólida se disuelve en menos de aproximadamente 60 segundos, preferiblemente menos de aproximadamente 15 segundos, más preferiblemente menos de aproximadamente 5 segundos, después de colocar la forma de dosificación sólida en la cavidad bucal. En las patentes WO 95/33446, concedida a 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, se describen formas sólidas de disolución rápida.

Las gominolas incluyen sólidos con forma de disco que comprenden un agente terapéutico en una base aromatizada. La base puede ser caramelo de azúcar duro, gelatina glicerizada o una combinación de azúcar con suficiente mucílago para darle forma. Estas formas de dosificación se describen de forma general en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> ed., vol. II, capítulo 92, 1995. Las composiciones de gominola (de tipo pastilla comprimida) incluyen de forma típica una o más cargas (azúcar compresible), agentes saborizantes y lubricantes. Las microcápsulas del tipo contemplado en la presente invención se describen en la patente US-5.370.864, concedida a Peterson y col. el 6 de diciembre de 1994.

En otro aspecto aún, la invención comprende un utensilio dental impregnado con una composición que comprende uno o más agentes moduladores de respuesta del huésped. El utensilio dental comprende un utensilio para entrar en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad bucal, estando dicho utensilio impregnado con una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de agente modulador de respuesta del huésped. El utensilio dental puede ser fibras impregnadas incluyendo hilo o cinta dental, escamas o tiras y fibras poliméricas. El hilo o cinta dental comprende de forma típica al menos aproximadamente 0,01 mg de agente modulador de respuesta del huésped por cm de material. El utensilio dental también puede ser una herramienta dental utilizada para estimular el tejido periodontal tal como un palillo dental o punta de caucho.

## ES 2 309 076 T3

Los tipos de vehículos o excipientes para el cuidado bucal que se pueden incluir en composiciones de la presente invención, junto con ejemplos no limitativos específicos, son:

### *Abrasivos*

5 Los abrasivos dentales útiles en los vehículos tópicos, bucales de las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales distintos. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición que interesa y no desgastar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices incluyendo geles y precipitadores, polimetáfosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato bicálcico  
10 dihidrato, pirofosfato de calcio, fosfato tricálcico, polimetáfosfato 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 termoendurecibles en forma de partículas como se describe en la patente US-3.070.510, concedida a Cooley y Grabenstetter el 25 de  
15 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 precipitada o geles de sílice  
20 tales como los xerogeles de sílice descritos en las patentes 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, ambas incorporadas como referencia en la presente memoria. Se prefieren los xerogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por la 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 comercial Zeodent<sup>®</sup>, especialmente las sílices que llevan la designación Zeodent 119<sup>®</sup>. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentales de la presente  
30 invención se describen con más detalle en la patente 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.

35 Una sílice precipitada especialmente preferida es la sílice descrita en las patentes 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 concedidas a Procter & Gamble Co.

Pueden utilizarse mezclas de abrasivos. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente  
40 invención está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas de dientes contienen preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución, pulverizador bucal, enjuague bucal y gel no abrasivo de la presente invención de forma típica no contienen abrasivo.

### *Agentes de jabonadura (tensioactivos)*

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

#### *a.) Tensioactivos no iónicos y anfóteros*

55 Los tensioactivos no iónicos que se pueden usar en las composiciones de la presente invención pueden definirse en sentido amplio como compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico el cual puede ser de naturaleza alifática o alquilo-aromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (vendidos con el nombre comercial Pluronic), ésteres  
60 de sorbitan polioxi-etilenados (vendidos con el nombre comercial Tweens), alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) y alquil fenoles, 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.

65 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 car-

## ES 2 309 076 T3

bono y un sustituyente contiene un grupo hidrosoluble 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.

5 La presente composición puede comprender 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%.

### 10 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 isetionato 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%.

### *Iones fluoruro*

La presente invención puede también 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. La patente US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col., y la patente US-3.678.154, concedida el 18 de julio de 1972 a Widder y col., describen dichas sales entre otras.

30 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.

### *Agentes espesantes*

35 En la preparación de pasta o geles dentales es preciso añadir algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable a la composición, para proporcionar unas características de liberación de *agente activo* deseables durante el uso, para proporcionar estabilidad de almacenamiento y para proporcionar estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes preferidos son polímeros de carboxivinilo, carragenan, 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 tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato coloidal de magnesio y aluminio o sílice finamente dividida como parte del espesante.

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

50 Los copolímeros de monómeros lactida y glicolida, en los que el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000 (número promedio), son útiles para suministrar sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales a modo de "vehículo para gel subgingival". Estos polímeros se describen en las patentes 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.

55 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 de pasta o gel dental total. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para gomas de mascar, gominolas (incluidas las de menta para el aliento), bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

### *Humectantes*

65 Otro componente opcional de los vehículos orales tópicos de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar el endurecimiento de las composiciones cuando son expuestas al aire, para dar un tacto húmedo de las composiciones a la boca y, en caso de humectantes especiales, para transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta dental. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproxi-

## ES 2 309 076 T3

madamente 25%, en peso de las composiciones de la presente memoria. Humectantes adecuados para usar en composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

### 5 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, cassia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejora-  
10 na, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, timol, linalool, 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,  
15 manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrocalconas, acesulfamo y sales ciclamato, especialmente ciclamato sódico y sacarina sódica 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 agentes saborizantes y edulcorantes, se pueden utilizar refrescantes, agentes salivantes, agentes térmi-  
20 cos y agentes insensibilizantes como ingredientes opcionales en composiciones de la presente invención. 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 refrescante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos productos se incluyen  
25 carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los refrescantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxamida paramentano como, por ejemplo, N-etil-p-mentan-3-carboxamida, comercializados como "WS-3", o N, 2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23", y mezclas de los mismos. Otros refrescantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido  
30 como TK-10 y fabricado por Takasago, glicerolacetal de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann and Reimer y lactato de mentilo, conocido como Frescolat<sup>®</sup> y fabricado por Haarmann and Reimer. Los términos "mentol" y "mentil" según se utilizan en la presente invención incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. El TK-10 se describe en la patente US-4.459.425, concedida a Amano y col. el 10 de julio de 1984. El WS-3 y otros agentes se describen en la patente US-4.136.163, concedida a  
35 Watson y col. el 23 de enero de 1979.

Los agentes salivantes preferidos de la presente invención incluyen Jambu<sup>®</sup> fabricado por Takasago. Los agentes  
términos preferidos incluyen pimentón y ésteres nicotinato como el benzilnicotinato. Los agentes insensibilizantes  
preferidos incluyen benzocaina, lidocaina, aceite de germen de clavo y etanol.

### 40 Agente antisarro

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

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones en donde  
al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos aproximadamente  
1,0% de iones pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1% a aproxi-  
55 madamente 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 una variedad de estados protonados en función del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente no disuelto se refieren a composiciones que  
contienen no más de aproximadamente 20% de la sal pirofosfato disuelto total en la composición, preferiblemente no  
60 menos de aproximadamente 10% del pirofosfato total disuelto en la composición. La sal pirofosfato tetrasódico es la sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede ser la forma de sal anhidra o la forma decahidrato o cualquier otra variante estable en forma sólida en las composiciones dentífricas. 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.  
65 La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar 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.

## ES 2 309 076 T3

Las composiciones pueden también comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Se puede utilizar cualquiera de las sales pirofosfato mencionadas anteriormente.

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

Agentes opcionales que se pueden usar en lugar o junto con la sal pirofosfato incluyen los materiales conocidos como polímeros aniónicos sintéticos incluyendo poliacrilatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y éter vinílico de metilo (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en la patente US-4.627.977, concedida a Gaffar y col.; así como, p. ej., ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej., tripolifosfatos; hexametáfosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (como ácidos poliaspártico y poliglutámico) y mezclas de los mismos.

### *Sal bicarbonato de metal alcalino*

La presente composición pueden también 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, 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 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 dentífricas.

Otros agentes opcionales incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos que se utilizan en forma de ácidos libres o sales de amonio o de metal alcalino (p. ej., potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua parcialmente o preferiblemente totalmente neutralizadas y se describen en las patentes 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 copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero insaturado etilénico polimerizable en relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno) que tenga un peso molecular (M.W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se comercializan, por ejemplo, como Gantrez (AN 139 (M.W. 500.000), A.N. 119 (M.W. 250.000) y preferiblemente S-97 grado farmacéutico (M.W. 70.000) de GAF Corporation.

### *Uso de la composición*

Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar de forma tópica al tejido mucoso de la cavidad bucal, al tejido gingival de la cavidad bucal y/o a la superficie de los dientes, para el tratamiento o prevención de las enfermedades o afecciones de la cavidad bucal mencionadas anteriormente, de diversas formas convencionales. Por ejemplo, el tejido gingival o mucoso se puede aclarar con una solución (p. ej., enjuague bucal, pulverizador bucal) que contiene el antagonista H-2 o, si el antagonista H-2 está incluido en un dentífrico (p. ej., pasta dental, gel dental o polvo dental), el tejido gingival/mucoso o los dientes se bañan con el líquido y/o espuma generada mediante cepillado de los dientes. Otros ejemplos no limitativos incluyen aplicar un gel o pasta no abrasivo que contiene el antagonista H-2 directamente al tejido gingival/mucoso o a los dientes con o sin un dispositivo para el cuidado bucal descrito a continuación; goma de mascar que contiene un antagonista H-2; mascar o chupar un comprimido o gominola para el aliento que contiene un antagonista H-2. Los métodos preferidos para aplicar la composición al tejido gingival/mucoso y/o a los dientes son mediante aclarado con una solución de enjuague bucal y mediante cepillado con un dentífrico. Otros métodos para aplicar de forma tópica el antagonista H-2 al tejido gingival/mucoso y las superficies de los dientes son evidentes para el experto en la técnica.

La concentración de antagonista H-2 en la composición de la presente invención depende del tipo de composición (p. ej., pasta dental, enjuague bucal, gominola, goma, etc.) utilizado para aplicar el ion del agente modulador de respuesta del huésped al tejido gingival/mucoso y/o los dientes, debido a diferencias en eficacia de las composiciones que entran en contacto con el tejido y los dientes y debido también a la cantidad de la composición utilizada generalmente. La concentración pueden también depender de la enfermedad o condición que se trate.

Se prefiere que el enjuague bucal que se va a introducir en la cavidad bucal tenga una concentración de antagonista H-2 en el intervalo de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,4%, más preferiblemente de aproximadamente

## ES 2 309 076 T3

0,075% a aproximadamente 0,2% y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,2%, en peso de la composición. Las composiciones de enjuague bucal de la presente invención preferiblemente suministran 3,75 a 22,5 mg de antagonista H-2 a la cavidad bucal cuando se utiliza aproximadamente 15 ml del enjuague.

- 5 Los pulverizadores bucales preferiblemente tienen concentraciones de antagonista H-2 de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 4%, más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 2%, en peso de la composición.

10 En los dentífricos (incluyendo pasta dental y geles dentales) y geles no abrasivos, la concentración de antagonista H-2 está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 4,5%, en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 3% y aún más preferiblemente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2%, en peso de la composición.

15 Las gomas de mascar y gominolas (incluyendo pastillas de menta para el aliento) se formulan generalmente en composiciones de tamaño unitario individual que contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 12 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg, de ion de agente modulador de respuesta del huésped, por unidad utilizada en la cavidad bucal (es decir, por varita de goma, gominola, pastilla de menta para el aliento, etc.).

20 Para fomentar la salud corporal global mediante tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones de la cavidad bucal, incluyendo malos olores del aliento, de la presente invención, la composición oral tópica se aplica preferiblemente al tejido gingival/mucoso y/o a los dientes (por ejemplo, mediante aclarado 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 mascando una gominola o pastilla de menta para el aliento, etc.) preferiblemente durante al menos 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 mayoría de la composición después de dicho contacto. La frecuencia de dicho contacto es preferiblemente de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente cuatro veces al día, más preferiblemente de aproximadamente tres veces a la semana a aproximadamente tres veces al día, aún más preferiblemente de aproximadamente una vez al día a aproximadamente dos veces al día. El período de dicho tratamiento está de forma típica en el intervalo de aproximadamente un día a toda la vida. Para enfermedades o afecciones de cuidado bucal particulares, la duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad o condición bucal que se trate, la forma de suministro particular utilizada y la respuesta del paciente al tratamiento. Si es deseable la administración a las bolsas periodontales, como con el tratamiento de enfermedad periodontal, se puede administrar un enjuague bucal a la bolsa periodontal utilizando una jeringa o dispositivos de inyección de agua. Estos dispositivos son conocidos por el experto en la técnica. Dispositivos de este tipo incluyen "Water Pik" de Teledyne Corporation. Después de la irrigación, el sujeto puede enjuagar el enjuague en la boca para también cubrir el dorso de la lengua y otras superficies gingivales y mucosas. Además, se puede cepillar la superficie de la lengua y otros tejidos gingivales y mucosos de la cavidad bucal con una pasta dental, gel no abrasivo, gel dental, etc.

40 Las presentes composiciones también se pueden administrar a tejidos y/o espacios del interior de la cavidad bucal utilizando dispositivos electromecánicos tales como dispositivos de medición, dispositivos de aplicación específica y sistemas de higiene bucodental integrados o de limpieza.

45 Para tratar heridas del tejido bucal y ayudar a la regeneración de los tejidos, resultan muy útiles y adecuadas las composiciones de gel subgingival fluidas que se pueden insertar mediante una jeringa y una aguja o catéter directamente en las áreas que necesitan tratamiento, tales como las cavidades periodontales. Las composiciones fluidas similares a geles preferidas son aquellas que se transforman en fase casi sólida en presencia de fluido acuoso tal como agua o fluido crevicular, comprendiendo dichos geles de forma típica de 0,02% a 6% del agente activo en un sistema de vehículo que comprende un copolímero de poli(láctida-co-glicolida) y disolvente tal como propilencarbonato. La composición hidrogenada se retiene así en el lugar de la aplicación y, por tanto, el vehículo polimérico sufre una degradación lenta mediante hidrólisis, el antagonista H-2 y cualquier otro agente activo se continúan liberando de forma sostenida desde tales composiciones.

55 Los productos para el cuidado de mascotas, tales como alimentos, productos para mascar y juguetes, se formulan generalmente para contener de 0,2 mg a 200 mg de antagonista H-2 por unidad de producto que se va a administrar al animal. El agente activo se puede incorporar, por ejemplo, en un material relativamente flexible pero resistente y duradero tal como cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos hechos con nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Según el animal masca, chupa o roe, se libera el producto, clorito y cualquier otro elemento activo incorporado, en la cavidad bucal del animal en un medio salivar comparable a un cepillado o aclarado eficaz. Las realizaciones de alimentos para mascotas se pueden formular para proporcionar de 0,2 mg a 200 mg de agente activo por sesión de comida o tratamiento. El agente activo puede incorporarse como un ingrediente o aditivo mezclado en un alimento para mascota tal como, por ejemplo, un alimento triturado, semihúmedo o enlatado. Realizaciones de alimentos muy preferidas incluyen vehículos que tienden a aumentar el tiempo de residencia del alimento en la cavidad bucal. Por ejemplo, el agente activo se puede incorporar en un vehículo que tenderá a pegarse o adherirse a los dientes con el fin de que una cantidad determinada de producto permanezca en la boca y no sea ingerida de forma inmediata. Las presentes composiciones también se pueden incorporar en otros productos para el cuidado de mascotas incluyendo suplementos nutritivos y aditivos para el agua de beber.

## ES 2 309 076 T3

5 Para las composiciones de dos fases o de múltiples fases, las concentraciones anteriores de agente activo representan la concentración de agente activo después de que las fases sean mezcladas entre sí, lo que ocurre normalmente justo antes del uso por parte del consumidor. Por tanto, la concentración de agente activo en la fase que contiene la sustancia activa variará en función de la cantidad de la segunda fase o fases adicionales que se van a mezclar con la fase que contiene la sustancia activa para obtener el producto final para usar.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen más detalladamente las realizaciones preferidas en el ámbito de la presente invención.

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

### Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se elaboran mediante procesos convencionales mezclando los siguientes ingredientes.

#### Ejemplos 1 y 2

20 *Dentífricos*

	Ejemplo 1	Ejemplo 2
<u>Ingredientes</u>	<u>(% en peso)</u>	<u>(% en peso)</u>
Sorbitol	42,00	35,00
30 Sacarina sódica	0,40	0,40
FD&C Azul (sol. al 1%)	--	0,05
Sílice precipitada	20,00	25,00
35 Fluoruro sódico	0,24	0,24
Sabor	1,00	1,50
40 Alquilsulfato de sodio (sol. al 27,9%)	4,00	1,20
Fosfato trisódico	1,45	--
Fosfato monosódico	0,59	--
45 Carbopol 940	0,40	0,40
Goma xantano	0,50	0,70
Dióxido de titanio	1,00	--
50 Cimetidina	2,00	--
Mifentidina	--	0,50
55 Agua purificada	c.s.	c.s.

60

65

ES 2 309 076 T3

Ejemplo 3

Composiciones para el cuidado bucal

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ingrediente	Ej. 3A	Ej. 3B	Ej. 3C
cetorolac trometamina			
Cimetidina			0,30
Famotidina	2,50		
Nizatidina		4,00	
N-hidroxi-2-[[difenil fosfinil] (2-feniletil)- amino]-acetamida			
Etanol			12,00
Sorbitol	37,20	37,20	
Polietilenglicol 600	3,00	3,00	
Glicerina	19,00	19,00	10,00
Fosfato sódico dibásico heptahidratado			0,07
Sacarina sódica	0,17	0,17	0,08
Fosfato sódico monobásico monohidratado	5,00	5,00	2,03
Polisorbato 80			0,33
FD&C Azul (sol. al 1%)			0,05
Alquilsulfato de sodio	1,00	1,00	
Carboximetilcelulosa	0,30	0,30	
Sabor	0,90	0,90	0,15
Dióxido de titanio	0,50	0,50	
Sílice de pirólisis	2,00	2,00	
Sílice precipitada	20,00	20,00	
Fluoruro sódico	0,24	0,24	
Bromuro de domifeno			0,005
Cloruro de cetilpiridinio			0,045
Ácido benzoico			
Hidróxido de sodio (sol. al 50%)			
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.

## ES 2 309 076 T3

### Ejemplo 4

Un ejemplo de una composición polimérica de liberación controlada para su colocación en una bolsa periodontal es el siguiente:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>(% EN PESO)</u>
Etilcelulosa, tipo N22 de Hercules, Inc.	88
Mifentidina	12

10

15

Se disuelve la etilcelulosa en cloroformo y, a continuación, se añade la mifentidina. La mezcla resultante se cuele en una placa de vidrio. Tras la evaporación del cloroformo, se retira el tejido residual de la placa y se corta en piezas.

### Ejemplo 5

20

Un ejemplo de una composición de liberación controlada similar a una masilla para su colocación en una bolsa periodontal se elabora mezclando lo siguiente:

25

<u>Ingredientes</u>	<u>(% en peso)</u>
Estearato de calcio	40
Dextran	29
Aceite de ricino	28
Nizatidina	3

30

35

### Ejemplo 6

Se somete a una prueba clínica a sujetos diagnosticados de periodontitis y con niveles sanguíneos sistémicos del reactivo de fase aguda proteína C-reactiva consideradamente por encima de los niveles sanguíneos normales y se distribuyen en un grupo que utiliza un dentífrico de placebo o un dentífrico que contiene 0,5% de la cimetidina antagonista H-2. Los sujetos utilizan sus respectivos dentífricos a diario durante un periodo de seis meses. El análisis de las muestras de sangre obtenidas en la línea de base antes de iniciar la fase de tratamiento del estudio y de nuevo después de seis meses de uso de los productos para determinar los niveles del reactivo de fase aguda proteína C-reactiva muestra un descenso considerable en los niveles sanguíneos de proteína C-reactiva en los sujetos que utilizan el dentífrico de cimetidina, en comparación con el grupo de placebo.

45

### Ejemplo 7

Se somete a una prueba clínica a sujetos diagnosticados de periodontitis y con niveles sanguíneos sistémicos considerablemente elevados de la apolipoproteína B asociada con niveles de LDL en sangre y se distribuyen de forma aleatoria en un grupo que utiliza un dentífrico de placebo o un dentífrico que contiene 0,35% de la ranitidina antagonista H-2. Los sujetos utilizan sus respectivos dentífricos a diario durante un periodo de seis meses. El análisis de las muestras de sangre obtenidas en la línea de base antes de iniciar la fase de tratamiento del estudio y de nuevo después de seis meses de uso de los productos para determinar los niveles de apolipoproteína B muestra un descenso considerable en los sujetos que utilizan el dentífrico de ranitidina, en comparación con el grupo de placebo.

55

60

65

## ES 2 309 076 T3

### Ejemplo 8

#### *Geles subgingivales*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ingrediente	Ej. 8A	Ej. 8B
Cimetidina	10,0	
Ranitidina		12,0
Poli(lactida-co-glicolida)/ copolímero 50:50	30,0	20,0
Propilencarbonato	60,0	68,0
Total	100,0	100,0

Las composiciones anteriores se pueden preparar disolviendo primero el copolímero en el propilencarbonato utilizando un mezclador de hélice. Se añade lentamente principio activo en forma de polvo y se mezcla en la solución polimérica hasta obtener una consistencia uniforme. Los fluidos similares a gel resultantes se pueden introducir dentro o alrededor de la bolsa periodontal o región gingival mediante una jeringa.

REIVINDICACIONES

5 1. El uso de un antagonista H2 en la fabricación de una composición oral tópica para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y afecciones sistémicas en humanos y otros animales, estando las enfermedades y afecciones mediadas por patógenos bacterianos presentes en la cavidad bucal y seleccionadas de enfermedad cardiovascular, ictus, aterosclerosis, diabetes, infecciones respiratorias agudas, partos prematuros y bebés por debajo del peso normal al nacer, comprendiendo la composición además un vehículo oral farmacéuticamente aceptable.

10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista H-2 se selecciona de 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, IC1-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxatidina, DA-4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728, HB-408 y mezclas de los mismos.

15 3. El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la composición además comprende un agente antiinflamatorio seleccionado de aspirina, cetorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguayarático, triclosán y mezclas de los mismos.

20 4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha composición comprende una sustancia terapéuticamente activa adicional selecciona de agentes antimicrobianos/antiplaca, agentes inhibidores de biopelículas, antibióticos; analgésicos y agentes anestésicos locales; agentes desensibilizadores de la dentina; agentes enmascarantes del olor y mezclas de los mismos.

25 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha composición está en una forma seleccionada de enjuague bucal, pasta dental, gel dental, polvo dental, gel no abrasivo, goma de mascar, pulverizador bucal, gominola, utensilio dental y producto para el cuidado de mascotas.

30

35

40

45

50

55

60

65