



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 673**

51 Int. Cl.:
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04712586 .9**
86 Fecha de presentación : **19.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1595537**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Composición para el tratamiento de la cavidad bucal y utilizaciones correspondientes.**

30 Prioridad: **21.02.2003 ES 200300423**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **Laboratorios Kin, S.A.**
Granada, 123
08018 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Balash Risueño, Joaquín;**
Sancho Riera, Enriqueta y
Argudo Carreras, Eva

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 290 673 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).

ES 2 290 673 T3

DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento de la cavidad bucal y utilizaciones correspondientes.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de la cavidad bucal.

10 **Estado de la técnica**

10 Son conocidas las composiciones para el tratamiento de la cavidad bucal que contienen derivados de clorhexidina. La clorhexidina tiene propiedades antimicrobianas y antisépticas útiles para el tratamiento de la cavidad bucal. Sin embargo, la clorhexidina tiene tendencia a provocar la tinción de los dientes lo cual es, lógicamente, un efecto secundario indeseable.

15 Son conocidas composiciones para el tratamiento de la cavidad bucal en las que se ha reducido la concentración de clorhexidina (usualmente un 0'12% en peso de digluconato de clorhexidina) y se ha añadido algún otro componente que compense la reducción en la concentración de clorhexidina. Por ejemplo, en el documento ES P9801260, se describe la combinación de digluconato de clorhexidina con una sal de cinc. Sin embargo, siempre se debe asumir un compromiso entre la eficacia antimicrobiana de una composición determinada y su tendencia a teñir los dientes.

20 **Sumario de la invención**

25 La invención tiene por objeto proponer una nueva composición que mejore la eficacia antimicrobiana con una tendencia a teñir los dientes minimizada. Esta finalidad se consigue mediante una composición para el tratamiento de la cavidad bucal del tipo indicado al principio caracterizada porque comprende la combinación de un derivado de clorhexidina con triclosan y con una sal de cinc.

30 Efectivamente, se ha observado que la combinación de clorhexidina con triclosan y una sal de cinc genera un efecto sinérgico sobre la capacidad antimicrobiana de estos componentes. De esta manera, es posible conseguir unas composiciones con un efecto antimicrobiano determinado y que tienen una concentración de clorhexidina mucho menor que la que debe tener una composición con el mismo efecto antimicrobiano y que contenga únicamente clorhexidina. Por lo tanto, es posible preparar unos compuestos con una elevada capacidad antimicrobiana y con un contenido en clorhexidina menor de lo conocido en el estado de la técnica. Ello repercute claramente en la tendencia a teñir los dientes, que se ve reducida en consecuencia.

35 Preferentemente, el derivado de clorhexidina es digluconato de clorhexidina, y ventajosamente el digluconato de clorhexidina está en una concentración comprendida entre 0'01 y 0'2% en peso respecto del peso total de la composición. Es particularmente ventajoso que el digluconato de clorhexidina esté en una concentración comprendida entre 0'01 y 0'1% en peso respecto del peso total de la composición y en particular que esté en una concentración comprendida entre 0'04 y 0'06% en peso respecto del peso total de la composición. Concretamente, se ha observado que con un 0'05% en peso respecto del peso total de la composición, y con el triclosan y la sal de cinc dentro de los rangos que se especifican a continuación, se puede obtener una eficacia antibacteriana equivalente a una composición que contenga solamente digluconato de clorhexidina, con una concentración del 0'12% en peso respecto del peso total de la composición.

40 Por su parte, el triclosan está preferentemente en una concentración comprendida entre 0'05 y 1% en peso respecto del peso total de la composición. En particular son ventajosas concentraciones de triclosan entre 0'1 y 0'4%.

45 Ventajosamente la sal de cinc es lactato de cinc (por ejemplo en el caso de soluciones) o citrato de cinc (por ejemplo en el caso de pastas), y la composición tiene preferentemente una concentración de ión Zn comprendida entre 0'01 y 4% en peso respecto del peso total de la composición. En particular son interesantes concentraciones de ión Zn entre 0'05 y 0'2%.

50 Las composiciones de acuerdo con la invención se emplean preferentemente para la preparación de pastas dentífricas, de geles y/o de enjuagues bucales, y preferentemente para tratamientos antiplaca y tratamientos de la gingivitis.

55 **Descripción detallada de unas formas de realización de la invención**

60 Se describe a continuación un ejemplo de estudio comparativo entre una composición de acuerdo con la invención (que concretamente comprende digluconato de clorhexidina 0'05%, triclosán 0'2%, lactato de zinc 0'38%) frente a una composición conocida en el estado de la técnica y habitual en el mercado, que en lo sucesivo se ha denominado estándar positivo, y que contiene 0'12% de digluconato de clorhexidina. Se han incluido en el estudio otras dos composiciones alternativas. Las 4 composiciones estudiadas han sido:

ES 2 290 673 T3

TABLA 1

Composiciones estudiadas

Producto	Composición
P1	CHX 0'05%, T 0'2%, LZ 0'38%
P2	CHX 0'12%
P3	T 0'2%, LZ 0'38%
P4	CHX 0'05%, T 0'2%

CHX = digluconato de clorhexidina

T = triclosan

LZ = lactato de cinc

Los % son en peso respecto del peso total de la composición.

Material y métodos

Se trata de un ensayo clínico controlado a triple ciego de diseño cruzado. Se tomaron 10 personas adultas, voluntarias, que no presentasen enfermedades orales o sistémicas. Cada uno de los sujetos del estudio utilizó consecutivamente los cuatro productos del estudio durante 4 días seguidos cada producto, en ausencia de cepillado, intercalando entre los productos un periodo de lavado de 3 días, durante los cuales procedían a su higiene habitual. Durante cada periodo de 4 días de prueba, cada voluntario se enjuagaba dos veces diarias, mañana y noche, con 15 cm³ de colutorio, durante 1 minuto, sin utilizar ningún otro producto de higiene oral, ni cepillarse los dientes. Durante el periodo de lavado de 3 días se cepillaban según sus hábitos con un dentífrico que no contenía ningún producto antiplaca.

Al inicio de cada periodo de prueba de 4 días se elimina previamente cualquier resto de cálculo en los dientes anteriores superiores e inferiores (13 a 23, y 33 a 43), se realiza un revelado de placa y se elimina completamente mediante spray de bicarbonato.

Al final de cada periodo de prueba de 4 días se procede a un revelado de placa, y se toman dos fotografías de forma estandarizada, que se marcaron con el código del sujeto y del producto.

Evaluación de los resultados

Se revelaron y ampliaron las fotos tomadas a cada sujeto al acabar los 4 días de uso de cada colutorio, en ausencia de cepillado, y se procedió a medir la presencia de placa mediante las siguientes puntuaciones:

0. Ausencia de placa
1. Puntos discontinuos de placa en el margen cervical del diente
2. Banda continua de placa de menos de 1 mm de anchura en el margen cervical del diente
3. Banda de placa de más de 1 mm, pero que cubre menos de 1/3 de corona.
4. La placa cubre como mínimo 1/3 pero menos de 2/3 de la corona
5. La placa cubre 2/3 o más de la corona.

Adicionalmente se calculo un índice promedio para el total de los dientes de todos los sujetos (denominado índice de Turesky) a base de sumar todas las puntuaciones obtenidas con cada producto y dividir las por el número total de dientes controlados (120 dientes).

Todas las fotos fueron puntuadas por la misma persona, y un 5% de las superficies dentales fueron puntuadas por duplicado, al acabar la evaluación, a fin de comprobar la consistencia intraexaminador en la evaluación, que resultó ser de un 85%, lo que demuestra una consistencia muy elevada.

Los datos obtenidos han sido analizados estadísticamente recogiendo el código de cada sujeto y el índice de placa con cada uno de los productos. Para no perder poder de discriminación, no se calculó el índice de Turesky por persona,

ES 2 290 673 T3

sino que se dio la suma de los índices de cada diente como valor de puntuación total de placa para cada persona con cada producto.

Al analizar los datos obtenidos se apreció que los valores de uno de los voluntarios (el sujeto 1) se desviaba ostensiblemente de las tendencias de los otros nueve voluntarios, ya que presentaba los mayores y menores índices de placa con los productos contrarios al resto de los sujetos, por ello se decidió analizar los datos para los 10 voluntarios, y para 9 voluntarios (los sujetos del 2 al 10, descartando al sujeto 1).

Se realizó una estadística descriptiva, hallando las medias del índice de Turesky para cada producto. Para el análisis de las diferencias entre grupos se realizó un análisis de la varianza para medidas repetidas, a fin de ver si había diferencias significativas entre los 4 productos. Además se analizó la significación de las diferencias entre los pares de productos (1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4 y 3-4) mediante la prueba de la t para datos apareados.

Resultados obtenidos

TABLA 2

Resultados totales de placa por productos y sujetos (S1-S10: Sujeto 1-Sujeto 10)

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
P1	31	<u>11</u>	<u>20</u>	34	<u>5</u>	16	<u>26</u>	<u>18</u>	24	43
P2	23	17	23	35	10	<u>13</u>	28	19	<u>18</u>	<u>34</u>
P3	26	27	21	<u>33</u>	10	23	38	20	24	41
P4	<u>19</u>	22	24	36	22	16	29	28	32	46

Se ha marcado en negrita el valor máximo de cada individuo y se ha subrayado el valor mínimo de cada individuo.

TABLA 3

Índice medio de placa para cada producto, considerando los 10 sujetos

Producto	Composición	Índice de Turesky
P1	CHX 0'05%, T 0'2%, LZ 0'38%	1'90
P2	CHX 0'12%	1'83
P3	T 0'2%, LZ 0'38%	2'19
P4	CHX 0'05%, T 0'2%	2'28

TABLA 4

Índice medio de placa para cada producto, considerando 9 sujetos

Producto	Composición	Índice de Turesky
P1	CHX 0'05%, T 0'2%, LZ 0'38%	1'82
P2	CHX 0'12%	1'82
P3	T 0'2%, LZ 0'38%	2'19
P4	CHX 0'05%, T 0'2%	2'36

ES 2 290 673 T3

Al observar la Tabla 2, donde se recogen los resultados para todos los sujetos y productos, se aprecia que, a pesar de las amplias diferencias entre ellos, todos los sujetos tienen el mayor índice de placa con los productos 3 (3 casos) o 4 (6 casos), a excepción del sujeto N° 1. Por otra parte, la mayoría tiene los mínimos índices con los productos 1 (5 casos) o 2 (3 casos) a excepción del N° 4, y de nuevo el N° 1. Por ello se ha decidido realizar el análisis incluyendo y excluyendo el sujeto N° 1.

En las Tablas 3 y 4 se presenta el índice de Turesky para cada producto, siendo apreciablemente menor para los productos 1 y 2 que para el 3 y 4.

Se puede observar que el producto 1 (digluconato de clorhexidina 0'05%, triclosán 0'2%, lactato de zinc 0'38%) no presenta diferencias significativas con el producto 2 (digluconato de clorhexidina 0'12%) en el control de placa en ausencia de cepillado, y es significativamente más eficaz que los productos 3 (triclosán 0'2%, lactato de zinc 0'38%) y 4 (digluconato de clorhexidina 0'05%, triclosán 0'2%). Por su parte el digluconato de clorhexidina 0'12% es más eficaz que los productos 3 (triclosan 0'2%, lactato de zinc 0'38%) y 4 (digluconato de clorhexidina 0'05%, triclosan 0'2%).

Es decir, se ha obtenido la misma eficacia en el control de placa con la composición de acuerdo con la invención (con un 0'05% de digluconato de clorhexidina) que con una composición con el 0'12% de digluconato de clorhexidina.

Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que las composiciones con un 0'12% de clorhexidina son comúnmente empleadas en el mercado, definiendo prácticamente un standard comercial que tiene unas propiedades antibacterianas y antiplaca conocidas y adecuadas para el tratamiento y prevención de la gingivitis y de la placa bacteriana de un amplio espectro de pacientes o usuarios. Por lo tanto, es particularmente interesante poder ofrecer una composición equivalente, que tenga unas propiedades antimicrobianas equivalentes (y, por lo tanto, también adecuadas para tratar y prevenir la gingivitis y la placa bacteriana en un amplio espectro de pacientes). En este sentido, la invención resuelve también este problema concreto ya que presenta unas combinaciones de digluconato de clorhexidina con triclosan y una sal de cinc que equivalen específicamente a la composición con 0'12% de digluconato de clorhexidina. Un ejemplo de estas composiciones equivalentes son las que comprenden entre 0'04 y 0'06% de digluconato de clorhexidina, entre 0'1 y 0'4% de triclosan y entre 0'05 y 0'2% de ión Zn.

Ejemplos de formulaciones

Formulación de una pasta dentífrica

Triclosán.....	0'30 %
Clorhexidina digluconato.....	0'05 %
Citrato de zinc.....	0'50 %
Fluoruro sódico.....	0'22 %
Xilitol.....	1'00 %
Cocamidopropil betaina.....	2'00 %
Goma xantana.....	1'20 %
Propilenglicol.....	1'00 %
Sacarina sódica.....	0'07 %
Metilparaben sódico.....	0'15 %
Glicerol	15'00 %
Sorbitol (sol. 70 %).....	27'00 %
Sllice precipitada.....	14'00 %
Bióxido de titanio.....	1'20 %
Aroma.....	0'70 %
Agua purificada c.s.p.....	100 g

(c.s.p = cantidad suficiente para)

ES 2 290 673 T3

Formulación de un enjuague

	Triclosán.....	0'20 %
5	Clorhexidina digluconato	0'05 %
	Lactato de zinc.....	0'38 %
10	Xilitol	1'00 %
	Sacarina sódica.....	0'02 %
	Sorbitol (sol. 70 %).....	10'00 %
15	Glicerol.....	5'00 %
	Propilenglicol.....	2'50 %
	Aceite de ricino hidroxilado y polietoxilado PEG-40.....	1'60 %
20	Aroma	0'15 %
	Agua purificada c.s.p.....	100 ml

25 Preferentemente el enjuague comprende EDTA, por ejemplo EDTA disódico. El EDTA es un agente complejante y su adición permite estabilizar la solución, evitando que se formen precipitados. Ventajosamente, la composición comprende entre un 0'05 y un 0'2% en peso de EDTA disódico respecto del peso total de la composición, y muy ventajosamente la concentración de EDTA disódico es del 0'1%. El enjuague tiene preferentemente un pH aproximadamente igual a 6. Preferentemente este pH es obtenido mediante la adición de la cantidad necesaria de hidróxido sódico.

30

Una formulación preferente de un enjuague con EDTA es la siguiente:

	Triclosán.....	0'20 %
35	Clorhexidina digluconato	0'05 %
	Lactato de zinc.....	0'38 %
40	Xilitol	1'00 %
	Sacarina sódica.....	0'02 %
	Sorbitol (sol. 70 %)	10'00 %
45	Glicerol	5'00 %
	Propilenglicol.....	2'50 %
50	Aceite de ricino hidroxilado y polietoxilado PEG-40.....	1'60 %
	Aroma	0'15 %
	EDTA disódico	0'10 %
55	Hidróxido sódico c.s.p.....	pH 6
	Agua purificada c.s.p.....	100 ml

60

65

ES 2 290 673 T3

Formulación de un gel

5	Triclosán.....	0'30 %
	Clorhexidina digluconato.....	0'05 %
	Citrato de zinc.....	0'50 %
10	Fluoruro sódico.....	0'22 %
	Xilitol.....	1'00 %
	Hidroxietilcelulosa.....	1'00 %
15	Propilenglicol.....	1'00 %
	Sacarina sódica.....	0'07 %
	Metilparaben sódico.....	0'15 %
20	Glicerol.....	15'00 %
	Sorbitol (sol. 70 %)......	27'00 %
25	Sílice precipitada.....	14'0 %
	Aroma.....	0'70 %
	Agua purificada c.s.p.....	100 g

30

El gel incluiría cocamidopropilbetaina si se utiliza para cepillarse los dientes, y no la incluiría si se utiliza como gel de aplicación tópica de tratamiento bucal.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 290 673 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para el tratamiento de la cavidad bucal, **caracterizada** porque comprende la combinación de un derivado de clorhexidina con triclosan y con una sal de cinc.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicho derivado de clorhexidina es digluconato de clorhexidina, y porque el digluconato de clorhexidina está en una concentración comprendida entre 0'01 y 0'2% en peso respecto del peso total de la composición.
- 10 3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque dicho triclosan está en una concentración comprendida entre 0'05 y 1% en peso respecto del peso total de la composición.
- 15 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dicha sal de cinc es lactato de cinc o citrato de cinc.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque tiene una concentración de ión Zn comprendida entre 0'01 y 4% en peso respecto del peso total de la composición.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizada** porque el digluconato de clorhexidina está en una concentración comprendida entre 0'01 y 0'1% en peso respecto del peso total de la composición.
7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el digluconato de clorhexidina está en una concentración comprendida entre 0'04 y 0'06% en peso respecto del peso total de la composición.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, **caracterizada** porque dicho triclosan está en una concentración comprendida entre 0'1 y 0'4% en peso respecto del peso total de la composición.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, **caracterizada** porque tiene una concentración de ión Zn comprendida entre 0'05 y 0'2% en peso respecto del peso total de la composición.
- 30 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque es un enjuague y porque comprende EDTA disódico.
- 35 11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** porque tiene una concentración de EDTA comprendida entre 0'05 y 0'2% en peso respecto del peso total de la composición.
12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada** porque tiene una concentración de EDTA de 0'1% en peso respecto del peso total de la composición, y porque tiene un pH igual a 6.
- 40 13. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de una pasta dentífrica.
14. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un gel.
- 45 15. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un enjuague.
- 50 16. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para un tratamiento del grupo formado por tratamiento antiplaca y tratamiento de la gingivitis.

55

60

65