

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 860 981**

51 Int. Cl.:

A01N 37/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61K 8/362 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2016 PCT/US2016/019476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16138211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2016 E 16709877 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021 EP 3261608**

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

30 Prioridad:

26.02.2015 US 201514632447

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

05.10.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 860 981 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden combinaciones de ácidos orgánicos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden combinaciones de ácidos orgánicos como se define en las reivindicaciones. También se describen sus usos. La presente invención se refiere a composiciones que comprenden combinaciones de ácido succínico y ácido aconítico. También se describen los usos de tales composiciones para alterar biopelículas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Lillian Chen et al., Food and Beverage Applications, AN 1068, 2013 presenta la caracterización de perfiles de composiciones iónicas en zumos de frutas y vinos y la determinación de ácidos orgánicos en una selección de muestras de zumo y vino. La WO2013/072932 describe composiciones para el cuidado oral y métodos para mantener la salud oral. La JP2011105651 describe una composición de pulverización para una cavidad oral que se dice que mejora de manera continua la sequedad en la boca. La WO2015/099754 describe composiciones para el cuidado oral.

SUMARIO DE LA INVENCION

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

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden ácido succínico, ácido aconítico y un portador, en donde el ácido succínico y el ácido aconítico están presentes en una proporción de aproximadamente 0,9:1 a 14:1, y en donde la cantidad combinada total de ácido succínico y ácido aconítico es del 0,1 al 2% p/p de la composición.

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

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

También se describen métodos para reducir la unión bacteriana a una superficie que comprenden aplicar a la superficie una composición de la invención reivindicada.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de eliminación de biopelícula después de múltiples tratamientos (frente al agua) frente al porcentaje de reducción de la unión bacteriana (frente al agua) para formulaciones que contienen ácido succínico (SA) y ácido aconítico (AA) en proporciones variables a una concentración total de 21 mM (0,25-0,37% p/p, dependiendo de la proporción de SA a AA, ver tabla 7).

La Figura 2 es un gráfico del porcentaje de eliminación de biopelícula después de múltiples tratamientos (frente al agua) frente al porcentaje de reducción de la unión bacteriana (frente al agua) para formulaciones que contienen ácido succínico (SA) y ácido aconítico (AA) en proporciones variables (diferentes de las de la Figura 1) a una concentración total de 21 mM (0,25-0,37% p/p, dependiendo de la proporción de SA a AA, ver tabla 7).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

Como se ha indicado anteriormente, los solicitantes han descubierto inesperadamente que las composiciones que comprenden combinaciones de ácido succínico y ácido aconítico en un portador tienden a mostrar beneficios significativos sobre otras combinaciones de ácidos orgánicos. En particular, en ciertas realizaciones, los solicitantes han descubierto que tales composiciones muestran un aumento significativo en la alteración de las biopelículas. Más específicamente, como se describe con más detalle en la presente a continuación y se muestra en las Tablas y las Figuras, los solicitantes han descubierto que las combinaciones de ácido succínico y ácido aconítico tienden a mostrar un aumento significativo tanto en (a) el porcentaje de eliminación de biopelícula como en (b) el porcentaje de reducción de unión bacteriana sobre otras combinaciones de ácidos orgánicos. Los solicitantes indican que, como se usa en la presente, "alterar una biopelícula" se refiere a la eliminación de la biopelícula de una superficie, la reducción de la unión bacteriana a una superficie, o ambas.

En la presente invención puede usarse cualquier ácido succínico adecuado. El ácido succínico, también conocido por el nombre sistemático IUPAC, ácido butanodioico, o el nombre histórico espíritu de ámbar, es un ácido dicarboxílico diprótico con fórmula química $C_4H_6O_4$ y fórmula estructural $HOOC-(CH_2)_2-COOH$. El ácido succínico usado en la presente puede ser derivado de manera natural o sintéticamente. En ciertas realizaciones, el ácido succínico se deriva sintéticamente. Las fuentes de ácido succínico disponibles comercialmente incluyen Acros Organics, Alfa Aesar, Fisher Chemical, Fluka, MP Biomedicals, Sigma Aldrich, Spectrum Chemicals y TCI Fine Chemicals.

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

En las composiciones de la presente invención puede usarse cualquier cantidad y proporción adecuados del ácido succínico y el ácido aconítico. Como reconocerán los expertos en la técnica, en base a sus respectivos valores de pKa, los ácidos succínico y aconítico usados en la presente invención estarán en equilibrio con sus respectivas formas de sal en la mayoría de los pH. Por consiguiente, todas las cantidades y proporciones de ácido succínico y aconítico descritas y reivindicadas en la presente se refieren a la cantidad total de dicho ácido tanto en su forma ácida como salina en una composición particular. Por ejemplo, una composición que comprende el 0,2% p/p de ácido succínico tiene una cantidad total de ácido succínico sólido/activo combinado en sus formas ácida y salina del 0,2% p/p en base al peso total de la composición. Una composición que comprende una cantidad total combinada del 1% p/p de ácido succínico y ácido trans-aconítico comprende una cantidad de sólido/activa combinada de ácido succínico en sus formas ácida y salina y ácido trans-aconítico en sus formas ácida y salina del 1% p/p en base al peso total de las composiciones.

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

La proporción de ácido succínico a ácido aconítico en las composiciones de la presente invención (succínico: aconítico) es de 0,9:1 a 14:1. También se divulgan composiciones en las que la proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 40:1, o de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 20:1. En ciertas realizaciones de la invención, la proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 9:1, o de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 6:1, o de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 4:1. También se divulgan composiciones en las que la proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 20:1, o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 20:1, o de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 20:1. En ciertas realizaciones de la invención, la proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de aproximadamente 1,1:1 a 14:1, o de aproximadamente 2,5:1 a 14:1, o de aproximadamente 6:1 a 14:1, o de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 9:1, o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 9:1, o de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 9:1. También se divulgan composiciones en las que la proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de

aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 20:1. En ciertas realizaciones de la invención, la proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 13:1, o de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 8,33:1, o de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 6:1, o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 13:1, o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 8,33:1, o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 6:1, o de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 8,33:1, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 5,5:1. La proporción de ácido succínico a ácido aconítico es de 0,9:1 a 14:1.

En las presentes composiciones puede usarse cualquiera de una amplia variedad de vehículos oralmente aceptables. El vehículo puede ser acuoso o no acuoso. El vehículo acuoso es generalmente agua, aunque también pueden emplearse mezclas de agua/alcohol. En ciertas realizaciones, se añade agua a q.s. (Quantum Sufficit, en latín "tanto como sea necesario") a la composición.

En ciertas realizaciones, la fase acuosa comprende de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 95%, o de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90%, en peso de la composición. En ciertas composiciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 95%, o de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90%.

Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de polvo seco, goma de mascar, película, semisólido, sólido o concentrado líquido. En tales realizaciones, por ejemplo, se añade agua a q.s. según sea necesario en el caso de concentrados líquidos o formulaciones en polvo, o el agua puede eliminarse usando procedimientos de evaporación estándar conocidos en la técnica para producir una composición en forma de polvo seco. Las formas evaporadas o secadas por congelación son ventajosas para el almacenamiento y envío.

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

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

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

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

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

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

selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cítrico y mezclas de los mismos, u opcionalmente, el ácido orgánico es ácido benzoico.

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

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

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

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

30 En ciertas realizaciones, los aceites esenciales se seleccionan del grupo que consiste de timol ((CH₃)₂CHC₆H₃(CH₃)OH, también conocido como isopropil-m-cresol), eucaliptol (C₁₀H₁₈O, también conocido como cineol), mentol (CH₃C₆H₉(C₃H₇)OH), también conocido como hexahidrotimol), salicilato de metilo (C₆H₄OHCOOCH₃, también conocido como aceite de gaulteria), isómeros de cada uno de estos compuestos, y combinaciones de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen timol. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen mentol. En algunas realizaciones, la composición contiene estos cuatro aceites esenciales.

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

50 En ciertas realizaciones, los compuestos que proporcionan fluoruro pueden estar presentes en las composiciones de enjuague bucal de esta invención. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua o pueden ser completamente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones de fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua. Los compuestos que proporcionan fluoruro típicos son sales de fluoruro

inorgánicas como sales de metales alcalinos solubles, metales alcalinotérreos y metales pesados, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro cúprico, fluoruro de zinc, fluoruro estánnico, fluoruro estannoso, fluoruro de bario, hexafluorosilicato de sodio, hexafluorosilicato de amonio, fluorocirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono- y difluorofosfato de aluminio y pirofosfato de calcio y sodio fluorado. También pueden usarse fluoruros de amina, como N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro y 9-octadecenilamina-hidrofluoruro). En ciertas realizaciones, el compuesto que proporciona fluoruro generalmente está presente en una cantidad suficiente para liberar hasta aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 1,5% de fluoruro en peso de la composición.

En ciertas realizaciones, pueden incorporarse en la presente invención agentes reductores de la sensibilidad, como sales de potasio de nitrato y oxalato en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5,0% p/v de la composición. Son factibles otros compuestos liberadores de potasio (por ejemplo, KC1). Las altas concentraciones de fosfatos de calcio también pueden proporcionar algún alivio adicional de la sensibilidad. Se cree que estos agentes actúan formando un depósito mineral superficial oclusivo en la superficie de los dientes o proporcionando potasio a los nervios dentro de los dientes para despolarizar los nervios. Un análisis más detallado de agentes reductores de la sensibilidad adecuados pueden encontrarse en la US 2006/0013778 de Hodosh y la Patente de Estados Unidos N° 6.416.745 de Markowitz et al.

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

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

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

En la presente invención puede usarse cualquiera de una variedad de surfactantes adicionales. Los surfactantes adecuados pueden incluir surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros, zwitteriónicos y combinaciones de dos o más de los mismos. Ejemplos de surfactantes adecuados se divulgan, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 7.417.020 de Fevola, et al.

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

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

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

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

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

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

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

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

Los surfactantes anfóteros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Ejemplos de surfactantes anfóteros adecuados incluyen, pero no se limitan a alquilimino-dipropionatos, alquilanfoglucinato (mono o di), alquilanfopropionatos (mono o di), alquilanfocetatos (mono o di), N-alquil [ácidos 3-aminopropiónicos, alquilpoliamino carboxilatos, imidazolin fosforiladas, alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquilamidopropil betaínas, alquil sultainas, alquilamido sultainas y mezclas de las mismas. En ciertas realizaciones, el surfactante anfótero se selecciona del grupo que consiste de alquilamidopropil betaínas, anfocetatos como auroanfocetato de sodio y mezclas de los mismos. También pueden emplearse mezclas de cualquiera de los surfactantes mencionados anteriormente. Un análisis más detallado de surfactantes aniónicos, no iónicos y anfóteros puede encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 7.087.650 de Lennon; la Patente de Estados Unidos N° 7.084.104 de Martin et al.; la Patente de Estados Unidos N° 5.190.747 de Sekiguchi et al.; y la Patente de Estados Unidos N° 4.051.234, de Gieske, et al.

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

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

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

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

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

Como reconocerán los expertos en la técnica, el pH de la composición puede ajustarse o mantenerse usando un tampón en una cantidad eficaz para proporcionar a la composición un pH igual o menor de 11. La composición puede comprender opcionalmente por lo menos un agente modificador del pH entre los útiles en la

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

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

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

En ciertas realizaciones, pueden añadirse componentes convencionales adicionales como en los lavados bucales y enjuagues bucales del estado de la técnica. Aunque algunos enjuagues bucales que contienen alcohol tienen un pH de aproximadamente 7,0, la reducción del nivel de alcohol puede requerir la adición de conservantes ácidos, como ácido sórbico o ácido benzoico, que reducen los niveles de pH. Entonces son necesarios sistemas tampón para controlar el pH de la composición a niveles óptimos. Esto se logra generalmente mediante la adición de un ácido débil y su sal o una base débil y su sal. En algunas realizaciones, se ha descubierto que los sistemas útiles son el benzoato de sodio y el ácido benzoico en cantidades del 0,01% (o aproximadamente el 0,01% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, y citrato de sodio y ácido cítrico en cantidades del 0,001% (o aproximadamente el 0,001% p/v) al 1,0% p/v (o aproximadamente el 1,0% p/v) de la composición, ácido fosfórico y fosfato de sodio/potasio en cantidades del 0,01% (o aproximadamente el 0,01%) al 1,0% (o aproximadamente el 1,0%) en peso de la composición. En ciertas realizaciones, los tampones se incorporan en cantidades que mantienen el pH a niveles de 3.0 (o aproximadamente 3.0) a 8.0 (o aproximadamente 8.0), opcionalmente de 3.5 (o aproximadamente 3.5) a 6.5 (o aproximadamente 6.5), opcionalmente de 3,5 (o aproximadamente 3,5) a 5,0 (o aproximadamente 5,0).

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

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

En ciertas realizaciones, la composición comprende además sabores o aromatizantes para modificar o magnificar el sabor de la composición, o reducir o enmascarar la "picadura" o "quemazón" agudo de ingredientes tales como el timol. Los aromas adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites aromatizantes como aceite de anís, anetol, alcohol bencílico, aceite de menta verde, aceites cítricos, vainillina y similares que pueden incorporarse. Pueden incorporarse otros aromas como aceites cítricos, vainillina y similares para proporcionar variaciones de sabor adicionales. En estas realizaciones, la cantidad de aceite aromatizante añadido a la composición puede ser de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5% p/v, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,3% p/v de la composición total. Los sabores o aromatizantes particulares, y otros ingredientes que mejoran el sabor, empleados variarán dependiendo del sabor y la sensación particulares deseadas. Los expertos en la técnica pueden seleccionar y personalizar estos tipos de ingredientes para proporcionar los resultados deseados.

En ciertas realizaciones, pueden usarse colorantes alimentarios aceptables para proporcionar un color agradable a las composiciones de la invención. Estos pueden seleccionarse, pero no se limitan a, la larga lista de colorantes alimentarios aceptables. Los colorante adecuados para este propósito incluyen amarillo FD&C N° 5, amarillo FD&C N° 10, azul FD&C N° 1 y verde FD&C N° 3. Estos se añaden en cantidades convencionales, típicamente en cantidades individuales de aproximadamente el 0,00001% p/v a aproximadamente el 0,0008% p/v, o

de aproximadamente el 0,000035% p/v a aproximadamente el 0,0005% p/v de la composición.

Pueden usarse otros ingredientes convencionales en las composiciones líquidas o de enjuague bucal de esta invención, incluyendo los conocidos y usados en la técnica. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen espesantes, agentes de suspensión y suavizantes. Los espesantes y agentes de suspensión útiles en las composiciones de la presente invención pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos Nº 5.328.682 de Pullen et al. En ciertas realizaciones, estos se incorporan en cantidades de aproximadamente el 0,1% p/v a aproximadamente el 0,6% p/v, o de aproximadamente el 0,5% p/v de la composición.

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

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

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

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

Las composiciones de la invención pueden contener un agente oxidante, como una fuente de peróxido. Una fuente de peróxido puede comprender peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de carbamida o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la fuente de peróxido es peróxido de hidrógeno. Otros peróxido activos pueden incluir aquellos que producen peróxido de hidrógeno cuando se mezclan con agua como percarbonatos, por ejemplo, percarbonatos de sodio. En ciertas realizaciones, la fuente de peróxido puede estar en la misma fase que una fuente de iones estannosos. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20% de una fuente de peróxido, en otras realizaciones de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, en ciertas realizaciones de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 3% y en otra realización de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 2,0% de una fuente de peróxido, en peso de la composición oral. La fuente de peróxido puede proporcionarse como iones libres, sales, complejados o

encapsulados. Es deseable que el peróxido de la composición sea estable. El peróxido puede proporcionar una reducción de la tinción, según la medición de la prueba de tinción cíclica u otros métodos relevantes.

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

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

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

Otros compuestos de fosfato adicionales que son útiles en la presente por su capacidad para unirse, solubilizar y transportar calcio son los compuestos de organofosfato activos de superficie descritos anteriormente útiles como agentes sustantivos para los dientes que incluyen mono, di o triésteres de fosfato orgánico.

Otros agentes adecuados con propiedades quelantes para su uso en el control de la placa, los cálculos y las manchas incluyen polifosfonatos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 3.678.154 de Widder et al., la Patente de Estados Unidos 5.338.537 de White, Jr. y la Patente de Estados Unidos 5.451.401 de Zerby et al.; difosfonatos de carbonilo en la Patente de Estados Unidos N° 3.737.533 de Francis; polímero o copolímero de ácido acrílico en la Patente de Estados Unidos N° 4.847.070, 11 de julio de 1989 de Pyrz et al. y en la Patente de Estados Unidos N° 4.661.341, 28 de abril de 1987 de Benedict et al.; alginato de sodio en la Patente de Estados Unidos N° 4.775.525, concedida el 4 de octubre de 1988 a Pera; polivinilpirrolidona en la GB 741.315, la WO 99/12517 y la Patente de Estados Unidos N° 5.538.714 de Pink et al.; y copolímeros de vinilpirrolidona con carboxilatos en la Patente de Estados Unidos N° 5.670.138 de Venema et al. y en la publicación de JP N° 2000-063250 de Lion

Corporation.

Otros agentes quelantes adicionales adecuados para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica, y se emplean en forma de sus ácidos libres o sales de metales alcalinos solubles en agua parcial o preferiblemente totalmente neutralizadas (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) o de amonio. Ejemplos son copolímeros de 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (M.W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez® AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000) y S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 70.000), de GAF Chemicals Corporation. Otros policarboxilatos poliméricos operativos incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, este último disponible por ejemplo como Monsanto EMA N° 1103, M.W. 10.000 y EMA Grado 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de metilo o hidroxietilo, acrilato de metilo o etilo, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona. Policarboxilatos poliméricos operativos adicionales se divulgan en la Patente de Estados Unidos N° 4.138.477, 6 de febrero de 1979 de Gaffar y la Patente de Estados Unidos N° 4.183.914, 15 de enero de 1980 de Gaffar et al. e incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etilviniléter; ácidos poliacrílico, poliitacónico y polimaleico; y oligómeros sulfoacrílicos de M.W. tan bajo como 1.000 disponibles como Uniroyal ND-2. Otros quelantes adecuados incluyen ácidos policarboxílicos y sales de los mismos descritos en las Patente de Estados Unidos N° 5.015.467 de Smitherman, 5849.271 y 5.622.689, ambas de Lukacovic; como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido málico; ácido succínico, ácido disuccínico y sales de los mismos, como gluconato y citrato de sodio o potasio; combinación de ácido cítrico/citrato de metal alcalino; tartrato de disodio; tartrato de dipotasio; tartrato de sodio y potasio; tartrato de hidrógeno de sodio; tartrato de hidrógeno de potasio; forma de ácido o sal de monosuccinato de tartrato de sodio, disuccinato de tartrato de potasio y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, puede haber mezclas o combinaciones de agentes quelantes.

Los abrasivos adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a: perlita, sílice como arena o cuarzo, vidrio esmerilado, carburo de silicio, ilmenita (FeTiO_3), óxido de circonio, silicato de circonio, topacio, TiO_2 , cal precipitada, tiza, harina de piedra pómez, zeolitas, talco, caolín, tierra de diatomeas, óxido de aluminio, silicatos, ortofosfato de zinc, bicarbonato de sodio (bicarbonato de sosa), partículas de plástico, alúmina, alúmina hidratada, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio y mezclas de los mismos. El abrasivo de sílice puede ser una sílice amorfa natural que incluye tierra de diatomeas; o una sílice amorfa sintética como una sílice precipitada; o un gel de sílice, como un xerogel de sílice; o mezclas de los mismos.

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

Otros ingredientes activos y/o inactivos para el cuidado oral útiles y otros ejemplos de los mismos pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 6.682.722 de Majeti et al. y la 6.121.315 de Nair et al.

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

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en una variedad de métodos para tratar el cuerpo de un mamífero, en particular para alterar una biopelícula en una superficie de la cavidad oral. Ciertos métodos comprenden alterar la biopelícula en una superficie poniendo en contacto la superficie que comprende la biopelícula con una composición de la presente invención. Ciertos métodos comprenden eliminar la biopelícula de una superficie poniendo en contacto la superficie que comprende la biopelícula con una composición de la presente invención. Ciertos métodos comprenden reducir la unión bacteriana a una superficie poniendo en contacto la superficie con una composición de la presente invención.

Cualquier superficie adecuada de la cavidad oral puede ponerse en contacto de acuerdo con los métodos incluyendo una o más superficies seleccionadas del grupo que consiste de superficies de uno o más dientes, superficies de las encías, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares.

En cada uno de los métodos anteriores, la composición del método puede introducirse en la superficie para entrar en contacto mediante cualquiera de una variedad de métodos. En ciertas realizaciones, la composición se introduce en la cavidad oral y el usuario la aplica a la superficie como lavado bucal o enjuague bucal. En ciertas

realizaciones, la composición se introduce en la cavidad oral y se aplica a la superficie como una pasta de dientes sobre un artículo para limpiar los dientes, por ejemplo, un cepillo de dientes. Las composiciones de la presente invención pueden introducirse adicionalmente por la boca y aplicarse a la superficie como goma de mascar, pastilla para chupar, tira soluble o similar.

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

EJEMPLOS

15 Las formulaciones que están fuera del alcance de las reivindicaciones se proporcionan como formulaciones de referencia solamente.

Ejemplo 1: Rendimiento en la prevención de biopelículas de los compuestos

20 Las formulaciones A1-J1 como se muestran en la Tabla 1 se elaboraron disolviendo uno de nueve compuestos: ácido trans-cis-aconítico, ácido succínico, adenosina, ácido quínico, inosina, ácido shikímico, uridina, ácido oxálico o epicatequina, en una solución acuosa que contenía etanol y un tampón de ácido benzoico. Cada una de las nueve formulaciones se probó en un ensayo de prevención de biopelículas como se describe a continuación.

25 Las formulaciones se usaron para tratar tapas de clavijas de hidroxiapatita recubiertas de película sumergiendo las tapas en las formulaciones como soluciones de tratamiento. Luego se retiraron las tapas de clavijas de las soluciones de tratamiento y se inocularon durante la noche con saliva completa humana, para generar una biopelícula derivada de saliva de especies mixtas. La cantidad de biopelícula desarrollada en cada tapa de clavija se cuantificó midiendo ATP usando una reacción de bioluminiscencia y se comparó con la cantidad de biopelícula desarrollada en una tapa de clavija expuesta al control negativo de solución de ácido benzoico/etanol (muestra J). Los resultados se informan como log RLU, con un valor más bajo correspondiente a menos biopelícula. Los log RLU resultantes se informan en la Tabla 1.

Tabla 1: Formulaciones de nueve componentes

Materia prima (p/p%)	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1	I1	J1
ácido cis-aconítico	0.5	---	--	--	--	--	--	--	--	--
Ácido succínico	--	0.5	--	--	--	--	--	--	--	--
Adenosina	--	--	0.5	--	--	--	--	--	--	--
Ácido quínico	--	--	--	0.5	--	--	--	--	--	--
Inosina	--	--	--	--	0.5	--	--	--	--	--
Ácido shikímico	--	--	--	--	--	0.5	--	--	--	--
Uridina	--	--	--	--	--	--	0.5	--	--	--
Ácido oxálico	--	--	--	--	--	--	--	0.5	--	--
Epicatequina	--	--	--	--	--	--	--	--	0.5	--
Ácido benzoico	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Etanol	17.94	17.94	17.94	17.94	17.94	17.94	17.94	17.94	17.94	17.94
Agua	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
log RLU	5.90	5.94	6.17	6.17	6.17	6.20	6.23	6.37	6.68	6.30
log SD	0.11	0.11	0.14	0.10	0.14	0.05	0.13	0.07	0.08	0.08

Ejemplo 2: Exploración de diferentes proporciones e intervalos de concentración para ácido succínico/ácido trans-aconítico

5 El ácido succínico y el ácido trans-aconítico se formularon en formulaciones de enjuague bucal completo y sus concentraciones y proporciones se variaron sistemáticamente. Las cantidades y materiales de cada formulación se muestran en las Tablas 2 a 5. Se elaboraron formulaciones que contenían ácido succínico, ácido trans-aconítico y mezclas tanto de ácido succínico como de ácido trans-aconítico. La concentración total de ácido succínico más ácido trans-aconítico usado en las formulaciones mostradas en las Tablas 3 a 6 es 10,5 mM, 21 mM, 42 mM y 63 mM, es decir, entre el 0,12% p/p y el 1,1% p/p, respectivamente. Estas formulaciones se prepararon disolviendo componentes solubles en agua, incluyendo ácido succínico, ácido trans-aconítico, Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio, benzoato de sodio, sacarina, sucralosa, sorbitol y verde FD&C N° 3, en agua. Por separado, todos los componentes no solubles en agua, incluyendo mentol, timol, eucaliptol, salicilato de metilo, aroma y ácido benzoico, se disolvieron en propilenglicol. Luego se añadió la solución de propilenglicol a la solución acuosa y se mezclaron.

10

Tabla 2: Formulaciones para encontrar sinergias de mezclas de ácido succínico (SA) y ácido t-aconítico (tAA). La concentración total de SA y tAA fue de 10.5 mM, 0.12-0.18% en peso o 0.15% +/- 0.03%

Materia prima (p/p%)	A10.5	B10.5	C10.5	D10.5	E10.5	F10.5	G10.5	H10.5	I10.5
Ácido succínico	0.071	0.088	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12	0.12	--
Ácido aconítico	0.078	0.052	0.026	0.020	0.013	0.0087	0.0044	--	0.18
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaliptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilengli col	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Verde FD&C Nº 3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017

(continuación)

Materia prima (p/p%)	A10.5	B10.5	C10.5	D10.5	E10.5	F10.5	G10.5	H10.5	I10.5
Agua	82.3	82.3	82.3	82.3	82.3	82.3	82.3	82.2	82.4
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[SA] / [tAA] ratio	0.9:1	1.7:1	4.2:1	5.5:1	9.2:1	13.8:1	27.3:1	--	--

Tabla 3: Formulaciones para encontrar sinergias de mezclas de ácido succínico (SA) y ácido t-aconítico (tAA). La concentración total de SA y tAA fue de 21 mM, 0.25%-0.37% p/p

Materia prima	A21	B21	C21	D21	E21	F21	G21	H21	I21	J21	K21	L21
Ácido succínico	0.035	0.071	0.11	0.14	0.18	0.21	0.22	0.23	0.24	0.24	0.25	-
Ácido trans-aconítico	0.31	0.26	0.21	0.16	0.10	0.052	0.039	0.026	0.017	0.0087	-	0.37
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucalipto	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.30	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.30	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Verde FD&C Nº 3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	82.1	82.1	82.1	82.1	82.1	82.2	82.2	82.2	82.2	82.2	82.2	82.0
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[SA]/[tAA]	0.1:1	0.3:1	0.5:1	0.9:1	1.8:1	4:1	5.6:1	8.8:1	14.1:1	27.6:1	-	-

Tabla 4: Formulaciones para encontrar sinergias de mezclas de ácido succínico (SA) y ácido t-aconítico (tAA). La concentración total de SA y tAA fue de 42 mM, 0.50-0.73% p/p

Materia prima	A42	B42	C42	D42	E42	F42	G42	H42	142
Ácido succínico	0.28	0.35	0.42	0.44	0.46	0.47	0.48	0.5	--
ácido <i>trans</i> -aconítico	0.31	0.21	0.10	0.078	0.052	0.035	0.017	--	0.73
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucalipto	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Verde FD&C N° 3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	81.8	81.9	81.9	81.9	81.9	81.9	81.9	81.9	81.7
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[SA] / [tAA]	0.9:1	1.7:1	4.2:1	5.6:1	8.8:1	13.4:1	28.2:1	--	--

Tabla 5: Formulaciones para encontrar sinergias de mezclas de ácido succínico (SA) y ácido t-acónítico (tAA). La concentración total dr SA y tAA fue de 63 mM, 0.74-1.10% p/p

Materia prima	A63	B63	C63	D63	E63	F63	G63	H63	163
Ácido succínico	0.42	0.53	0.64	0.66	0.69	0.71	0.73	0.74	--
Ácido acónítico	0.47	0.31	0.16	0.12	0.078	0.052	0.026	--	1.10
Mentol	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019
Timol	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
Salicilato de metilo	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
Eucaiptol	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
Poloxámero 407	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Laurilsulfato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Ácido benzoico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Verde FD&C N° 3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	81.5	81.6	81.6	81.6	81.6	81.7	81.7	81.7	81.3
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[SA] / [tAA]	0.9:1	1.7:1	4.0:1	5.5:1	8.8:1	13.7:1	28.1:1	--	--

Se usaron dos métodos para probar la eficacia de las formulaciones. El primero fue un "Método de ensayo de biopelícula estático multitratamiento con pretratamiento", mientras que el segundo fue un "Método de ensayo de prevención". Los métodos de prueba se describen a continuación.

5 Método de ensayo de biopelícula estático multitratamiento con pretratamiento

10 La formulaciones se prepararon como se ha descrito anteriormente usando tecnología de mezclado convencional. El pH de las formulaciones fue de todas de aproximadamente pH 4,2. Una placa de clavijas de poliestireno (96 clavijas, N=8 por grupo) se expuso a la saliva durante treinta minutos para formar una película en cada clavija a una temperatura de 35° C. Luego, para cada formulación, se pretataron ocho clavijas (N=8) durante diez minutos con la formulación usando un agitador orbital ajustado a 500 RPM a temperatura ambiente. Como control negativo, se pretrataron ocho clavijas (N=8) durante diez minutos con agua estéril. Luego, se cultivó una biopelícula salival 24 horas sobre estas placas con clavijas de poliestireno a una temperatura de 35° C. Las clavijas se volvieron a tratar (N=8) durante treinta segundos con la misma formulación usada para el pretratamiento usando un agitador orbital ajustado a 500 RPM a temperatura ambiente. Los retratamientos se aplicaron dos veces al día durante dos días, un total de seis tratamientos incluía el pretratamiento.

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

Método de ensayo de prevención

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

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

50 Los resultados del "Método de ensayo de biopelícula estática multitratamiento con pretratamiento" y del "Método de ensayo de prevención" para cada una de las formulaciones se resumen en la Tabla 6.

55 Las Figuras 1 y 2 son gráficos del porcentaje de eliminación de biopelícula después de múltiples tratamientos (frente al agua) frente al porcentaje de reducción de la unión bacteriana (frente al agua) para las formulaciones A21-L21 que contienen ácido succínico (SA) y ácido trans-aconítico (tAA) mostradas en la Tabla 3 anterior. Las líneas punteadas en las figuras son los resultados esperados en línea recta de las mezclas de SA y tAA. Las cifras muestran que cuando ácido succínico y el ácido trans-aconítico se combinan en proporciones entre 0,9:1 y 14,1:1 (ácido succínico:ácido trans-aconítico), los resultados se desvían sorprendentemente de los resultados esperados.

60 La Tabla 6 muestra los mismos resultados sorprendentes cuando se examina la distancia de los resultados esperados para las mezclas de ácido succínico y ácido trans-aconítico para otras concentraciones de los materiales de ácidos combinados en la Tabla.

Tabla 6: Resultados resumidos de pruebas multitratamiento de prevención para formulaciones que contiene ácido succínico (SA) y ácido trans-aconítico (tAA).

	Fórmula	SA+tAA wt%	[SA]/[tAA]	Eliminación de película (logRLU)	Eliminación de película (% reducido sobre control de agua)	Reducción de unión bacteriana (logRLU)	Reducción de unión bacteriana (% reducido sobre control de agua)	Reducción aditiva prevista en % de reducción de biopelícula (prevención + multi- tratamiento)* en comparación con control de agua	Reducción real de biopelícula total (prevención + multi- tratamiento)** en comparación con control de agua
Experimento 1	I10.5	0.18	0:1	4.66	35.72	6.00	6.40	42.12	42.12
	A10.5	0.15	0.9:1	4.53	37.52	5.86	8.58	43.11	46.1
	B10.5	0.14	1.7:1	4.42	39.03	5.79	9.67	43.44	48.7
	C10.5	0.14	4.2:1	4.46	38.48	5.61	12.48	43.82	50.96
	H10.5	0.12	1:0	5.13	29.24	5.45	14.98	44.22	44.22
	agua	0.00	--	7.25	0.00	6.41	0.00	0.00	0.00
Experimento 2	I10.5	0.18	0:1	5.13	29.92	5.81	9.36	39.28	39.28
	D10.5	0.13	5.5:1	4.48	38.80	5.63	12.17	41.75	50.97
	E10.5	0.13	9.2:1	4.83	34.02	5.47	14.66	41.95	48.68
	F10.5	0.13	13.8:1	5.06	30.87	5.5	14.20	42.04	45.07
	G10.5	0.12	27.3:1	5.44	25.68	5.48	14.51	42.14	40.19
	H10.5	0.12	1:0	5.37	26.64	5.41	15.60	42.24	42.24
agua	0.00	--	7.32	0.00	6.41	0.00	0.00	0	
Experimento 3	L21	0.37	0:1	4.61	39.10	5.67	14.22	53.32	53.32
	A21	0.35	0.1:1	4.6	39.23	5.65	14.52	53.32	53.75
	B21	0.33	0.3:1	4.92	35.01	5.58	15.58	53.32	50.59
	C21	0.32	0.5:1	4.81	36.46	5.5	16.79	53.31	53.25
	D21	0.30	0.9:1	4.42	41.61	5.29	19.97	53.32	61.58
	E21	0.28	1.8:1	4.14	45.31	5.26	20.42	53.31	65.73
	F21	0.26	4.0:1	4.65	38.57	5.2	21.33	53.30	59.9
	K21	0.25	1:0	5.23	30.91	5.13	22.39	53.30	53.3
agua	0.00	--	7.57	0.00	6.61	0.00	0.00	0	

	Fórmula	SA+tAA wt%	{SA}/{tAA}	Eliminación de película (logRLU)	Eliminación de película (% reducido sobre control de agua)	Reducción de unión bacteriana (logRLU)	Reducción de unión bacteriana (% reducido sobre control de agua)	Reducción aditiva prevista en % de reducción de biopelícula (prevención + multi- tratamiento)* en comparación con control de agua	Reducción real de biopelícula total (prevención + multi- tratamiento)** en comparación con control de agua
Experimento 4	L21	0.37	0:1	5.1	30.33	5.82	7.77	38.10	38.1
	G21	0.26	5.6:1	4.29	41.39	5.48	13.15	41.31	54.54
	H21	0.26	8.8:1	4.69	35.93	5.47	13.31	41.49	49.24
	I21	0.26	14.1:1	5.05	31.01	5.44	13.79	41.63	44.8
	J21	0.25	27.6:1	5.29	27.73	5.43	13.95	41.75	41.68
	K21	0.25	1:0	5.31	27.46	5.4	14.42	41.88	41.88
	agua	0.00	--	7.32	0.00	6.31	0.00	0.00	0
Experimento 5	I42	0.73	0:1	4.77	34.21	5.82	9.20	43.41	43.41
	A42	0.59	0.9:1	4.51	37.79	5.73	10.61	47.53	48.4
	B42	0.56	1.7:1	4.34	40.14	5.66	11.70	48.88	51.84
	C42	0.52	4.2:1	4.41	39.17	5.41	15.60	50.43	54.77
	H42	0.50	1:0	4.66	35.72	5.36	16.38	52.10	52.1
	agua	0.00	--	7.25	0.00	6.41	0.00	0.00	0
	I42	0.73	0:1	5.05	31.01	5.73	10.61	41.62	41.62
Experimento 6	D42	0.52	5.6:1	4.14	43.44	5.38	16.07	46.23	59.51
	E42	0.51	8.8:1	4.53	38.11	5.41	15.60	46.50	53.71
	F42	0.51	13.4:1	5	31.69	5.3	17.32	41.62	49.01
	G42	0.50	28.2:1	5.11	30.19	5.31	17.16	46.86	47.35
	H42	0.50	1:0	5.12	30.05	5.32	17.00	47.05	47.05
	agua	0.00	--	7.32	0.00	6.41	0.00	0.00	0
	I63	1.10	0:1	5.48	25.85	5.86	12.14	37.99	37.99
Experimento 7	A63	0.89	0.9:1	4.08	44.79	5.69	14.69	37.99	59.48
	B63	0.84	1.7:1	3.97	46.28	5.69	14.69	42.23	60.97

ES 2 860 981 T3

C63	0.80	4.0:1	4.03	45.47	5.65	15.29	43.38	60.76
D63	0.78	5.5:1	4.26	42.35	5.55	16.79	43.69	59.14
E63	0.77	8.8:1	4.62	37.48	5.5	17.54	44.04	55.02
F63	0.76	13.7:1	5.24	29.09	5.41	18.89	44.27	47.98
G63	0.76	28.1:1	5.11	30.85	5.39	19.19	37.99	50.04
H63	0.74	1:0	5.58	24.49	5.32	20.24	44.73	44.73
agua	0.00	--	7.39	0.00	6.67	0.00	0.00	0

Ejemplo 3: Rendimiento en la prevención de biopelículas de los compuestos

5 Las formulaciones A2-J2 como se muestran en la Tabla 7 se elaboraron y probaron en el ensayo de prevención de biopelículas. Las formulaciones se probaron en un ensayo de biopelícula de especies mixtas multitratamiento estático in vitro. Se pretrataron tapas de clavijas recubiertas de película con cada formulación antes del crecimiento de la biopelícula. Las tapas de clavija tratadas se inocularon luego con saliva completa humana durante 24 horas para desarrollar una biopelícula derivada de saliva de especies mixtas. Esta biopelícula se trató con cada formulación dos veces al día durante el transcurso de 60 horas, para un total de cinco tratamientos de 30 segundos. Los resultados se informan como log RLU y se muestran en la Tabla 7, con un valor más bajo correspondiente a menos biopelícula. Los resultados se usaron luego para crear superficies de contorno para maximizar la actividad con concentraciones variables de ácido succínico y ácido trans-aconítico. También se formuló y probó un control positivo (Muestra J2) compuesto de un enjuague bucal que contenía aceite esencia estándar

10

Tabla 7: Formulaciones para encontrar sinergias de mezclas de SAA y tAA.

Materia prima	A2	B2	C2	D2	E2	F2	G2	H2	I2	J2
Ácido succínico	0.21	0.21	0.25	0.12	0.037	0.12	--	0.037	0.12	--
Ácido aconítico	0.037	0.021	0.12	0.12	0.037	--	0.12	0.21	0.25	--
Mentol	0.038	0.038	0.038	0.038	0.038	0.038	0.038	0.038	0.038	0.038
Timol	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062
Salicilato de metilo	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064
Eucaiptol	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090
Poloxámero 407	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Laurilsulfato de sodio	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086
Benzoato de sodio	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077
Sacarina	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
Sucralosa	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Propilenglicol	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Sorbitol	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Verde FD&C N° 3	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037	0.000037
Aroma	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Agua	81.8	81.7	81.7	81.8	82.0	82.0	82.0	81.8	81.8	81.8
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
log RLU	3.80	3.92	3.97	3.99	4.01	4.02	4.12	4.14	4.35	5.15

Nota: El control de agua estéril tenía log RLU de 7.39

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende ácido succínico, ácido aconítico y un portador, dichos ácido succínico y ácido aconítico estando presentes en la composición en una proporción de ácido succínico a ácido aconítico de 0,9:1 a 14:1 en peso y en donde la cantidad combinada total de ácido succínico y ácido aconítico es del 0,1 al 2% p/p de la composición.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 que tiene una proporción de ácido succínico a ácido aconítico de 0,9:1 a 9:1; o que tiene una proporción de ácido succínico a ácido aconítico de 0,9:1 a 6:1.
- 15 3. La composición de cualquier reivindicación anterior que tiene ácido succínico y ácido aconítico en una cantidad combinada total del 0,1 al 1% p/p de la composición; o que tiene ácido succínico y ácido aconítico en una cantidad combinada total del 0,1 al 0,5% p/p de la composición; o que tiene ácido succínico y ácido aconítico en una cantidad combinada total del 0,1 al 0,3% p/p de la composición.
- 20 4. La composición de la reivindicación 1 en donde dicho portador comprende agua; opcionalmente, en donde dicho portador comprende una mezcla de agua/alcohol.
- 25 5. La composición de la reivindicación 4 en donde dicho portador comprende una mezcla de agua/alcohol y en donde dicha composición comprende alcohol en una cantidad del 10% v/v o menos en volumen de la composición total.
- 30 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicha composición está libre de alcohol.
- 35 7. La composición de cualquier reivindicación anterior en donde dicho ácido aconítico es ácido trans-aconítico.
- 40 8. La composición de cualquier reivindicación anterior en donde dicha composición es una composición para el cuidado oral que comprende además por lo menos un surfactante seleccionado del grupo que consiste de surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros, zwitteriónicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.
9. La composición para el cuidado oral de cualquier reivindicación anterior que comprende además por lo menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste de timol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, isómeros de cada uno de estos compuestos, y combinaciones de dos o más de los mismos.
10. La composición para el cuidado oral de cualquier reivindicación anterior, en donde dicha composición está en forma de lavado bucal, enjuague bucal, pasta de dientes, goma de mascar, pastilla para chupar, o tira soluble.
11. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 10 en donde dicha composición está en la forma de un lavado bucal o enjuague bucal.
12. La composición para el cuidado oral de la reivindicación 10 en donde dicha composición comprende ácido succínico y ácido trans-aconítico en una cantidad combinada total del 0,1 al 1% p/p de la composición.

FIG. 1

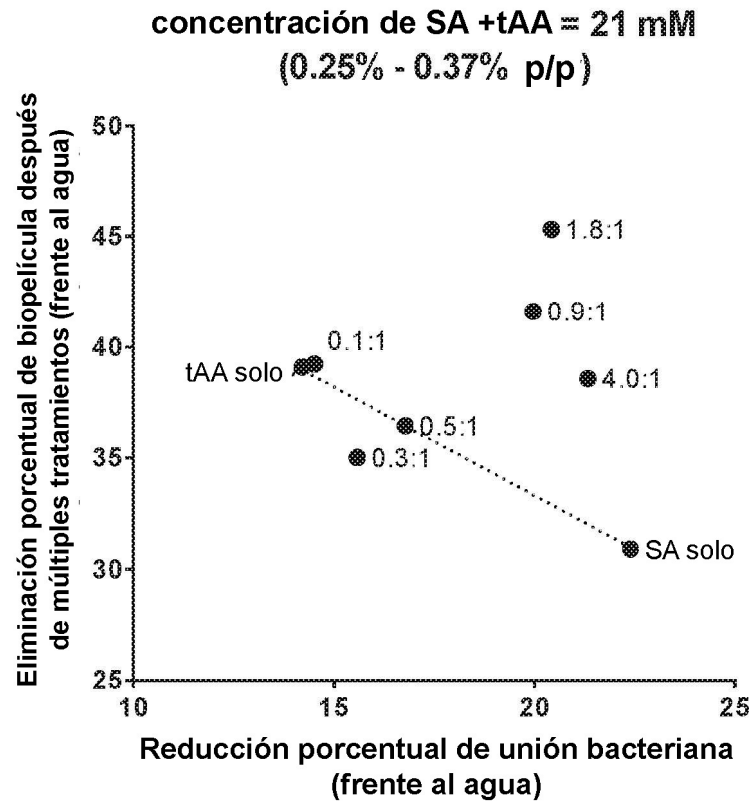


FIG. 2

