

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 870**

51 Int. Cl.:

A61P 1/02	(2006.01)
A61K 8/27	(2006.01)
A61K 8/63	(2006.01)
A61K 8/60	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2020 PCT/EP2020/078801**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2021 WO21074164**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2020 E 20793298 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023 EP 4044995**

54 Título: **Composición de cuidado bucal**

30 Prioridad:

14.10.2019 EP 19382896

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2024

73 Titular/es:

**LACER, S.A. (100.0%)
Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MATA MOLINER, MONTSERRAT;
FERRER SISO, ALICIA;
DEL CASTILLO NIETO, JUAN CARLOS;
MIRA OTAL, JAVIER y
WIEDEMANN, RALF**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 968 870 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

Composición de cuidado bucal

- 5 La invención se refiere al campo de las composiciones de cuidado bucal, en particular a colutorios, geles dentífricos y pastas dentífricas que comprenden sales de zinc que tienen una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C, derivados de glicirricina e isopropilmetilfenoles.

Antecedentes de la invención

- 10 La higiene bucal es la práctica de mantener la boca limpia, y se considera que es el mejor medio de prevención de caries (caries dental), gingivitis, periodontitis, y otros trastornos dentales y bucales tales como el mal aliento (halitosis). La higiene bucal es necesaria para todas las personas para mantener la salud de sus dientes y boca. Existen tres etapas clave para regular el mantenimiento y la salud dental: cepillado, limpieza con hilo dental y enjuague con un colutorio. El cepillado de los dientes implica el uso de una pasta dentífrica junto con un cepillo de dientes para ayudar a eliminar los restos de alimentos y la placa dental. Los colutorios se usan para limpiar y refrescar la boca y para la higiene bucal. Compuestos antisépticos y antiplaca están presentes en los colutorios y la pasta dentífrica para destruir los microorganismos que provocan la placa, la gingivitis, y el mal aliento.
- 15 Las sales de zinc se usan ampliamente en productos sanitarios bucales, tales como pastas dentífricas y colutorios, debido a sus propiedades antimicrobianas contra diferentes bacterias, que ayudan a controlar el desarrollo de placa dental, formación de sarro, encías sangrantes y mal olor [Fatima, T. *et al.*, *J. Pak. Med. Assoc.*, 2016, 66(8), 1019-1023; Davies, R. M., *Periodontology 2000*, 2008, 48, 23-30]. Las sales de zinc también reducen las concentraciones en el aliento de compuestos volátiles de azufre (VSC), que se asocian con la halitosis, así como que tienen efectos inhibidores directos e indirectos sobre la producción de VSC mediada por anaerobios [Young, A. *et al.*, *Eur. J. Oral Sci.*, 2002, 110(1), 31-34]. Por tanto, la inclusión de dichas sales en productos de cuidado bucal es muy deseable. De hecho, se han dado a conocer varias composiciones de cuidado bucal que comprenden sales de zinc o están disponibles en el mercado.
- 20 Otros compuestos que tienen efecto antibacteriano que pueden usarse en productos de cuidado bucal son los isopropilmetilfenoles. Estos compuestos penetran en lo más profundo de la placa y muestran un alto efecto bactericida [Park, Y.-D. *et al.*, *Int. J. Clin. Prev. Dent.*, 2010, 6(2), 55-61].
- 25 Se ha notificado que combinaciones de sales de zinc y o-cimen-5-ol, un compuesto de isopropilmetilfenol particular, han mostrado un efecto antimicrobiano directo e inhibición de procesos relacionados con enfermedades orales y son muy deseables para su incorporación en productos de cuidado bucal debido a efectos sinérgicos contra anaerobios [Pizzey, R. L., *Int. Dent. J.*, 2011, 61 (Supl. 3), 33-40].
- 30 Los aspectos sensoriales son una importante contribución a la aceptación y preferencia de los consumidores de productos de cuidado bucal. Ejemplos de aspectos sensoriales relevantes para los productos de cuidado bucal son el aspecto, suavidad sensorial y granularidad y sabor. A pesar de las propiedades beneficiosas de los compuestos de zinc en el cuidado bucal, las sales de zinc muestran una solubilidad limitada en agua, que puede limitar su uso en productos de cuidado bucal o proporcionar productos que tienen aspectos sensoriales no satisfactorios.
- 35 Por tanto, existe la necesidad de productos de cuidado bucal alternativos que comprenden sales de zinc, en particular en combinación con isopropilmetilfenoles, y que tengan aspectos sensoriales adecuados.

Sumario de la invención

- 40 Los presentes inventores han hallado sorprendentemente que los derivados de glicirricina mejoran la solubilidad de las sales de zinc en composiciones de cuidado bucal, y también cuando dichas composiciones comprenden adicionalmente un compuesto de isopropilmetilfenol. Esta mejora en la solubilidad permite obtener composiciones transparentes. Las composiciones de la invención también son ventajosas debido a su baja citotoxicidad, efectos antioxidantes, efectos antiinflamatorios, propiedades de cicatrización, perfiles microbiológicos, propiedades de limpieza, propiedades de penetración de placa y reducción de placa, sus propiedades con respecto a su estabilidad, en particular contra la luz, la temperatura o fuerzas externas tales como la fuerza de la gravedad.

45 Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición de cuidado bucal según la reivindicación 1.

- 50 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición de cuidado bucal tal como se define en el primer aspecto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la formación de placa dental, formación de caries, formación de sarro, halitosis, gingivitis, periodontitis, mucositis periimplantaria y/o periimplantitis.

55

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición de cuidado bucal según la reivindicación 1

- 5 Las composiciones de la invención son composiciones de "cuidado bucal", lo que significa que están destinadas al uso tópico en la boca, de manera que cualquier componente presente en la composición es necesario que sea aceptable por vía oral, es decir, seguro para el uso tópico en la boca en las cantidades y concentraciones proporcionadas.
- 10 El término "sal de zinc" se refiere a un compuesto iónico formado por un catión de zinc (Zn^{2+}) y un anión. El anión puede ser monovalente o divalente, orgánico o inorgánico. Si el anión es monovalente la sal de zinc está formada por dos aniones y un catión de zinc. Si el anión es divalente, la sal de zinc está formada por un anión y un catión de zinc. Ejemplos de aniones inorgánicos son cloruro (Cl^-) y sulfato (SO_4^{2-}). Ejemplos de aniones orgánicos son gluconato, citrato y acetato. La sal de zinc puede estar en forma anhidra o en forma de un hidrato tal como el monohidrato, el dihidrato o el heptahidrato. La sal de zinc de las composiciones de la presente invención tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$. En una realización particular, las sales de zinc de la presente invención tienen una solubilidad en agua no mayor de $5,0 \cdot 10^7$ mg/l a $25^\circ C$.

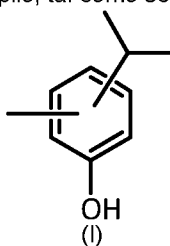
20 Ejemplos de sales de zinc que tienen una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$ son cloruro de zinc ($4,32 \cdot 10^6$ mg/l a $25^\circ C$), gluconato de zinc ($1 \cdot 10^6$ mg/l a $25^\circ C$), sulfato de zinc heptahidratado ($9,6 \cdot 10^5$ mg/l a $25^\circ C$), sulfato de zinc ($5,77 \cdot 10^5$ mg/l a $25^\circ C$), acetato de zinc ($4,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$) y citrato de zinc ($4,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$). Un ejemplo de una sal de zinc que tiene una solubilidad en agua menor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$ es el lactato de zinc, su solubilidad en agua es de $1,67 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$ (véase <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1368821.html?>).

25 En una realización preferida, la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$ se selecciona del grupo que consiste en cloruro de zinc, sulfato de zinc, gluconato de zinc, citrato de zinc, acetato de zinc y mezclas de los mismos; preferiblemente cloruro de zinc, sulfato de zinc y gluconato de zinc y mezclas de los mismos; más preferiblemente cloruro de zinc, gluconato de zinc y acetato de zinc y mezclas de los mismos; más preferiblemente cloruro de zinc, gluconato de zinc y mezclas de los mismos; incluso más preferiblemente cloruro de zinc.

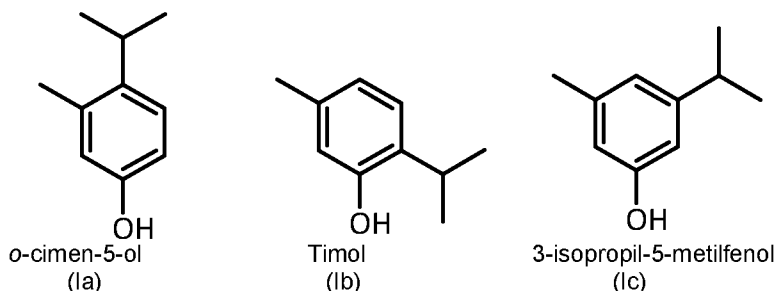
En una realización particular, la sal cloruro de zinc está en forma anhidra, la sal acetato de zinc es un dihidrato y/o la sal gluconato de zinc está en forma anhidra.

35 En una realización preferida, la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a $25^\circ C$ está presente en las composiciones de cuidado bucal de la invención en una concentración de desde el 0,01 hasta el 1,5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente desde el 0,05 hasta el 1% en peso, más preferiblemente desde el 0,05 hasta el 0,7% en peso.

40 El término "compuesto de isopropilmetilfenol" se refiere a compuestos que tienen un anillo de fenilo sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo isopropilo, tal como se representa mediante la fórmula (I).



45 Ejemplos de compuestos de isopropilmetilfenol son *o*-cimen-5-ol (o 4-isopropil-3-metilfenol de fórmula Ia), timol (o 2-isopropil-5-metilfenol de fórmula Ib) y 3-isopropil-5-metilfenol (de fórmula Ic), cuyas estructuras se representan a continuación.



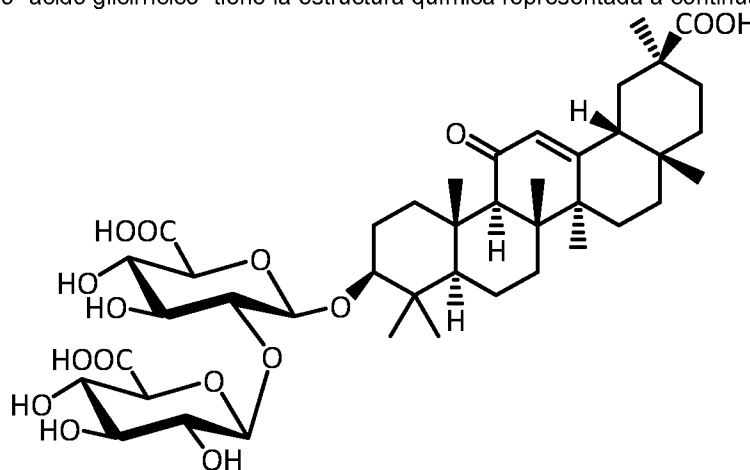
Las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden comprender uno o más (tal como 2 ó 3) compuestos de isopropilmetilfenol, preferiblemente uno.

El compuesto de isopropilfenilfenol es *o*-cimen-5-ol.

En una realización preferida, el compuesto de isopropilmetilfenol está presente en la composición de cuidado bucal de la invención en una concentración de desde el 0,005 hasta el 1% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente desde el 0,01 hasta el 0,5% en peso, más preferiblemente desde el 0,02 hasta el 0,1% en peso.

El derivado de glicirricina presente en las composiciones de la invención se selecciona del grupo que consiste en ácido glicirricínico, ácido glicirretínico, sales de los mismos, y mezclas de los mismos. Estos compuestos se aplican ampliamente como edulcorantes naturales, y se utilizan en cosméticos y productos farmacéuticos. Pueden aislarse de las raíces y el estolón de plantas perennes de la especie *Glycyrrhiza*, tales como *Glycyrrhiza glabra*.

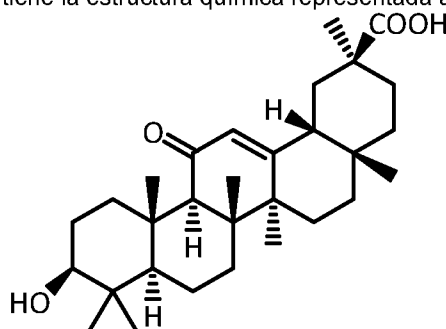
El "ácido glicirricínico" o "ácido glicirricóico" tiene la estructura química representada a continuación.



(II)

El ácido glicirricínico tiene tres grupos ácido que pueden formar sales con un catión, incluyendo cationes orgánicos (tales como amonio) así como cationes inorgánicos (tales como metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio; y metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio). Los cationes preferidos para formar sales con ácido glicirricínico son potasio, sodio y amonio. Ejemplos de sales de ácido glicirricínico son glicirricinato de dipotasio, glicirricinato de diamonio, glicirricinato de disodio, glicirricinato de monoamonio, glicirricinato de monosodio y glicirricinato de monopotasio, preferiblemente glicirricinato de dipotasio.

El "ácido glicirretínico" o "enoxolona" tiene la estructura química representada a continuación.



(II)

El ácido glicirretínico tiene un grupo ácido que puede formar sales con un catión, incluyendo cationes orgánicos (tales como amonio) así como cationes inorgánicos (tales como metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio; y metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio). Los cationes preferidos para formar sales con ácido glicirretínico son potasio, sodio y amonio. Ejemplos de sales de ácido glicirretínico son glicirretinato de potasio, glicirretinato de amonio y glicirretinato de sodio.

El derivado de glicirricina en las composiciones de cuidado bucal de la invención es glicirricinato de dipotasio.

En una realización preferida, el derivado de glicirricina está presente en las composiciones de cuidado bucal de la invención en una concentración de desde el 0,005 hasta el 1,5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente desde el 0,01 hasta el 1,5% en peso, más preferiblemente desde el 0,02 hasta el 1% en peso, más preferiblemente desde el 0,02 hasta el 0,5% en peso.

En otra realización preferida de las composiciones de cuidado bucal de la invención, la razón en peso de la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C respecto al derivado de glicirricina es de desde 5:1 hasta 1:1, preferiblemente desde 3,5:1 hasta 1,5:1, más preferiblemente desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 2:1.

5 Las composiciones de cuidado bucal de la invención también comprenden agua. Preferiblemente, el agua está presente en una cantidad de al menos el 10% en peso, al menos el 15% en peso, al menos el 20% en peso, al menos el 25% en peso, al menos el 30% en peso, al menos el 40% en peso, al menos el 50% en peso, al menos el 60% en peso, al menos el 70% en peso, al menos el 75% en peso, o al menos el 80% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

15 En una realización preferida, la composición de cuidado bucal de la invención también comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en fuentes de iones fluoruro, tensioactivos, codisolventes, humectantes, edulcorantes, aglutinantes, agentes de sensación en la boca, abrasivos, agentes desensibilizantes, otros principios activos de cuidado bucal, agentes de modificación del pH, agentes quelantes, conservantes, agentes saborizantes y colorantes.

20 Las fuentes de iones fluoruro incluyen fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro estañoso, monofluorofosfato de potasio, monofluorofosfato de sodio, monofluorofosfato de amonio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina tal como (N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro de N'-octadeciltrimetilindiamina), fluoruro de amonio, y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la composición de cuidado bucal de la invención también puede contener una fuente de iones fluoruro o componente que proporciona flúor en cantidades suficientes para suministrar de 50 a 5000 ppm de ion fluoruro, por ejemplo, desde 100 hasta 1000 ppm de ion fluoruro. Pueden añadirse fuentes de iones fluoruro a las composiciones de la invención a un nivel en el intervalo del 0,001% en peso al 10% en peso, por ejemplo, desde el 0,003% en peso hasta el 5% en peso, o desde el 0,01% en peso hasta el 1,2% en peso, en el que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición. Sin embargo, debe entenderse que los pesos de las sales de fluoruro para proporcionar el nivel apropiado de ion fluoruro variará obviamente basándose en el peso del contraión en la sal, y un experto en la técnica puede determinar fácilmente tales cantidades. Las fuentes de iones fluoruro preferidas son fluoruro de sodio y monofluorofosfato de sodio.

30 Las composiciones de cuidado bucal de la presente invención pueden comprender opcionalmente un tensioactivo. El término "tensioactivo" se refiere a compuestos que pueden reducir la tensión superficial. Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros. Puede usarse cualquier tensioactivo aceptable por vía oral.

35 Ejemplos de tensioactivos no iónicos son copolímeros de bloque tales como copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros), aceites de ricino etoxilados e hidrogenados, ésteres de polioxi-etilensorbitano (por ejemplo, polisorbatos), etoxilatos de alcoholes grasos, etoxilatos de alquilfenol, óxidos de aminas terciarias, óxidos de fosfinas terciarias, dialquilsulfóxidos y similares. En una realización particular, el tensioactivo no iónico se selecciona de copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros), aceites de ricino etoxilados e hidrogenados, y mezclas de los mismos; preferiblemente poloxámero 407, aceite de ricino hidrogenado con PEG 40 y mezclas de los mismos.

40 Ejemplos de tensioactivos aniónicos son alquil y alqueniulfatos y sus derivados de alquil éter, sarcosinatos, isetionatos y tauratos, tales como laurilsulfato de sodio, sulfonato de sodio de monoglicéridos de coco, laurilsarcosinato de sodio, laurilisetionato de sodio, lauril éter carboxilato de sodio, sales de (alquil C_{8-20})-sulfato (tales como (alquil $C_{14}-C_{16}$)-sulfatos de sodio), sales de (alquenil C_{8-20})-sulfatos (tales como (alquenil $C_{14}-C_{16}$)-sulfatos de sodio), y dodecylbencenosulfonato de sodio; preferiblemente laurilsarcosinato de sodio y sales de sodio de (alquil C_{8-20})-sulfatos (tales como (alquil $C_{14}-C_{16}$)-sulfatos de sodio) y sales de sodio de (alquenil C_{8-20})-sulfatos (tales como (alquenil $C_{14}-C_{16}$)-sulfatos de sodio).

45 Ejemplos de tensioactivos catiónicos son cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de diisobutilfenoxietildimetilbencilamonio, nitrito de alquiltrimetilamonio de coco, fluoruro de cetilpiridinio y mezclas de los mismos.

50 Ejemplos de tensioactivos anfóteros son miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, lauramidopropilbetaína, cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína y similares; preferiblemente cocamidopropilbetaína.

60 Los tensioactivos preferidos incluyen aceites de ricino hidrogenados con polioxi-etileno, poloxámeros (copolímeros de bloque de polipropilenglicol-polietilenglicol), sales de (alquil C_{8-20})-sulfatos, sales de (alquenil C_{8-20})-sulfatos, laurilsarcosinato de sodio y cocoamidopropilbetaína.

65 Uno o más tensioactivos están opcionalmente presentes en una cantidad total en el intervalo de desde el 1% en peso hasta el 70% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Además de agua, las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden comprender uno o más codisolventes tales como glicerina, propilenglicol y/o etanol. Uno o más codisolventes están opcionalmente presentes en una cantidad total en el intervalo de desde el 5% en peso hasta el 20% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

5 Las composiciones de cuidado bucal de la presente invención pueden comprender opcionalmente un humectante, que es una sustancia que mantiene y retiene la humedad. Puede usarse cualquier humectante aceptable por vía oral, tal como alcoholes de azúcar, por ejemplo, sorbitol y, y PEG de bajo peso molecular, tales como PEG40. La mayoría de humectantes también funcionan como edulcorantes. Uno o más humectantes están opcionalmente presentes en una
10 cantidad total en el intervalo de desde el 1% en peso hasta el 70% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Además de los humectantes descritos anteriormente y de los derivados de glicirricina descritos anteriormente (que son componentes esenciales de la invención), que también funcionan como edulcorantes (es decir, sustancias que pueden proporcionar un sabor dulce), las composiciones de cuidado bucal de la presente invención pueden comprender opcionalmente un edulcorante que no es un humectante. Los ejemplos de este tipo de edulcorantes incluyen edulcorantes artificiales tales como sucralosa, sacarina, acesulfamo, neotamo, neohesperidina, ciclamato, taumatina, esteviósido. Estos edulcorantes (que no son humectantes ni derivados de glicirricina) pueden estar presente en cantidades en el intervalo del 0,001% en peso al 2% en peso, en las que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden contener un aglutinante, que proporciona cohesión a la composición. Puede utilizarse cualquier aglutinante convencional, tal como, polímeros de carboxivinilo, carragenanos, almidones, polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (carmelosa),
25 hidroxipropilmetilcelulosa y sales de las mismas (por ejemplo, carmelosa sódica), gomas naturales tales como goma xantana, karaya, goma arábiga y tragacanto y quitosano. Uno o más aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad total en el intervalo del 0,1% en peso al 1,5% en peso, en los que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Los agentes de sensación en la boca que pueden estar presentes en las composiciones de cuidado bucal de la invención, y que se refieren a materiales que confieren una textura deseable u otra sensación durante el uso de la composición. Tales agentes incluyen sales de bicarbonato, que pueden conferir una sensación de limpieza a los dientes y encías debido a la efervescencia y a la liberación de dióxido de carbono. Puede usarse cualquier bicarbonato aceptable por vía oral, tal como bicarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, bicarbonatos de sodio y potasio,
35 bicarbonato de amonio, y mezclas de los mismos. Una o más sales de bicarbonato están opcionalmente presentes en una cantidad total en el intervalo del 0,1% en peso al 5% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones de cuidado bucal de la presente invención también pueden incluir un abrasivo, que elimina material de las superficies de dientes y encías y ayuda en la limpieza mecánica de los dientes. El abrasivo puede ser un abrasivo de sílice tal como sílice, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, cloruro de sodio, o combinaciones de los mismos. Uno o más abrasivos pueden estar presentes en una cantidad total en el intervalo de desde el 10% en peso hasta el 30% en peso, preferiblemente desde el 15% en peso hasta el 20% en peso %, en la
45 que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

La composición de cuidado bucal de la presente invención también puede comprender agentes desensibilizantes, que pueden tratar la hipersensibilidad bloqueando los túbulos dentinarios cuando se aplican a un diente. Ejemplos de agentes desensibilizantes son sales de potasio tales como nitrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio y oxalato de potasio. Tales agentes pueden añadirse en cantidades eficaces, por ejemplo, en una cantidad total normalmente en el intervalo de desde el 0,01% en peso hasta el 5% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Además de los principios activos de cuidado bucal mencionados anteriormente (tales como sales de zinc que tienen una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C, isopropilmetilfenoles, derivados de glicirricina, fuentes de iones fluoruro y agentes desensibilizantes), pueden estar presentes otros principios activos de cuidado bucal en las composiciones de la invención. Dichos principios activos de cuidado bucal pueden ejercer cualquier efecto beneficioso a los dientes y las encías, tal como reducir la hipersensibilidad de los dientes, reducir la acumulación de placa, reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal, reducir o inhibir la gingivitis, promover la cicatrización de llagas, reducir los niveles de bacterias que producen ácidos, aumentar los niveles relativos de bacterias no cariogénicas y/o que no forman placa, reducir o inhibir la formación de caries dental, reducir, reparar o inhibir lesiones previas al cariado del esmalte, tratar, aliviar o reducir xerostomía, limpiar los dientes y la cavidad bucal, reducir la erosión, blanquear los dientes y reducir la acumulación de tártaro. Los ejemplos de dichos agentes incluyen sales de gluconato de metales alcalinos tales como gluconato de sodio, pantenol, vitamina E o un derivado de la misma tal como acetato de vitamina E, α -bisabolol, ácido málico, glicerofosfato de calcio, etc. Debe entenderse que los pesos de estos principios activos pueden variar

dependiendo del principio activo particular, y un experto en la técnica puede determinar fácilmente tales cantidades. Normalmente cada principio activo de cuidado bucal está presente opcionalmente en una cantidad en el intervalo de desde el 0,001% en peso hasta el 1% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

5 Las composiciones de cuidado bucal de la presente invención pueden comprender un agente de modificación del pH, que es un compuesto que ajusta y/o mantiene el pH. Tales agentes incluyen agentes acidificantes para reducir el pH, agentes basicantes para elevar el pH y agentes de tamponamiento para controlar el pH dentro de un intervalo deseado. Por ejemplo, pueden incluirse uno o más compuestos seleccionados de agentes acidificantes, basicantes
10 y de tamponamiento para proporcionar un pH de 4,5 a 10,5, preferiblemente de 5,5 a 8,5. Puede usarse cualquier agente de modificación del pH aceptable por vía oral, incluyendo ácidos carboxílicos, fosfóricos y sulfónicos y sus sales (por ejemplo, fosfato de monopotasio, fosfato de dipotasio, fosfato de monosodio, fosfato de trisodio, ácido cítrico, citrato de monosodio, citrato de disodio, malato de monosodio, etc.), hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, carbonatos tales como carbonato de sodio, bicarbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos,
15 imidazol y similares. Uno o más agentes de modificación del pH están opcionalmente presentes en una cantidad total eficaz para mantener la composición en un intervalo de pH aceptable por vía oral.

Las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden comprender opcionalmente un agente quelante, que forma complejos con iones metálicos, tales como calcio, magnesio y hierro. Ejemplos de agentes quelantes son ácido cítrico, ácido succínico, ácido glucónico, ácido etidrónico, ácido galactárico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido fítico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido metilglicina-*N,N*-diacético (MGDA), ácido *N,N*-dicarboximetilglutámico (GLDA), y las respectivas sales de amonio, sodio y potasio; poli(ácidos acrílicos), polímeros de los mismos y las respectivas sales de amonio, sodio y potasio; y ácidos fosfóricos y ácidos polifosfóricos y las respectivas sales de amonio, sodio y potasio. Preferiblemente, el agente quelante es EDTA o una sal de amonio, sodio o potasio del mismo. Uno o más agentes quelantes están opcionalmente presentes en una cantidad total en el intervalo de desde el 0,1 hasta el 5% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

También pueden estar presentes conservantes en las composiciones de cuidado bucal de la invención. Los conservantes inhiben el desarrollo de microorganismos en la composición de cuidado bucal. Ejemplos de conservantes adecuados son clorhexidina, triclosán, compuestos de amonio cuaternario (tales como cloruro de benzalconio) o parabenos (tales como metil o propilparabeno). Uno o más conservantes están opcionalmente presentes en una cantidad total normalmente en el intervalo de desde el 0,001% en peso hasta el 0,5% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones de cuidado bucal de la presente invención pueden comprender opcionalmente un agente saborizante que se añade para modificar el sabor y el aroma de las composiciones de cuidado bucal. Los agentes saborizantes que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen aceites esenciales así como diversos aldehídos, ésteres, alcoholes y materiales similares saborizantes. Ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, menta piperita, anís, gaulteria, sazafrán, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles compuestos tales como mentol, carvona, anetol y vainillina. De estos, los empleados más habitualmente son los aceites de menta piperita y hierbabuena. Uno o más agentes saborizantes pueden estar presentes en la composición de cuidado bucal en una concentración total en el intervalo del 0,01% en peso al 5% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

45 La composición de cuidado bucal de la invención puede comprender al menos un colorante, que se añade para modificar el color de las composiciones. Los colorantes en el presente documento incluyen pigmentos, tintes, lacas y agentes que confieren un brillo o una reflectividad particular tal como agentes de nacarado. Puede usarse cualquier colorante aceptable por vía oral, tal como dióxido de titanio. Uno o más colorantes están opcionalmente presentes en una cantidad total en el intervalo de desde el 0,0001% en peso hasta el 5% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones de cuidado bucal descritas de la invención pueden estar en forma de colutorio, pasta dentífrica o gel dentífrico.

55 En el contexto de la presente invención, "colutorio" es equivalente a "enjuague bucal", "enjuague para la boca" y "solución bucal" y designa composiciones líquidas que son adecuadas para la higiene bucal, tal como reduciendo la carga microbiana en la cavidad bucal, en particular la placa bacteriana que provoca caries, gingivitis y mal aliento. Cuando se usan tales composiciones, se mantienen normalmente en la boca de manera pasiva y/o se agita a través de los dientes mediante la contracción de los músculos peribucales y/o el movimiento de la cabeza, y pueden hacerse gárgaras, y finalmente escupirlo.

65 En el contexto de la presente invención, el término "pasta dentífrica" se refiere a una preparación semisólida adecuada para limpiar los dientes cuando se usa con un cepillo de dientes. En el contexto de la presente invención, el término "gel dentífrico" se refiere a una preparación en gel adecuada para limpiar los dientes cuando se usa con un cepillo de dientes. Los geles dentífricos son similares a las pastas dentífricas, pero con un aspecto más transparente o

translúcido. En particular, los geles dentífricos no comprenden dióxido de titanio mientras que las pastas dentífricas comprenden dióxido de titanio.

5 En una realización particular, la composición de cuidado bucal de la invención es un colutorio y comprende agua en una cantidad de al menos el 70% en peso, al menos el 75% en peso, o al menos el 80% en peso; preferiblemente al menos el 75% en peso de agua. El % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

10 En otra realización particular, la composición de cuidado bucal de la invención es un gel dentífrico o una pasta dentífrica y comprende agua en una cantidad de al menos al menos el 10% en peso, al menos el 15% en peso, al menos el 20% en peso, al menos el 25% en peso, al menos el 30% en peso; preferiblemente al menos el 10% en peso de agua. El % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

15 En otra realización particular, la composición de cuidado bucal de la invención es un gel dentífrico o una pasta dentífrica y comprende agua en una cantidad de desde el 10% en peso hasta el 35% en peso, desde el 15% en peso hasta el 35% en peso, desde el 20% en peso hasta el 35% en peso, desde el 25% en peso hasta el 35% en peso, desde el 30% en peso hasta el 35% en peso; preferiblemente desde el 10% en peso hasta el 35% en peso de agua. El % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

20 En una realización preferida, la composición de cuidado bucal de la invención está en forma de colutorio y comprende:
 - del 0,01 al 1,5% en peso de cloruro de zinc,
 - del 0,005 al 1% en peso de *o*-cimen-5-ol,
 - del 0,005 al 1,5% en peso de glicirricinato de dipotasio,
 - al menos el 70% en peso de agua,
 - opcionalmente del 5 al 10% en peso de propilenglicol,
 25 - opcionalmente del 1 al 10% en peso de glicerina, y
 - opcionalmente del 1 al 5% en peso de aceite de ricino hidrogenado con PEG40,
 en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

30 En una realización preferida, la composición de cuidado bucal de la invención está en forma de gel dentífrico o pasta dentífrica, preferiblemente gel dentífrico, y comprende:
 - del 0,01 al 1,5% en peso de cloruro de zinc,
 - del 0,005 al 1% en peso de *o*-cimen-5-ol,
 - del 0,005 al 1,5% en peso de glicirricinato de dipotasio,
 - del 10 al 35% en peso de agua,
 35 - del 30 al 55% en peso de sorbitol,
 - opcionalmente del 0,1 al 1,5% en peso goma xantana,
 - opcionalmente del 0,5 al 10% en peso de propilenglicol, y
 - opcionalmente del 1 al 15% en peso de glicerina,
 en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

40 En una realización particular, la composición de cuidado bucal de la invención está en forma de gel dentífrico y comprende:
 - del 0,01 al 1,5% en peso de cloruro de zinc,
 - del 0,005 al 1% en peso de *o*-cimen-5-ol,
 45 - del 0,005 al 1,5% en peso de glicirricinato de dipotasio,
 - del 10 al 35% en peso de agua,
 - del 30 al 55% en peso de sorbitol,
 - opcionalmente del 0,1 al 1,5% en peso goma xantana,
 - opcionalmente del 0,5 al 10% en peso de propilenglicol, y
 50 - opcionalmente del 1 al 15% en peso de glicerina,
 en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

En otra realización particular, la composición de cuidado bucal de la invención está en forma de pasta dentífrica y comprende:
 55 - del 0,01 al 1,5% en peso de cloruro de zinc,
 - del 0,005 al 1% en peso de *o*-cimen-5-ol,
 - del 0,005 al 1,5% en peso de glicirricinato de dipotasio,
 - del 10 al 25% en peso de agua,
 - del 30 al 40% en peso de sorbitol,
 60 - del 0,1 al 1,5% en peso de goma xantana,
 - opcionalmente del 0,5 al 5% en peso de propilenglicol, y
 - opcionalmente del 10 al 15% en peso de glicerina,
 en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

65 Las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden obtenerse mezclando los componentes mencionados anteriormente.

Usos de las composiciones

5 Tal como se explicó en la sección de antecedentes, las sales de zinc tienen propiedades antimicrobianas contra
diferentes bacterias, que ayudan a controlar el desarrollo de la placa dental, formación de sarro, encías sangrantes y
mal olor. Las sales de zinc también reducen las concentraciones en el aliento de compuestos volátiles de azufre (VSC),
que se asocian con la halitosis, así como que tienen efectos inhibidores directos e indirectos sobre la producción de
VSC mediada por anaerobios. Además, se ha informado de isopropilmetilfenoles que tienen un alto efecto bactericida
y para penetrar en lo más profundo de la placa. Además, también se ha informado de que los compuestos de glicirricina
10 tienen actividad antiinflamatoria que ayuda a prevenir la gingivitis y la periodontitis [Asl, M. N. et al, *Phytother. Res.*,
2008, 22, 709-724].

Por consiguiente, un segundo aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones de cuidado bucal de la
invención para su uso en el mantenimiento de la cavidad bucal, en particular para su uso en el tratamiento y/o
15 la prevención de la formación de placa dental, formación de caries, formación de sarro, halitosis, gingivitis, periodontitis,
mucositis periimplantaria y/o periimplantitis.

Para los fines anteriores, la composición bucal acuosa de la invención puede ponerse en contacto con una superficie
de la cavidad bucal. Dicha superficie de la cavidad bucal puede seleccionarse del grupo que consiste en uno o más
20 dientes, superficies de las encías, superficie de la lengua y combinaciones de los mismos. Para realizar dicha puesta
en contacto, cuando la composición de cuidado bucal de la invención es un colutorio, se mantiene normalmente en la
cavidad bucal de manera pasiva o moverse en círculos en la boca mediante la contracción de los músculos peribucales
y/o el movimiento de la cabeza, y pueden hacerse gárgaras, y finalmente escupirlo. En el caso de los colutorios, la
cantidad de composición dosificada en la cavidad bucal para realizar la actividad es normalmente de desde 2 hasta
25 30 ml, preferiblemente desde 5 hasta 20 ml y lo más preferido desde 10 hasta 15 ml. La puesta en contacto puede
realizarse durante cualquier cantidad adecuada de tiempo tal como durante menos de treinta segundos, durante treinta
segundos o más, durante aproximadamente treinta segundos, durante aproximadamente cuarenta segundos, durante
aproximadamente un minuto o más. Para realizar el contacto con una superficie de la cavidad bucal, cuando la
composición de cuidado bucal de la invención es un gel dentífrico o una pasta dentífrica, se aplica normalmente con
30 un cepillo de dientes y se realiza una limpieza mecánica de los dientes y/o la lengua, preferiblemente durante al menos
dos minutos, más preferiblemente durante al menos tres minutos. En el caso de los geles dentífricos y las pastas
dentífricas, la cantidad de composición dosificada para realizar la actividad es normalmente de desde 0,3 hasta 4,0 g,
preferiblemente desde 0,5 hasta 2,5 g. La puesta en contacto puede llevarse a cabo al menos una vez al día,
preferiblemente al menos dos veces al día, más preferiblemente al menos tres veces al día, tal como 1, 2, 3 ó 4 veces
35 al día. La cavidad bucal puede pertenecer a un ser humano o animal, preferiblemente un ser humano.

El término "tratamiento", "que trata" o "tratar", tal como se usa en el presente documento, se refiere a medios que
revierten, alivian, inhiben la evolución de la enfermedad o el trastorno estos términos se refieren a, o uno o más
40 síntomas de tal enfermedad o estado.

El término "prevención", "que previene" o "prevenir", tal como se usa en el presente documento, se refiere a evitar la
aparición de una determinada enfermedad o trastorno. La prevención puede ser completa (por ejemplo, la ausencia
total de una enfermedad o un trastorno). La prevención también puede ser parcial, de manera que, por ejemplo, la
aparición de una enfermedad o un trastorno en un sujeto es menos que la que se habría producido sin la administración
45 de la composición de cuidado bucal de la presente invención. La prevención también incluye reducir el riesgo de
padecer la enfermedad o el trastorno.

El término "placa dental" se refiere a una película fina que se compone de restos de alimentos, bacterias y saliva. Si
no se elimina de manera regular la placa dental, se adhiere a la superficie del esmalte, atacando las estructuras de
50 los dientes y produciendo una serie de sustancias que provocan la hinchazón de las encías, dando lugar a gingivitis
(inflamación de la encía), enrojecimiento y probable sangrado gingival.

El término "sarro" o "tártaro" se refiere a una forma de placa dental endurecida. Se produce por la precipitación de
minerales de la saliva y el líquido crevicular gingival en la placa en los dientes. Este proceso de precipitación destruye
55 las células bacterianas dentro de la placa dental, pero la superficie rugosa y endurecida que se forma proporciona una
superficie ideal para la formación adicional de placa. Esto conduce a la acumulación de sarro, que compromete la
salud de la gingiva (encía). Puede formarse sarro tanto a lo largo de la línea gingival, donde se denomina supragingival,
y dentro del estrecho surco que existe entre los dientes y la gingiva, donde se denomina subgingival.

El término "gingivitis" se refiere a una inflamación de las encías que da lugar a un aumento en la sensibilidad y la
irritación y que en muchos casos se acompaña por sangrado. Su desencadenante más frecuente es la placa dental o
biopelícula, que consiste en una película fina de restos de alimentos, bacterias y saliva. Si no se trata a tiempo, puede
evolucionar a periodontitis (piorrea), e incluso entra en el diente y daña su estructura ósea, conduciendo a la pérdida
irreversible del diente.

65

El término “periodontitis” se refiere a un proceso gingival inflamatorio que se extiende al ligamento periodontal que sujeta y fija el diente, e incluso al hueso alveolar, destruyendo ambos tejidos. Aparecen bolsas periodontales, que son un aumento en el hueco o espacio entre la superficie del diente y la parte interna de la encía. Este proceso destructivo se extiende hasta que se compromete la estabilidad del diente. Debido a la pérdida de fijación, en los estadios finales los dientes se separan y se sueltan, perdiendo su ubicación normal, y finalmente el diente se cae de manera irremediable. Se ha hallado que *Streptococci*, espiroquetas y *Bacteroides* son los posibles patógenos responsables de la enfermedad [Prasanth M., *Dent Res J (Isfahan)*, 2011, 8(2), 85-94; Menendez A. *et al.*, *Oral Microbiology Immunology*, 2005, 20(1), 31-34].

El término “halitosis” o “mal aliento” se refiere a la presencia de olores desagradables que pueden detectarse en el aire exhalado. La halitosis es un estado que afecta a muchas personas. Existen múltiples tipos de halitosis y se clasifican dependiendo de la fuente o causa de este mal aliento: halitosis fisiológica, halitosis patológica (causa bucal, 87% de todas las halitosis, y causa extrabucal), pseudohalitosis y halitofobia. Por tanto, el mal aliento por una causa bucal es el más común. Este tipo de halitosis es provocado por la producción y liberación de compuestos volátiles, principalmente compuestos de azufre. Otras moléculas tales como las diaminas (por ejemplo, cadaverina) también se relacionan con la halitosis. Los compuestos volátiles de azufre son provocados por bacterias que crecen en la boca en condiciones de ausencia de oxígeno (anaerobias). Estos compuestos volátiles de azufre proceden del metabolismo de bacterias alimentarias o permanecen atrapados en la boca.

El término “caries” se refiere a la degradación de la estructura de los dientes debido a los ácidos producidos por bacterias. *Streptococcus mutans* se considera una de las principales bacterias implicadas en este proceso. Además, otra microflora como *Escherichia coli* y *Candida* se asocian también con lesiones de caries activas [Prasanth M., *Dent Res J (Isfahan)*, 2011, 8(2), 85-94]. Las caries pueden ser de varios colores diferentes desde amarillo hasta negro. Los síntomas pueden incluir dolor y dificultad para comer. Las complicaciones pueden incluir inflamación del tejido que rodea el diente, pérdida de dientes e infección o formación de abscesos.

Es una enfermedad caracterizada por una serie de reacciones que conducen a los tejidos duros de los dientes a ablandarse, y que si no se trata, avanza desde la superficie hacia el interior, conduciendo eventualmente a la destrucción irreversible del diente. Normalmente, las caries pasan desapercibidas para el paciente. Una exploración detallada detectará coloraciones o manchas blancas similares al yeso (áreas en las que hay esmalte debilitado) o pigmentación marrón en la superficie del diente. Esta fase puede caracterizarse por una determinada sensibilidad (sensación extraña) a algunos alimentos, particularmente bebidas dulces o calientes o frías, aunque habitualmente no hay dolor real. Cuando la caries avanza y afecta a la pulpa o el nervio dentro del diente, generalmente sobrevendrá el dolor, aunque si la afección es muy lenta puede destruir una gran parte del nervio sin dolor. Cuando la afección es profunda, pueden formarse abscesos (mejor conocidos como flemones, es decir, material dentario destruido y pus) y dan lugar a una gran inflamación y dolor.

El término “mucositis periimplantaria” se refiere a una lesión inflamatoria de las partes blandas que rodean un implante endoóseo en ausencia de pérdida del hueso de soporte o pérdida continua de hueso marginal. La mucositis periimplantaria es provocada por bacterias de las biopelículas dentarias, que rompen la homeostasis de los microbios del huésped en la superficie de contacto implante-mucosa, dando como resultado una lesión inflamatoria. La retirada de la biopelícula es un prerrequisito para la prevención y el tratamiento de la mucositis periimplantaria. La mucositis periimplantaria se considera un precursor para la periimplantitis.

El término “periimplantitis” se refiere a una lesión inflamatoria de la mucosa que afecta al tejido que rodea al implante, predominantemente al hueso de soporte con pérdida de osteointegración. Al igual que la mucositis periimplantaria, también es provocada por la adhesión de biopelículas bacterianas patógenas en la superficie del implante y los tejidos periimplantarios.

En el contexto de la invención, el término “aproximadamente” al caracterizar a un valor se refiere a $\pm 10\%$ de dicho valor, preferiblemente $\pm 5\%$ de dicho valor.

Preferiblemente, la expresión “uno o más” se refiere a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, más preferiblemente a 1, 2, 3, 4 ó 5, incluso más preferiblemente a 1, 2 ó 3.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención pero no debe considerarse que limitan su alcance.

Ejemplos

Composiciones

Se prepararon composiciones de cuidado bucal (200 ml) mezclando los componentes dados a conocer en la tabla a continuación. Los componentes y sus cantidades (expresadas como % p/p, es decir, % en peso) de cada composición se proporcionan en la tabla a continuación.

<i>Componente</i>	<i>Ejemplo comparativo 1</i>	<i>Ejemplo comparativo 2</i>	<i>Ejemplo 3</i>	<i>Ejemplo 4</i>
ZnCl ₂	0,1	0,1	0,1	0,1
Glicirricinato de dipotasio	0	0	0,1	0,1
o-cimen-5-ol	0	0,1	0,1	0,1
Propilenglicol	7	7	7	7
Aceite de ricino hidrogenado con PEG40	2	2	2	2
Goma xantana	0	0	0	1
Agua	<i>c.s.p. 100</i>	<i>c.s.p. 100</i>	<i>c.s.p. 100</i>	<i>c.s.p. 100</i>
pH	5,4	5,83	5,6	-

Las tablas a continuación dan a conocer formulaciones específicas de colutorio, pasta dentífrica y gel dentífrico.

Ejemplo de formulación de colutorio 5:

<i>Componente</i>	<i>% p/p</i>
o-cimen-5-ol	0,10
Glicirricinato de dipotasio	0,05
Cloruro de zinc	0,10
Fluoruro de sodio	0,31
Nitrato de potasio	3,00
Glicerina	3,00
Propilenglicol	7,00
Aceite de ricino hidrogenado con PEG 40	2,00
Pantenol	0,25
Agentes quelantes	1,00
Conservantes	0,50
Edulcorantes	1,00
Aglutinante	0,20
Agente saborizante	0,20
Agua	81,29
Total	100,00

5

Ejemplo de formulación de colutorio 6:

<i>Componente</i>	<i>% p/p</i>
o-cimen-5-ol	0,10
Glicirricinato de dipotasio	0,10
Cloruro de zinc	0,10
Fluoruro de sodio	0,31
Glicerina	3,00
Propilenglicol	7,00
Aceite de ricino hidrogenado con PEG 40	2,00
Pantenol	0,25
Agentes quelantes	1,00
Conservantes	0,50
Edulcorantes	1,00

Aglutinante	0,20
Agente saborizante	0,20
Agua	84,24
Total	100,00

Ejemplo de formulación de pasta dentífrica 7:

<i>Componente</i>	<i>% p/p</i>
o-cimen-5-ol	0,10
Glicirricinato de dipotasio	0,20
Cloruro de zinc	0,60
Fluoruro de sodio	0,31
Sorbitol	43,00
Glicerina	12,00
Propilenglicol	2,00
Silicatos	18,50
Dióxido de titanio	1,00
Tensioactivos	3,50
Edulcorantes	1,00
Aglutinante	0,80
Agente saborizante	1,00
Agua	15,99
Total	100,00

Ejemplo de formulación de gel dentífrico 8:

Componente	% p/p
o-cimen-5-ol	0,10
Glicirricinato de dipotasio	0,20
Cloruro de zinc	0,60
Fluoruro de sodio	0,31
Sorbitol	43,00
Glicerina	12,00
Propilenglicol	2,00
Silicatos	18,50
Tensioactivos	3,50
Edulcorantes	1,00
Aglutinante	0,80
Agente saborizante	1,00
Agua	16,99
Total	100,00

5

Turbidez

10 Después de la preparación, se evaluó la turbidez de las composiciones de los ejemplos 1-3 mediante inspección visual (12 horas después de la preparación) y mediante nefelometría.

El método de nefelometría se basa en la comparación de la intensidad de la luz dispersada por la muestra en condiciones definidas con la intensidad de la luz dispersada por un patrón de referencia. Cuanto mayor sea la intensidad de la luz dispersada, mayor será la turbidez. Se realizan lecturas, en unidades nefelométricas de turbidez (UNT), en un turbidímetro de IR Cyberscan TB 1000, usando aproximadamente 30 ml de cada composición de prueba. El control era una composición que comprende el 2% en peso de aceite de ricino hidrogenado con PEG 40, el 7% en peso de propilenglicol y agua (c.s.p. 100% en peso).

Los resultados se recogen en la tabla a continuación.

	<i>Inspección visual</i>	<i>Turbidez (UNT)</i>
Control	Disolución transparente	3
Ejemplo comparativo 1	Turbidez ligera	6,06
Ejemplo comparativo 2	Turbidez ligera	6,46
Ejemplo 3	Disolución transparente	3,52

Los resultados muestran que el cloruro de zinc proporciona composiciones no satisfactorias en cuanto a la turbidez en los ejemplos comparativos 1 y 2. Sin embargo, la composición del ejemplo 3, que comprende glicirricinato de dipotasio ha mejorado sorprendentemente la solubilidad del cloruro de zinc.

15 Estudios microbiológicos

Se llevaron a cabo estudios de actividad antimicrobiana contra *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Escherichia coli* (ATCC 25922) y *Candida albicans* (ATCC 90028) con las composiciones del ejemplo comparativo 1, el ejemplo comparativo 2 y el ejemplo 3. El control era una composición que comprendía el 2% en peso de aceite de ricino hidrogenado con PEG 40, el 7% en peso de propilenglicol y agua (c.s.p. 100% en peso).

Los medios de cultivo y las condiciones de incubación para cada microorganismo se proporcionan en la tabla a continuación:

<i>Microorganismo</i>	<i>Medios de cultivo</i>	<i>Condiciones de incubación</i>
<i>S. mutans</i>	Agar de soja Trypticase (TSA)/ caldo de soja Trypticase (TSB)/ caldo de Müller-Hinton	37°C, el 5% de CO ₂ , 48 h
<i>E. coli</i>	Agar de soja Trypticase (TSA)/ caldo de soja Trypticase (TSB)	37°C, aerobiosis, 24 h
<i>C. albicans</i>	Caldo de soja Trypticase (TSB)/ Sabouraud-coranfenicol/ RPMI 1640 + glucosa al 0,2%	30°C, aerobiosis, 24-48 h

25 Determinación de la dilución inhibitoria máxima (DIM):

Se incubaron diversas diluciones de las composiciones en estudio con los microorganismos (10⁴ ufc/ml) cultivados en placas de microtitulación en los medios de cultivo y condiciones de incubación correspondientes. La DIM se definió como la dilución más alta (es decir, la concentración más baja) que puede inhibir totalmente el crecimiento microbiano visible. [Directrices del EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos) y el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio)]

Determinación de la dilución bactericida máxima (DBM):

Se sembraron 20 µl de las diluciones de las composiciones en estudio del experimento de DIM descrito anteriormente en las que no se había observado crecimiento visible de microorganismos en el ensayo de DIM en un medio de agar sólido. Se incubaron las placas sembradas en las condiciones descritas en la tabla anterior. La DBM correspondió a la dilución más alta (es decir, la concentración más baja) capaz de inhibir totalmente el crecimiento microbacteriano.

40 Determinación de la cinética de muerte bacteriana:

Se determinó la cinética de muerte bacteriana de las composiciones en estudio poniendo en contacto las suspensiones de cada tipo de bacterias a una concentración de desde 5x10⁵ hasta 2x10⁶ ufc/ml. Después de 1, 2 y 5 minutos, se extrajo una muestra (100 µl) y se diluyó 100 veces. Se determinó el número de células viables sembrando en medio de agar sólido. Se incubaron las placas en las condiciones correspondientes proporcionadas en la tabla anterior y se determinó el número de bacterias.

Los resultados de DIM y DBM se proporcionan en la tabla a continuación, expresados como la dilución de la composición sometida a prueba.

	<i>S. mutans</i>		<i>C. albicans</i>		<i>E. coli</i>	
	DIM	DBM	DIM	DBM	DIM	DBM
Control	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2
Ejemplo comparativo 1	1/2	1/2	1/16	1/2	1/2	1/2
Ejemplo comparativo 2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2	≥ 1/2
Ejemplo 3	1/4	1/2	1/32	≥ 1/2	1/2	1/2

- 5 Tal como puede observarse, la composición del ejemplo 3 tenía la actividad bacteriostática más alta y la composición del ejemplo comparativo 2 no tenía actividad contra las bacterias sometidas a prueba.

Se sometieron a prueba las composiciones que tenían actividad (ejemplo comparativo 2 y ejemplo 3) para determinar sus cinéticas de muerte bacteriana. Los resultados se proporcionan en la tabla a continuación como recuentos bacterianos (ufc/ml) y el % de supervivencia entre paréntesis.

10

	<i>C. albicans</i>		<i>S. mutans</i>		<i>E. coli</i>	
	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 3
0 min	5,00 · 10 ⁵ (100%)	5,00 · 10 ⁵ (100%)	6,00 · 10 ⁵ (100%)	6,00 · 10 ⁵ (100%)	2,00 · 10 ⁶ (100%)	2,00 · 10 ⁶ (100%)
1 min	2,00 · 10 ⁴ (4%)	5,00 · 10 ³ (1%)	5,00 · 10 ⁵ (83,33%)	8,00 · 10 ⁵ (>100%)	2,00 · 10 ⁶ (100%)	1,00 · 10 ⁵ (5%)
2 min	1,00 · 10 ⁴ (2%)	1,00 · 10 ⁴ (2%)	3,00 · 10 ⁵ (50%)	3,50 · 10 ⁵ (58,33%)	5,00 · 10 ⁴ (2,5%)	5,00 · 10 ⁴ (2,5%)
5 min	5,00 · 10 ³ (1%)	1,50 · 10 ⁴ (3%)	5,00 · 10 ⁵ (83,33%)	5,00 · 10 ⁵ (83,33%)	2,00 · 10 ⁴ (1%)	5,50 · 10 ⁴ (2,75%)

Tal como puede observarse, la composición del ejemplo 3 es más rápida (activa en 1 min) contra *C. albicans* y *E. coli* que la composición del ejemplo comparativo 1.

- 15 Comparación sobre el efecto bactericida de composiciones que tienen diferentes sales de zinc

Se prepararon composiciones de cuidado bucal (300 ml) mezclando los componentes dados a conocer en la tabla a continuación. Los componentes y sus cantidades (expresadas como el % p/p, es decir, el % en peso) de cada composición se proporcionan en la tabla a continuación. Todas las composiciones tienen la misma cantidad de Zn²⁺, que es el 0,048% en peso.

20

Componente	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Lactato de zinc trihidratado	0,218	0	0	0
Cloruro de zinc	0	0,1	0	0
Gluconato de zinc	0	0	0,335	0
Acetato de zinc dihidrato	0	0	0	0,161
Glicirricinato de dipotasio	0,1	0,1	0,1	0,1
<i>o</i> -Cimen-5-ol	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilenglicol	7	7	7	7
Aceite de ricino hidrogenado con PEG40	2	2	2	2
Ácido cítrico	0	0	0	0,0125
Citrato de sodio	0,001	0,02	0	0
Agua	<i>c.s.p.</i> 100	<i>c.s.p.</i> 100	<i>c.s.p.</i> 100	<i>c.s.p.</i> 100
pH	5,5	5,53	5,51	5,54

Se sometieron a prueba estas composiciones para determinar su efecto bactericida contra *Candida albicans* (ATCC 10231). En resumen, se incubaron las composiciones del ejemplo comparativo 9 y los ejemplos 10-12 (100 µl) con *Candida albicans* (10⁴ ufc/ml) en placas de microtitulación en medio de cultivo de caldo de soja Trypticase (TSB)/Sabouraud-cloranfenicol a 37°C en aerobiosis durante 24-48 h. La composición del ejemplo comparativo 9 no tuvo

25

ningún efecto bactericida, mientras que las composiciones de los ejemplos 10-12 mostraron un efecto bactericida contra *Candida albicans*.

REIVINDICACIONES

1. Composición de cuidado bucal que comprende:
 - una sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C,
 - un isopropilmetilfenol que es o-cimen-5-ol
 - un derivado de glicirricina que es glicirricinato de dipotasio
 - agua.
2. Composición de cuidado bucal según la reivindicación 1, en la que la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C se selecciona del grupo que consiste en cloruro de zinc, sulfato de zinc, gluconato de zinc, citrato de zinc, acetato de zinc y mezclas de los mismos.
3. Composición de cuidado bucal según la reivindicación 2, en la que la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C se selecciona del grupo que consiste en cloruro de zinc, gluconato de zinc, acetato de zinc y mezclas de los mismos.
4. Composición de cuidado bucal según la reivindicación 3, en la que la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C es cloruro de zinc.
5. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C está presente en una concentración de desde el 0,01 hasta el 1,5% en peso con respecto al peso total de la composición.
6. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de glicirricina está presente en una concentración de desde el 0,005 hasta el 1,5% en peso con respecto al peso total de la composición.
7. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de isopropilmetilfenol está presente en una concentración de desde el 0,005 hasta el 1% en peso con respecto al peso total de la composición.
8. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que está presente agua en una cantidad de al menos el 10% en peso, al menos el 15% en peso, al menos el 20% en peso, al menos el 25% en peso, al menos el 30% en peso, al menos el 40% en peso, al menos el 50% en peso, al menos el 60% en peso, al menos el 70% en peso, al menos el 75% en peso, o al menos el 80% en peso, en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.
9. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en fuentes de iones fluoruro, tensioactivos, codisolventes, humectantes, edulcorantes, aglutinantes, agentes de sensación en la boca, abrasivos, agentes desensibilizantes, otros principios activos de cuidado bucal, agentes de modificación del pH, conservantes, agentes quelantes, agentes saborizantes y colorantes.
10. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de colutorio, gel dentífrico o pasta dentífrica.
11. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de colutorio que comprende:
 - del 0,01 al 1,5% en peso de cloruro de zinc,
 - del 0,005 al 1% en peso de o-cimen-5-ol,
 - del 0,005 al 1,5% en peso de glicirricinato de dipotasio,
 - al menos el 70% en peso de agua,
 - opcionalmente del 5 al 10% en peso de propilenglicol,
 - opcionalmente del 1 al 10% en peso de glicerina, y
 - opcionalmente del 1 al 5% en peso de aceite de ricino hidrogenado con PEG40,
 en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.
12. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de gel dentífrico o pasta dentífrica que comprende:
 - del 0,01 al 1,5% en peso de cloruro de zinc,
 - del 0,005 al 1% en peso de o-cimen-5-ol,
 - del 0,005 al 1,5% en peso de glicirricinato de dipotasio,
 - del 10 al 35% en peso de agua,
 - del 30 al 55% en peso de sorbitol,

- opcionalmente del 0,1 al 1,5% en peso goma xantana,
 - opcionalmente del 0,5 al 10% en peso de propilenglicol, y
 - opcionalmente del 1 al 15% en peso de glicerina,
- en la que el % en peso se expresa con respecto al peso total de la composición.

5

13. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la razón en peso de la sal de zinc que tiene una solubilidad en agua mayor de $3,0 \cdot 10^4$ mg/l a 25°C con respecto al derivado de glicirricina es de desde 5:1 hasta 1:1.

10

14. Composición de cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la formación de placa dental, formación de caries, formación de sarro, halitosis, gingivitis, periodontitis, mucositis periimplantaria y/o periimplantitis.

15