

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 135**

51 Int. Cl.:

A61K 8/20 (2006.01)

A61K 8/00 (2006.01)

A61K 8/18 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2016 PCT/US2016/066875**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17106467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2016 E 16876663 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3389599**

54 Título: **Formulación para el cuidado bucal y método para la eliminación del sarro y la placa de los dientes**

30 Prioridad:

15.12.2015 US 201562267354 P

27.01.2016 US 201662287538 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2024

73 Titular/es:

GONTARZ, JOHN A. (100.0%)

546 Chesterville Road

Landenberg, Pennsylvania 19350, US

72 Inventor/es:

GONTARZ, JOHN A.

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 989 135 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

Formulación para el cuidado bucal y método para la eliminación del sarro y la placa de los dientes

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 62/287,538, presentada el 27 de enero de 2016 y de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 62/267,354, presentada el 15 de diciembre de 2015.

10 CAMPO

[0002] Se proporciona una formulación para el cuidado bucal y un método para eliminar el sarro y la placa de los dientes, las encías y la cavidad bucal. La formulación para el cuidado bucal puede adoptar la forma de una pasta de dientes, gel, colutorio, enjuague, solución de remojo, espray, goma de mascar, hilo dental u otro sistema de administración adecuado, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de dimetil isosorbida (DMI) (o equivalente o análogo de esta) y dióxido de cloro (ClO_2) para la eliminación del sarro y de la placa.

20 ANTECEDENTES

[0003] A lo largo de los años, se han fabricado y comercializado numerosos productos de consumo para limpiar el sarro y la placa de los dientes. Los productos han adoptado la forma de pastas de dientes, polvos, geles, enjuagues líquidos, goma de mascar, hilo dental u otros sistemas de administración adecuados. La formación de sarro y placa sobre los dientes limpios es un proceso complejo, que comienza con las bacterias de la boca.

[0004] Este proceso comienza pocos minutos después de que los dientes hayan sido limpiados de manera profesional por un dentista o higienista. Las primeras bacterias comienzan a adherirse a la película de la superficie dental, la lengua y las encías. Esta primera capa de bacterias permite que otras bacterias se adhieran. Estas bacterias se multiplican entonces por división celular para formar una estructura compleja denominada biopelícula. Después de dos a tres horas, el espesor de la biopelícula aumenta hasta el punto de que se puede observar a simple vista una película visible de bacterias.

[0005] Esta película visible de bacterias se denomina placa y, con el tiempo, las bacterias en las áreas protegidas de la boca crecen y se convierten en estructuras gruesas conocidas como placa madura. Si esta placa no se deshace mediante el uso de hilo dental o cepillado, comienza a mineralizarse a medida que los iones calcio y fosfato de la saliva comienzan a depositarse dentro de la colonia bacteriana y se endurecen hasta formar sarro cristalino. La mayoría de las pastas de dientes consiguen su acción limpiadora gracias a abrasivos que pueden comprender aproximadamente el 50 % de una pasta de dientes típica. Estos abrasivos insolubles ayudan a eliminar la placa de las partes accesibles de los dientes. Sin embargo, el cepillado no eliminará el sarro. Las pastas de dientes tradicionales y otros enjuagues bucales tradicionales pueden ayudar a evitar la acumulación de sarro, pero no pueden eliminarlo una vez que se ha formado. Hasta ahora, solo un higienista dental o dentista podía eliminar el sarro raspándolo físicamente de la superficie dental con instrumentos metálicos especializados. El proceso físico por el que un dentista o higienista raspa el sarro de los dientes se denomina "raspado". Durante un raspado, el dentista o higienista usa instrumentos especiales de acero inoxidable para eliminar el sarro de los dientes tanto por encima como por debajo de la línea de la encía.

[0006] La placa dental es una biopelícula (normalmente, de color amarillo pálido a blanquecino) que se acumula sobre la superficie de los dientes. Si no se retira de manera habitual, puede conducir a cavidades dentales (caries) o problemas periodontales (tales como gingivitis). Los microorganismos que forman la biopelícula son casi completamente bacterias (principalmente estreptococos y anaerobios), variando la composición por su localización en la boca. Los microorganismos presentes en la placa dental están todos presentes de forma natural en la cavidad bucal, y suelen ser inofensivos. Sin embargo, el no eliminar la placa le permite acumularse en una capa gruesa y conduce a un aumento del crecimiento bacteriano.

[0007] La placa dental es precursora del sarro, que también se conoce como cálculo. Ambos términos, "sarro" y "cálculos", se usan indistintamente para referirse a la placa dental mineralizada, donde el mineral puede ser calcio. Esta acumulación de placa endurecida (mineralizada) en los dientes se forma por la presencia de saliva, restos, glucanos y minerales. Típicamente, el sarro está compuesto principalmente por cuatro o más sales minerales de fosfato de calcio, incluyendo fosfato octacálcico, hidroxiapatita, whitlockita y brushita. Estas sales se depositan dentro y entre los restos de la biopelícula y la colonia bacteriana de placa. El sarro maduro consiste en una porción inorgánica, que es en gran medida fosfato cálcico, dispuesta en una estructura reticular cristalina de hidroxiapatita similar al hueso, el esmalte y la dentina. También está presente una porción orgánica y consiste en células epiteliales descamadas, leucocitos, glucanos, sedimento salival, restos de alimentos y diversos tipos de microorganismos. La superficie rugosa del sarro maduro proporciona un medio ideal para el crecimiento bacteriano, lo que amenaza a la salud de las encías y absorbe manchas antiestéticas con mucha mayor facilidad que los dientes naturales.

[0008] Cuanto más tiempo permanezca en los dientes el sarro, la placa y las bacterias que protegen, más daños pueden causar. Al inicio, la acumulación de sarro, placa y bacterias puede simplemente irritar e inflamar la encía libre, la parte de la encía que rodea la base de los dientes. Esto se denomina gingivitis, la forma más leve de la enfermedad periodontal. La inflamación en curso finalmente provoca que se desarrollen bolsas entre las encías y los dientes que se llenan de placa, sarro y bacterias. Las bacterias pueden depositar endotoxinas, un subproducto de su propio metabolismo, que son responsables de gran parte de la inflamación que puede ser causada alrededor de los dientes. Con el tiempo, estas bolsas en las encías se hacen más profundas y, a medida que se acumulan más bacterias, eventualmente avanzan bajo el tejido de la encía. Estas infecciones profundas pueden provocar una pérdida de tejido y hueso. Si se destruye demasiado hueso o tejido, se pueden perder uno o más dientes.

[0009] Hay dos formas básicas de sarro. El sarro supragingival (fuera de las encías) es el depósito visible que se forma en la parte superior de los dientes. El sarro subgingival (dentro de las encías) se forma en bolsas entre los dientes y las encías. El sarro subgingival es más dañino, porque favorece un crecimiento más rápido de las bacterias. La acumulación de sarro suele causar hinchazón, sangrado y debilitamiento de las encías, y puede conducir a la recesión de las encías y a la pérdida de dientes. El sarro puede incluso extenderse dentro de las bolsas creadas entre los dientes y las encías. Las bacterias anaerobias que se encuentran en las bolsas alrededor de los dientes pueden estar relacionadas con enfermedades cardiovasculares y bebés prematuros con bajo peso al nacer. Es difícil llegar a estas bolsas mediante el cepillado de los dientes, y no se ven afectadas por los colutorios estándar.

[0010] Las limpiezas dentales programadas con regularidad cada seis meses con un dentista o higienista dental donde se realiza el raspado de los dientes pueden ser eficaces para la eliminación del sarro y la placa acumulados. Sin embargo, la programación de limpiezas dentales profesionales con regularidad puede ser difícil en áreas donde el acceso a un profesional dental es limitado o cuando la alta demanda requiere la cancelación o posposición de limpiezas dentales profesionales. Además, algunos individuos pueden estar genéticamente predispuestos a la rápida formación y acumulación de sarro, lo que requiere limpiezas dentales profesionales con una frecuencia superior (normalmente cada tres meses) al intervalo típico de seis meses.

[0011] Aunque el procedimiento mecánico de raspado dental puede ser eficaz para la eliminación de sarro, además de requerir mucho tiempo, este procedimiento tiene varias desventajas. Una desventaja del raspado dental es que el proceso puede destruir el cemento dental, que es una formación del diente fundamental para la unión encía/diente. Otra desventaja del raspado dental es que el tratamiento puede retirar tejido sano de las encías, que no puede regenerarse. Otra desventaja más es que el procedimiento es doloroso y a menudo causa sangrado e hinchazón de las encías cuando la acumulación de sarro es sustancial. Una desventaja económica es que el raspado dental lo realiza casi exclusivamente un profesional dental y es relativamente caro.

[0012] Se ha sugerido una variedad de agentes químicos y biológicos para retrasar la formación de sarro. Se sabe que las sales pirofosfato y otros agentes químicos tienen la capacidad de retrasar la formación de sarro. Las formulaciones orales antisarro actuales diseñadas para prevenir la acumulación de sarro en los dientes a menudo incorporan como ingrediente activo pirofosfato de sodio, pirofosfato tetrasódico u otros tipos de compuestos de pirofosfato para prevenir que las sales de fosfato de calcio se depositen en el esmalte de los dientes. Un ejemplo se puede encontrar en la patente de EE. UU. n.º 8,303,938. Los compuestos que contienen pirofosfato, sin embargo, pueden dar como resultado sensibilidad dental y lesiones bucales en algunos individuos. Además, ninguna de las formulaciones orales antisarro que contienen compuestos pirofosfato son muy eficaces para eliminar activamente el sarro de los dientes una vez que las sales de fosfato de calcio se han unido con el esmalte dental.

[0013] Hay constancia del uso de otros productos químicos para inhibir la formación de placa y cálculos en los dientes. Por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 4,610,871 se describe el uso de éteres monoalquílicos o dialquílicos de dianhidrohexitoles para inhibir la formación de placa y cálculos en los dientes. La patente de EE. UU. n.º 4,178,363 describe el uso de ácido n-undecilénico o una sal de calcio o zinc de este para reducir la placa dental y las infecciones de los dientes y las encías. La patente de EE. UU. n.º 4,119,711 describe derivados de espiro-1-(hidroxialquil)piperidina, que son eficaces para reducir la formación de placa. Adicionalmente, la patente de EE. UU. n.º 3,887,712 describe que el dihidrofluoruro de alexidina es útil en el tratamiento de la placa dental, los cálculos dentales, la gingivitis y las enfermedades periodontales relacionadas. La patente de EE. UU. n.º 4,160,821 describe que una solución de glicerina de cloruro de cinc u otras sales de cinc aceptables proporciona una terapia eficaz para la gingivitis cuando se aplica a la encía y los dientes. La patente de EE. UU. n.º 4,060,600 describe un método para tratar los dientes en odontología, para la prevención de cálculos, la eliminación de caries y la disolución de placa, que comprende aplicar a los dientes una solución acuosa que contiene un hipoclorito de un metal alcalino y/o alcalinotérreo, y un compuesto amino capaz de formar derivados N-cloro y/o N-dicloro solubles en agua y que no irritan la mucosa de los mismos. Todos estos agentes químicos y biológicos tienen algunas desventajas, tales como eficacia limitada, decoloración de los dientes o lengua, descamación y dolor de la mucosa oral, sabor desagradable, toxicidad, y también pueden causar un desequilibrio de la flora oral.

[0014] La dimetil isosorbida (DMI) es un compuesto hidrófilo y altamente polar. La DMI es un disolvente y vehículo no tóxico que no se considera ni irritante primario para la piel humana ni sensibilizador de la piel. La DMI también proporciona un mecanismo de potenciación de la administración seguro y eficaz para principios activos en productos para el cuidado de la piel, tales como bronceadores sin exposición al sol, tratamientos faciales y de la zona ocular, sueros para la piel, formulaciones antiacné y desmaquillantes.

[0015] La DMI se estudió en la década de 1980 para su uso en dentífricos y formulaciones para el cuidado bucal para inhibir la formación de placa y cálculos en la boca (Lynch, patentes de EE. UU. n.º 4,585,649; 4,610,871; y 4,627,974). Lynch demostró que la DMI tiene propiedades antibacterianas contra *Streptococcus mutans* y que la DMI es un antibacteriano débil a concentraciones elevadas. Lynch también observó que el sarro dental recogido se disolvía lentamente mediante DMI en un vaso de precipitados agitado ocasionalmente durante un periodo de 24 horas a concentraciones acuosas del 100 % y del 50 %. Sin embargo, Lynch no proporcionó ningún hallazgo en relación con si la DMI era capaz de eliminar *in vivo* el sarro de los dientes y de las encías.

[0016] La DMI se tuvo en cuenta para su uso como antibacteriano para aplicaciones orales en la década de 1980 y se comercializó intensamente en las industrias de cuidado personal y salud oral en América, Europa, Australia y Japón. Se ha descubierto que la DMI es un excelente potenciador de la administración, que puede colocar ingredientes activos donde más se necesitan en la piel. Esta funcionalidad de la DMI se ha usado en bronceadores sin exposición al sol, tratamientos faciales y de la zona ocular, sueros cutáneos, formulaciones antiacné y desmaquillantes. En aplicaciones de higiene oral, la DMI ha encontrado poco o ningún uso como potenciador de la administración en aplicaciones orales.

[0017] Originalmente, se pensó que la DMI tenía uso como antibacteriano en aplicaciones orales, pero su funcionalidad antibacteriana es débil y se usan antibacterianos más eficaces tales como el triclosán (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol), el gluconato de clorhexidina, y el cinc y otras sales metálicas como antibacterianos en aplicaciones orales. Como se ha descrito anteriormente, la DMI ha mostrado alguna utilidad en la disolución del sarro *in vitro* durante un periodo de exposición sostenida de 24 horas en las patentes de EE. UU. de Lynch n.º 4,627,974 y 4,610,871, pero no fue eficaz para eliminar el sarro de los dientes de los sujetos *in vivo*. La DMI también es relativamente cara, con un precio de casi 100,00 \$ por kilogramo para productos de cuidado personal. Cuando se encuentra en los productos, normalmente está presente en concentraciones del 0,1 % (p) al 2 % (p). Por lo tanto, la DMI solo se contempla para la aplicación de mejora de la administración de alto valor en la industria de la higiene personal. Además, la industria había abandonado en gran medida la investigación y el uso de DMI en el contexto de la higiene oral como antiséptico oral de espectro limitado, sin éxito, que tenía costes prohibitivos. En la actualidad no hay pastas de dientes o colutorios comerciales conocidos que contengan DMI para su venta en el mercado del cuidado dental.

[0018] El dióxido de cloro (ClO_2) es un gas altamente soluble que no se hidroliza cuando se combina con agua. En su lugar, permanece disuelto como un gas en solución. El dióxido de cloro se ha usado como desinfectante y biocida potente y seguro durante casi 200 años, incluyendo para muchas aplicaciones industriales. Más recientemente, se ha usado dióxido de cloro para eliminar bacterias y biopelículas de torres de refrigeración y líneas de agua potable. Cuando se aplica correctamente, se ha demostrado que controla una amplia gama de biopelículas y bacterias.

[0019] El dióxido de cloro es fuertemente oxidante y puede ser explosivo en concentraciones que superen el 10 % (v/v). Debido a que el dióxido de cloro "activo", ClO_2 , es altamente reactivo con otros productos químicos, a menudo se transforma en una forma estabilizada para el transporte y la mezcla, como se describe en la patente de EE. UU. de McNicolas n.º 3,271,242. El dióxido de cloro activo también se puede preparar en el momento de su uso combinando una fuente de clorito (por ejemplo, clorito de sodio, clorito de potasio o clorito de calcio) con un ácido débil apto para el uso alimentario o cosmético (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, bisulfato de sodio o fosfato disódico), que produce ácido cloroso como intermedio que, a su vez, forma dióxido de cloro activo. El dióxido de cloro estabilizado y un producto en dos partes, que usa clorito de sodio y ácidos orgánicos débiles tales como ácido cítrico, han estado disponibles durante muchos años, y se han usado en gran medida para aplicaciones industriales, de blanqueo, de oxidación y de limpieza de superficies.

[0020] El dióxido de cloro se ha utilizado normalmente en aplicaciones industriales tales como el blanqueo de pasta de papel, y otras actividades blanqueantes y oxidantes. Más recientemente, se ha descubierto que el dióxido de cloro es eficaz en la desinfección de superficies duras tales como mostradores y paredes y se promueve como desinfectante para el agua para que beban los animales, así como otras aplicaciones similares. El dióxido de cloro tiene un olor apreciable similar al cloro, que sigue siendo apreciable a concentraciones acuosas tan bajas como 10 ppm. Las personas que trabajan con altas concentraciones de dióxido de cloro normalmente deben usar equipos protectores personales para evitar el posible contacto con la piel y los ojos. El dióxido de cloro reacciona con muchos compuestos orgánicos y, en muchas condiciones, el dióxido de cloro activo tiene una mala estabilidad en almacenamiento. Estos hechos, bien individualmente o bien en combinación, disuaden normalmente a la mayoría del personal de desarrollo de contemplar el dióxido de cloro como aditivo para los productos de cuidado personal, y menos para aplicaciones de cuidado bucal.

[0021] Los avances recientes han hecho que el dióxido de cloro esté disponible para su uso en unos pocos colutorios y pastas de dientes para el cuidado bucal especializados, que tratan de controlar el mal aliento destruyendo las bacterias que causan el mal aliento. Algunos ejemplos de estos usos orales comerciales son el enjuague bucal y la pasta de dientes CloSYS®, el colutorio DioxiRinse™, la pasta de dientes DioxiBrite™ y el enjuague bucal ultraDEX®, por nombrar unos pocos. También se dice que la reducción bacteriana que se afirma que ocurre a través del uso de estos productos reduce la placa. Estos productos también reivindican efectos blanqueadores dentales adicionales debidos a la oxidación de manchas dentales por el dióxido de cloro. Las pastas de dientes y enjuagues bucales que contienen dióxido de cloro pueden disminuir marginalmente la velocidad de acumulación de sarro al destruir las bacterias y la placa, pero ni el dióxido de cloro por sí mismo ni ninguna formulación disponible en el mercado son eficaces para eliminar el sarro de los dientes. En su lugar, se ha observado que son ineficaces para la eliminación del sarro.

[0022] Por consiguiente, ha habido una necesidad desde hace mucho tiempo pero no satisfecha de un producto o método que permita a un individuo eliminar activamente el sarro y la placa acumulados de los dientes entre limpiezas profesionales.

RESUMEN

[0023] En un aspecto, la divulgación se refiere a una formulación para el cuidado bucal que comprende al menos un dianhidrohexitol y al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado.

[0024] En un aspecto, la divulgación se refiere a una formulación para el cuidado bucal que comprende al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI, o uno o más análogos de DMI en combinación con al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado.

[0025] En un aspecto, la invención se refiere a una formulación para el cuidado bucal para su uso en el tratamiento del sarro en los dientes de un sujeto, en donde dichos dientes están fijados dentro de la cavidad bucal del sujeto y se limpian *in situ* dentro de la cavidad bucal del sujeto, donde dicha formulación para el cuidado bucal comprende dimetil isosorbida y al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado, en donde dicha dimetil isosorbida está a una concentración del 1 % en peso al 90 % en peso o en un subintervalo del 1 % en peso al 90 % en peso, y dicho dióxido de cloro o dióxido de cloro estabilizado está a una concentración del 0,001 % en peso al 0,08 % en peso.

[0026] En una forma de realización, la invención se refiere a una formulación para el cuidado bucal para su uso como se ha definido anteriormente, en la que dicha dimetil isosorbida está en una concentración del 1 % en peso al 40 % en peso o del 1 % en peso al 30 % en peso.

[0027] En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar el sarro en empastes, coronas, aparatos dentales o dientes o cerca de las encías de un sujeto. El método comprende aplicar una formulación para el cuidado bucal que comprende al menos un dianhidrohexitol y al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado a al menos uno de los empastes, coronas, aparatos dentales, dientes, encías o cavidad bucal del sujeto.

[0028] En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar el sarro en empastes, coronas, aparatos dentales o dientes o cerca de las encías de un sujeto. El método comprende aplicar una formulación para el cuidado bucal que comprende al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI o uno o más análogos de DMI en combinación con al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado a al menos uno de los empastes, coronas, aparatos dentales, dientes, encías o cavidad bucal de dicho sujeto.

[0029] En un aspecto, la invención se refiere a un método para inhibir la formación de sarro, bacterias, placa, biopelícula y enfermedad periodontal en la cavidad bucal de un sujeto. El método comprende aplicar una formulación para el cuidado bucal que comprende al menos un dianhidrohexitol y al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado a al menos uno de los dientes, encías o cavidad bucal del sujeto.

[0030] En un aspecto, la invención se refiere a un método para inhibir la formación de sarro, bacterias, placa, biopelícula y enfermedad periodontal en la cavidad bucal de un sujeto. El método comprende aplicar una formulación para el cuidado bucal que comprende al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI o uno o más análogos de DMI en combinación con al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado a al menos uno de los dientes, encías o cavidad bucal del sujeto.

[0031] En un aspecto, la invención se refiere a un método para preparar una formulación para el cuidado bucal, donde una formulación para el cuidado bucal comprende al menos un dianhidrohexitol y al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado. El método comprende formar el dióxido de cloro activo inmediatamente antes del uso de la formulación para el cuidado bucal mezclando una composición que comprende el dióxido de cloro estabilizado y estabilizantes del pH con una composición separada que

comprende un ácido débil. El método puede comprender además mezclar el dióxido de cloro activo con al menos uno del al menos un dianhidrohexitol o agua antes o durante el uso de la formulación para el cuidado bucal.

[0032] En un aspecto, la invención se refiere a un método para preparar una formulación para el cuidado bucal, donde una formulación para el cuidado bucal comprende al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI o uno o más análogos de DMI en combinación con al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado. El método comprende formar el dióxido de cloro activo inmediatamente antes del uso de la formulación para el cuidado bucal mezclando una composición que comprende el dióxido de cloro estabilizado y estabilizantes del pH con una composición separada que comprende un ácido débil. El método puede comprender además mezclar el dióxido de cloro activo con al menos uno de agua y el al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI o uno o más análogos de DMI antes o durante el uso de la formulación para el cuidado bucal.

[0033] En un aspecto, la invención se refiere a un método para preparar la formulación para el cuidado bucal definida anteriormente en otros aspectos de la invención en el presente documento y que comprende formar dicho dióxido de cloro activo inmediatamente antes del uso de dicha formulación para el cuidado bucal mezclando una composición que comprende el dióxido de cloro estabilizado y estabilizantes del pH con una composición separada que comprende un ácido débil, tal como ácido láctico, ácido cítrico o bisulfato de sodio, y mezclando dicho dióxido de cloro activo con dicha dimetil isosorbida y agua, donde dicho dióxido de cloro estabilizado comprende al menos uno de un clorito de metal alcalino o un clorito de metal alcalinotérreo.

[0034] En un aspecto, la invención se refiere al uso de una formulación para el cuidado bucal para el tratamiento cosmético del sarro en empastes, coronas, aparatos dentales o los dientes de un sujeto, en donde dicha formulación para el cuidado bucal comprende dimetil isosorbida y al menos uno de dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado, en donde dicha dimetil isosorbida está en una concentración del 1 % en peso al 90 % en peso o en un subintervalo del 1 % en peso al 90 % en peso, y dicho dióxido de cloro o dióxido de cloro estabilizado está en una concentración del 0,001 % en peso al 0,08 % en peso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0035] La siguiente descripción detallada de formas de realización de la presente invención se entenderá mejor cuando se lea junto con los dibujos adjuntos. Con el fin de ilustrar la invención, en los dibujos se muestran formas de realización que se prefieren actualmente. Se entiende, sin embargo, que la invención no se limita a las disposiciones e instrumentos precisos mostrados. En los dibujos:

- La Figura 1A ilustra mediciones de profundidad de bolsas en encías alrededor de encías sanas.
- La Figura 1B ilustra la medición de la profundidad de bolsas en encías en una bolsa periodontal.
- Las Figuras 2A-2E ilustran la progresión de enfermedades desde dientes y encías sanos hasta periodontitis avanzada. La Figura 2A ilustra dientes y encías sanos. La Figura 2B ilustra la gingivitis. La Figura 2C ilustra la periodontitis temprana. La Figura 2D ilustra la periodontitis moderada. La Figura 2E ilustra la periodontitis avanzada.
- La Figura 3 ilustra reducciones en mediciones de profundidad de bolsas en encías.
- La Figura 4 ilustra reducciones en mediciones de profundidad de bolsas en encías.
- La Figura 5 ilustra reducciones en mediciones de profundidad de bolsas en encías.
- La Figura 6 ilustra la eliminación de material de los dientes antes y después del tratamiento con una formulación para el cuidado bucal del presente documento.
- La Figura 7 ilustra la eliminación de material de los dientes antes y después del tratamiento con una formulación para el cuidado bucal del presente documento.
- La Figura 8 ilustra estructuras optimizadas de cinco de los expansores de red de glucano.
- La Figura 9 ilustra el heptámero de glucano 2,4,6-ramificado, $-(\alpha\text{DGlc}(1-3)\alpha\text{DGlc}(1-3))[(1-6)\alpha\text{DGlc}]_3\alpha\text{DGlc}$.
- La Figura 10 ilustra la estructura de un complejo entre dimetil isosorbida (DMIS) y una diana de glucano modelo.
- La figura 11 ilustra una representación de una línea temporal de la formación de sarro.
- La Figura 12 ilustra la acumulación de sarro con dióxido de cloro y sin DMI.
- La Figura 13 ilustra la acumulación de sarro después del tratamiento con dimetil isosorbida mezclada con pastas de dientes reductoras del sarro comunes, pero sin dióxido de cloro.
- La Figura 14 ilustra las cantidades de sarro después del tratamiento con una formulación para el cuidado bucal que incluye DMI y dióxido de cloro antes de una limpieza hecha por un higienista dental.
- La Figura 15 ilustra las cantidades de sarro después del tratamiento con una formulación para el cuidado bucal que incluye DMI y dióxido de cloro después de la limpieza hecha por el higienista dental.
- La Figura 16 ilustra las cantidades de sarro después de tratamientos con colutorio con un 5,49 % de DMI, un 0,01 % de dióxido de cloro y un 94,5 % de agua (peso total 3,17 g).
- La Figura 17 ilustra las cantidades de sarro después de los tratamientos con colutorio después del tratamiento de la Figura 16 pero con un 15,1 % de DMI, un 0,0085 % de dióxido de cloro y un 84,8 % de agua (peso total 3,065 g).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0036] En la siguiente descripción se usa cierta terminología únicamente por conveniencia y no es limitativa. Las palabras "derecha", "izquierda", "superior" e "inferior" designan direcciones en los dibujos a los que se hace referencia. Las palabras "un" y "una", como se usan en las reivindicaciones y en las partes correspondientes de la memoria descriptiva, se definen como que incluyen uno o más del elemento referenciado, a menos que se indique específicamente lo contrario. A continuación se definen varios términos.

[0037] El término "dientes" se refiere a dientes naturales y cualquier otra superficie dura, tal como coronas, fundas, empastes, puentes, implantes dentales y similares, que se fijan dentro de la cavidad bucal y se limpian *in situ* dentro de la cavidad bucal de un sujeto.

[0038] Los términos "sarro" y "cálculo" se refieren indistintamente a placa dental y/o biopelículas mineralizada(s).

[0039] Los términos "equivalente" y "equivalentes" se refieren a determinados compuestos relacionados con la dimetil isosorbida (DMI) que tienen algunas propiedades químicas similares, que pueden sustituir a parte o la totalidad de la DMI en las formas de realización. Un equivalente puede ser isosorbida; metil isosorbida (MI); isomanida; metil isomanida; dimetil isomanida; isoidida; metil isoidida; dimetil isoidida; isodulcida; metil isodulcida; o dimetil isodulcida. Un equivalente también puede seleccionarse de entre los éteres, poliéteres y polioles. Los polioles pueden incluir al menos uno de los siguientes: eritritol, xilitol, arabitol y ribitol, y sus éteres monometílico, dimetílico y trimetílico. Un poliol puede estar presente solo o como mezclas de al menos uno de otros polioles o sus éteres monohidrocíclicos. Los éteres anhidro monocíclicos que pueden estar en combinación con uno o más polioles pueden ser, pero no se limitan a, 1,4-anhidroeritritol, 1,4-anhidrotreitol, 1,5-anhidrolitol, 1,4-anhidrolitol, 1,4-anhidroarabitol, 1,5-anhidroarabitol, 1,4-anhidroribitol o 1,5-anhidroribitol. Los éteres monoanhidro cíclicos y dianhidro cíclicos también pueden ser compuestos en los que al menos uno de los grupos funcionales polialcohol (R-OH) puede permanecer como un alcohol (R-OH) o puede reemplazarse con éteres metílicos (R-OCH₃), éteres etílicos (R-OC₂H₅) o éteres isopropílicos (R-OCH(CH₃)₂).

[0040] El término "análogo" de DMI se refiere a un expansor de red de glucano que se predice mediante el método del ejemplo 4.

[0041] El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un agente o agentes (por ejemplo, agente o agentes antisarro) suficientemente alta para mejorar significativamente la afección que se desea tratar. Una mejora significativa para un método de la presente invención incluye un cambio en la estructura del sarro hasta el punto en el que puede eliminarse de ubicaciones accesibles de la cavidad bucal mediante cepillado con un cepillo de dientes dos veces al día. El cambio puede ser un ablandamiento de la consistencia del sarro. El cambio puede ser en el sarro de al menos una de las localizaciones subgingival o supragingival.

[0042] El término "formulación para el cuidado bucal" se refiere a una composición tópica que, en el uso habitual, no se traga intencionadamente con fines de administración sistémica de agentes particulares, sino que se retiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para que entre en contacto con las superficies dentales y/o los tejidos bucales expuestos con fines de actividad oral. La formulación para el cuidado bucal puede estar en forma de una solución, pasta de dientes, dentífrico, gel oral tópico, enjuague bucal, colutorio, producto de tratamiento para dentaduras postizas, spray bucal, pastilla para chupar, comprimido oral, hilo dental o goma de mascar.

[0043] La expresión "vehículo oralmente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo adecuado, que puede usarse para aplicar la presente formulación para el cuidado bucal a la cavidad bucal de una manera segura y eficaz. Tales vehículos pueden incluir materiales tales como fuentes de iones fluoruro (también conocidos como compuestos que proporcionan fluoruro), agentes antisarro adicionales, reguladores del pH, materiales abrasivos, fuentes de peróxido, sales de bicarbonato de metal alcalino, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, sistema de sabor, edulcorantes, estevia, xilitol, colorantes, saliva natural y mezclas de estos.

[0044] El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0045] El término "tratar" significa prevenir, reducir y/o eliminar el sarro dental, evitando, reduciendo y/o aliviando de este modo una enfermedad dental.

[0046] El término "subgingival" significa dentro de las encías. Una formulación para el cuidado bucal puede entrar en espacios o bolsas subgingivales, pero se entiende que el sarro supragingival también puede tratarse con una formulación para el cuidado bucal en el presente documento.

[0047] La terminología anterior incluye las palabras mencionadas específicamente antes, sus derivados y palabras de importancia similar. La expresión "al menos un" seguida de una lista de dos o más elementos, tales como "A, B o C", significa uno individual de A, B o C, así como cualquier combinación de estos.

[0048] Las formas de realización del presente documento se refieren a formulaciones para el cuidado bucal y formulaciones para el cuidado bucal para su uso en el tratamiento de enfermedades dentales en un sujeto mediante al menos una de la reducción, la eliminación o la inhibición de la formación de sarro y placa sobre y alrededor de los dientes y las encías. Las formas de realización se refieren además al uso de una formulación para el cuidado bucal para el tratamiento cosmético del sarro en empastes, coronas, aparatos dentales o los dientes de un sujeto. Las formas de realización se refieren a una formulación para el cuidado bucal antisarro y antiplaca que se puede administrar por vía tópica a la cavidad bucal del sujeto. La formulación para el cuidado bucal puede ser un dentífrico, solución, pasta de dientes, gel, crema, colutorio, espray, hilo dental, goma de mascar o pastilla para chupar. La formulación para el cuidado bucal puede ser eficaz para eliminar, reducir y prevenir al menos uno de sarro y placa supragingival o subgingival, pero sin muchas de las desventajas que están asociadas típicamente con los tratamientos convencionales de las enfermedades dentales.

[0049] Una forma de realización proporciona una formulación para el cuidado bucal. La formulación para el cuidado bucal puede ser para eliminar el sarro. La formulación para el cuidado bucal puede ser para el tratamiento de una enfermedad dental en un sujeto. La formulación para el cuidado bucal puede prevenir, reducir o eliminar al menos uno de sarro o placa dental. En una forma de realización, la formulación para el cuidado bucal comprende la combinación de al menos un compuesto de dianhidrohexitol con dióxido de cloro (ClO_2) en al menos una de sus formas activas o estabilizadas. Una forma estabilizada de ClO_2 (también denominado en el presente documento ClO_2 estabilizado) puede ser una fuente de clorito. La fuente de clorito puede ser, por ejemplo, clorito de sodio, clorito de potasio o clorito de calcio. Una forma estabilizada de ClO_2 puede ser un clorito de metal alcalino (por ejemplo, clorito de sodio o clorito de potasio) o cloritos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, clorito de calcio o clorito de magnesio). Una forma estabilizada de ClO_2 en solución puede comprender agua y, opcionalmente, estabilizadores del pH. El agua puede ser agua purificada. En combinación con un ácido débil apto para el uso cosmético o alimentario que se encuentra típicamente en la placa oral o biopelícula, la fuente de clorito puede proporcionar ClO_2 . El ácido o ácidos débiles de la placa aptos para el uso cosmético o alimentario pueden ser, por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido pirúvico, ácido cítrico, ácido láctico, bisulfato de sodio o fosfato disódico. Una formulación para el cuidado bucal del presente documento puede comprender además un ácido débil apto para el uso alimentario o cosmético. El compuesto de dianhidrohexitol puede ser dimetil isosorbida (DMI), un equivalente de DMI y un análogo de DMI. La formulación para el cuidado bucal puede comprender más de un compuesto de dianhidrohexitol. El más de un compuesto de dianhidrohexitol puede comprender al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI o uno o más análogos de DMI. Una formulación para el cuidado bucal puede comprender al menos uno de DMI, uno o más equivalentes de DMI, o uno o más análogos de DMI en combinación con dióxido de cloro en al menos una de sus formas activas o estabilizadas.

[0050] En una forma de realización, la formulación para el cuidado bucal comprende DMI o un equivalente de DMI, ClO_2 en al menos una de sus formas activas o estabilizadas, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, un ácido débil apto para el uso alimentario o cosmético. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir materiales tales como fuentes de iones fluoruro (también conocidas como compuestos que proporcionan fluoruro), agentes antisarro adicionales, reguladores del pH, materiales abrasivos, fuentes de peróxido, sales de bicarbonato de metales alcalinos, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, sistema de sabor, edulcorantes, xilitol, estevia, agentes, saliva natural y mezclas de dos o más de estos.

[0051] Una forma de realización comprende un método para tratar el sarro y la placa usando cualquier formulación para el cuidado bucal del presente documento. El método comprende aplicar una formulación para el cuidado bucal del presente documento a la cavidad bucal de un sujeto. El sujeto puede ser cualquier animal que tenga dientes. El sujeto puede ser un mamífero. El sujeto puede ser un animal felino, canino o un ser humano. La aplicación puede comprender aplicar una cantidad eficaz de la formulación para el cuidado bucal. La formulación para el cuidado bucal puede estar en forma de una solución o suspensión. La solución o suspensión puede comprender otros agentes. La aplicación puede comprender la aplicación tópica de la formulación para el cuidado bucal a la cavidad bucal del sujeto, particularmente a al menos uno de los dientes o encías de un sujeto. El método puede comprender además preparar una formulación para el cuidado bucal a partir de dos o más soluciones o suspensiones separadas. La preparación puede llevarse a cabo antes o durante el paso de aplicación. La preparación puede comprender combinar una combinación de al menos un compuesto de dianhidrohexitol y ClO_2 en al menos una de sus formas activas o estabilizadas con un ácido débil apto para el uso cosmético o alimentario. La preparación puede comprender combinar un compuesto de dianhidrohexitol con ClO_2 en al menos una de sus formas activas o estabilizadas. La preparación puede comprender combinar un ácido débil apto para el uso alimentario, apto para el uso cosmético o un ácido de la placa, al menos un compuesto de dianhidrohexitol y ClO_2 en al menos una de sus formas activas o estabilizadas en cualquier orden de adición. El compuesto de dianhidrohexitol puede ser dimetil isosorbida (DMI) o un equivalente de la DMI. La

formulación para el cuidado bucal aplicada puede comprender más de un compuesto de dianhidrohexitol. El más de un compuesto de dianhidrohexitol puede comprender al menos uno de DMI o uno o más equivalentes de DMI.

[0052] Las formas de realización de la formulación para el cuidado bucal de la presente invención y el método para tratar el sarro y la placa de la presente invención son muy eficaces en la eliminación del sarro tanto supragingival como subgingival, lo que puede conducir a la reducción de las bolsas dentales y la enfermedad periodontal. Mediante la eliminación del sarro supragingival y subgingival, con las formas de realización del presente documento pueden lograrse encías más sanas y la prevención de la pérdida de dientes. Con el tratamiento con una cantidad eficaz, el sarro subgingival y supragingival puede reducirse, no estar presente o no ser visible durante días, semanas, meses o incluso años, excluyendo así la necesidad de revisiones dentales trimestrales, semianuales o posiblemente anuales.

[0053] El tratamiento mediante un método del presente documento con una cantidad eficaz de una formulación para el cuidado bucal puede proporcionar una sensación de limpieza dental después de solo unos pocos días de uso. La hinchazón y el enrojecimiento reducidos de la encía y el cese del sangrado de la encía pueden ocurrir a través del tratamiento. El tratamiento con una cantidad eficaz puede conducir a reducciones de profundidad de las bolsas de la encía iguales o superiores a 1 mm después de 5 meses de uso para más del 30 % de las bolsas de la encía con profundidades de 3 mm o más. El tratamiento puede dar como resultado una reducción del 90 % o superior, superior al 90 % o al 100 % en la cantidad de sarro. La cantidad de sarro puede medirse comparando la cantidad total de depósitos de sarro labial y bucal en el margen gingival antes y después del tratamiento. Puede producirse una reducción similar en el sarro interproximal. El tratamiento puede dar como resultado un cambio en la consistencia del sarro desde una masa de sarro dura como una roca similar a la piedra hasta una masa friable blanda que puede eliminarse con herramientas no metálicas tales como un cepillo de dientes, palillos de madera y raspadores ultrasónicos. Tal eliminación puede ser relativamente fácil, en comparación con el raspado dental. El tratamiento puede dar como resultado que el higienista, dentista o periodoncista recomiende un mayor intervalo de tiempo hasta la próxima cita. El tratamiento puede lograr que no haya molestias para el paciente mientras está en el sillón dental durante una visita de limpieza normal.

[0054] En un método de tratamiento del presente documento, las concentraciones de agentes en la formulación para el cuidado bucal pueden ajustarse para que sean lo suficientemente bajas como para evitar efectos secundarios graves (a una razón beneficio/riesgo razonable), en el contexto de un criterio médico/dental lógico. No se conoce un límite superior de la cantidad de DMI y equivalente de DMI o análogo de DMI. El dióxido de cloro es muy reactivo a algunos grupos amina y es una molécula pequeña que puede migrar rápidamente a través de la saliva y la biopelícula a la superficie de la piel si hay suficiente dióxido de cloro. Se ha usado dióxido de cloro al 0,01 % sin que se notifiquen problemas. Al 0,01 %, el 90 % se consume rápidamente, aproximadamente en 30 segundos, y aproximadamente el 99 % en un minuto. Puede quedar muy poco dióxido de cloro al final de un ciclo de cepillado de 2 minutos. Sin embargo, los distintos pacientes pueden reaccionar de maneras diferentes. Una cantidad segura de un agente (por ejemplo, agente o agentes antisarro) puede variar según la afección particular que se esté tratando, la edad y la condición física del paciente que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente y el vehículo particular a partir del que se aplica el agente. Se han usado concentraciones aumentadas de dióxido de cloro sin problemas. Puede ser aceptable un 0,02 % y un 0,03 % de dióxido de cloro. La concentración de dióxido de cloro podría ser del 0,1 % o inferior.

[0055] Fue un descubrimiento sorprendente e impredecible que la combinación de DMI o un equivalente de DMI y dióxido de cloro produjera un efecto sinérgico. La combinación es capaz de eliminar el sarro acumulado de los dientes y las encías, algo que anteriormente solo era posible a través del raspado físico de los dientes y las encías por un profesional de la odontología con instrumentos especializados.

[0056] Una cantidad eficaz de una formulación para el cuidado bucal del presente documento puede comprender al menos un 1 % (en peso) de DMI o un equivalente de DMI y al menos 10 partes por millón en peso de dióxido de cloro. Una formulación para el cuidado bucal del presente documento puede comprender al menos un 2 % (en peso) de DMI o un equivalente de DMI y al menos 10 partes por millón en peso de dióxido de cloro. El volumen de una formulación para el cuidado bucal aplicado puede ser suficiente para permitir el recubrimiento de los dientes del sujeto con la formulación para el cuidado bucal. El volumen puede ser suficiente para permitir el cepillado de los dientes del sujeto mientras la formulación para el cuidado bucal está dentro de la cavidad bucal del sujeto. La cantidad eficaz de una formulación para el cuidado bucal que se va a emplear terapéuticamente para el tratamiento de una enfermedad dental, o la eliminación del sarro y la placa, se puede cambiar en función de varios factores. Los factores incluyen, sin limitación, el sexo, peso y edad del paciente, las causas subyacentes de la afección o enfermedad que se va a tratar y la formulación, y la potencia del componente activo. Se sabe que el nivel de depósitos de sarro en los dientes y encías varía entre individuos dependiendo de las variaciones en las bacterias orales y los tipos de enzimas, la edad, el flujo salival, la concentración de calcio salival, el pH y muchos otros factores. Estudios limitados indican que la cantidad eficaz de DMI puede ser diferente para una persona con una ligera acumulación de sarro frente a una gran acumulación de sarro. Un participante del estudio que normalmente tenía una gran acumulación de sarro experimentó cierta acumulación de sarro a una concentración del 5,48 % (p) de DMI y del 0,01 % (p) de dióxido de cloro en un 94,51 % (p) de

agua. Al final del ensayo con un 5,48 % (p) de DMI y un 0,01 % (p) de dióxido de cloro, se tomaron fotografías dentales pero el higienista no eliminó el sarro de los dientes. En ese punto, la porción de DMI de la formulación se cambió a 15,1 % (p). Los resultados de un ensayo con un 15,1 % (p) de DMI y un 0,0085 % (p) de dióxido de cloro en un 84,9 % (p) de agua mostraron que el sarro que se había depositado en el ensayo anterior con un 5,48 % (p) se eliminó casi completamente, sin sarro en los dientes superiores y con un sarro residual mínimo en los dientes inferiores. Un método del presente documento puede incluir tratamientos iterativos con una formulación de cuidado bucal del presente documento. Después de una iteración, los resultados pueden evaluarse y las concentraciones de DMI o sus equivalentes y ClO₂ en sus formas activas o estabilizadas se pueden ajustar para conseguir una reducción del sarro. Una cantidad eficaz de una formulación para el cuidado bucal del presente documento comprende DMI a una concentración que varía del 1 % (p) al 90 % (p) y la concentración de dióxido de cloro, en su forma activa o estabilizada, varía del 0,001 % (p) al 0,08 % (p). La DMI o un equivalente de DMI en una formulación para el cuidado bucal de la presente invención puede estar presente en una concentración de al menos el 1 % (p). La concentración puede ser del 1 % (p) al 90 % (p). La concentración puede ser cualquier concentración en el intervalo del 1 % (p) al 90 % (p). La DMI o un equivalente de DMI en una formulación para el cuidado bucal del presente documento puede estar presente a una concentración en un subintervalo del 1 % (p) al 90 % (p), donde el punto final bajo del subintervalo se selecciona de cualquier valor entero del 1 % (p) al 89 % (p) y el punto final alto del subintervalo se selecciona de cualquier valor entero del 2 % (p) al 90 % (p). La concentración puede ser del 1 % (p) al 30 % (p). La concentración puede ser del 5 % (p). La concentración puede ser del 15,1 % (p). La concentración puede ser cualquier valor específico elegido de concentraciones en cualquiera de los intervalos y subintervalos anteriores. Cuando más de un DMI o equivalente de DMI está presente en una formulación para el cuidado bucal, la concentración combinada de todos los equivalentes de DMI y/o DMI en la formulación para el cuidado bucal puede igualar los valores que se acaban de describir para la concentración de DMI o un equivalente de DMI en una formulación para el cuidado bucal del presente documento.

[0057] La concentración de dióxido de cloro, en su forma activa o estabilizada, puede ser una concentración seleccionada del 0,001 % al 0,08 % en peso. La concentración puede ser una concentración en un subintervalo del 0,001 % al 0,08 % en peso, donde el punto final bajo del subintervalo se selecciona de cualquier valor entero del 0,001 % al 0,0079 % en peso, y el punto final alto del subintervalo se selecciona de cualquier valor entero del 0,0011 % al 0,08 % en peso. La concentración de dióxido de cloro en referencia al dióxido de cloro estabilizado se expresa como la concentración de dióxido de cloro, como puede determinarse mediante ensayos estándar. Por ejemplo, la concentración de un dióxido de cloro se puede medir exponiendo una composición que comprende el dióxido de cloro estabilizado a una tira reactiva de medición de la calidad del agua Waterworks™ (test para de dióxido de cloro). Este informe de este método se usó con formulaciones que comprenden dióxido de cloro activo o dióxido de cloro estabilizado para determinar la concentración de dióxido de cloro en la formulación.

[0058] Una formulación para el cuidado bucal del presente documento puede comprender un vehículo oralmente aceptable. El vehículo oralmente aceptable puede comprender uno o más diluyentes de relleno sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes que son adecuadas para la administración oral tópica. Por "compatible", como se usa en el presente documento, se entiende que los componentes de la composición pueden mezclarse sin interactuar de una manera que reduzca sustancialmente la estabilidad y/o eficacia de la composición.

[0059] Una formulación para el cuidado bucal del presente documento puede comprender uno o más vehículos y/o excipientes que pueden incluir los componentes usuales y convencionales de los dentífricos (incluyendo geles no abrasivos y geles para aplicación subgingival), enjuagues bucales, esprays bucales, hilo dental, gomas de mascar y pastillas para chupar (incluyendo caramelos de menta para el aliento) como se describe más en detalle en el presente documento.

[0060] La elección de un vehículo puede estar determinada por la forma en que se va a introducir la formulación para el cuidado bucal en la cavidad bucal. Si se va a usar una pasta de dientes (incluyendo geles dentales no abrasivos, etc.), se puede elegir un "vehículo de pasta de dientes" (por ejemplo, materiales abrasivos, agentes de formación de espuma, aglutinantes, humectantes, aromatizantes y edulcorantes, etc.) En la patente de EE. UU. n.º 3,988,433 de Benedict se describen vehículos de pasta de dientes ejemplares. Si se va a usar un enjuague bucal, se puede elegir un "vehículo de enjuague bucal" (por ejemplo, agua, aromatizantes y edulcorantes, etc.). En la patente de EE. UU. n.º 3,988,433 de Benedict se describen ejemplos de vehículos de enjuague bucal. De manera similar, si se va a usar un espray bucal, se puede elegir un "vehículo de espray bucal", o si se va a usar una pastilla para chupar, entonces se puede elegir un "vehículo de pastilla para chupar" (por ejemplo, una base de caramelo). En la patente de EE. UU. n.º 4,083,955, de Grabenstetter et al. se describen ejemplos de bases de caramelo. Si se va a usar una goma de mascar, se puede elegir un "vehículo de goma de mascar" (por ejemplo, base de goma, agentes aromatizantes y edulcorantes). En la patente de EE. UU. n.º 4,083,955 de Grabenstetter et al. se describen vehículos de goma de mascar ejemplares. Si se va a usar un sobre, se puede elegir un "vehículo de sobre" (por ejemplo, bolsa de sobre, agentes aromatizantes y edulcorantes). Si se va a usar un gel subgingival (para la administración de sustancias activas en las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales), se puede elegir un "vehículo de gel subgingival". En las patentes de EE. UU. n.º 5,198,220 y 5,242,910, concedidas el 30 de marzo de 1993 y el 7 de septiembre de 1993, respectivamente, y ambas de

Damani, se describen soportes de gel subgingivales ejemplares. Los vehículos adecuados para la preparación de formulaciones para el cuidado bucal del presente documento son ampliamente conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 8,303,938. Su selección también dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad en almacenamiento, etc.

[0061] Una forma de realización comprende un palillo o hilo dental con ingredientes activos para controlar, reducir, eliminar o prevenir el sarro. El hilo dental o palillo dental comprende una formulación para el cuidado bucal del presente documento. La formulación para el cuidado bucal puede incorporarse sobre o en el hilo dental o palillo dental. La formulación para el cuidado bucal incorporada puede ser estable. La formulación para el cuidado bucal incorporada se puede aplicar en el momento de su uso. Una forma de realización incluye un método de tratamiento que comprende aplicar una formulación de cuidado bucal en el presente documento con un hilo dental o palillo medicinal en el presente documento. El método puede comprender además incorporar la formulación para el cuidado bucal sobre o en un hilo dental o un palillo dental para formar el hilo dental o palillo dental con ingredientes activos en el momento del tratamiento. Como resultado de la acción del hilo dental, la formulación para el cuidado bucal puede depositarse en el área interdental de los dientes. Ejemplos de fabricación de dicho hilo son ampliamente conocidos y se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 5,603,921.

[0062] Las formas de realización específicas de las formulaciones para el cuidado bucal de la presente invención muestran que, cuando se usan DMI y dióxido de cloro en cantidades eficaces en pastas de dientes, geles dentales y colutorios, destruyen y reducen la velocidad de formación de bacterias, biopelículas, sarro y placa y, lo que es más importante, eliminan el sarro que ya está presente en la interfaz dental y encía dental. El efecto neto de esta relación sinérgica es una reducción marcada de las bacterias, la biopelícula, el sarro y la placa y una eliminación del sarro, de la irritación de las encías y del sangrado de las encías y una mejora general en la salud e higiene de la cavidad bucal.

[0063] Una forma de realización de una formulación para el cuidado bucal del presente documento comprende una formulación de pasta de dientes. La formulación de pasta de dientes puede comprender DMI y dióxido de cloro activo combinado con una formulación básica de pasta de dientes. En una forma de realización ejemplar, la formulación básica de pasta de dientes (100 g) comprende un 24,3 % (p) de glicerina; un 48,6 % (p) de sorbitol acuoso al 70 % (34,0 % (p) de base seca de sorbitol, 14,6 % (p) de agua); un 2,7 % (p) de sílice Zeodent 165; un 24,3 % (p) de sílice Zeodent 116 y un 0,1 % (p) de aceite de hierbabuena. Se combinaron 2,6 ml de una solución de dióxido de cloro de 100 ppm con 0,4 ml de DMI al 15,1 % (p) en el cilindro de una jeringa. Los 3 ml de la solución de DMI-dióxido de cloro se mezclaron entonces con 1,0 g de la base de pasta de dientes en la boca. El dióxido de cloro "estabilizado" o "activo" a una concentración del 0,010 % (p) se comportó de manera similar en esta solicitud. Esta formulación usó un total de abrasivos de sílice al 6 % (p) frente a la concentración típica de abrasivos de pasta de dientes del 50 % (p). La formulación de pasta de dientes puede comprender además ingredientes adicionales. Los ingredientes adicionales pueden mejorar el sabor, la sensación en la boca y la eficacia. Los ingredientes adicionales pueden comprender al menos uno de limpiador dental, agua, disolventes, estabilizantes, colorantes, aromatizantes, medicamentos, astringentes, detergentes, agentes de pulido, edulcorantes abrasivos, gelificantes, espesantes, pigmentos y otros aditivos. La formulación de pasta de dientes puede estar en forma de pasta o gel. Una formulación de pasta de dientes puede ser una formulación en múltiples partes. La formulación en múltiples partes puede ser una formulación en dos partes, o una formulación en tres partes. Una formulación en dos partes puede comprender una parte A y una parte B. La parte A puede comprender un 15,1 % (p) de DMI; un 0,0085 % (p) de dióxido de cloro activo y un 84,89 % (p) de agua destilada. Puede prepararse mezclando, justo antes del uso, 2,6 ml de 100 ppm de dióxido de cloro con 0,4 ml de DMI. La parte B puede ser una formulación básica de pasta de dientes. Un ejemplo de una formulación de pasta de dientes básica de 100 g comprende un 24,3 % (p) de glicerina; un 48,6 % (p) de sorbitol acuoso al 70 % (34,0 % (p) de base seca de sorbitol, 14,6 % (p) de agua); un 2,7 % (p) de sílice Zeodent 165; un 24,3 % (p) de sílice Zeodent 116 y un 0,1 % (p) de aceite de hierbabuena. Para su uso, se puede preparar una formulación final mezclando la parte A y B. Por ejemplo, se pueden mezclar 3 ml de la Parte A con 1 g de la parte B en la cavidad bucal y cepillar los dientes con la mezcla durante 2 minutos y expulsar los fluidos. El dióxido de cloro "estabilizado" o "activo" a una concentración del 0,0085 % (p) se comportó de manera similar en esta solicitud. En esta formulación se usó un total de abrasivo de sílice del 6 % (p) frente a la concentración típica de abrasivo de pasta de dientes del 50 %. La formulación de pasta de dientes puede comprender además ingredientes adicionales.

[0064] Una forma de realización de una formulación para el cuidado bucal del presente documento comprende una formulación de colutorio. La formulación de colutorio comprende DMI y dióxido de cloro activo. En una forma de realización ejemplar, la formulación de colutorio se preparó midiendo y mezclando el dióxido de cloro y la DMI en una jeringa inmediatamente antes de su uso. La formulación de colutorio preparada comprendía un 84,85 % (p) de agua destilada, un 0,0085 % (p) de dióxido de cloro obtenido de CDG Environmental y un 15,1 % (p) de DMI. Se pueden transferir 3 ml de esta solución de DMI-dióxido de cloro a la boca después de la limpieza con hilo dental y los dientes se pueden cepillar con un cepillo de dientes Sonicare durante 2 minutos. El dióxido de cloro "estabilizado" y "activo" a una concentración de 100 ppm se comportaron de manera similar en esta aplicación. Esta formulación se usó durante tres meses sin sílice (0 %) ni ningún otro abrasivo y no se observó

sarro o residuos de placa al final del ensayo. Una formulación de colutorio puede comprender además ingredientes adicionales. Los ingredientes adicionales pueden mejorar el sabor, la sensación en la boca. Los ingredientes adicionales pueden comprender al menos uno de un limpiador dental, agua, disolventes, estabilizantes, colorantes, aromatizantes, medicamentos, astringentes, detergentes, edulcorantes, gelificantes, espesantes, pigmentos y otros aditivos. Una formulación de colutorio puede estar en forma de líquido, pasta o gel.

[0065] Una forma de realización comprende una formulación de cuidado bucal en múltiples partes que comprende componentes de una formulación de cuidado bucal en el presente documento divididos en al menos dos composiciones separadas suministradas en al menos dos recipientes separados, uno para cada una de las al menos dos composiciones separadas. Una de las composiciones separadas puede comprender la DMI o un equivalente de DMI. Otra de las composiciones separadas puede comprender el ClO_2 en al menos una de sus formas activas o estabilizadas. Opcionalmente, el ácido débil apto para el uso alimentario o cosmético, si se utiliza para convertir una forma estabilizada de ClO_2 a ClO_2 , puede incluirse en la composición que comprende DMI, o en un recipiente separado.

[0066] La formulación de cuidado bucal en múltiples partes puede ser una formulación de cuidado bucal en dos partes que comprende componentes de una formulación de cuidado bucal del presente documento divididos en dos composiciones separadas suministradas en dos recipientes separados, uno para cada una de las dos composiciones separadas. En esta forma de realización, una de las composiciones separadas puede comprender la DMI o un equivalente de DMI. La otra de las composiciones separadas puede comprender el ClO_2 en al menos una de sus formas activas o estabilizadas. Opcionalmente, el ácido débil apto para el uso alimentario o cosmético, si se utiliza para convertir una forma estabilizada de ClO_2 a ClO_2 , puede incluirse en la composición que comprende DMI.

[0067] Las formas de realización que comprenden una formulación de cuidado bucal en múltiples partes pueden permitir formar el dióxido de cloro activo inmediatamente antes o durante el uso de la formulación de cuidado bucal mezclando las al menos dos composiciones separadas en un recipiente o en la cavidad bucal. Las formas de realización de un método para tratar el sarro y la placa del presente documento pueden emplear una formulación de cuidado bucal en múltiples partes y comprenden formar el dióxido de cloro activo inmediatamente antes o durante el uso de la formulación de cuidado bucal mezclando las al menos dos composiciones separadas en un recipiente o en la cavidad bucal.

[0068] En formas de realización que comprenden una formulación de cuidado bucal en múltiples partes, una primera composición en un primer recipiente puede comprender al menos un clorito de metal alcalino (por ejemplo, clorito de sodio o clorito de potasio) y/o al menos un clorito de metal alcalinotérreo (por ejemplo, clorito de calcio o clorito de magnesio) y estabilizantes del pH en agua. El agua puede ser purificada. Una segunda composición en un segundo recipiente puede comprender al menos uno de un ácido débil (seleccionándose dicho ácido de entre ácido láctico, ácido cítrico o bisulfato de sodio), disolventes, estabilizantes y colorantes, aromatizantes, medicamentos, astringentes, detergentes, edulcorantes, gelificantes, espesantes, colorantes u otros aditivos. La DMI o un equivalente de DMI puede comprender una o ambas de la primera composición o la segunda composición, o puede estar en una tercera composición en un tercer recipiente. Las concentraciones de los agentes en las composiciones separadas pueden ajustarse de manera que, cuando se mezclan proporciones iguales de las composiciones separadas, la formulación para el cuidado bucal resultante contenga una concentración eficaz de agentes. Por ejemplo, en la forma de realización en dos partes, las dos composiciones separadas pueden ser suficientes para generar dióxido de cloro en el intervalo de 10 a 800 ppm cuando la primera y segunda partes se mezclan en proporciones iguales. La concentración de DMI en las composiciones combinadas, la formulación de cuidado bucal final, puede ser cualquier concentración para este agente en una formulación de cuidado bucal del presente documento. La concentración de DMI puede ser del 1 % (p) al 90 % (p). La concentración de DMI puede ser del 1 % (p) al 30 % (p). Las composiciones separadas que se van a mezclar pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones o geles. Un tubo de pasta de dientes con líneas sería un ejemplo de esta forma de realización. El clorito de sodio y el ácido débil (u otra fuente de clorito y un par de ácidos débiles) podrían estar contenidos en canales separados dentro del tubo de pasta de dientes y administrarse proporcionalmente (con DMI o un equivalente de DMI en uno o ambos canales) a través de una boquilla dividida.

[0069] Las formas de realización de un método para tratar el sarro y la placa en el presente documento pueden comprender al menos uno de los siguientes aspectos. La formulación para el cuidado bucal puede mezclarse con un vehículo líquido y aplicarse a los dientes y las encías mediante un dispositivo oralmente aceptable, tal como un cepillo de dientes, vaso, irrigador bucal o aplicador subgingival. La formulación para el cuidado bucal se puede aplicar con regularidad a dientes y encías. La regularidad puede ser cualquier periodo que el usuario encuentre aceptable. La regularidad puede ser cada día, cada dos días, de 1 a 3 veces al día. Los participantes en el ensayo, especialmente los que producen mucho sarro, han observado una mejora en la "sensación en la boca y limpieza" en el plazo de una semana tras el inicio del uso de esta formulación de cuidado bucal. La formulación para el cuidado bucal puede expulsarse en un proceso de enjuague después de la aplicación. Puede

que quede formulación para el cuidado bucal residual en las bolsas dentales y puede continuar disolviendo el sarro hasta que se disipe o se elimine con otros líquidos.

[0070] Las formas de realización también se refieren a métodos para tratar una enfermedad dental mediante la prevención, la reducción y la eliminación del sarro dental de los dientes y encías. El método puede comprender un método para tratar el sarro y la placa del presente documento. El método puede comprender preparar una solución o suspensión a partir de una formulación para el cuidado bucal de la presente invención y aplicar la formulación para el cuidado bucal como una solución o suspensión a los dientes y encías.

[0071] Debe entenderse que los intervalos de aplicación expuestos en el presente documento son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance de esta invención. La cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación para el cuidado bucal puede variar con factores que incluyen, pero no se limitan a, la eficacia de la composición, la estabilidad de la composición, la gravedad de las afecciones que se van a tratar, la edad y sensibilidad del sujeto al que se va a tratar y similares, como será evidente para un experto en la materia. La cantidad de administración también se puede ajustar a medida que los diversos factores cambian con el tiempo.

[0072] Las formas de realización del presente documento no solo se refieren a composiciones para su uso en el suministro de las presentes composiciones a la cavidad bucal de un ser humano, sino también a composiciones para su uso en el suministro de la composición a la cavidad bucal de otros animales, por ejemplo, mascotas domésticas u otros animales domésticos, o animales mantenidos en cautividad. Un método para tratar el sarro y la placa en el presente documento puede llevarse a cabo cualquier sujeto con dientes. El sujeto puede ser un animal felino, canino, equino o humano. El sujeto puede ser un animal doméstico, un animal salvaje o un animal mantenido en cautividad. También se puede llevar a cabo un método para tratar una enfermedad dental mediante la prevención, la reducción y la eliminación del sarro dental de los dientes y las encías en cualquier sujeto con dientes. El sujeto puede ser un animal felino, canino o humano. El sujeto puede ser un animal doméstico, un animal salvaje o un animal mantenido en cautividad.

[0073] Por ejemplo, un método puede comprender cepillar la boca, los dientes y/o las encías de un perro con una formulación para el cuidado bucal del presente documento. Otro ejemplo puede comprender cepillar la boca, los dientes y/o las encías de un gato con la formulación para el cuidado bucal. Los cepillados pueden repetirse durante un período de tiempo suficiente para apreciar un beneficio. El método puede comprender preparar una solución o suspensión que comprende la formulación para el cuidado bucal, que puede comprender al menos DMI y dióxido de cloro en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y aplicar la solución o suspensión a los dientes y encías con un cepillo. La formulación puede incluir aromatizantes, tales como de carne roja, de carne de ave, de pescado o de malta.

[0074] Una composición para su uso en el tratamiento de animales puede comprender administrar una formulación para el cuidado bucal incorporada en el presente documento sobre o en un producto para el cuidado de animales domésticos. Un producto para el cuidado de mascotas puede ser un masticador o un juguete. Un producto para el cuidado de animales domésticos puede comprender una formulación para el cuidado bucal del presente documento. La formulación para el cuidado bucal puede incorporarse en un material relativamente flexible pero fuerte y duradero tal como cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas, y artículos poliméricos hechos de nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. A medida que el animal mastica, lame o muerde el producto, la formulación para el cuidado bucal incorporada puede liberarse en la cavidad bucal del animal en un medio salival, comparable a un cepillado o aclarado eficaz. Una forma de realización comprende un producto para el cuidado de animales domésticos que comprende una formulación para el cuidado bucal del presente documento.

[0075] Se pueden tratar varias enfermedades y afecciones clínicas usando una formulación para el cuidado bucal del presente documento. Los sujetos que pueden beneficiarse del tratamiento con una formulación de cuidado bucal del presente documento incluyen aquellos que padecen placa dental, sarro dental, enfermedad periodontal, bolsas dentales, caries dentales, gingivitis o periodontitis.

[0076] Una forma de realización comprende una composición para su uso en el tratamiento de dientes o encías para reducir el sarro dental. El tratamiento comprende aplicar a la superficie de los dientes y/o encías una formulación para el cuidado bucal de la presente invención. La aplicación puede comprender cualquier método convencional. La aplicación puede comprender irrigación, cepillado, pulverización, pintura o aclarado de la cavidad bucal y similares.

[0077] Se ha descubierto que la formulación para el cuidado bucal de las presentes formas de realización es muy eficaz en el tratamiento del sarro subgingival, además del sarro supragingival. La reducción posterior en la inflamación subgingival proporciona un alivio del dolor oral agudo causado por la infección. Se ha descubierto que el uso adicional de la formulación oral devuelve el tejido gingival sano a las encías formalmente inflamadas en dos semanas. Además de la reducción de la inflamación oral, se han observado reducciones en las bolsas periodontales. Este proceso de reducción de las bolsas es el resultado tanto de la reducción de la inflamación

superior de la encía, y lo más importante, de la readhesión de la encía dental después de la eliminación del sarro subgingival.

[0078] Ejemplos - Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ilustrar formas de realización particulares. Las formas de realización de todo el documento pueden complementarse con uno o más detalles de uno o más de los ejemplos siguientes, y/o uno o más elementos de una forma de realización pueden sustituirse con uno o más detalles de uno o más de los ejemplos siguientes. Todas las cantidades y proporciones a las que se hace referencia en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas son porcentajes en peso.

[0079] Los ejemplos de la presente invención combinan DMI y dióxido de cloro en pastas de dientes, geles y colutorios para mostrar que estos dos componentes funcionan para proporcionar un nuevo efecto sinérgico en el control de las bacterias, la biopelícula, el sarro y la placa y, más significativamente, se ha descubierto que estas combinaciones eliminan el sarro. Basándose en los resultados de la experimentación con las formas de realización en el presente documento, se desarrollaron las siguientes teorías. Sin ceñirse a ninguna teoría particular, parece que el dióxido de cloro funciona como agente antibacteriano de acción rápida en la biopelícula, en la cara del diente y en los poros de la encía, para destruir eficazmente las bacterias y, como resultado, destruir o debilitar gravemente la estructura protectora de la biopelícula y la placa. Los ensayos han demostrado que aproximadamente el 90 % del dióxido de cloro activo y estabilizado se consume en 30 segundos y más del 99,5 % se consume en 2 minutos desde su introducción en la boca, ya sea como una pasta o como un colutorio. La DMI puede actuar como un potenciador de la administración para el dióxido de cloro, lo que lo hace más eficaz en la penetración y destrucción de bacterias, biopelícula y placa. La capacidad del dióxido de cloro para debilitar o destruir la estructura de las bacterias/biopelícula puede permitir un mayor acceso de la DMI al sarro expuesto. El dióxido de cloro puede consumirse en gran medida y puede destruir gran parte de la estructura de las bacterias y biopelículas en los primeros 30 segundos desde su introducción en la cavidad bucal, mientras que la DMI continúa rehidratando y eliminando el sarro durante el tiempo restante de ciclos de cepillado de 2 minutos ejemplares. Se puede lograr una reducción similar del sarro introduciendo secuencialmente dióxido de cloro en la cavidad bucal y luego introduciendo DMI en la cavidad bucal. Un ensayo de esta adición secuencial de dióxido de cloro y DMI demostró una reducción en la formación de sarro. Los métodos en el presente documento pueden comprender la adición secuencial de DMI o un equivalente de DMI y dióxido de cloro en sus formas activas o estabilizadas, en cualquier orden.

[0080] La DMI, gracias a su solubilidad y polaridad, puede interferir con la mineralización del sarro y revertirla parcialmente. Esto puede ocurrir al favorecer la rehidratación del fosfato de calcio expuesto en el sarro o la matriz de sarro, que sería más fácilmente accesible debido a la degradación de la biopelícula protectora y la placa por el dióxido de cloro. Entonces, la estructura resultante del sarro rehidratado puede eliminarse con mayor facilidad mediante un cepillado regular con o sin variedades comunes de pastas de dientes. La combinación de DMI y dióxido de cloro también parece rehidratar la interfaz diente-sarro, provocando que el sarro residual en las porciones ocultas de la superficie del diente se retire fácilmente en láminas, como explica un higienista dental que examinó a los participantes en el ensayo conocidos después de la aplicación de las formulaciones para el cuidado bucal descritas en el presente documento.

[0081] Los beneficios sinérgicos de combinar DMI y dióxido de cloro se demuestran adicionalmente mediante ensayos similares en los que se usaron DMI al 7,1 % (p) o dióxido de cloro al 0,01 % (p) por separado y en los que no hubo posibilidad de esta sinergia. En esos ensayos, este uso separado de cada compuesto dio como resultado una cantidad significativamente mayor de acumulación de sarro.

Ejemplo 1

[0082] En los siguientes ensayos, los resultados se observaron, revisaron y fotografiaron con una cámara digital intraoral Schick por un higienista dental y dentista que tenía conocimiento previo de los estados de los dientes y las encías de cada participante en el ensayo.

[0083] En los siguientes estudios se utilizó un enjuague bucal disponible en el mercado que contenía aproximadamente 100 ppm de dióxido de cloro estabilizado medido por tiras de prueba de la calidad del agua WaterWorks™. Se llevó a cabo un ensayo de enjuague bucal con un 5,5 % (p) de DMI mezclado con un 0,0094 % (p) de una fuente fácilmente disponible de dióxido de cloro estabilizado comercial en un 94,5 % (p) de agua. Con concentraciones de DMI del 5,5 % (p) en esta formulación de enjuague bucal, las cantidades de sarro aumentaron en comparación con estudios previos con concentraciones de DMI más altas. Se tomó una fotografía intraoral de estos depósitos de sarro. La formulación de enjuague bucal se cambió entonces de un 5,5 % (p) de DMI a un 15,1 % (p) de DMI mezclado con un 0,0085 % (p) del mismo dióxido de cloro estabilizado en un 84,9 % (p) de agua. Al 15,1 % (p) de DMI, se eliminaron las cantidades de sarro preexistentes (depositado mientras se usaba un 5,5 % (p) de DMI), sin sarro residual en los dientes superiores y con sarro mínimo en los dientes inferiores. El higienista comentó que esta era la primera vez que había visto una reducción de las cantidades de sarro de esta magnitud con un simple cepillado. El higienista tomó fotografías dentales que muestran la acumulación y reducción de las cantidades de sarro para documentar estos cambios. En este conjunto de

ensayos de enjuague bucal, se usó la misma pasta de dientes disponible en el mercado después de cada ciclo de enjuague bucal de 30 segundos.

[0084] En otro ensayo, un participante en el ensayo usó una pasta de dientes disponible en el mercado que contenía dióxido de cloro estabilizado a la que se añadió y mezcló un 14 % (p) de DMI. Este participante en el ensayo usó esta combinación de pasta de dientes que contenía un 14 % (p) de DMI y un 0,0086 % (p) de dióxido de cloro estabilizado durante tres meses y se cepilló dos veces al día con un cepillo de dientes eléctrico OralB® con un ciclo de cepillado de 2 minutos. Al final de los tres meses, él y su dentista comunicaron que "había muy poco sarro y un poco de placa entre los dientes". Este usuario comentó "he tenido mucho sarro, por lo que me hago una limpieza dental cada tres meses". El dentista afirmó sobre las encías del paciente que "nunca se las había visto tan bien". En función de este resultado y un resultado similar de su próxima visita de limpieza a los tres meses con su periodoncista, su periodoncista sugirió que aumentara el plazo de su limpieza de cada 3 meses a cada 5 meses. Este cambio en las duraciones entre las limpiezas dará como resultado un ahorro neto de aproximadamente 300,00 \$ al año solo para este individuo.

[0085] A un precio de mercado para volúmenes bajos de 100,00 \$ por kilogramo para la DMI, una pasta de dientes que contiene un 14 % (p) de DMI podría añadir 2,80 \$ al precio de un tubo de pasta de dientes de 7 oz. Los precios a granel para DMI podrían reducir este coste significativamente, probablemente por debajo de 2,00 \$ por tubo. Por lo tanto, en el uso típico, la DMI podría añadir 6 \$ u 8 \$ dólares al coste anual de la pasta de dientes. El ahorro de costes potencial para la higiene bucal mejorada y la reducción de las visitas dentales superarían significativamente este coste añadido.

[0086] En otro ensayo separado se usó un 15,1 % (p) de DMI, un 0,0085 % (p) de dióxido de cloro activo obtenido de CDG Environmental y un 84,85 % (p) de agua. Se usó un (1) gramo de una formulación de pasta de dientes básica con esta mezcla de DMI y dióxido de cloro durante 2 minutos con un cepillo dental. Se preparó una formulación básica de pasta de dientes a partir de una mezcla de un 48,6 % (p) de solución de sorbitol al 70 % (35 % (p) de base seca de sorbitol, 13,66 % (p) de agua); un 24,3 % (p) de glicerina, un 24,3 % (p) de sílice abrasiva, un 2,7 % (p) de sílice espesante y un 0,1 % (p) de aromatizante de aceite de hierbabuena natural al 100 %. Este ensayo eliminó todos los demás componentes activos típicos de la pasta de dientes como contribuyentes a la mejora sinérgica observada de la salud dental y los niveles de reducción del sarro causada por el dióxido de cloro y la DMI. Esta formulación no contenía disolventes, estabilizantes, colorantes, medicamentos, astringentes, fluoruros, detergentes, agentes de pulido, edulcorantes, gelificantes, pigmentos u otros aditivos utilizados en la mayoría de las pastas de dientes, geles dentales o colutorios disponibles en el mercado. Esta formulación de pasta de dientes usó solo humectantes, espesantes, un saborizante y una cantidad mínima de abrasivo de sílice. Debido a que la cantidad de abrasivo de sílice usada en esta formulación era tan insignificante, probablemente podría haber sido excluida sin afectar a los resultados. Los resultados de este ensayo mostraron una reducción similar en las cantidades de sarro a la observada en estudios previos usando dióxido de cloro estabilizado y mostraron, inequívocamente, que el dióxido de cloro y la DMI son todo lo que se necesita para eliminar la placa, la inflamación de las encías, el sangrado de las encías y cualquier acumulación apreciable de sarro en las zonas accesibles de la boca.

[0087] En otro ensayo separado se usó un 15,1 % (p) de DMI, un 0,0085 % (p) de dióxido de cloro activo obtenido de CDG Environmental y un 84,85 % (p) de agua. Este ensayo eliminó la formulación básica de pasta de dientes y todos los demás componentes activos típicos de la pasta de dientes como contribuyentes a la mejora sinérgica observada de la salud dental y los niveles de reducción del sarro causados por el dióxido de cloro y la DMI. Esta formulación no contenía ningún disolvente, estabilizante, colorante, medicamento, astringentes, fluoruros, detergentes, agentes de pulido, edulcorantes, gelificantes, abrasivos, humectantes, espesantes, pigmentos u otros aditivos usados en la mayoría de las pastas de dientes, geles dentales o colutorios disponibles en el mercado. Los resultados de este ensayo mostraron una reducción similar en las cantidades de sarro a la observada en estudios previos usando dióxido de cloro estabilizado y abrasivos y mostraron, inequívocamente, que el dióxido de cloro y la DMI son todo lo que se necesita para eliminar el sarro, la placa, la inflamación de las encías y el sangrado de las encías en las zonas accesibles de la boca.

Ejemplo 2

Mejoras en la profundidad de las bolsas de las encías

[0088] Se estima que más del 75 % de los americanos mayores de 35 años tienen alguna forma de enfermedad de las encías. En su primera etapa, las encías podrían hincharse y sangrar fácilmente. En el peor de los casos, se podrían perder los dientes. La enfermedad de las encías se descompone en dos clasificaciones generales, gingivitis y periodontitis. La diferencia entre la gingivitis y la enfermedad periodontal es que en la gingivitis la enfermedad infecciosa ataca al tejido conectivo alrededor del diente. Las bacterias liberan toxinas en las bolsas de las encías, que desencadenan la infección. Las citocinas se abren camino a través del tejido sano y liberan colagenasa, prostaglandinas e interleucina, que destruyen el tejido conectivo sano. En la periodontitis, la enfermedad infecciosa ha pasado los tejidos al hueso que soporta el diente, lo que provoca motilidad dental que conduce a pérdida dental permanente si no se trata de manera profesional por un dentista.

[0089] En una boca sana, una bolsa de encía puede tener una profundidad de entre 1 y 3 milímetros. Las figuras 1A y 1B ilustran un método en el que un higienista o dentista usa una sonda periodontal para medir las profundidades de las bolsas de las encías. En la Figura 1A, se ilustra un diente 105 rodeado por encías sanas 110, y en la Figura 1B, se ilustra un diente 115 rodeado por encías no sanas 120. Una sonda permite al dentista hacer una medición, normalmente en milímetros, desde la parte superior de la bolsa de encía hasta la parte inferior de la bolsa de encía. Las gradaciones en una sonda se establecen a menudo en incrementos de 1 mm. Cada gradación puede denominarse marcador de profundidad. Como se ilustra en las Figuras 1A y 1B, las gradaciones en una sonda 130 y una sonda 135 pasan de luz a oscuridad. La sonda 130 de la Figura 1A no es capaz de penetrar en la línea de la encía ni siquiera hasta el marcador de profundidad 131, y se detiene en la parte inferior de la bolsa de encía 133. El marcador de profundidad 131 no se aproxima a la encía 110. Por el contrario, la sonda 135 en la Figura 1B penetra más allá del marcador 136 de profundidad y casi hasta el marcador 137 con el fin de llegar hasta el fondo de la bolsa de encía 138. La parte inferior de una bolsa de encía es el área en la que el tejido está conectado a través de ligamentos a la raíz. Esta medición se toma con mucho cuidado y no provoca daño al delicado tejido de la encía.

[0090] Los registros tomados durante el sondeo periodontal se registran en un gráfico. Se realizan 6 mediciones para cada diente, 3 en el lado facial y 3 en el lado de la lengua. Al monitorizar los registros entre sí, los dentistas e higienistas pueden determinar si cualquier área está empeorando progresivamente, o identificar mejoras donde se han aplicado tratamientos.

[0091] Un ejemplo de la progresión en la profundidad de las bolsas de encía se ilustra en las Figuras 2A-2E. La Figura 2A muestra dientes y encías sanos; la Figura 2B muestra gingivitis, la Figura 2C muestra periodontitis temprana, la Figura 2D muestra periodontitis moderada, y la Figura 2E muestra periodontitis avanzada. Cuando un diente tiene enfermedad periodontal, el tejido de la encía se desprende más allá de 3 mm de profundidad. A una profundidad de 1 a 3 mm, una cavidad se considera sana, mientras que 4 mm o más profunda se considera no sana. Cuando se produce la pérdida de tejido de la encía conectiva, también es un signo de que hay pérdida ósea. El raspado y el alisado radicular, o la "limpieza profunda" de las cavidades profundas, está recomendado para profundidades de cavidad superiores a 4 mm. La limpieza profunda de las bolsas es más compleja, ya que su objetivo es eliminar el sarro de todas las áreas de las bolsas, ya que el sarro es el "escondite" de las bacterias. El cepillado y el uso de hilo de manera diligente no pueden eliminar el sarro de una cavidad profunda. Si se dejan solas, estas infecciones pueden causar más pérdida ósea y desprendimiento de tejido, lo que da como resultado la pérdida de dientes.

[0092] Las nuevas sinergias de las formulaciones y los métodos descritos en la presente descripción eliminan el sarro tanto supragingival como subgingival (bolsa periodontal) con cepillados de 2 minutos dos veces al día. Los datos proporcionados en las Figuras 3, 4 y 5 muestran la reducción dramática y constante en la profundidad de la bolsa de encía tras solo 4 y 5 meses de uso dos veces al día. En cada una de las figuras 3, 4 y 5, el eje y representa el número de mediciones de bolsas de las encías a la profundidad indicada, el eje x representa la profundidad de bolsas de las encías.

[0093] La Figura 3 ilustra reducciones en las mediciones de profundidad de las bolsas de las encías en un sujeto humano de sexo masculino, de 63 años. Se observó una reducción del 40,9 % en las profundidades de las bolsas de las encías en 5 meses. La formulación para el cuidado bucal comprendía un 10 % de DMI y 100 ppm de ClO₂. La Figura 4 ilustra reducciones en las mediciones de profundidad de las bolsas de la encía en un sujeto humano de sexo femenino, de 63 años. Se observó una reducción del 40,9 % en las profundidades de las bolsas de la encía en 4 meses. La formulación para el cuidado bucal comprendía un 14,5 % de DMI y 100 ppm de ClO₂. La Figura 5 ilustra reducciones en las mediciones de profundidad de las bolsas de la encía para un sujeto humano de sexo femenino, de 63 años. Se observó una reducción del 35,4 % en las profundidades de las bolsas de la encía en 5 meses. La formulación para el cuidado bucal comprendía un 12 % de DMI y 100 ppm de ClO₂. Estos datos fueron proporcionados por participantes del ensayo, cuyas mediciones de profundidad de la cavidad gingival fueron hechas por diferentes higienistas en prácticas dentales no relacionadas.

[0094] Como se muestra en las Figuras 3-5, las profundidades de las bolsas de la encía de 4 y 5 mm se eliminan casi totalmente tras solo 4 o 5 meses de uso de DMI y dióxido de cloro en formulaciones de pasta de dientes con DMI al 10 %, 12 % y 14,5 %/100 ppm de dióxido de cloro. El uso de las tres concentraciones de DMI dio como resultado reducciones de al menos 1 mm en las profundidades de las bolsas de la encía para el 35 % o más de las mediciones de las bolsas de la encía.

[0095] La formulación de DMI-dióxido de cloro puede escindir enlaces peptídicos, así como extender, fragmentar y rehidratar los glucanos insolubles que proporcionan la matriz estructural (pegamento) que hace que el sarro se endurezca. Estas acciones pueden facilitar que el sarro coloidal fragmentado flote inocuamente lejos de la bolsa de encía y permitir la readhesión de la encía al diente, lo que reduce las profundidades de la bolsa de encía y mejora la salud de la encía. En los tres gráficos anteriores se muestran ejemplos de estas reducciones de profundidad de bolsas de la encía. Hasta este momento, la única manera eficaz de eliminar el sarro de las bolsas

de la encía, el lugar oculto para las bacterias, era mediante raspado y/o alisado radicular hecho por un dentista o higienista.

Ejemplo 3

Estudios de fragmentación coloidal del sarro

[0096] La formación de fragmentos coloidales a partir de sarro por DMI y dióxido de cloro se demuestra en los dos ensayos siguientes. Juntos, la DMI y el dióxido de cloro fragmentan la matriz insoluble de glucano y polipéptido que mantienen el sarro junto. Ni el dióxido de cloro ni la DMI por sí mismos muestran la capacidad de fragmentar la matriz del sarro. Sin estar sujeto a ningún mecanismo de acción específico, parecería que el papel principal del dióxido de cloro es romper los enlaces polipeptídicos y los enlaces de proteína poliol. Sin embargo, esta capacidad sola es insuficiente para la fragmentación del sarro. La matriz de glucano insoluble también parece proporcionar gran parte del pegamento necesario para mantener el sarro intacto. La dimetil isosorbida parece entrar en las grietas dentro de la estructura insoluble del glucano y separar la estructura del glucano, lo que a su vez facilita la entrada de agua para rehidratar el glucano normalmente insoluble y desestabilizar la matriz de glucano/biopelícula y fragmentar la estructura del sarro. En los dos estudios siguientes se demuestra este mecanismo de rehidratación y fragmentación.

Estudio de centrifuga #1

[0097] En el primer estudio, los dientes del sujeto se limpiaron con un hilo dental Reach y después se limpiaron con un irrigador dental Waterpik. Después de la limpieza con irrigador dental, se retiró el agua de la boca. Se añadieron 3 ml de agua destilada a la boca y los dientes se cepillaron solo con agua durante 2 minutos. Después del ciclo de cepillado de 2 minutos, el agua se expulsó en un embudo hasta un tubo de centrifuga. Los dientes del sujeto se limpiaron de nuevo con un irrigador dental y después se siguió el procedimiento "A" tres veces más durante un total de cuatro ciclos de cepillado de 2 minutos. Cada vez, los cepillados se expulsaron a una nueva centrifuga marcada hasta obtener un total de 4 tubos de centrifuga. En el quinto cepillado, después de otro uso del irrigador dental Waterpik, se usaron 0,4 ml de DMI en 2,6 ml de 100 ppm de dióxido de cloro en agua. Los dientes se cepillaron con esta mezcla una quinta vez y los restos se transfirieron de la misma manera a un quinto tubo de centrifuga marcado. Los 5 tubos de centrifuga se centrifugaron en una centrifuga a una fuerza centrifuga de 1.350 g durante 5 minutos. La Figura 6 muestra los resultados de este estudio.

[0098] En referencia a la figura 6, como se puede ver a partir del sedimento concentrado en el fondo de los tubos de centrifuga, los primeros cuatro 2 minutos de cepillado con agua eliminaron muy poco material, muy probablemente placa blanda, de los dientes. Sin embargo, en el quinto ciclo de cepillado, cuando el dióxido de cloro y la DMI se usaron juntos, la fragmentación del sarro dio como resultado la formación de una gran cantidad de sólidos como una suspensión coloidal. Cuando el mismo sujeto usó este procedimiento al día siguiente, hubo muy poco precipitado en cualquiera de los 5 tubos de centrifuga. La razón de esto fue que no hubo tiempo suficiente (24 horas) para permitir que se acumulara una cantidad medible de sarro en los dientes.

[0099] Después se dejó que se acumulara sarro sobre los dientes durante 6 días usando una pasta de dientes comercial de control del sarro dos veces al día sin usar DMI ni dióxido de cloro. En el sexto día se realizó el estudio de centrifuga #2.

Estudio de centrifuga #2

[0100] En este segundo estudio, los dientes se limpiaron con un hilo dental Reach, después se limpiaron con un irrigador dental Waterpik. Se retiraron los restos del agua. Después de retirar el agua de la irrigación, se usaron 0,4 ml de DMI en 2,6 ml de 100 ppm de dióxido de cloro en agua para el primer cepillado. Después de 2 minutos de cepillado, los cepillados se transfirieron de la misma manera que antes a través de un embudo a un tubo de centrifuga. Como en el Estudio de centrifuga #1, se usó un irrigador dental entre cada ciclo de cepillado. Para los 4 cepillados siguientes se añadieron 3 ml de agua a la boca y los dientes se cepillaron con agua solo durante 2 minutos. Después de los 2 minutos, los restos se expulsaron a través de un embudo a un tubo de centrifuga. Los dientes se limpiaron con un irrigador dental Waterpik como antes. Cada vez, los restos se expulsaban a una nueva centrifuga marcada para obtener un total de 5 tubos de centrifuga. Los 5 tubos de centrifuga se centrifugaron a una fuerza centrifuga de 1.350 g durante 5 minutos.

[0101] La Figura 7 muestra los resultados de este estudio. Como puede verse, la combinación de DMI y dióxido de cloro eliminó copiosas cantidades de placa y sarro en el primer cepillado. Los siguientes cepillados con agua solamente continuaron liberando más sarro en cantidades decrecientes. La DMI y el dióxido de cloro residuales en el sarro restante en los dientes seguían facilitando la fragmentación y rehidratación de la matriz de glucano insoluble.

Ejemplo 4

Ensayo de unión virtual para expansores de red de glucano

[0102] Se cree que la insolubilidad de los (1-3)- α -D glucanos ramificados, que son un componente principal de las biopelículas orales, se debe al efecto estabilizante que tienen las ramificaciones en las conformaciones helicoidales de la cadena principal del glucano que, a su vez, se empaquetan estrechamente en redes insolubles de glucano en el sarro. Sobre esta base, los compuestos que pueden alterar la influencia estabilizadora de las cadenas laterales en las estructuras helicoidales podrían ser buenos candidatos para expandir y fragmentar las redes de glucano. Esto podría aumentar la permeabilidad de la red de glucano al agua y a los agentes de control biológico. El ensayo virtual descrito a continuación somete a prueba computacionalmente la capacidad de los expansores de red de glucano candidatos para unirse en los lugares en forma de U formados por cadenas laterales adyacentes que se extienden desde una cadena principal de glucano retorcida helicoidalmente que se ramifica cada dos unidades de glucosa. La unión eficaz a estos sitios podría correlacionarse con la expansión y fragmentación de la red.

Estructuras de expansores de red de glucano candidatos

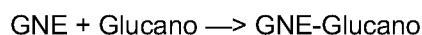
[0103] Las geometrías de seis posibles expansores de red de glucano (GNE) se optimizaron primero usando el optimizador Fletcher-Reeves, como se implementa en el sistema de modelado molecular HyperChem. Las energías y fuerzas se calcularon usando el método de estructura electrónica AM1 semiempírico o un campo de fuerza de mecánica molecular CHARMM. Las estructuras optimizadas de cinco de los expansores de red de glucano se muestran en la figura 8. Los cinco son: dimetilisorbida (DMIS), dimetilisomanida (DMIM), trimetilanhidroxilitol (TMAX), dimetilanhidroeritritol (DMAE) y trimetilglicerol (TMG). No se muestra la estructura de un sexto expansor de red, la dietilisorbida (DEIS), que está estrechamente relacionada con la dimetilisorbida (DMIS). Con fines de referencia, la estructura de todo el análogo de carbono de DMIS, el dietiloctahidropentaleno (DEOHP), también se optimizó de la misma manera.

Estructura de la diana modelo del glucano

[0104] El heptámero de glucano ramificado en 2,4,6, $-(\alpha\text{DGlc}(1-3)\alpha\text{DGlc}(1-3))[(1-6)\alpha\text{DGlc}]_3\alpha\text{DGlc}-$, que usamos como diana modelo para los GNE, se ilustra en la Figura 9. La conformación mostrada y usada se obtuvo extendiendo completamente la cadena principal del heptámero, y después optimizando la estructura usando los mismos métodos que se han descrito anteriormente para los GNE. La conformación resultante se asemeja a un peine con tres púas, y el sitio usado para el ensayo de unión virtual fue el sitio entre la primera y la segunda púa.

Energías de unión para expansores de red de glucano a la diana de glucano

[0105] Se obtuvieron las energías de unión, $\Delta E_{\text{unión}}$ a 0 K para los expansores de red de glucano (GNE) al heptámero de glucano ramificado en 2,4,6 modelo se obtuvieron tomando la diferencia en las energías de producto y reactivo para la siguiente reacción.



[0106] Las estructuras de los reactivos y productos se optimizaron usando el método de gradiente conjugado de Fletcher-Reeves con una condición de terminación de 0,5 kcal/Å mol. Las estructuras de partida para los complejos de GNE-glucano se determinaron acoplando primero manualmente el GNE en el sitio de unión para evitar choques estéricos y para alinear los posibles puentes de hidrógeno. La Tabla 1 resume los resultados. Los valores de $\Delta E_{\text{unión}}$ indicados en la columna AM1 se calcularon usando energías para reactivos y productos cuyas geometrías se habían optimizado al nivel de aproximación de AM1. Los valores de $\Delta E_{\text{unión}}$ indicados en la columna CHARMM se calcularon usando energías para reactivos y productos cuyas geometrías se habían optimizado usando el campo de fuerza de mecánica molecular CHARMM con una constante dieléctrica dependiente de la distancia. Para localizar modos de unión alternativos para el complejo GNE-glucano con posiblemente menor energía, se realizaron simulaciones de dinámica molecular durante un período de 1 picosegundo a 300 K, y se reoptimizaron las estructuras resultantes. En la mayoría de los casos, se localizó un modo de unión de menor energía mediante este procedimiento. La Tabla 1, a continuación, presenta energías de unión para los GNE.

Tabla 1

Reacción de unión	$\Delta E_{\text{unión}} / (\text{kcal mol}^{-1})$	
	AM1	CHARMM
DMIS + glucano $\rightarrow$ DMIS-glucano	-27,1	-20,22
DEOHP + glucano $\rightarrow$ DEOHP-glucano	-19,5	-9,77
DMIM + glucano $\rightarrow$ DMIM-glucano	-23,6	-11,26
TMAX + glucano $\rightarrow$ TMAX-glucano	-25,6	-2,94

DMAE + glucano -> DMAE-glucano	-25,5	-21,15
DEIS + glucano -> DEIS-glucano	-29,5	-17,94
TMG + glucano -> TMG-glucano	-25,0	-12,37

[0107] Estructuras de los complejos de expansor de red de glucano (GNE) - diana de glucano.

[0108] La estructura para los complejos de dimetil isosorbida (DMIS)-glucano, tal y como se determina usando el método de CHARMM, se muestra en la figura 10. En la Figura 10, la DMIS se acopla en el sitio entre las cadenas laterales glucos-1-ilo terminales e intermedias del heptámero de glucano ramificado en 2,4,6. Los puentes de hidrógeno entre DMIS y la cadena lateral glucosilo intermedia, y entre DMIS y la tercera unidad glucosilo de la cadena principal, se muestran con flechas discontinuas. La unión de la DMIS induce un cambio conformacional en el que las cadenas laterales glucosilo se han extendido para acomodar la DMIS (compare las Figuras 9 y 10). La DMIS relativamente rígida presenta buena complementariedad de forma con el sitio de unión después del cambio conformacional inducido. Son evidentes dos puentes de hidrógeno estirados, uno donado por un grupo hidroxilo de una cadena lateral glucosilo al oxígeno de un grupo metoxi de la DMIS, y el otro desde un grupo hidroxilo de una unidad glucosilo de la cadena principal al oxígeno en uno de los anillos de tetrahidrofurano. Se repitieron cálculos similares para complejos de DMIM, TMAX, DMAE, DEIS y TMG con la diana, así como para DhEOHP, el análogo de todo carbono de la DMIS. Se observaron un par de puentes de hidrógeno análogos a los formados por DMIS en el modelo para cada uno de los complejos formados por DMIM, TMAX, DMAE, DEIS y TMG con el heptámero de glucano 2,4,6-ramificado. En función de los valores de $\Delta G_{\text{Unión}}$, la DMI, seguida estrechamente por DEIS, se unió con mayor fuerza en el sitio de unión al glucano modelo. El DMAE también parece tener una ventaja sobre la DMIS como GNE, pero los factores entrópicos parecen disminuir esta ventaja. No obstante, ambos pueden ser equivalentes para la DMI.

Energía libre de los cálculos de unión

[0109] Las energías libres y las entropías de unión para los GNE se calcularon usando el campo de fuerza de mecánica molecular CHARMM con una constante dieléctrica dependiente de la distancia, como se implementa en el sistema de modelado molecular HyperChem. Después de la optimización de la geometría como se ha descrito anteriormente, las frecuencias de un análisis vibratorio se usaron en expresiones mecánicas estadísticas estándar para calcular las entropías y las energías libres a 298 K. Las energías libres y las entropías de unión, como se calcularon a partir de las diferencias en estas propiedades termodinámicas para productos y reactivos, se enumeran en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2

Reacción de unión	$\Delta G_{\text{Unión}}/(\text{kcal mol}^{-1})$	$\Delta S_{\text{Unión}}/(\text{kcal K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
DMIS + glucano -> DMIS-glucano	-0,95	-0,049362
DEOHP + glucano -> DEOHP-glucano	7,14	-0,075714
DMIM + glucano -> DMIM-glucano	10,82	-0,068345
TMAX + glucano -> TMAX-glucano	18,03	-0,061589
DMAE + glucano -> DMAE-glucano	10,81	-0,074826
DEIS + glucano -> DEIS-glucano	1,33	-0,051774
TMG + glucano -> TMG-glucano	13,81	-0,053530

[0110] Las entropías de la unión, $\Delta S_{\text{Unión}}$, son negativas de manera natural debido a pérdidas de libertad de traslación, rotación y vibración tras la unión, pero las diferencias en $\Delta S_{\text{Unión}}$ entre moléculas se deben en gran medida a diferencias en reducciones en la libertad de vibración. Específicamente, se espera que la unión restrinja las rotaciones internas alrededor de los enlaces exocíclicos para algunos GNE más que para otros.

[0111] En función de los valores de $\Delta G_{\text{Unión}}$, la DMIS, seguida estrechamente por la DEIS, se une con mayor fuerza al sitio de unión del glucano modelo. La diferencia en las energías libres de unión de DMIS y DEOHP (8,09 kcal mol⁻¹) es coherente con la formación de dos puentes de hidrógeno intermoleculares por DMIS que no son posibles para su análogo de todo hidrocarbón, DEOHP. En función de los cálculos a 0 K presentados en la Tabla 1, el DMAE parece tener una ventaja sobre la DMIS como GNE. Sin embargo, cuando se tienen en cuenta consideraciones entrópicas, el DMAE cae en el paquete de los GNE que se predice que son menos eficaces. Un examen de la estructura de DMAE-glucano revela que el DMAE está completamente enterrado en el sitio del glucano con cuatro rotaciones de enlace C-O en los dos grupos metoxi significativamente restringidos. Por otro lado, solo uno de los grupos metoxi de DMIS está enterrado en el sitio de glucano en el complejo de DMIS-glucano. El grupo metoxi enterrado acepta un puente de hidrógeno que restringe dos rotaciones internas del

enlace C-O, pero el segundo grupo metoxi se proyecta fuera del sitio, de modo que su rotación todavía está relativamente sin obstáculos tras la unión.

[0112] En el presente documento se hace referencia a DMIM, TMAX, DMAE y DEIS como equivalentes de la DMI. Un análogo de la DMI puede predecirse usando al menos uno del modelo, las pruebas o los cálculos como en este ejemplo. Un análogo tendría propiedades similares a las de los compuestos analizados anteriormente.

Ejemplo 5

[0113] Eliminación del sarro y reducción de las bolsas de las encías periodontales con cepillado no abrasivo con dimetil isosorbida y dióxido de cloro.

[0114] Todas las fotografías de este ejemplo fueron tomadas por un higienista oral profesional usando una cámara digital intraoral Schick.

[0115] Cada minuto de cada día, se crea saliva en nuestras bocas. Esta saliva contiene cantidades variables de iones calcio y fosfato, bacterias y otros componentes en una solución acuosa. Con el tiempo, las colonias de bacterias crecen en número y usan los hidratos de carbono para producir una capa protectora denominada biopelícula. Esta combinación de materiales pierde agua (se deshidrata) con el tiempo y forma placa que, con más tiempo, se endurece hasta formar sarro duro.

[0116] Este proceso de formación de sarro puede interrumpirse utilizando colutorios o pastas de dientes que destruyan las bacterias y retiren la placa. Sin embargo, entre cada una de estas interrupciones por un colutorio o una pasta de dientes, el proceso de formación de sarro continúa. La velocidad de formación de sarro varía de individuo a individuo debido a las diferencias en el flujo de saliva, la concentración de iones calcio y fosfato y muchos otros factores personales. Matemáticamente, se podría observar este proceso como una ecuación en la que $T_{24 \text{ horas}} = K \times P$, donde $T_{24 \text{ horas}}$ es la cantidad de sarro formada durante un período de 24 horas y está relacionada con K, donde K es una constante de formación de sarro y donde P es un factor variable basado en una combinación de factores personales, tales como la velocidad de formación de saliva y la concentración de iones calcio y fosfato, pH, bacterias y fuentes y concentraciones de sacáridos.

[0117] Una representación de una línea temporal de la formación de sarro se representa conceptualmente en la figura 11. El gráfico supone una limpieza profesional en el momento "0" (8:00 AM) y la limpieza con hilo dental y el cepillado de los dientes después de la cena a las 6:00 PM (10 horas después de la limpieza) y de nuevo después del desayuno a las 8:00 AM (24 horas) y el ciclo continúa en adelante. Este gráfico conceptual supone que toda la placa y las bacterias se eliminan en cada ciclo de uso dental/cepillado y que el sarro, que no puede eliminarse mediante el cepillado, permanece en la superficie dental. El gráfico es paralelo a la experiencia real de la mayoría de los individuos con algún nivel de formación de sarro cada día, donde esa cantidad varía con cada individuo.

[0118] Existen muchas pastas de dientes en el mercado que aseguran "inhibir la formación de sarro" o "luchar contra el sarro al reducir la placa". Sin embargo, ninguna pasta de dientes comercial reivindica la capacidad de eliminar el sarro una vez que se ha formado. Por el contrario, las formulaciones y los métodos para el cuidado bucal de la presente invención han demostrado eliminar el sarro después de que se haya formado. Una pasta de dientes popular inhibidora del sarro, la pasta de dientes de fluoruro sin sulfato CloSYS®, asegura matar el 99,9 % de los gérmenes que causan el mal aliento, disolver los compuestos no deseados y reducir las bacterias dañinas en la boca. También reivindica características "antiplaca/anticaries", pero no elimina el sarro.

[0119] La Figura 12 muestra una acumulación significativa de sarro en los sitios 1510, 1511, 1512, 1513, 1514 y 1515 después de usar la pasta de dientes CloSYS® tras la limpieza con hilo dental encerado Reach® y cepillado dos veces al día con un cepillo de dientes Philips Sonicare® con un nuevo cabezal compacto Diamondclean® durante dos minutos. La Figura 12 muestra que existe una cantidad significativa de sarro en la base de cada diente y entre los dientes después de solo tres meses de uso.

[0120] En otros ensayos infructuosos se mezcló dimetil isosorbida con numerosas pastas de dientes reductoras del sarro comunes. La siguiente imagen es típica del resultado fallido tras seis meses de uso de hilo dental encerado Reach® y cepillado dos veces al día con estas diversas pastas dentífricas reductoras del sarro con un cepillo de dientes Philips Sonicare® durante dos minutos. La concentración de DMI en cada caso fue del 7,1 % (p). Como se puede ver en la figura 13, se forma una cantidad significativa de sarro en la base lingual de cada diente y entre los dientes tras seis meses.

[0121] Sin embargo, cuando se usaron DMI y dióxido de cloro juntos a una concentración eficaz durante tres meses (junto con el uso de hilo dental dos veces al día y cepillado durante dos minutos), se observó una reducción fuerte e inesperada en la cantidad de sarro, como se muestra en la siguiente fotografía. La Figura 14 muestra las cantidades de sarro antes de la limpieza, y la Figura 15 muestra la cantidad de sarro después de la

limpieza por el higienista. Las manchas blancas presentes en las Figuras 17 y 18 son de la erosión del esmalte causada anteriormente por años de gran presencia de sarro y ataque del esmalte por bacterias.

[0122] En un estudio separado, se mezcló un 5 % (p) de DMI con un 0,0094 % (p) de dióxido de cloro en agua [94,5 % (p)]. Después de la limpieza con hilo dental, la mezcla de DMI-dióxido de cloro-agua se transfirió a la boca del sujeto y el sujeto se cepilló los dientes durante 2 minutos con Philips Sonicare®. Después de 6 semanas de uso de hilo dental y cepillado dos veces al día con la mezcla DMI-dióxido de cloro-agua, se tomó la fotografía de la Figura 16. La Figura 16 muestra una acumulación de sarro entre los dientes linguales inferiores y algunos restos de sarro en la base de los dientes.

[0123] Después de tomar la imagen de la Figura 16, la formulación de prueba se cambió del 5 % (p) al 15 % de DMI 0,0085 % (p) de dióxido de cloro en agua [84,9 % (p)]. Esta nueva formulación se usó durante 8 semanas con el mismo régimen de uso de hilo dental y cepillado usado en las primeras 6 semanas. Este estudio dio como resultado una fuerte reducción en la cantidad de sarro y la eliminación del sarro mediante cepillado simple sin un abrasivo. La imagen de la Figura 17 muestra la eliminación de la mayor parte del sarro que se había formado usando DMI al 5 % (p) en las primeras seis semanas y luego aumentando la concentración de DMI al 15 % (p) mientras se mantenía la concentración de dióxido de cloro constante a aproximadamente el 0,01 % (p).

[0124] Es importante observar que en este ensayo del 5 % (p) y el 15 % (p) de DMI no se usó abrasivo para eliminar el sarro. La eliminación del sarro con o sin abrasivos con cepillado sencillo anteriormente no se consideraba posible. Además, en este ejemplo, se presentan datos que demuestran que esta combinación de DMI y dióxido de cloro no solo elimina el sarro por encima de la línea de la encía (supragingival), sino también por debajo de la línea de la encía (subgingival).

[0125] Se realizaron los siguientes estudios de eliminación de sarro donde la concentración de DMI se varió entre el 0 % y el 15 % en la formulación de DMI-dióxido de cloro:

0 % (p) de DMI (0,5 a 1 ml de dióxido de cloro al 0,001 % (p)) - tres meses de uso dental y cepillado con esta formulación de pasta de dientes dieron como resultado un sarro duro apreciable entre los dientes frontales linguales inferiores y en la línea de las encías de los dientes en la base lingual de los dientes. Estaban presentes cantidades más bajas de sarro duro en todas las superficies dentales.

2 % (p) de DMI (0,5-1 ml de dióxido de cloro al 0,001 % (p)) - Tres meses de uso con hilo dental y cepillado con esta formulación de pasta de dientes dieron como resultado un sarro duro apreciable entre los dientes frontales linguales inferiores y en la línea de las encías de los dientes en la base lingual de los dientes. Había sarro blando en los dientes bucales posteriores superiores.

6 % (p) de DMI (0,5-1 ml de dióxido de cloro al 0,001 % (p)) - Tres meses de uso con hilo dental y cepillado con esta formulación de pasta de dientes dieron como resultado cantidades bajas de sarro blando entre los dientes frontales linguales inferiores y en la línea de las encías de los dientes en la base lingual de los dientes. Había sarro blando en los dientes bucales posteriores superiores. Las cantidades globales de sarro fueron inferiores a las experimentados con cantidades más bajas de DMI.

7 % (p) de DMI (0,5-5 ml 0,001 % (p) de dióxido de cloro) - Tres y seis meses de uso con hilo dental y cepillado con múltiples formulaciones de pasta de dientes dieron como resultado un sarro blando mínimo entre los dientes frontales linguales inferiores y un sarro blando mínimo y en la línea diente-encía en la base lingual de los dientes. No estaba presente sarro o solo estaba presente en los dientes bucales posteriores superiores.

10 % (p) de DMI (0,5-2,5 ml de dióxido de cloro al 0,001 % (p)) - Tres y seis meses de uso de hilo dental y cepillado con esta formulación de pasta de dientes dieron como resultado trazas o ningún sarro blando entre los dientes frontales linguales inferiores y trazas o ningún sarro blando y en la línea diente-encía en la base lingual de los dientes. No hubo sarro en los dientes bucales posteriores superiores.

12-15 % (p) de DMI (0,5-2,5 ml de dióxido de cloro al 0,001 % (p)) - Tres y seis meses de uso de hilo dental y cepillado con esta formulación de pasta de dientes dieron como resultado ningún sarro entre los dientes frontales linguales inferiores y ningún sarro en la línea de las encías de los dientes en la base lingual de los dientes. No hubo sarro en los dientes bucales posteriores superiores. Además de la eliminación completa del sarro por encima de la línea de encías, los usuarios experimentaron la eliminación del sarro subgingival por debajo de la línea de las encías en estas y a la cantidad de DMI del 10 % (p). No solo se eliminó el sarro por debajo de la línea de las encías, sino que las personas con bolsas profundas en las encías experimentaron una readhesión significativa de las encías a los dientes.

Eliminación del sarro en función de la concentración de DMI

[0126] Juntos, la DMI y el dióxido de cloro parecen fragmentar la matriz insoluble de glucano y polipéptido, que mantiene el sarro junto. Ni el dióxido de cloro ni la DMI por sí solos muestran la capacidad de fragmentar esta matriz. Aunque no se pretende ceñirse a ningún mecanismo de acción específico, parece que el papel principal del dióxido de cloro es romper los enlaces polipeptídicos y los enlaces de proteína poliol. Esta capacidad por sí sola, sin embargo, es insuficiente para eliminar el sarro. La matriz de glucano insoluble en agua parece proporcionar gran parte del pegamento para mantener el sarro intacto. Sin embargo, la DMI parece entrar en las

grietas dentro de la estructura del glucano y desplegar la estructura del glucano, lo que facilita la entrada de agua para rehidratar el glucano y desestabilizar y fragmentar la biopelícula y fragmentar la estructura del sarro. Por tanto, incluso a concentraciones muy bajas de DMI se elimina algo de sarro, pero la cantidad que se elimina es baja en comparación con la tasa de acumulación de sarro normal. A medida que aumenta la concentración de DMI, disminuye la dureza del sarro, según lo comunicado por el higienista dental. Como resultado, es mucho más fácil de eliminar. Al mismo tiempo que aumenta la concentración de DMI, la cantidad de glucanos que se expanden, rehidratan y fragmentan aumenta, como indican el ablandamiento del sarro y la disminución de las cantidades de sarro presentes en los dientes. Cuando el nivel de eliminación de sarro es el mismo o mayor que el nivel de creación de sarro, el dentista o higienista no comunicará la presencia de sarro. Para quienes producen mucho sarro, esta concentración de DMI parece estar entre el 8 % (p) y el 10 % (p). Para quienes producen poco sarro, esta concentración parece ser de aproximadamente el 5 % (p) o el 8 % (p) de DMI. A concentraciones por encima del 10 % (p), el sarro preexistente se elimina con bastante rapidez. Una persona que producía mucho sarro probó DMI al 2 % (p) y presentó sarro duro en los dientes inferiores después de tres meses, pero la cantidad global de sarro fue menor que la encontrada por el mismo individuo al usar DMI al 0 % (p). Un participante en el ensayo observó que un 10 % (p) de DMI con 1 ml de dióxido de cloro al 0,001 % (p) eliminó todo el sarro cuando se usó solo una vez al día. Otros participantes en el ensayo están informando sobre hallazgos similares.

[0127] Anteriormente en esta descripción, el proceso de formación de sarro se ha propuesto como una ecuación $T_{24 \text{ horas}} = K \times P$, donde la cantidad de sarro formada durante un período de 24 horas está relacionada con K, donde K es una constante de formación de sarro y P, donde P representa variables personales del sarro, tales como la velocidad de formación de saliva y la concentración de iones calcio y fosfato, pH, bacterias y fuentes y concentraciones de sacáridos. En función de lo comentado sobre el ensayo de eliminación de sarro, se podría postular la siguiente relación sencilla como ecuación para explicar el proceso de eliminación del sarro:

$$T_{\text{actual}} = T_{24 \text{ horas}} - T_{\text{eliminado}}$$

T_{actual} es el sarro que está presente en la superficie dental

Valor = 0 después de una limpieza profesional

Valor = 0 Si $T_{24 \text{ horas}}$ es inferior a $T_{\text{eliminado}}$

Valor > 0 Si $T_{24 \text{ horas}}$ es superior a $T_{\text{eliminado}}$

[0128] $T_{24 \text{ horas}}$ es la cantidad total de sarro producida durante 24 horas por un individuo. Quienes producen sarro pueden agruparse en líneas generales en cuatro categorías: quienes no producen sarro, quienes producen poco sarro, quienes producen una cantidad intermedia de sarro y quienes producen mucho sarro. La sobresaturación de los fluidos de saliva y placa con respecto a los fosfatos de calcio es la fuerza impulsora para la formación de sarro. Tanto el flujo salival como el pH de la placa influyen en la velocidad de formación del sarro. Estos factores son diferentes para cada individuo.

[0129] $T_{\text{eliminado}}$ es la capacidad de la DMI y el dióxido de cloro en combinación sinérgica para penetrar, rehidratar y fragmentar el sarro de modo que pueda eliminarse por lavado en el proceso de cepillado con o sin abrasivos. Esta eficiencia de eliminación depende de las cantidades de DMI y dióxido de cloro.

Cantidades de dióxido de cloro

[0130] Se usaron varias cantidades de dióxido de cloro para estudiar formulaciones de pasta de dientes y colutorio. Las concentraciones de dióxido de cloro variaron normalmente entre el 0,002 % (p) y el 0,02 % (p) con un ensayo limitado al 0,001 % (p). Estas concentraciones se usaron en un número de formulaciones de colutorio y pasta de dientes. La capacidad para eliminar o reducir la formación de sarro parecía ser menos dependiente de las cantidades de dióxido de cloro que las cantidades de DMI. Un papel propuesto para el dióxido de cloro es la escisión de los enlaces glicosídicos polipeptídicos y peptídicos dentro de la matriz del sarro. Incluso en sus intervalos más bajos, las cantidades de dióxido de cloro parecieron ser suficientes para escindir enlaces polipeptídicos críticos para permitir la rehidratación y fragmentación de la matriz del sarro. Las concentraciones cero (0 % (p)) de dióxido de cloro fueron insuficientes para permitir que la DMI sola rehidratara y fragmentara la matriz del sarro.

Ejemplo 6

Formulaciones veterinarias ejemplares

Formulación de eliminación de la pasta del sarro canino/felino

[0131]

5	% en peso	nombre
	45 %	sorbitol
	7 %	Glicerina
	5 %	PEG-600
	14 %	dimetilisorbida
	0,1 %	dióxido de cloro estabilizado
	1 %	aromatizante natural de carne de ave
	0,1 %	sacarina sódica
	0,3 %	carboximetilcelulosa
	22,5 %	Sílice hidratada
	5 %	Dióxido de titanio
	Variable	Formulación de eliminación de sarro equino en tampón fosfato disódico/fosfato monosódico
	45 %	sorbitol
	7 %	Glicerina
	5 %	PEG-600
	14 %	dimetil isosorbida
	0,1 %	dióxido de cloro estabilizado
	1 %	saborizante de malta
	0,1 %	sacarina sódica
	0,3 %	carboximetilcelulosa
	22,5 %	Sílice hidratada
	5 %	Dióxido de titanio
	Variable	Tampón fosfato disódico/fosfato monosódico

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n para el cuidado bucal para su uso en el tratamiento del sarro en los dientes de un sujeto, donde dichos dientes est3n fijados dentro de la cavidad bucal del sujeto y se limpian *in situ* dentro de la cavidad bucal del sujeto, donde dicha formulaci3n para el cuidado bucal comprende dimetil isosorbida y al menos uno de di3xido de cloro activo o di3xido de cloro estabilizado, donde dicha dimetil isosorbida est3 en una concentraci3n del 1 % en peso al 90 % en peso, y dicho di3xido de cloro est3 en una concentraci3n del 0,001 % en peso al 0,08 % en peso.
- 10 2. Formulaci3n para el cuidado bucal para su uso seg3n la reivindicaci3n 1, donde dicha dimetil isosorbida est3 en una concentraci3n del 1 % en peso al 40 % en peso.
- 15 3. Formulaci3n para el cuidado bucal para su uso seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde dicha dimetil isosorbida est3 en una concentraci3n del 1 % en peso al 30 % en peso.
- 20 4. Formulaci3n para el cuidado bucal para su uso seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende, adem3s, un veh3culo oralmente aceptable.
- 25 5. Formulaci3n para el cuidado bucal para su uso seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la formulaci3n para el cuidado bucal es un dent3frico, un gel, un colutorio, un hilo dental, una goma de mascar o una pastilla para chupar.
- 30 6. Formulaci3n para el cuidado bucal para su uso seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende agua.
- 35 7. M3todo para preparar la formulaci3n para el cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende formar dicho di3xido de cloro activo inmediatamente antes del uso de dicha formulaci3n para el cuidado bucal mezclando una composici3n que comprende el di3xido de cloro estabilizado y estabilizantes del pH con una composici3n separada que comprende un 3cido d3bil, donde dicho 3cido se selecciona de 3cido l3ctico, 3cido c3trico o bisulfato s3dico, y mezclando dicho di3xido de cloro activo con dicha dimetil isosorbida y agua, donde dicho di3xido de cloro estabilizado comprende al menos uno de un clorito de metal alcalino o un clorito de metal alcalinot3rreo.
8. Uso de una formulaci3n para el cuidado bucal para el tratamiento cosm3tico del sarro en empastes, coronas o aparatos dentales, de un sujeto, donde dicha formulaci3n para el cuidado bucal comprende dimetil isosorbida y al menos uno de di3xido de cloro activo o di3xido de cloro estabilizado, donde dicha dimetil isosorbida est3 en una concentraci3n del 1 % en peso al 90 % en peso, y dicho di3xido de cloro o di3xido de cloro estabilizado est3 en una concentraci3n del 0,001 % en peso al 0,08 % en peso.

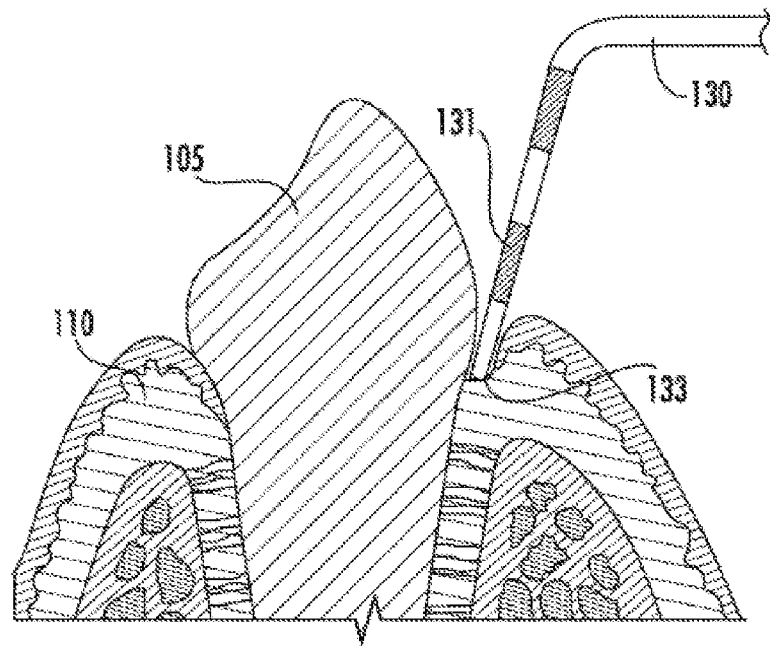


FIG. 1A

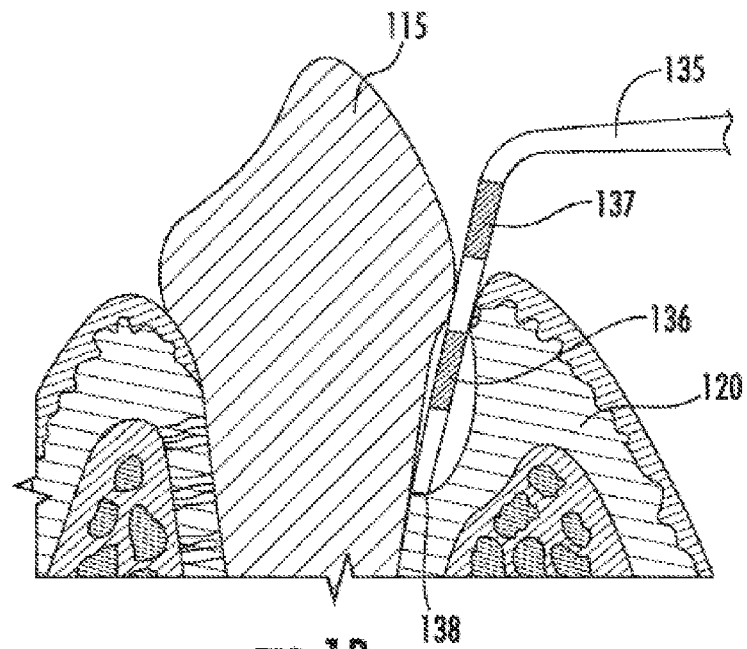


FIG. 1B

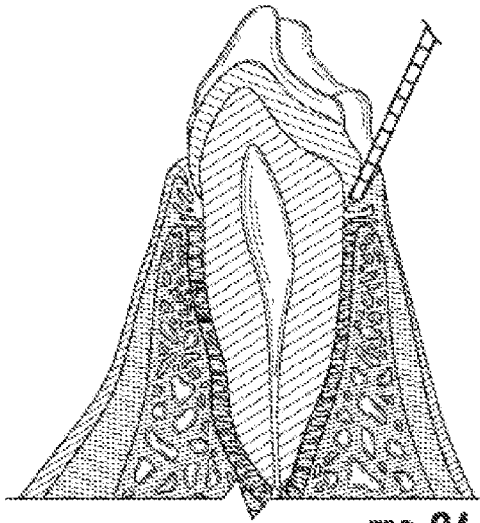


FIG. 2A

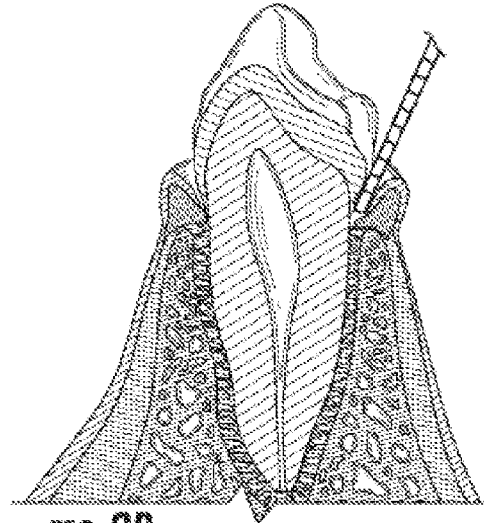


FIG. 2B

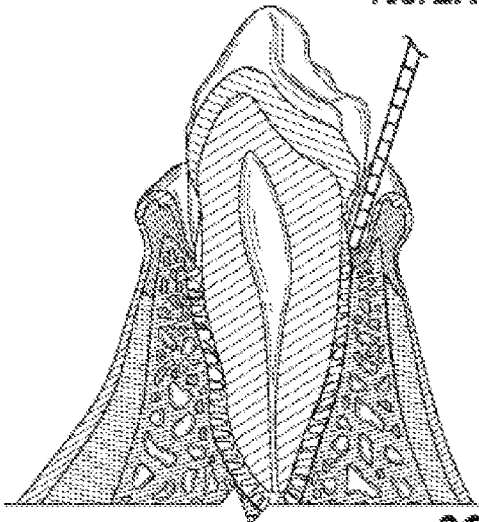


FIG. 2C

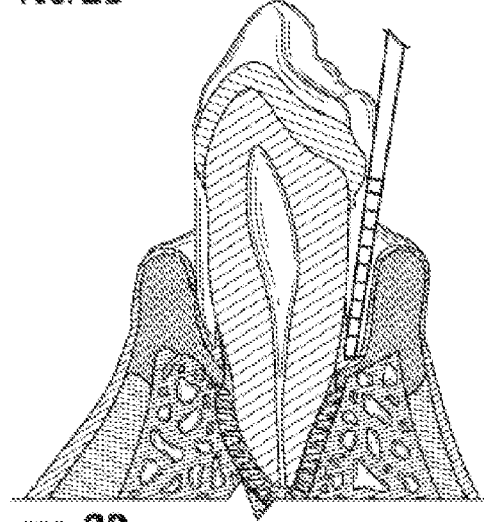


FIG. 2D

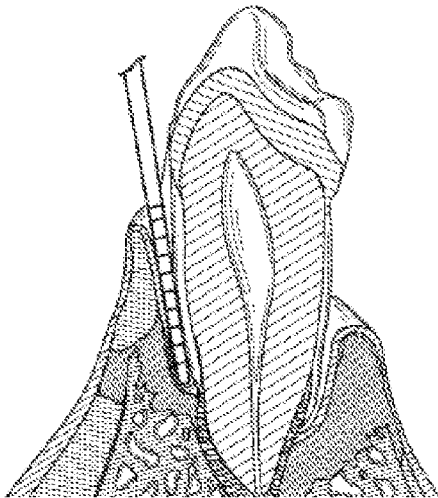


FIG. 2E

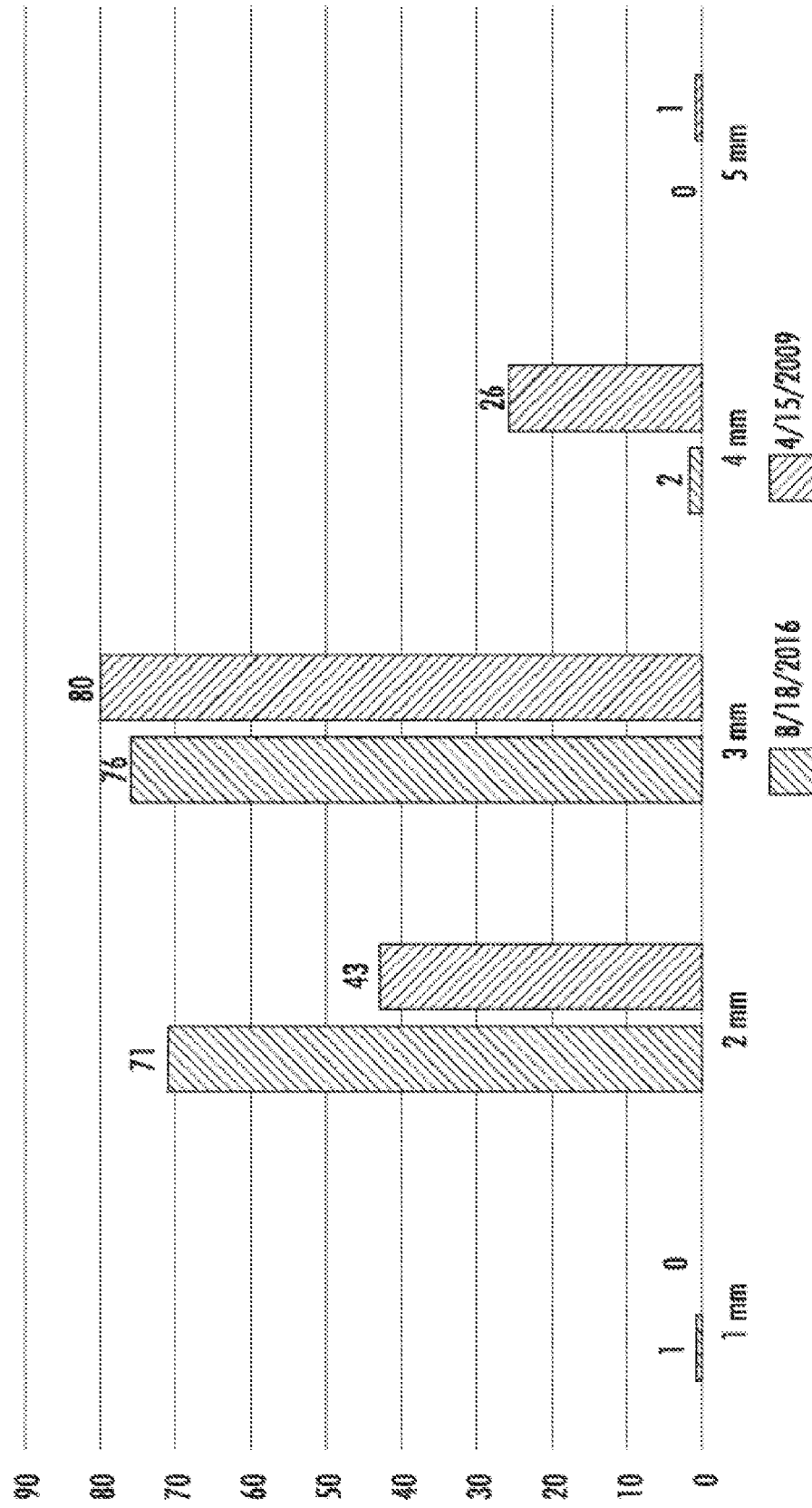


FIG. 3

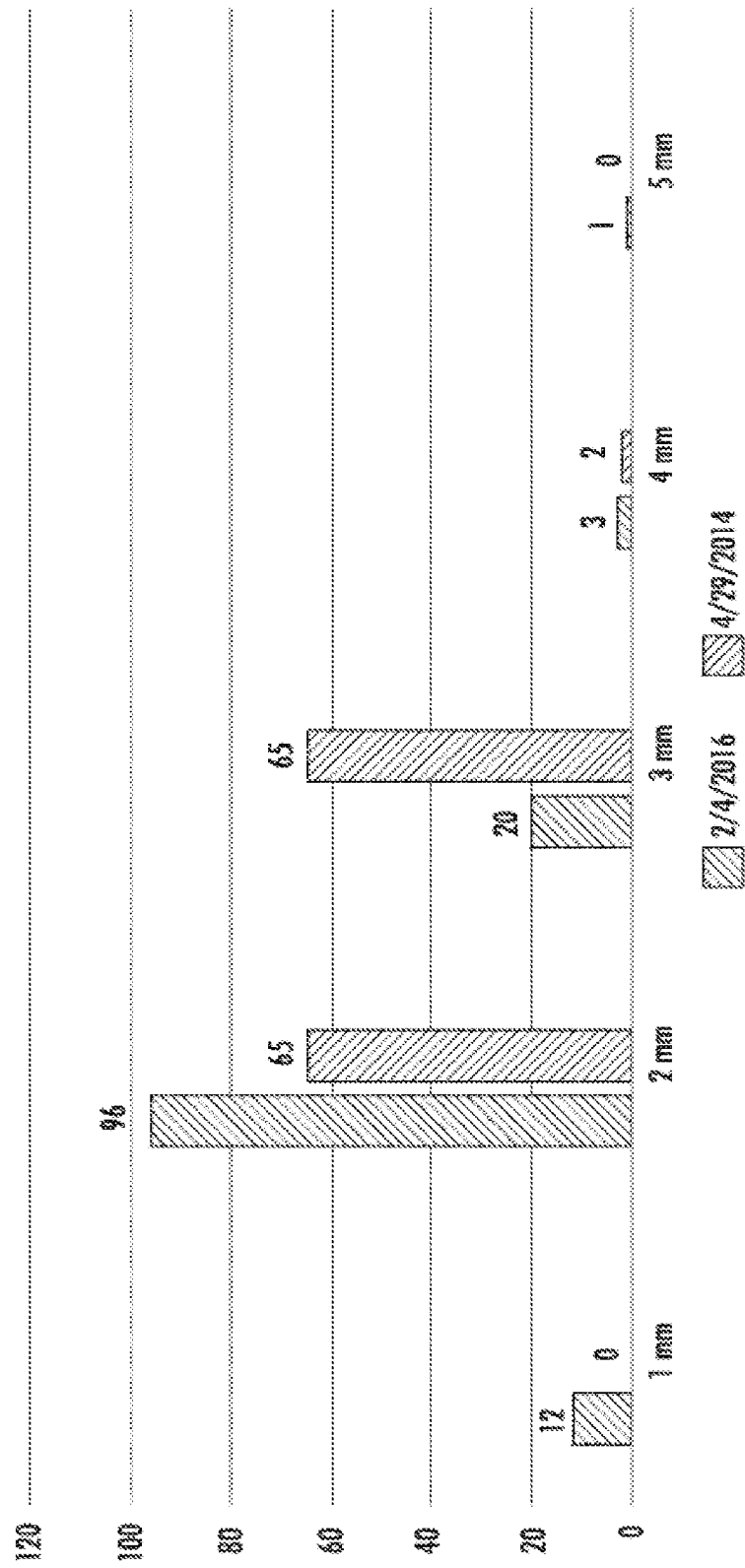


FIG. 4

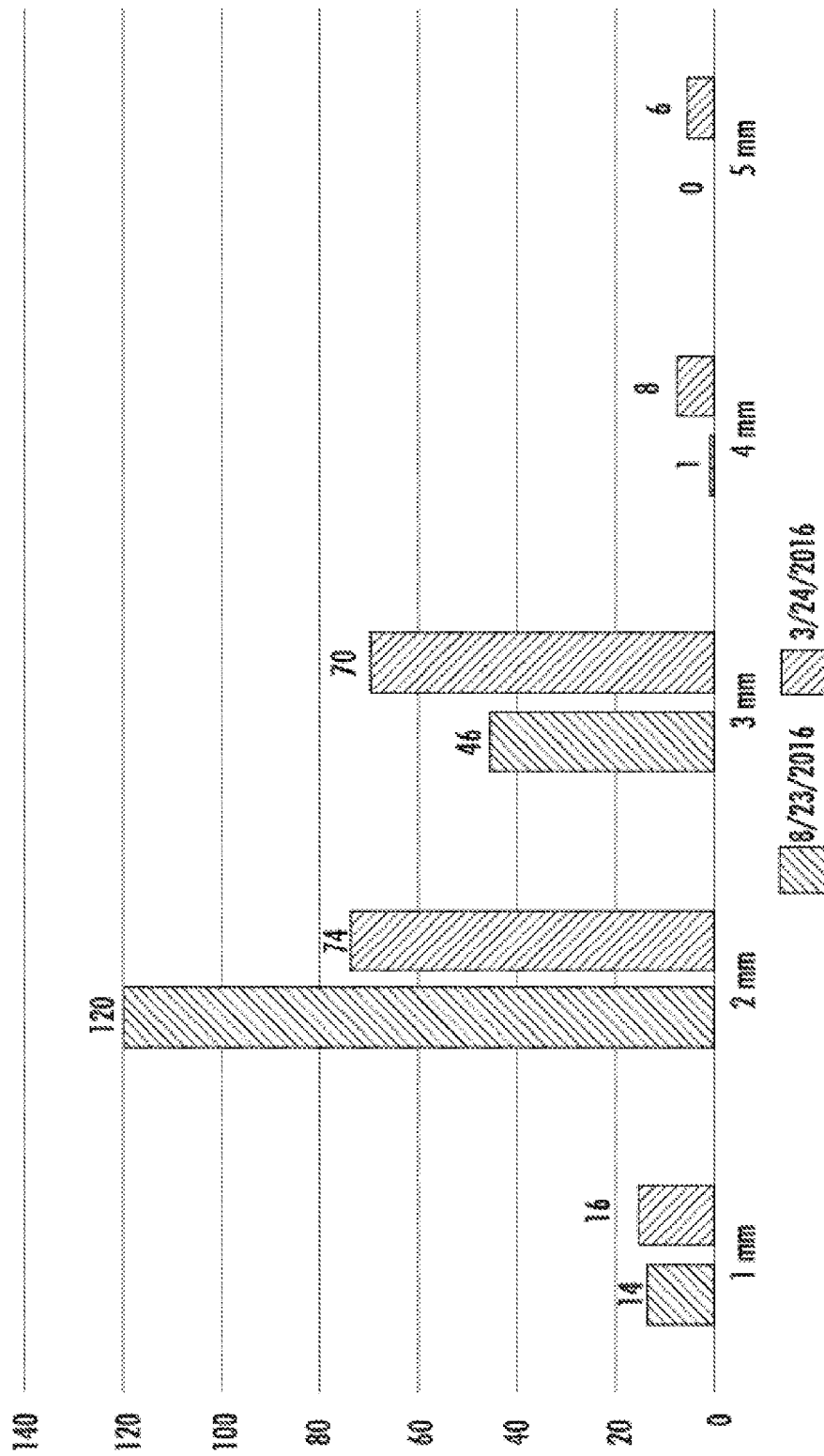


FIG. 5

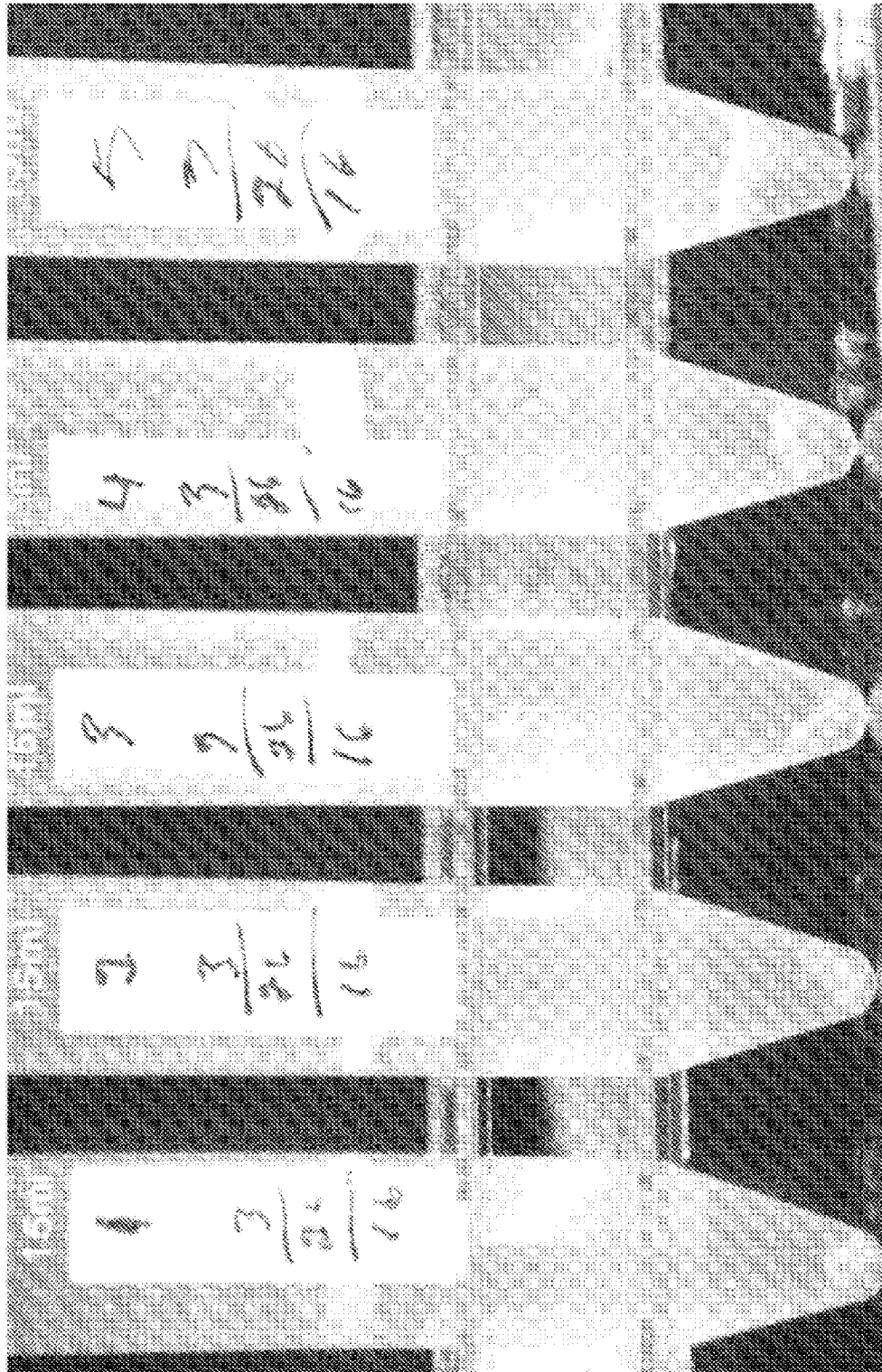


FIG. 6

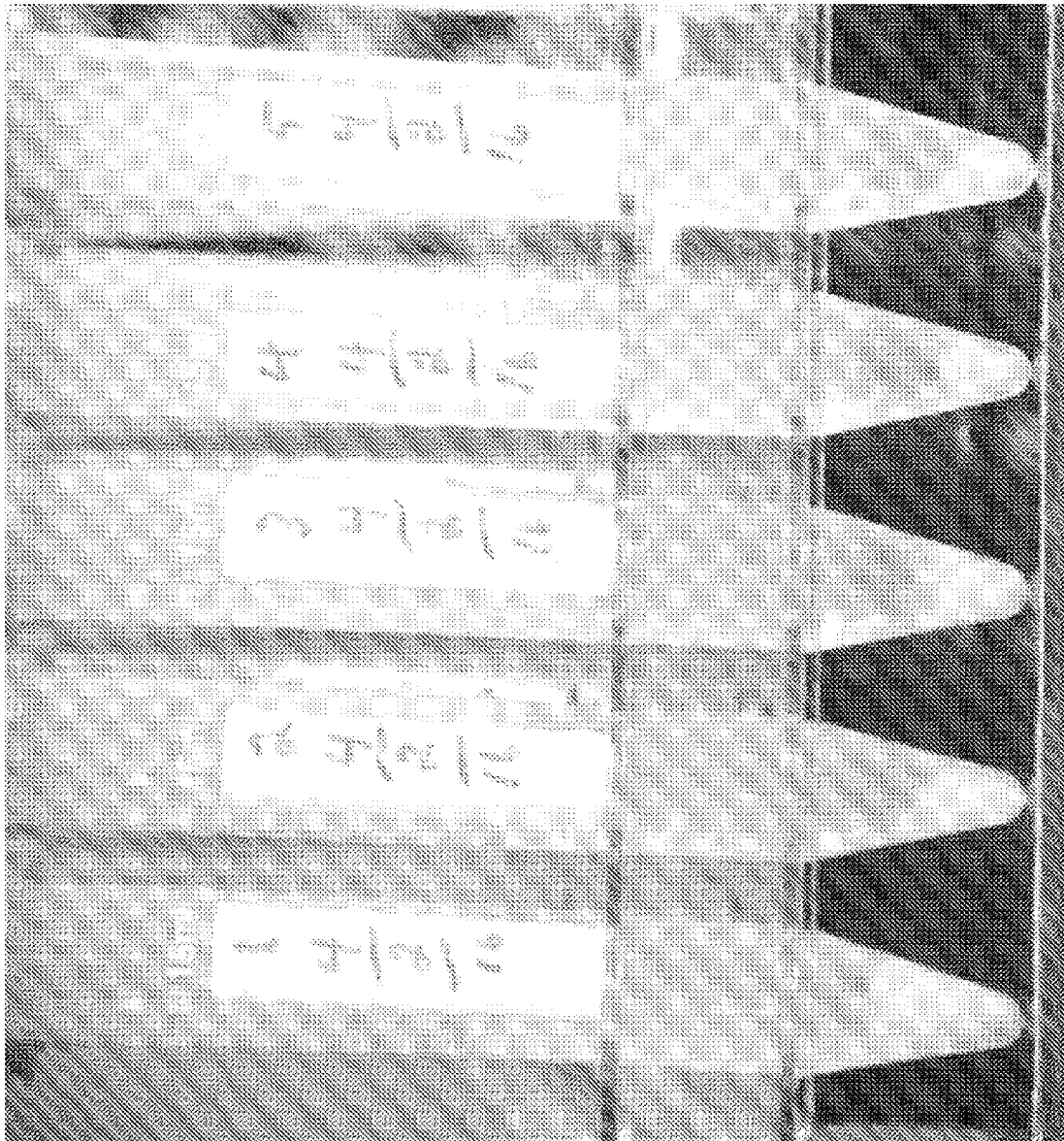


FIG 7

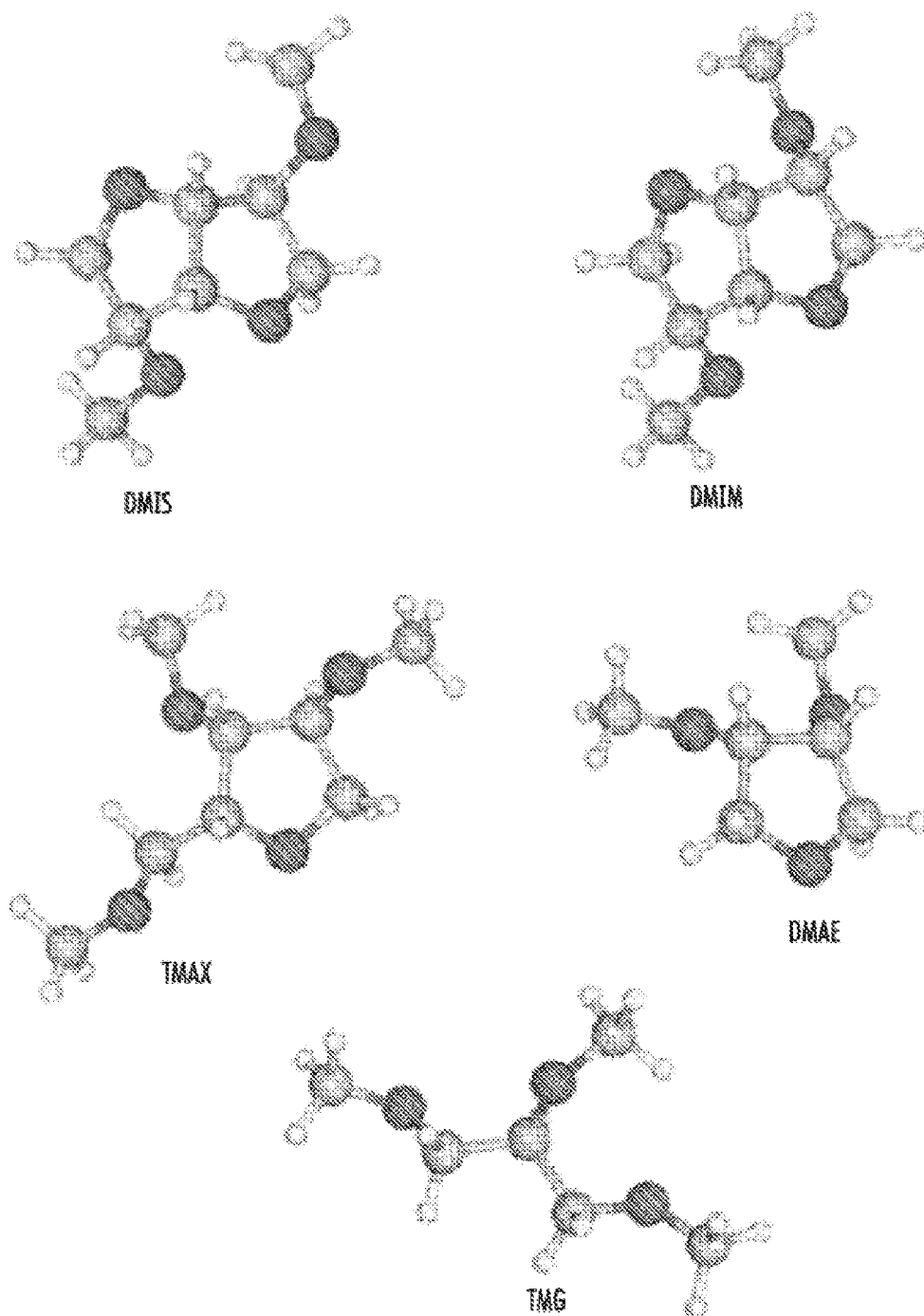
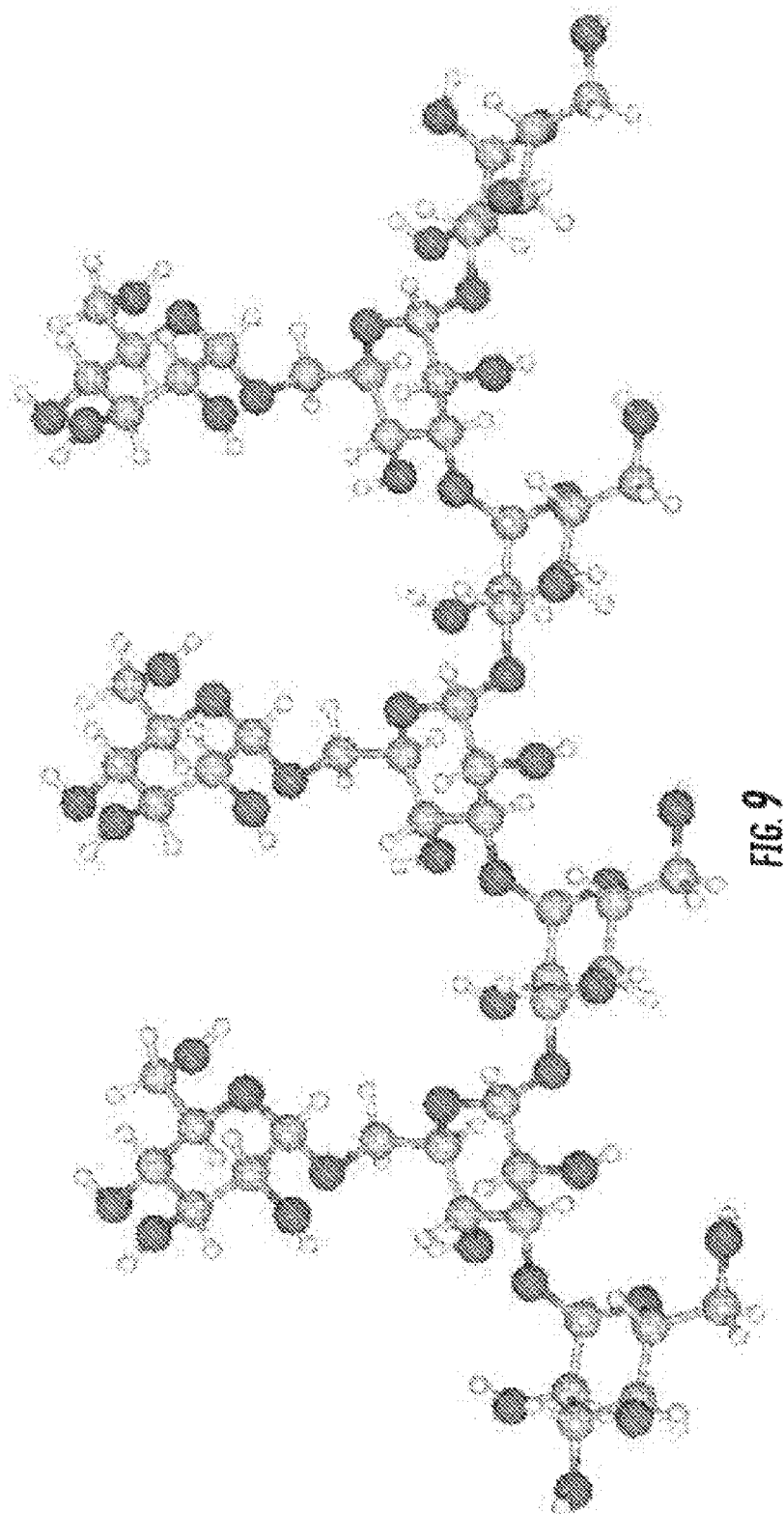


FIG. 8



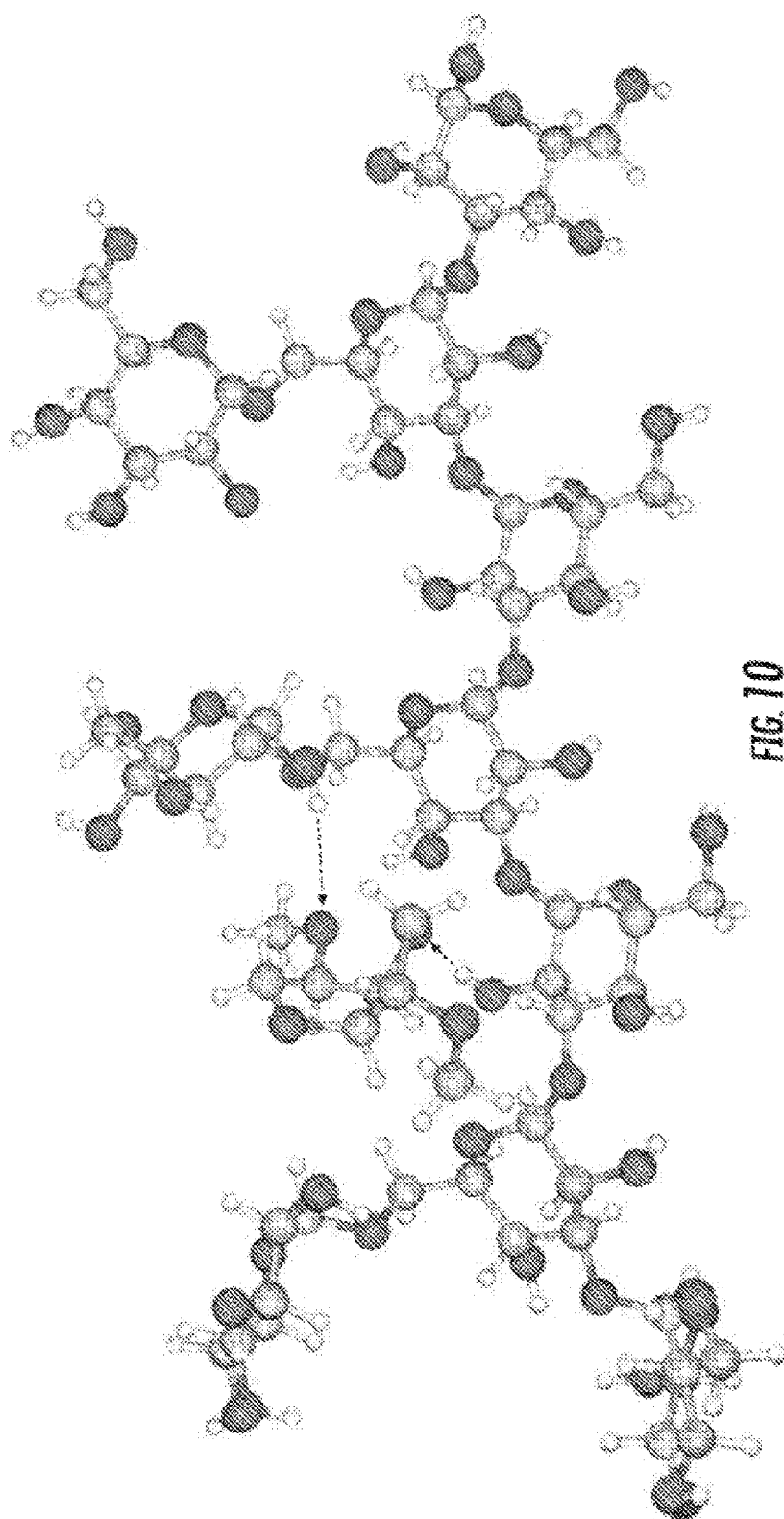


FIG. 10

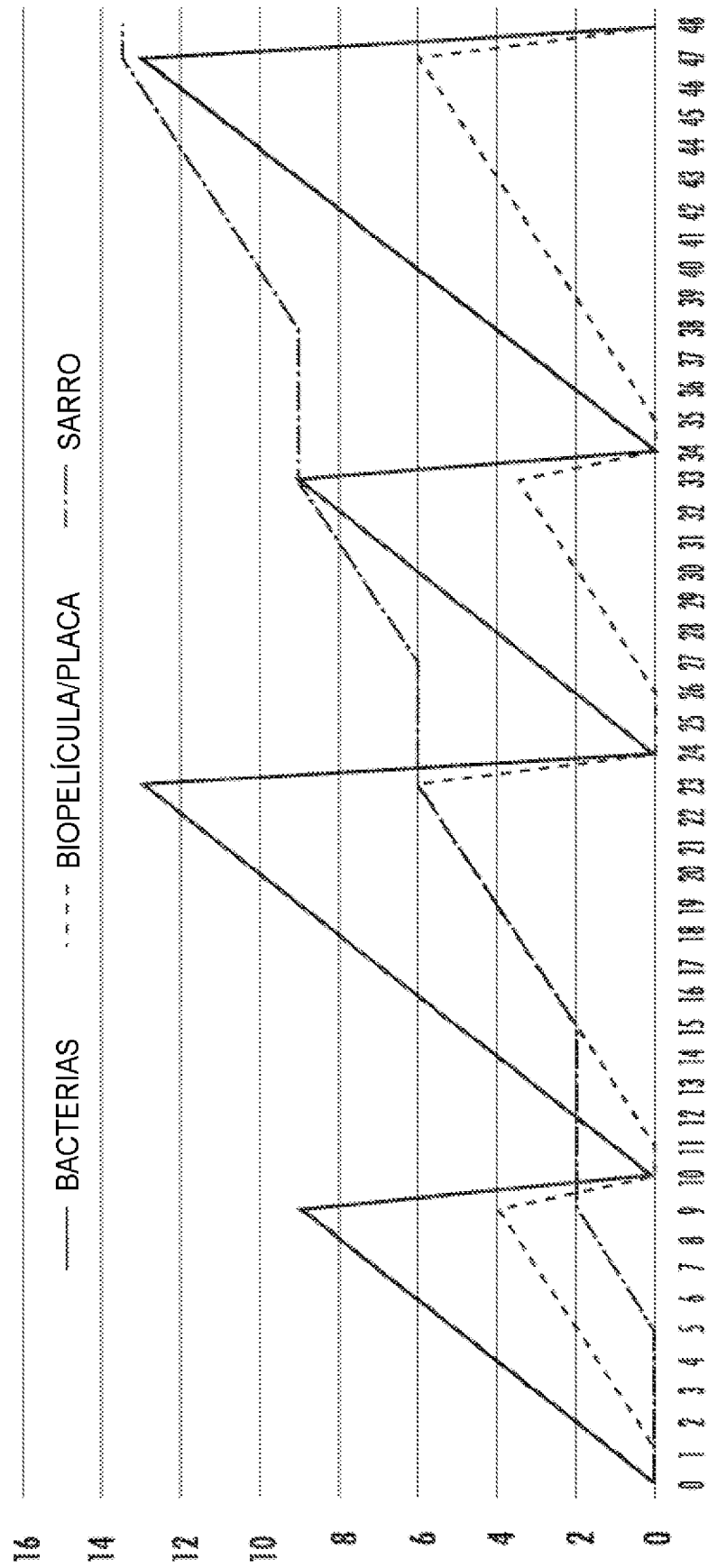
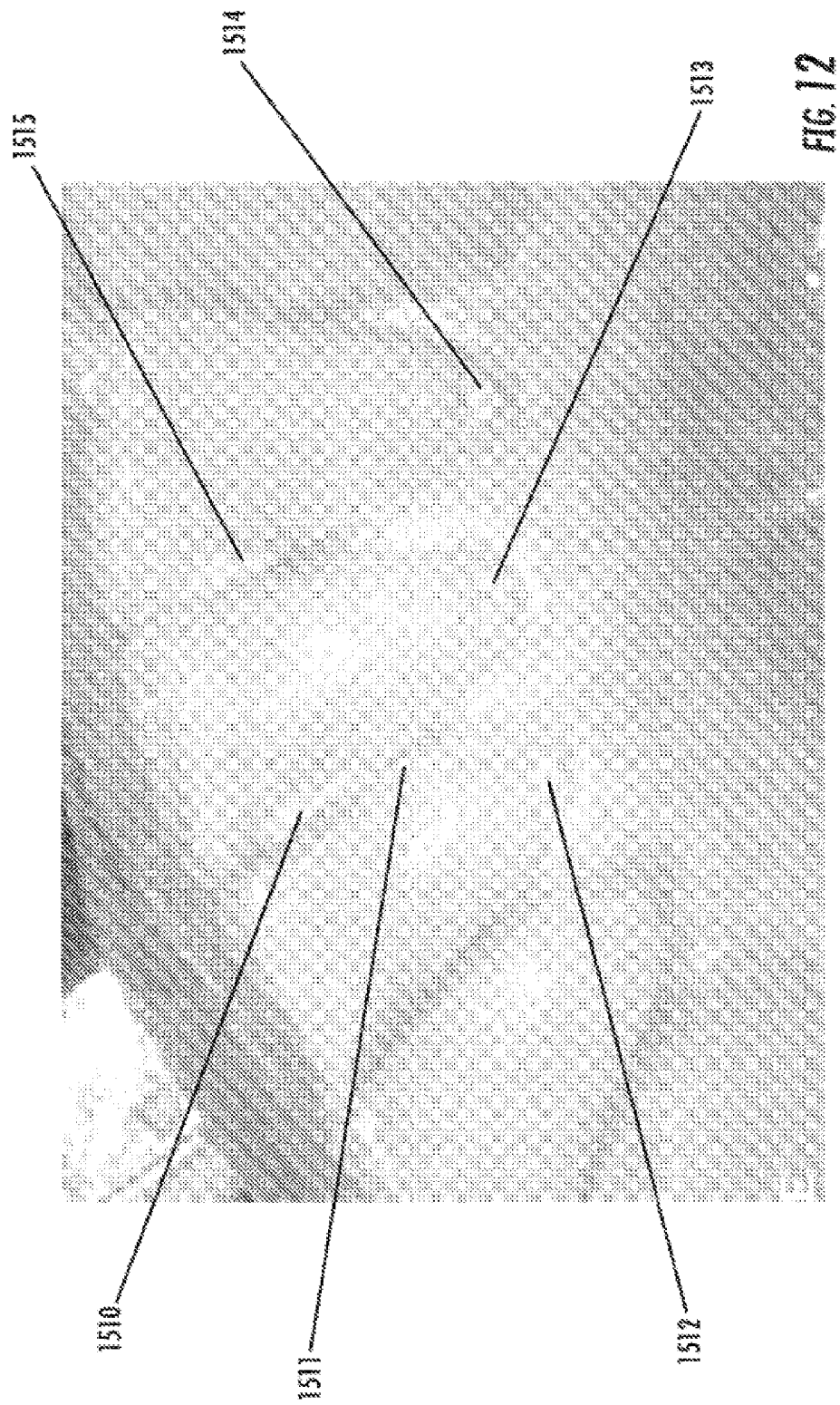


FIG. 11



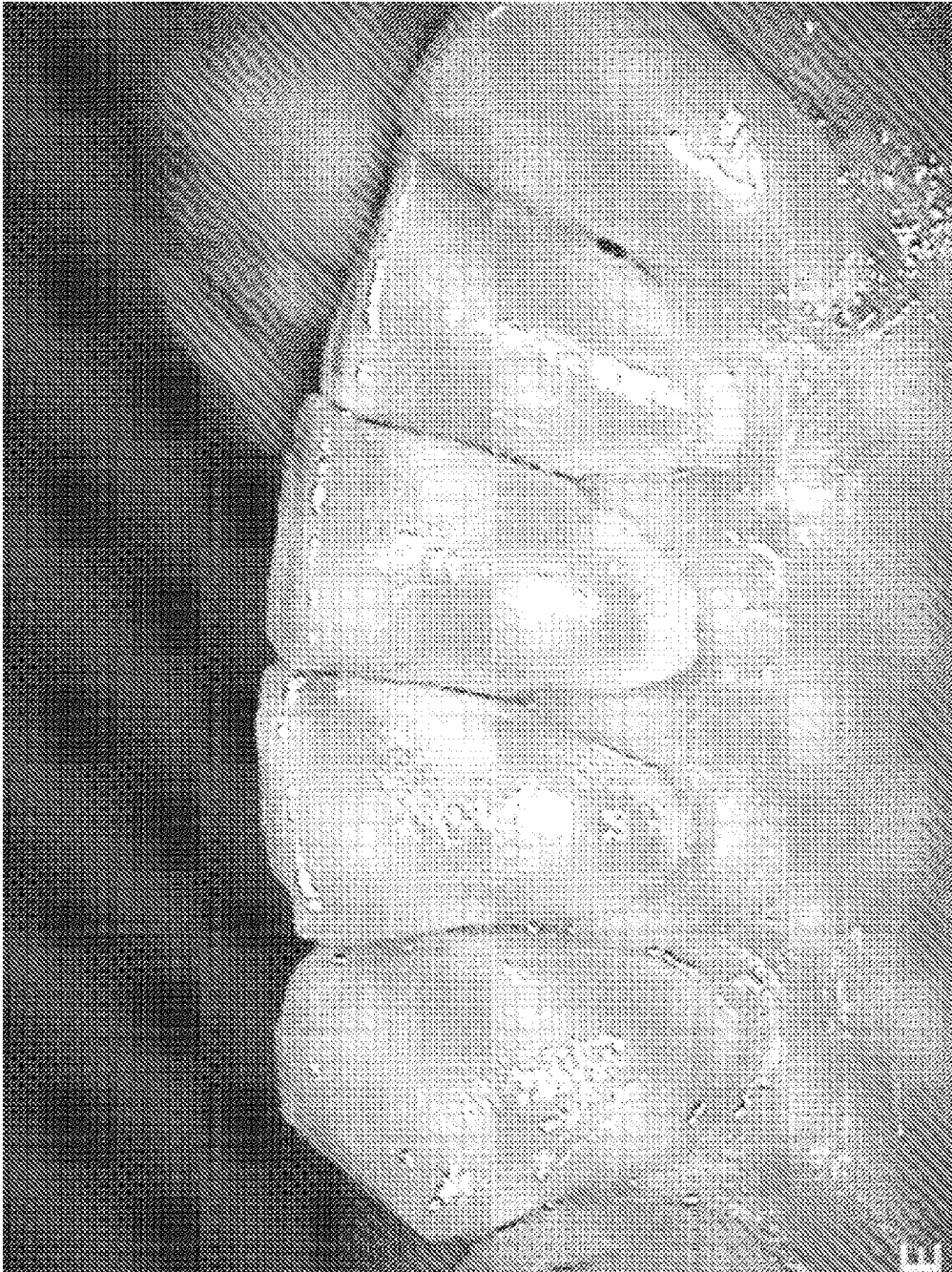


FIG. 13



FIG. 15



FIG. 14



FIG. 17



FIG. 16