

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 343**

51 Int. Cl.:

A61K 8/24 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2020** **PCT/US2020/027495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2020** **WO20210509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2020** **E 20787828 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2025** **EP 3952828**

54 Título: **Composiciones de enjuague bucal para reducir los patógenos que causan caries, periodontitis y mal olor bucal**

30 Prioridad:

10.04.2019 US 201962832107 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2025

73 Titular/es:

BLACK TULIP MANAGEMENT, INC. (100.00%)
135 Madison Ave., 8th Floor
New York, NY 10016, US

72 Inventor/es:

SCALA, ANTHONY;
MALPESO, PASQUALE;
NICKELS, MICHAEL, L.;
CROSSETTI, HENRY, W. y
WILCOX-ADELMAN, SARAH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 028 343 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de enjuague bucal para reducir los patógenos que causan caries, periodontitis y mal olor bucal.

Antecedentes de la invención.

5 Se ha demostrado que las bacterias y otros patógenos están relacionados con el desarrollo de enfermedades dentales, tales como caries, periodontitis y mal olor bucal.

10 La enfermedad periodontal es el resultado de la acumulación de placa bacteriana en los dientes y el tejido blando circundante. La progresión de la enfermedad periodontal comienza con la formación de una película, que surge de las proteínas salivales que se adhieren a la superficie de los dientes. Una vez formada, las bacterias orales comienzan a adherirse a esta película, formando una biopelícula. Las biopelículas están implicadas en la etiopatogenia de la caries dental, la enfermedad periodontal y el mal aliento. La eliminación continua y regular de estas biopelículas es fundamental para la prevención y el tratamiento de las enfermedades bucales. Aunque las biopelículas no calcificadas pueden eliminarse con ayudas habituales de higiene bucal o instrumental dental profesional, tienen el potencial de absorber minerales de la saliva, convirtiéndose en cálculo dental, lo que dificulta su eliminación. Por consiguiente, estas biopelículas representan un gran reto para el odontólogo en el control y la erradicación de las enfermedades asociadas a las biopelículas.

20 Si se permite que la población bacteriana aumente en esta biopelícula, se forma placa. La placa puede describirse como una entidad estructural específica, pero muy variable, compuesta por microorganismos y sus productos incrustados en una matriz intercelular altamente organizada. Las especies bacterianas asociadas con la placa son aproximadamente 1,000 y son principalmente *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium* y *Actinobacteria* facultativas. Si no se altera durante 24 a 48 horas, la placa causará inflamación del tejido blando que rodea los dientes, conocida como gingivitis. Esta se considera la primera etapa de la enfermedad periodontal. Las bacterias asociadas con la gingivitis son inicialmente grampositivas (por ejemplo, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*) y, a medida que la enfermedad empeora, patógenos anaerobios gramnegativos.

25 La placa con el tiempo se endurece debido a la calcificación de los minerales presentes en la saliva. Esto se conoce como sarro o cálculo. A diferencia de la placa o las biopelículas, el sarro no se puede eliminar mediante abrasión (cepillado), sino que requiere un raspado dental profesional. La placa y el sarro, si no se eliminan, se acumulan bajo el tejido gingival y su presencia causa la destrucción permanente del tejido duro y blando que sostiene los dientes, lo que se conoce como periodontitis. Las bacterias asociadas con la periodontitis incluyen *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Treponema* y *Eubacterium*.

35 La caries dental también es preocupante y es el resultado de la reacción de las bacterias con los azúcares, lo que produce ácidos. Estos ácidos erosionan la superficie dental en presencia de carbohidratos fermentables, provenientes de los azúcares. Las bacterias asociadas con esta enfermedad incluyen *Streptococcus mutans*, que inicia la lesión en la superficie dental, y *Lactobacillus*, responsable de su propagación y penetración. Las opciones de tratamiento incluyen instrucciones de higiene, limpieza profesional rutinaria, modificación de la dieta, tratamiento con flúor y selladores. La mayor incidencia se observa en niños y adultos mayores. El reto en los niños es establecer una higiene regular y eficaz y controlar la dieta. En los adultos mayores, es común una disminución del flujo salival, lo que reduce el efecto de la autolimpieza natural que proporciona la saliva y permite la acumulación de alimentos y bacterias en los márgenes gingivales. Esta reducción de la saliva también resulta en una disminución del pH. Si el pH se reduce por debajo de 6, se producirá una alteración en el equilibrio mineral de calcio y fósforo en la cavidad oral y se provocará la descalcificación de la estructura dental.

45 La acumulación de bacterias anaerobias gramnegativas en la superficie dorsal posterior de la lengua y bajo el tejido blando que sostiene los dientes también presenta problemas como el mal olor bucal. Estas bacterias descomponen las células desprendidas que contienen aminoácidos azufrados presentes en la materia orgánica bucal, tales como restos celulares, partículas de alimentos y proteínas salivales. Esto libera gases sulfurados en la cavidad bucal (por ejemplo, sulfuro de hidrógeno, metilmercaptano, tioles y disulfuros), que causan mal olor bucal, incluyendo halitosis. Aproximadamente el 20 % de la población presenta mal olor persistente tras una higiene dental normal.

55 Las principales causas de la halitosis y el mal aliento matutino son la putrefacción de anaerobios gramnegativos y la abundancia de aminoácidos azufrados en la materia orgánica oral. Durante el sueño, la falta de flujo salival, la menor disponibilidad de oxígeno y la menor actividad de la lengua y las mejillas pueden potenciar la acción de estas bacterias. Quienes usan enjuagues bucales experimentan poco efecto a largo plazo, ya que sus fórmulas actúan como enmascaradores temporales que suplantán brevemente el mal olor por uno más agradable. Los enjuagues bucales con alcohol, que irritan y, de este modo, potencian la descamación celular, pueden incluso empeorar la situación. Las mentas y los chicles también son ineficaces a largo plazo, ya que solo ocultan temporalmente el mal olor. Además, el mal olor puede aparecer si no se trata la saburra lingual.

La saburra está compuesta de células epiteliales descamadas, restos orgánicos y proteínas salivales. La superficie inferior de la lengua carece de exposición al oxígeno y promueve el crecimiento de anaerobios. La porción dorsal posterior de la lengua suele erosionarse por el contacto con el paladar y los dientes anteriores. Las personas con una bóveda palatina alta o un movimiento lingual limitado serían susceptibles a la formación de saburra. Existen múltiples factores que pueden contribuir a la formación de saburra, además de la anatomía, tales como la mala higiene bucal, la falta de cepillado diario de la lengua o la sequedad bucal (xerostomía). También se sabe que el goteo posnasal y las infecciones sinusales contribuyen a la saburra lingual.

Las bacterias asociadas con el mal olor incluyen *Bacteroides melanogenica*, *Treponema denticola*, *Porphomonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteriodes forsythes*, *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Aeromonas*, *Salmonella* y *Escherichia coli*.

Un dilema es que las bacterias que causan la enfermedad periodontal también están presentes en la flora nativa normal. De este modo, intentar controlar estas bacterias mediante el uso de antibióticos solo perjudicaría temporalmente la flora nativa.

Actualmente se comercializan enjuagues bucales antimicrobianos. Estos enjuagues bucales contienen varios ingredientes, incluyendo, por ejemplo, gluconato de clorhexidina (CHG), cloruro de cetilpiridinio (CPC) y aceites esenciales (EO). El CHG es activo contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos, y se cree que se une a las mucinas salivales, la estructura dental, la placa dental y los tejidos blandos orales, liberándose lentamente en la boca, donde se cree que inhibe la adsorción de bacterias en los dientes. El CPC también se une a los dientes y la placa, pero en menor medida que el CHG, y generalmente es menos eficaz que el CHG. Tanto el CHG como el EO penetran en la biopelícula de la placa y producen cambios en la morfología de la superficie celular microbiana que alteran la coagregación, la recolonización y, de este modo, la supervivencia. El uso prolongado de estos ingredientes no afecta negativamente a la ecología de la microflora oral, incluyendo el sobrecrecimiento microbiano, las infecciones oportunistas ni el desarrollo de resistencia microbiana. Tampoco contribuye a lesiones de tejidos blandos ni aberraciones mucosas, y no presenta efectos adversos graves sobre el flujo salival, el gusto, los depósitos dentales ni la restauración dental. Además, no se conoce ninguna relación entre los enjuagues bucales con alcohol y el riesgo de cáncer oral o faríngeo.

Dejando de lado su eficacia, estos ingredientes también se asocian con efectos secundarios. Por ejemplo, se ha informado que el uso de CHG se asocia con manchas en dientes y lengua; irritación de boca y garganta; sequedad bucal; sabor desagradable; disminución del sentido del gusto; y llagas bucales. El CPC (incluido en productos comerciales como el enjuague bucal Cepacol®, el enjuague bucal Scope® (que también incluye bromuro de domifeno y alcohol desnaturalizado) y el enjuague bucal multiprotección Crest Pro Health®) se ha asociado con manchas en dientes y aparatos bucales; sequedad bucal; ardor en la mucosa oral; y formación de cálculo, mientras que el EO se ha asociado con sequedad bucal; enmascaramiento del mal aliento; y puede empeorar el mal aliento según el contenido de alcohol.

Breve resumen de la invención

La invención se refiere, en general, a formulaciones para el retraso del avance o el tratamiento de la caries dental, la periodontitis (incluida su etapa inicial, la gingivitis) y el mal olor bucal, por ejemplo, la halitosis, y los síntomas asociados con la sequedad bucal, métodos para la preparación de estas formulaciones y métodos relacionados para uso de estas formulaciones.

La presente invención proporciona una formulación preparada mediante la mezcla de una pluralidad de componentes para proporcionar una solución o dispersión acuosa, los componentes que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en una sal de hipobromito, una sal de clorito, agua y un agente de ajuste del pH, así como uno o más componentes y/o ingredientes opcionales, como se describe en el presente documento, en el que la formulación resultante tiene un pH desde aproximadamente 6 a aproximadamente 10, y de forma deseable desde aproximadamente 7 a aproximadamente 10.

En las realizaciones relacionadas, la invención proporciona métodos para reducir el avance o tratar la caries dental, la periodontitis (incluida su etapa inicial, la gingivitis) y el mal olor bucal, por ejemplo, la halitosis, y los síntomas asociados con la sequedad bucal, mediante la aplicación de las formulaciones de la invención sobre los dientes y/o el tejido blando circundante.

Otras realizaciones de la invención incluyen métodos para usar las formulaciones descritas en el presente documento en la limpieza ultrasónica, como solución de desbridamiento, así como para la limpieza de aparatos bucales, como dentaduras postizas y dispositivos para la apnea del sueño.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, en determinadas realizaciones, proporciona formulaciones y métodos relacionados, adecuados para su aplicación sobre la mucosa oral y los dientes en los que, tras la aplicación de las formulaciones, se produce una reducción de la concentración de bacterias en los dientes o en el tejido blando

circundante. Se cree que esta reducción de bacterias retarda el desarrollo o trata afecciones existentes tales como la caries, la periodontitis (incluida la gingivitis) o el mal olor bucal, por ejemplo, la halitosis, y alivia los síntomas derivados de la disminución de la saliva, la mucosidad y la disminución indeseable del pH.

5 Las formulaciones se preparan mediante la mezcla de una pluralidad de componentes para proporcionar una solución o dispersión acuosa, los componentes que comprenden, consisten esencialmente o consisten en una sal de hipobromito, una sal de clorito, agua y un agente de ajuste del pH, y de forma deseable hialuronano, así como uno más componentes y/o ingredientes opcionales, como se describe en el presente documento, en el que las formulaciones resultantes tienen un pH desde aproximadamente 6 a aproximadamente 10 y, si se aplican sobre la mucosa oral, de forma deseable son no ácidas, con un pH desde 7 a aproximadamente 10.

10 Dado que determinadas formulaciones están diseñadas para su aplicación sobre la mucosa oral, cada ingrediente usado para preparar la formulación, y la formulación resultante en sí, deben ser no tóxicos o incluir ingredientes en concentraciones consideradas atóxicas por las autoridades reguladoras pertinentes.

Se ha comprobado que las formulaciones de la presente invención ofrecen diversas ventajas en comparación con las formulaciones existentes. A modo de ejemplo, se descubrió que determinadas realizaciones de las formulaciones son eficaces para reducir el recuento bacteriano al entrar en contacto con la mucosa oral (por ejemplo, de forma deseable con un potencial de oxidación reducción (ORP) de al menos aproximadamente 700 mV), mientras que otras son eficaces para reducir el recuento bacteriano en aparatos bucales (por ejemplo, de forma deseable con un ORP de al menos aproximadamente 650 mV) a pesar de usar concentraciones relativamente bajas de sal de clorito e hipobromito. Además, es deseable que determinadas formulaciones proporcionen esta actividad antibacteriana a un pH no ácido, por ejemplo, desde 7 a aproximadamente 10. Proporcionar este grado de actividad antibacteriana a un pH no ácido es muy deseable cuando las formulaciones se utilizan para entrar en contacto con la mucosa oral, y en particular cuando se utilizan para tratar a personas con enfermedad periodontal y caries, ya que los líquidos ácidos agravan esta afección y las molestias asociadas.

25 Se descubrió además que las formulaciones conservan su actividad (por ejemplo, ORP) durante un período prolongado, por ejemplo, hasta aproximadamente 7, 14, 30, 45, 60, 90, 120, 150 o 180 días, incluso en formulaciones preparadas y envasadas a un pH no ácido. De forma deseable y para potenciar la retención de la actividad, las formulaciones se pueden envasar en un recipiente resistente a los rayos UV, por ejemplo, un recipiente tintado u opaco, resellable si se desea. Además, se cree que la sal de hipobromito se estabiliza en las formulaciones, incluso a pH no ácido, en el que la degradación de la sal de hipobromito a bromuro o bromato es relativamente mínima tras la preparación de la formulación. Esta estabilidad también se conserva de forma deseable a temperaturas desde aproximadamente 4 °C a aproximadamente 25 °C, con refrigeración que contribuye a potenciar la estabilidad. Durante el envasado, es conveniente que cualquier espacio libre en el recipiente se llene con un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno) durante el envasado y más preferiblemente a presión (limitada), ya que se cree que dicha presión ayudará a retener el dióxido de cloro en solución antes de su uso inicial. También se contempla el envasado de la formulación para un solo uso (envasado de dosis unitaria).

Cada una de las formulaciones acuosas de la invención se prepara con una sal de hipobromito. Esta sal puede incluir uno de una variedad de cationes, por ejemplo, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y zinc, siendo deseable que dicho catión sea una sal de sodio y/o potasio, y más deseablemente la sal de sodio. Al preparar las formulaciones, la sal de hipobromito puede estar presente en la dispersión o solución acuosa en cantidades en peso que varían desde aproximadamente 1, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 500, aproximadamente 750, aproximadamente 1,000, aproximadamente 1,250, aproximadamente 1,500, aproximadamente 1,750 o aproximadamente 2,000 ppm a aproximadamente 3,000, aproximadamente 5,000, aproximadamente 10,000, aproximadamente 15,000, aproximadamente 20,000, aproximadamente 25,000, aproximadamente 30,000, aproximadamente 40,000, aproximadamente 50,000, aproximadamente 60,000, aproximadamente 70,000, aproximadamente 80,000, aproximadamente 90,000 o aproximadamente 100,000 ppm, basándose en el peso total de la formulación. Sin limitarse a una teoría específica, se cree que la inclusión de la sal de hipobromito confiere a las formulaciones un efecto patógeno sobre bacterias, virus y hongos, por ejemplo, mediante la oxidación de la membrana celular. Además, se cree que esta oxidación causa inestabilidad y, en última instancia, la desintegración de dicha membrana. Asimismo, dado que las formulaciones no requieren absorción ni metabolismo, las bacterias, virus y hongos no pueden desarrollar resistencia a las formulaciones.

55 Las formulaciones se preparan de forma deseable usando hipobromito de sodio como única sal de hipobromito, y más preferiblemente como único compuesto que contiene bromo. Sin embargo, las formulaciones también pueden prepararse agregando opcionalmente al agua otros compuestos que contienen bromo durante su preparación, incluyendo, por ejemplo, ácido hipobromoso, sales de bromuro tales como el bromuro de sodio, bromitos y ácido bromoso, aunque estos compuestos de ejemplo (excepto el bromuro) son relativamente inestables en formulaciones acuosas. Cuando se incluyen además de la sal de hipobromito, los demás compuestos que contienen bromo están presentes en una cantidad inferior a la cantidad (en peso) de

la sal de hipobromito, y se limitan deseablemente a desde aproximadamente 0.01, aproximadamente 0.1, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10 o aproximadamente 50 ppm y no más de aproximadamente 300, aproximadamente 200, aproximadamente 100, aproximadamente 50, aproximadamente 10, aproximadamente 5, aproximadamente 1 ppm o aproximadamente 0.1 ppm, basándose en el peso de la formulación.

Cada una de las formulaciones acuosas de la invención también se prepara con una sal de clorito. Esta sal puede incluir uno de una variedad de cationes, por ejemplo, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, siendo deseable que dicho catión sea una sal de sodio. Al preparar las formulaciones, la sal de clorito puede estar presente en la formulación en cantidades en peso que varían desde aproximadamente 1, aproximadamente 100, aproximadamente 500, aproximadamente 1,000, aproximadamente 2,000, aproximadamente 4,000, aproximadamente 5,000, aproximadamente 7,000, aproximadamente 10,000, aproximadamente 15,000 o aproximadamente 20,000 ppm a aproximadamente 30,000, aproximadamente 40,000, aproximadamente 50,000, aproximadamente 60,000, aproximadamente 70,000, aproximadamente 80,000, aproximadamente 90,000, aproximadamente 100,000, aproximadamente 120,000 o aproximadamente 150,000 ppm, basándose en el peso total de la formulación. En las formulaciones de la invención, y como parte de las numerosas reacciones que ocurren en ellas, al menos una parte de la sal de clorito se someterá a una reacción que produce dióxido de cloro, así como, si se usa clorito de sodio, cloruro de sodio. Se cree que el cloruro de sodio cataliza la formación de un hipoclorito, que a su vez potencia la producción de dióxido de cloro, este último deseablemente presente en la formulación cuando se usa.

Las formulaciones se preparan de forma deseable usando clorito de sodio como único clorito, y más preferiblemente como único compuesto que contiene cloro. Sin embargo, las formulaciones también pueden prepararse agregando al agua otros compuestos que contienen cloro opcionales durante su preparación, como, por ejemplo, hipoclorito de sodio, pero preferiblemente excluyendo el cloro per se y los hipocloritos. La inclusión de hipoclorito de sodio, en particular, debe limitarse, como se describe en el presente documento, ya que afecta negativamente al sabor y al olor de la formulación. Cuando se incluyen además de la sal de clorito, los demás compuestos que contienen cloro se agregan (al preparar la formulación) en una cantidad inferior a la cantidad (en peso) de la sal de clorito, y se limitan deseablemente a desde aproximadamente 0.01, aproximadamente 0.1, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10 o aproximadamente 50 ppm a no más de aproximadamente 300, aproximadamente 200, aproximadamente 100, aproximadamente 50, aproximadamente 10, aproximadamente 5, aproximadamente 1 ppm o aproximadamente 0.1 ppm.

Como se explica en el presente documento, el pH de las formulaciones debe controlarse cuidadosamente. Existe una variedad de razones para controlar el pH. Por ejemplo, el pH de las formulaciones afectará la conversión de la sal de clorito y, si se incluye, el hipoclorito de sodio, en dióxido de cloro. El pH también afectará la estabilidad de la sal de hipobromito, por lo que es más deseable un pH relativamente más alto dentro de los intervalos descritos en el presente documento. En este sentido, el pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 6 a aproximadamente 10, y en determinadas realizaciones no es ácido, y puede variar desde aproximadamente 7 a aproximadamente 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 o 10, incluso más deseablemente desde aproximadamente 7.5 a aproximadamente 8, 8.5 o 9, preferiblemente desde aproximadamente 7.5 u 8 a aproximadamente 8.5, y más de preferencia aproximadamente 8.

El pH de la formulación se proporciona mediante la inclusión de un agente de ajuste del pH. Este agente, agregado al agua durante la preparación de la formulación, puede ser cualquier ingrediente no tóxico adecuado, o combinación de ingredientes, capaz de proporcionar el pH deseado en las formulaciones cuando se incluye en una cantidad determinada. Dicho esto, no se prefiere la adición directa de ácidos para controlar el pH, ya que puede afectar negativamente a la formación de dióxido de cloro. De este modo, y preferiblemente, el agente regulador de pH es una solución reguladora, preparado con, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de sodio, ácido cítrico, y se incluirá en una cantidad suficiente para proporcionar a la formulación el pH deseado. Dado que el pH en la cavidad oral varía según la etapa de la enfermedad, para que la formulación sea más eficaz, debe proporcionar actividad antimicrobiana, antiviral y antifúngica en los dientes y los tejidos blandos circundantes en un intervalo de valores de pH, deseablemente a niveles de pH no ácidos.

Las formulaciones descritas en el presente documento también son estables, manteniendo su eficacia para reducir la cantidad de bacterias, virus y/u hongos en los dientes y/o en los tejidos blandos circundantes durante al menos 7 días, más deseablemente durante al menos aproximadamente 14 días y, aún más deseablemente, durante al menos aproximadamente 30, 45, 60, 90, 120, 150 o 180 días.

En una realización preferida, la formulación es una solución o dispersión acuosa que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en hipobromito de sodio en una cantidad en peso que varía desde aproximadamente 1,000, aproximadamente 1,250, aproximadamente 1,500, aproximadamente 1,750 o aproximadamente 2,000 ppm a aproximadamente 3,000, aproximadamente 5,000, aproximadamente 10,000, aproximadamente 15,000, aproximadamente 20,000, aproximadamente 25,000, aproximadamente 30,000, aproximadamente 40,000, aproximadamente 50,000 o aproximadamente 80,000 ppm; clorito de sodio en una cantidad que varía desde aproximadamente 5,000, aproximadamente 7,000, aproximadamente 10,000, aproximadamente 15,000 o aproximadamente 20,000 ppm a aproximadamente 50,000, aproximadamente

60,000, aproximadamente 70,000, aproximadamente 80,000, aproximadamente 90,000 o aproximadamente 100,000 ppm, siendo todas las cantidades en peso las usadas para preparar la formulación y se basan en el peso total de la formulación; agua; y un agente de ajuste del pH, en el que la formulación resultante tiene un pH desde aproximadamente 5 a aproximadamente 10, así como uno o más componentes y/o ingredientes opcionales como se describe en el presente documento (por ejemplo, hialuronano), y en el que deseablemente la formulación excluye diversos otros componentes como se describe en el presente documento.

En base a una proporción en peso, determinadas realizaciones de las formulaciones pueden prepararse usando clorito a hipobromito en una proporción que varía desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, y más deseablemente desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1.5:1.

La cantidad de los iones hipobromito y clorito en las formulaciones después de su preparación puede determinarse mediante cualquier protocolo analítico adecuado, por ejemplo, espectrofotométrico, cromatografía iónica, HPLC, ICP y métodos de química húmeda. A continuación, se ilustra un protocolo de este tipo para la determinación de la cantidad de iones hipobromito mediante química húmeda (y, de este modo, hipobromito de sodio) en una solución. En una primera titulación (Titulación I), se proporciona un volumen conocido (4 ml) de una solución preparada a partir de hipobromito de sodio (y, si se desea, bromato de sodio). Se agregan 25 ml de agua desionizada (DI) a la solución de 4 ml y se mezcla. Los 29 ml de solución resultantes se titulan con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.02 M (tiosulfato) hasta que la solución se vuelve amarilla. A continuación, se agregan 5 ml de una solución de almidón y se continúa la titulación en la solución de color azul hasta que desaparece la coloración azul. En una segunda titulación (Titulación II), se mezclan 4 ml de la misma solución de hipobromito de sodio usada en la titulación I con 6 ml de agua DI. Se agrega 1 g de sulfato de amonio a esta mezcla y se deja reposar durante 15 minutos. Posteriormente, se agregan 3 g de KI y 10 ml de H_2SO_4 2 M, y la mezcla resultante se deja reposar durante 10 minutos. Luego la titulación se realiza según la titulación I. La siguiente fórmula permite calcular la cantidad de ion hipobromito en la solución: % en peso de hipobromito = $(0.59445)(10/\text{volumen})(\text{Volumen de Titulación I} - \text{Volumen de Titulación II})(\text{Tiosulfato})(\text{Molaridad})$

Las formulaciones pueden excluir de forma deseable diversos componentes; por ejemplo, es deseable no más de 1 ppm, más deseablemente no más de 0.1 ppm, incluso más deseablemente no más de 0.01 ppm, preferiblemente no más de 0.001 ppm y, más preferiblemente, no se detecta ninguna cantidad de estos componentes, basándose en el peso de la formulación. Como ilustración de una clase de componentes que se excluyen convenientemente incluyen determinados componentes que pueden oxidarse, debido a que las formulaciones contienen oxidantes químicos relativamente fuertes. Ejemplos de estos componentes incluyen, por ejemplo, gluconato de clorhexidina, EDTA, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC)), CHG, determinados surfactantes, emolientes, alcoholes y aceites esenciales. Aunque algunos compuestos de amonio cuaternario poseen propiedades antisépticas, por ejemplo, CPC, no son esenciales para la eficacia de la formulación descrita en el presente documento. En este sentido, se encontró que un enjuague bucal que contiene CPC (0.07 %, Crest® Pro-Health) como ingrediente activo no proporcionó ningún beneficio estadísticamente significativo en comparación con un enjuague bucal que incluye aceites esenciales (Listerine®) como ingrediente activo. Véase Albert-Kiszely et al., "Comparison of the Effects of Cetylpyridinium Chloride with an Essential Oil Mouth Rinse on Dental Plaque and Gingivitis — a Six-month Randomized Controlled Clinical Trial", J. Clin. Periodontol. 34(8): 658-67 (Aug, 2007). El peróxido de hidrógeno también debe excluirse, ya que provoca la conversión de la sal de hipobromito en bromo (tóxico), así como la conversión de dióxido de cloro y/o clorito de sodio en cloro.

Un ingrediente adicional deseablemente incluido en determinadas realizaciones de la invención, y deseablemente en formulaciones que entrarán en contacto con la mucosa oral, es el hialuronano. El hialuronano es higroscópico y viscoelástico, aumenta la viscosidad de las formulaciones y se cree que potencia las propiedades antimicrobianas de las formulaciones, además de ser antiinflamatorio en relación con la mucosa oral. Este último efecto es especialmente deseable cuando las formulaciones se aplican sobre la mucosa oral afectada por enfermedad periodontal.

El hialuronano es polimérico y puede usarse en forma reticulada o no reticulada. Determinados hialuronanos, es decir, aquellos con un peso molecular relativamente bajo, pueden provocar una respuesta inflamatoria en el tejido sobre el que se aplican. Por lo tanto, se considera deseable usar hialuronano no reticulado con un peso molecular (MW) (promedio ponderal) superior a aproximadamente 500,000, de forma deseable desde aproximadamente 1 millón (M) a aproximadamente 6 M, y más deseablemente desde aproximadamente 1.5 M a aproximadamente 4 M. Al usar hialuronano reticulado, se pueden usar polímeros con un peso molecular relativamente bajo (por ejemplo, inferior a 500,000 MW), ya que la reticulación compensa las desventajas asociadas a los polímeros de bajo peso molecular.

Cuando se incluye, el hialuronano puede agregarse a las formulaciones en una cantidad que varía desde aproximadamente 100, 200, 300, 500, 1000, 1500 o 2000 ppm a aproximadamente 3000, 4000, 6000, 8000, 12000 o 16000 ppm, según la formulación final.

Los componentes opcionales de la formulación, uno o más de los cuales pueden incluirse en cualquier realización de la invención descrita en el presente documento, incluyen conservantes, saborizantes,

edulcorantes, blanqueadores/abrillantadores dentales, sales de flúor (para el acondicionamiento dental), potenciadores de la saliva, surfactantes, aceite de cannabidiol (CBD) y potenciadores de la viscosidad.

Se cree que un conservante, como su nombre indica, ayuda a conservar la formulación a lo largo del tiempo al estabilizar los ingredientes activos y, posiblemente, al interactuar con la solución reguladora. El conservante puede agregarse a la formulación en cualquier cantidad adecuada para proporcionar el grado de conservación deseado, en cantidades que varían desde aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 100, aproximadamente 500, aproximadamente 1,000, aproximadamente 2,500, aproximadamente 5,000 a aproximadamente 10,000, aproximadamente 12,500, aproximadamente 15,000, aproximadamente 17,500, aproximadamente 20,000, aproximadamente 25,000 o aproximadamente 30,000 ppm, basándose en el peso de la formulación. Los conservantes adecuados incluyen BHT, BHA, nitrato de sodio, sulfitos y benzoato de sodio, así como otros conservantes seguros para alimentos, siendo el benzoato de sodio el preferido.

Se pueden agregar aromatizantes (por ejemplo, de frutas u otros aromas naturales) y edulcorantes artificiales (deben evitarse los azúcares, que favorecen la descomposición) para potenciar su aceptación. Si bien las cantidades usadas pueden variar, la cantidad de aromatizante puede variar desde aproximadamente 0.001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, y de forma deseable desde aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 0.5 % en peso de la formulación, y la cantidad de edulcorante artificial puede variar desde aproximadamente 0.001 % en peso a aproximadamente 0.1 % en peso, y de forma deseable desde aproximadamente 0.01 % en peso y aproximadamente 0.5 % en peso, basándose en el peso de la formulación. Los blanqueadores/abrillantadores dentales, por ejemplo, la sílice, así como potenciadores de la saliva. Cuando se incluyen, los abrillantadores dentales pueden variar desde aproximadamente 0.001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, basándose en el peso de la formulación; los potenciadores de la saliva pueden variar desde aproximadamente 0.001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, basándose en el peso de la formulación.

Los potenciadores de la viscosidad (además de, o en lugar del hialuronano, que proporciona a las formulaciones en las que se incluye un aumento relativo de la viscosidad) pueden incluirse en cantidades suficientes para proporcionar a las formulaciones una viscosidad que puede variar desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 centipoises (cP), de forma deseable desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cP, y lo más deseablemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 cP. Si bien una formulación con una viscosidad relativamente alta, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 cP, puede ser deseable dependiendo del método de aplicación para facilitar su aplicación sobre las superficies bucales, por ejemplo, directamente desde un dispensador, una formulación con una viscosidad relativamente baja, por ejemplo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cP, es deseable si la formulación se aplica con un aplicador absorbente, tal como un hisopo de algodón o sintético, o se usa como enjuague bucal, solución de desbridamiento o limpiador de aparatos. La viscosidad de las formulaciones puede determinarse usando un viscosímetro rotacional Brookfield DV2T a 25 °C, 60 rpm, husillo LV # 3 y un vaso de precipitados Griffin de 600 mL (o un recipiente equivalente con un diámetro de 8.25 cm).

Deseablemente, también se pueden incluir surfactantes en determinadas realizaciones de las formulaciones de la invención, y preferiblemente en formulaciones útiles para la limpieza de aparatos bucales. Se puede usar cualquier surfactante compatible con las formulaciones, por ejemplo, surfactantes aniónicos, no iónicos y catiónicos, siendo preferibles los aniónicos, por ejemplo, el lauril sulfato de sodio. Los surfactantes pueden incluirse en cualquier cantidad adecuada para potenciar el grado de limpieza deseado y pueden agregarse en cantidades que varían desde aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 40 ppm o aproximadamente 50 ppm, a aproximadamente 100 ppm, aproximadamente 150 ppm, aproximadamente 200 ppm, aproximadamente 300 ppm o aproximadamente 500 ppm, basándose en la formulación.

Las formulaciones también pueden incluir opcionalmente glicerina. Se cree que la glicerina facilita la solubilización y/o emulsificación de cualquier ingrediente orgánico en las formulaciones acuosas, y también puede aportar cierto dulzor, así como propiedades antimicrobianas (limitadas). Cuando se incluye en las formulaciones, la glicerina puede introducirse en cualquier cantidad adecuada, desde aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 1200, aproximadamente 2000, aproximadamente 2500, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000 o aproximadamente 6000 a aproximadamente 7000, aproximadamente 10000, aproximadamente 15000, aproximadamente 25000, aproximadamente 40000 o aproximadamente 50000 ppm, basándose en la formulación.

Las formulaciones pueden prepararse de cualquier manera adecuada. En una realización, las formulaciones pueden prepararse proporcionando: una solución acuosa del agente de ajuste de pH (si se usa una solución reguladora, al menos el componente ácido); una solución acuosa de la sal de hipobromito (y, si se desea, y se usa una solución reguladora, una base conjugada); y una solución acuosa de la sal de clorito. El agua usada es preferiblemente desionizada. La solución acuosa formada mediante la adición del agente de ajuste de pH se agrega a la solución acuosa formada mediante la adición de la sal de clorito, y la solución acuosa resultante (con un pH de forma deseable entre 5 y 7, y preferiblemente entre 7 y 9) se agrega a la solución formada mediante la adición de la sal de hipobromito. En otra realización, la formulación puede prepararse y envasarse

en dos partes y mezclarse antes de su uso para proporcionar la activación de la formulación. En esta realización, las soluciones acuosas formadas mediante la adición de hipobromito y sales de clorito se combinan en una composición con la solución acuosa formada mediante la adición del agente de ajuste de pH (si es una solución reguladora, al menos su fracción ácida) se agrega a la misma antes de su uso.

- 5 Las formulaciones, al aplicarse sobre al menos un diente en la mucosa oral, son eficaces para reducir (en relación con la cantidad previa a la aplicación) la cantidad de placa sobre el mismo, y también proporcionan actividad contra (reduce la cantidad, después de la aplicación) la descalcificación primaria de la hidroxiapatita por las siguientes bacterias orales: *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium* y/o *Actinobacteria*.

- 10 Además, las formulaciones proporcionan un método para retardar el avance o tratar la periodontitis, y también reducen la cantidad (en comparación con la cantidad previa a la aplicación) de *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Treponema* y/o *Eubacterium* presentes en la misma.

- 15 Las formulaciones también proporcionan un método para retardar el avance o tratar la caries dental al reducir la cantidad de *Streptococcus mutans* y/o *Lactobacillus* tras la aplicación en las zonas afectadas por la caries y elevar el pH.

- Además, el mal olor también puede reducirse mediante la aplicación de las formulaciones en la cavidad bucal. Esta aplicación reduce la cantidad (en comparación con la cantidad previa) de *Bacteroides melanogenica*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythae*, *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Aeromonas*, *Salmonella* y/o *Escherichia coli*. Las formulaciones, al introducirse en la cavidad bucal en una cantidad eficaz (por ejemplo, desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20 ml, y de forma deseable desde aproximadamente 2 a aproximadamente 15 ml) y mantenerse en esta entre aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 1 minuto, y más deseablemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 30 segundos, aliviarán el mal olor durante al menos 4, 6, 8, 10 y, de preferencia aproximadamente 12 horas después de la aplicación. Se cree que las formulaciones oxidan los gases de sulfuro en la cavidad bucal, lo que reduce el mal olor y también elimina las bacterias presentes en la cavidad bucal al contacto.

- Al usar las formulaciones para reducir el avance de la placa, la periodontitis o la caries, o para tratarlas, durante una consulta, se pueden aplicar directamente en la cavidad bucal, sobre los dientes y el tejido blando circundante (por ejemplo, encías) y en cualquier otra zona deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, enjuagando la boca con la formulación, mediante pulverizador, aplicador suave o extendiéndola (si se presenta en forma de gel espeso, dispersión o solución viscosa), de forma que cubra las superficies mencionadas anteriormente con suavidad. Si se considera conveniente su uso ambulatorio, se debe aplicar al menos una vez al día, pudiendo aplicarse dos veces al día, por ejemplo, cada 8-12 horas en un periodo de 24 horas. La cantidad aplicada puede variar dependiendo del tamaño de la cavidad oral, pero generalmente debe ser suficiente para que las formulaciones alcancen completamente todos los dientes y el tejido blando circundante asociado con el posible desarrollo o la existencia de enfermedad periodontal; por ejemplo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 60 ml, de forma deseable desde aproximadamente 2 a aproximadamente 30 ml, y más deseablemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 20 ml, e incluso más deseablemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 10 ml por tratamiento. Para la halitosis, las formulaciones pueden aplicarse al menos 3, 4, 5 o 6 veces al día, o más, dependiendo de la gravedad de la afección. Dado que las formulaciones son eficaces por contacto, el tiempo que las formulaciones necesitan para permanecer en los dientes o el tejido blando circundante después de su aplicación se limita al tiempo necesario para reducir la carga bacteriana, viral o fúngica a un nivel aceptable. De forma deseable, este periodo es desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente dos minutos, y más deseablemente desde aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 90 segundos, y más deseablemente desde aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 60 segundos, o aproximadamente 30 segundos. Se contempla la aplicación repetida (2, 3 o 4 veces) dentro de un mismo tratamiento para maximizar la eficacia. El cepillado con una pasta dental comercial debe retrasarse al menos 30 minutos, y más deseablemente una hora, después de la aplicación, ya que las formulaciones continúan siendo eficaces durante este periodo posterior a la aplicación.

- Las formulaciones descritas en el presente documento, debido a su ORP, proporcionarán una reducción, y preferiblemente una eliminación, de bacterias dentro de la cavidad oral después de la aplicación, por ejemplo, cualquier película residente en los dientes, y retrasarán aún más su reformación. Como consecuencia, se evitará o retrasará la acumulación de bacterias en la superficie dental y el tejido circundante, reduciendo así la tasa de acumulación posterior de patógenos responsables de las afecciones descritas en el presente documento. En general, cualquier ingrediente adicional usado en la preparación de las formulaciones debe limitarse a aquellos que no afecten negativamente su potencial de oxidación.

- En general, el ORP de las formulaciones debe ser de al menos 650 mV, y puede ser de al menos 675, 700, 725, 750, 775 o 790 mV, pero deseablemente no debe superar los 800 mV. En una realización, y cuando las formulaciones se aplican en la cavidad oral, el ORP puede variar desde aproximadamente 700, 725 o 750 a

aproximadamente 800 mV, desde aproximadamente 725 o 750 a aproximadamente 775 mV, o desde aproximadamente 700 o 725 a aproximadamente 750 mV. En otra realización, y cuando las formulaciones se utilizan para limpiar aparatos bucales, el ORP mínimo puede ser menor que 700 mV, por ejemplo, al menos aproximadamente 650 o 675 mV, ya que se espera que el aparato permanezca en las formulaciones durante un período de tiempo relativamente largo, por ejemplo, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 60 minutos, lo que permite usar un ORP relativamente más bajo al mismo tiempo que se proporciona una limpieza adecuada del aparato.

El ORP de una formulación puede evaluarse usando cualquier dispositivo adecuado, por ejemplo, el modelo HQ80 de Hach, que usa una sonda de platino (sensor), mientras la formulación se encuentra a presión atmosférica y a temperatura ambiente, por ejemplo, entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. Dado que la respuesta del sensor puede degradarse con el tiempo, es deseable probar el sensor con una solución estándar para verificar que proporcione la respuesta correcta, tal como dentro de +/-10 mV, antes de evaluar el ORP de una formulación de la invención.

Las formulaciones contempladas en la invención pueden variar ligeramente dependiendo de su uso previsto. A título meramente ilustrativo, las siguientes tablas proporcionan una descripción de los ingredientes y las cantidades de los mismos que pueden usarse para preparar las formulaciones contempladas en la invención y que pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento.

La tabla A describe los ingredientes y las cantidades de los mismos que proporcionan formulaciones que pueden ser útiles en los diversos métodos contemplados por la presente invención, por ejemplo, como enjuague bucal.

Tabla A	Formulación 1		Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Ingrediente ³	ppm	% en peso	ppm	ppm	ppm
Agua DI (1 L)					
Clorito de sodio	2000	0.2	500 - 8000	1000 - 4000	1500 - 3000
Hipobromito de sodio	3750	3.75	500 - 15000	2000 - 7500	3000 - 5000
Glicerina	12600	1.26	3000 - 50000	6000 - 25000	9000 - 15000
Hialuronano	2,000	0.2	500 - 8000	1000 - 4000	1500 - 3000
Sucralosa	300	0.03	50 - 1200	100 - 900	200 - 500
Menta	300	0.03	50 - 1200	100 - 900	200 - 500
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido cítrico ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido benzoico ²	100	0.01	25 - 400	50 - 200	75 - 150
pH	7.5 - 8		7 - 9.5	7 - 9	7 - 8.5

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

³La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo (excepto el agua y la solución reguladora/conservante, que ya son variables) puede variarse $\pm 10\%$ en peso.

La tabla B describe los ingredientes y las cantidades de los mismos que proporcionan formulaciones útiles en diversos métodos contemplados por la presente invención, por ejemplo, como enjuague bucal potenciado.

Tabla B	Formulación 1		Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Ingrediente ³	ppm	% en peso	ppm	ppm	ppm
Agua DI (1 L)					
Clorito de sodio	2000	0.2	500 - 8000	1000 - 4000	1500 - 3000

ES 3 028 343 T3

Hipobromito de sodio	3750	3.75	500 -15000	2000 - 7500	3000 - 5000
Glicerina	12600	1.26	3000 - 50000	6000 - 25000	9000 - 15000
Hialuronano	4,000	0.4	1000 - 16000	2000 - 12000	3000 - 6000
Sucralosa	300	0.03	50 - 1200	100 - 900	200 - 500
Menta	300	0.03	50 - 1200	100 - 900	200 - 500
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido cítrico ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido benzoico ²	100	0.01	25 - 400	50 - 200	75 - 150
pH	7.5 - 8		7 - 9.5	7 - 9	7 - 8.5

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

³La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo (excepto el agua y la solución reguladora/conservante, que ya son variables) puede variarse $\pm 10\%$ en peso.

- 5 La tabla C describe los ingredientes y las cantidades de los mismos que proporcionan formulaciones útiles en diversos métodos contemplados por la presente invención, por ejemplo, como solución de desbridamiento para su uso en la limpieza ultrasónica.

Tabla C	Formulación 1		Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Ingrediente ³	ppm	% en peso	ppm	ppm	ppm
Agua DI (1 L)					
Clorito de sodio	2000	0.2	500 - 8000	1000 - 4000	1500 - 3000
Hipobromito de sodio	3750	3.75	750 -15000	2000 - 7500	3000 - 5000
Glicerina	12600	1.26	3000 - 50000	6000 - 25000	9000 - 15000
Sucralosa	300	0.03	50 - 1200	100 - 900	200 - 500
Menta	300	0.03	50 - 1200	100 - 900	200 - 500
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido cítrico ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido benzoico ²	100	0.01	25 - 400	50 - 200	75 - 150
pH	7.5 – 8.5		7 - 10	7 – 9.5	7 - 9

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

- 10 ³La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo (excepto el agua y la solución reguladora/conservante, que ya son variables) puede variarse $\pm 10\%$ en peso.

La tabla D describe los ingredientes y las cantidades de los mismos que proporcionan formulaciones útiles en diversos métodos contemplados por la presente invención, por ejemplo, como limpiador de aparatos bucales.

Tabla D	Formulación 1		Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Ingrediente ³	ppm	% en peso	ppm	ppm	ppm

Agua DI (1 L)					
Clorito de sodio	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Hipobromito de sodio	3750	3.75	750 - 15000	2000 - 7500	3000 - 5000
Glicerina	5000	0.5	1200 - 20000	2500 - 10000	4000 - 7000
Lauril sulfato de sodio	50	0.005	10 - 300	25 - 200	40 - 100
Menta	150	0.015	50 - 700	75 - 500	100 - 300
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido cítrico ¹	1000	0.1	250 - 4000	500 - 2000	750 - 1500
Ácido benzoico ²	100	0.01	25 - 400	50 - 200	75 - 150
pH	7.5 - 8.5		7 - 10	7 - 9.5	7 - 9

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

³La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo (excepto el agua y la solución reguladora/conservante, que ya son variables) puede variarse $\pm 10\%$ en peso.

5 Los métodos de la presente invención incluyen un método para reducir la placa, que comprende la aplicación de la formulación de la invención sobre al menos un diente en una cantidad y durante un tiempo suficientes para reducir la cantidad de placa en este. La eficacia de la formulación para reducir la placa puede evaluarse mediante cualquier método conocido, incluyendo la evaluación cualitativa mediante el uso de una solución reveladora oral. Estas soluciones reveladoras, que incluyen un colorante que se adhiere a la placa, pueden aplicarse antes y después de la aplicación de la formulación sobre el diente que se va a tratar, comparando la intensidad relativa del colorante sobre el diente antes y después de su uso. Una intensidad de colorante relativamente menor tras la aplicación de la formulación indica una reducción de la placa. La eficacia también puede determinarse comparando muestras de saliva antes y después del tratamiento mediante un análisis de ADN para bacterias.

15 La invención también contempla un método para reducir la cantidad de bacterias en al menos un diente o en zonas de la cavidad bucal, que comprende aplicar la formulación de la invención sobre el diente o la zona de la cavidad bucal en una cantidad y durante un tiempo suficientes para reducir la cantidad de bacterias en este. Respecto a la eficacia de la formulación para reducir las bacterias en los dientes y la cavidad bucal, se puede usar cualquier método conocido, por ejemplo, un colorante revelador oral, ya que la reducción de la placa también indica una reducción de las bacterias.

25 La invención comprende además un método para disminuir la inflamación de los tejidos blandos orales causada por la falta de saliva. El método comprende aplicar las formulaciones de la invención sobre los tejidos blandos orales en una boca con falta de saliva, de forma deseable a intervalos regulares, por ejemplo, una o dos veces al día, durante al menos 1, 2, 3, 7, 10, 14 o 21 días, en una cantidad y durante un tiempo suficientes para reducir la inflamación.

30 La invención también proporciona un método para minimizar la descalcificación dental causada por una producción insuficiente de saliva. El método comprende la aplicación de las formulaciones de la invención sobre un diente que presente descalcificación por falta de saliva, de forma deseable a intervalos regulares, por ejemplo, una o dos veces al día, en una cantidad y durante un tiempo suficientes para minimizar la descalcificación dental.

35 La invención contempla además métodos para el cuidado bucal que incluyen el uso de las formulaciones de la invención en la limpieza ultrasónica, como solución de desbridamiento. La invención también contempla el uso de las formulaciones para la limpieza de aparatos bucales, por ejemplo, dentaduras postizas y dispositivos bucales para la apnea del sueño, mediante la inmersión de estos dispositivos en las formulaciones durante un máximo de 10, 15, 30, 60 o 120 minutos, o hasta 24 horas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención y deben entenderse como no limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

ES 3 028 343 T3

Se proporciona una formulación ilustrativa adecuada para su uso en limpieza ultrasónica (como solución de desbridamiento) combinando los ingredientes que se indican en la siguiente tabla.

Ingrediente	ppm	% en peso
Agua DI (1 L)		
Clorito de sodio	2000	0.20
Hipobromito de sodio	3750	0.375
Glicerina	12600	1.26
Sucralosa	300	0.03
Menta	300	0.030
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1
Ácido cítrico ¹	1000	0.1
Ácido benzoico ²	100	0.01

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

- 5 Un procedimiento de ejemplo para preparar 1 L de esta formulación es el siguiente. Se agregan 100 ml de agua DI a un recipiente adecuado (no reactivo). Se agregan 2 g de clorito de sodio (anhidro, pureza aprox. 98 %) al agua DI y se mezcla suavemente hasta su disolución. A continuación, se agregan aromatizantes (por ejemplo, menta) y edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, glicerina) mezclando suavemente hasta su disolución (aproximadamente 10 minutos). Si se desea, se puede evaluar el potencial de oxidación reducción (ORP) de esta mezcla; de ser así, este no debe ser inferior a 700 mV. Se agregan 25 ml de NaBrO (0.1 N) a la mezcla con agitación suave. A continuación, se puede evaluar el pH, y debe variar desde 7.5 a 8. Se debe realizar una evaluación final del ORP para garantizar que el ORP de la mezcla sea de al menos 700 mV. El pH también se puede ajustar según sea necesario para alcanzar un valor óptimo de 8, preferiblemente mediante el uso de una solución reguladora (por ejemplo, carbonato de sodio y ácido cítrico y/o ácido benzoico). A continuación, se agrega agua DI adicional para completar la mezcla a un volumen total de 1 L, protegiéndose entonces el producto de la luz (por ejemplo, en un recipiente ámbar u opaco) hasta su uso. La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo puede variarse ± 10 % en peso.

Ejemplo 2

- 20 Se proporciona una formulación ilustrativa adecuada para su uso como enjuague bucal combinando los ingredientes que se indican en la siguiente tabla.

Ingrediente	ppm	% en peso
Agua DI (1 L)		
Clorito de sodio	2000	0.2
Hipobromito de sodio	3750	3.75
Glicerina	12600	1.26
Hialuronano	2,000	0.2
Sucralosa	300	0.03
Menta	300	0.03
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1
Ácido cítrico ¹	1000	0.1
Ácido benzoico ²	100	0.01

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

Un procedimiento de ejemplo para preparar 1 L de esta formulación es el siguiente: se agregan 500 ml de agua DI a un recipiente adecuado (no reactivo). A continuación, se agrega el hialuronano y se deja disolver durante un máximo de 24 horas. Se debe evitar el uso de calor y agitadores metálicos sin recubrimiento. Posteriormente, se agregan 2 g de clorito de sodio (anhidro, pureza aprox. 98 %) al agua DI y se mezcla suavemente hasta su disolución. A continuación, se agregan aromatizantes (por ejemplo, menta) y edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, glicerina) mezclando suavemente hasta su disolución (aproximadamente 10 minutos). Si se desea, se puede evaluar el potencial de oxidación reducción (ORP) de esta mezcla; de ser así, no debe ser inferior a 700 mV. Se agregan 50 ml de NaBrO 0.1 N a la mezcla con agitación suave. Se puede evaluar el pH, y debe variar desde 7.5 a 8.5. Se debe realizar una evaluación final de ORP para garantizar que sea de al menos 700 mV. El pH se puede ajustar según sea necesario hasta alcanzar un valor óptimo de 8 mediante el uso de una solución reguladora (por ejemplo, carbonato de sodio y ácido cítrico y/o ácido benzoico). Se agrega agua DI adicional para completar la mezcla a un volumen total de 1 L, protegiéndose entonces el producto de la luz (por ejemplo, en un recipiente ámbar u opaco) hasta su uso. La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo puede variarse ± 10 % en peso.

Un sujeto humano puede introducir de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 ml de este enjuague bucal en su boca, dejar actuar el enjuague bucal de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 segundos (preferiblemente, mientras se enjuaga la boca) y, posteriormente, retirar el enjuague. Este procedimiento puede realizarse al menos una vez al día, y más deseablemente dos veces al día.

20 Ejemplo 3

Se proporciona una formulación potenciada ilustrativa, adecuada para su uso como enjuague bucal, combinando los ingredientes que se indican en la siguiente tabla.

Ingrediente	ppm	% en peso
Agua DI (1 L)		
Clorito de sodio	2000	0.2
Hipobromito de sodio	3750	3.75
Glicerina	12600	1.26
Hialuronano	4000	0.4
Sucralosa	300	0.03
Menta	300	0.03
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1
Ácido cítrico ¹	1000	0.1
Ácido benzoico ²	100	0.01

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante.

Un procedimiento de ejemplo para preparar 1 L de esta formulación es el siguiente. Se agregan 500 ml de agua DI a un recipiente adecuado (no reactivo). A continuación, se agrega el hialuronano y se deja disolver durante un máximo de 24 horas. Se debe evitar el uso de calor y agitadores metálicos sin recubrimiento. Posteriormente, se agregan 2 g de clorito de sodio (anhidro, pureza aprox. 98 %) al agua DI y se mezcla suavemente hasta su disolución. A continuación, se agregan el aromatizante (por ejemplo, menta) y el edulcorante (por ejemplo, sucralosa, glicerina) mezclando suavemente hasta su disolución (aproximadamente 10 minutos). Si se desea, se puede evaluar el potencial de oxidación reducción (ORP) de esta mezcla; de ser así, este no debe ser inferior a 700 mV. Se agregan de 25 a 50 ml de NaBrO (0.1 N) a la mezcla con agitación suave. A continuación, se puede evaluar el pH, y debe variar desde 7.5 a 8.5. Se debe realizar una evaluación final del ORP para garantizar que este sea de al menos 700 mV. El pH también se puede ajustar según sea necesario hasta alcanzar un valor óptimo de 8 mediante el uso de una solución reguladora (por ejemplo, carbonato de sodio y ácido cítrico o ácido benzoico). A continuación, se agrega agua DI adicional para completar la mezcla a un volumen total de 1 L, protegiéndose entonces el producto de la luz (por ejemplo, en un recipiente ámbar u opaco) hasta su uso. La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo puede variarse ± 10 % en peso.

Un sujeto puede introducir de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 ml de este enjuague bucal en su boca, dejar actuar el enjuague bucal de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 segundos (preferiblemente, mientras se enjuaga la boca) y, posteriormente, retirar el enjuague. Este procedimiento puede realizarse al menos una vez al día, y más deseablemente dos veces al día.

5 Ejemplo 4

Una formulación ilustrativa adecuada para su uso como limpiador de aparatos bucales se proporciona combinando los ingredientes que se indican en la siguiente tabla.

Ingrediente	ppm	% en peso
Agua DI (1 L)		
Clorito de sodio	1000	0.1
Hipobromito de sodio	3750	3.75
Glicerina	5,000	0.5
Lauril sulfato de sodio	50	0.005
Menta	150	0.015
Carbonato de sodio ¹	1000	0.1
Ácido cítrico ¹	1000	0.1
Ácido benzoico ²	100	0.01

¹Las cantidades pueden variar según sea necesario para obtener el pH deseado.

²Agregado como conservante

- 10 Un procedimiento de ejemplo para preparar 1 L de esta formulación es el siguiente. Se agregan 100 ml de agua DI a un recipiente adecuado (no reactivo). Se agrega 1 g de clorito de sodio (anhidro, pureza aprox. 98 %) al agua DI y se mezcla suavemente hasta su disolución. A continuación, se agrega glicerina y un aromatizante (por ejemplo, menta) mezclando suavemente hasta su disolución (aproximadamente 10 minutos). Si se desea, se puede evaluar el potencial de oxidación reducción (ORP) de esta mezcla; de ser así, este no debe ser inferior a 650 mV. Se agregan 25 ml de NaBrO (0.1 N) a la mezcla con agitación suave. A continuación, se puede evaluar el pH, y debe variar desde 7.5 a 8. A continuación, se agrega lauril sulfato de sodio a esta mezcla con agitación. Se debe realizar una evaluación final del ORP para garantizar que el ORP de la mezcla sea de al menos 650 mV. El pH también puede ajustarse según sea necesario para alcanzar un valor óptimo de 8, preferiblemente mediante el uso de una solución reguladora (por ejemplo, carbonato de sodio y ácido cítrico o ácido benzoico). A continuación, se agrega agua DI adicional para completar la mezcla a un volumen total de 1 L, protegiéndose entonces el producto de la luz (por ejemplo, en un recipiente ámbar u opaco) hasta su uso. La cantidad de cada ingrediente identificado en este ejemplo puede variarse ± 10 % en peso.

25 La eficacia de la formulación y los métodos relacionados con la periodontitis (incluida la gingivitis) o la caries dental se puede evaluar cuantitativamente evaluando y comparando la cantidad de bacterias presentes en el diente afectado antes y después de la aplicación de la formulación.

Salvo que se especifique lo contrario, todas las cantidades descritas en el presente documento se expresan en peso y se basan en el peso total de la formulación.

30 El uso de los términos "un" y "una" y "el" y "al menos uno" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) debe interpretarse como abarcando tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso del término "al menos uno" seguido de una lista de uno o más elementos (por ejemplo, "al menos uno de A y B") se interpretará como un elemento seleccionado de la lista (A o B) o cualquier combinación de dos o más elementos (A y B), salvo que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se interpretarán como términos indefinidos (es decir, que significan "que incluye, pero no se limitan a"), salvo que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en el presente documento tiene como único fin servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor dentro del intervalo, salvo que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento.

REIVINDICACIONES:

1. Una formulación preparada mediante la mezcla de una pluralidad de componentes para proporcionar una solución o dispersión acuosa, comprendiendo los componentes una sal de hipobromito, una sal de clorito, agua y un agente de ajuste del pH, en la que la formulación resultante tiene un pH desde aproximadamente 6 a aproximadamente 10.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que la sal de hipobromito y la sal de clorito son sales de sodio.
3. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el agente de ajuste del pH es una solución reguladora.
4. La formulación de cualquier reivindicación anterior, que comprende además uno o más de un conservante, un aromatizante, un edulcorante, un abrillantador dental, un blanqueador dental, una sal de flúor, un potenciador de la saliva, un surfactante, un aceite de cannabidiol (CBD) y un potenciador de la viscosidad.
5. La formulación de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en BHT, BHA, nitrato de sodio, un sulfito y benzoato de sodio.
6. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, envasada en un recipiente opaco.
7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación excluye uno o más de gluconato de clorhexidina, EDTA, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC)), CHG, determinados surfactantes, emolientes, alcoholes y aceites esenciales.
8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de sal de hipobromito usada en la preparación de la formulación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,000 ppm, y en la que la cantidad de sal de clorito usada en la preparación de la formulación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50,000 ppm, basándose en el peso total de la formulación.
9. La formulación de la reivindicación 8, en la que la cantidad de sal de hipobromito usada en la preparación de la formulación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,000 ppm, o la cantidad de sal de clorito usada en la preparación de la formulación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 30,000 ppm, basándose en el peso total de la formulación.
10. La formulación de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la reducción de la cantidad de bacterias, virus y/u hongos en los dientes y/o en los tejidos blandos circundantes durante al menos aproximadamente 7 días.
11. La formulación de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el retraso del avance o el tratamiento de la caries dental, la periodontitis, la gingivitis, el mal olor bucal, la halitosis y los síntomas asociados con la sequedad bucal.
12. La formulación para su uso según la reivindicación 11, en la que:
las bacterias asociadas con la gingivitis se seleccionan del grupo que consiste en:
Streptococcus, Actinomyces y Veillonella;
las bacterias asociadas con la periodontitis se seleccionan del grupo que consiste en:
Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus, Campylobacter rectus, Treponema y Eubacterium
las bacterias asociadas con el mal olor bucal se seleccionan del grupo que consiste en:
Bacteroides melanogenica, Treponema denticola, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus, Fusobacterium, Pseudomonas, Citrobacter, Aeromonas, Salmonella y Escherichia coli;
- las bacterias asociadas con la caries dental se seleccionan del grupo que consiste en:
Streptococcus mutans y Lactobacillus.
13. La formulación de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la reducción de la placa dental y la reducción de la descalcificación dental resultante de la producción insuficiente de saliva.
14. La formulación para su uso según la reivindicación 13, en la que las bacterias asociadas con la placa dental y la descalcificación se seleccionan del grupo que consiste en: Streptococcus mutans, Fusobacterium y Actinobacteria.

15. La formulación de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la disminución de la inflamación de los tejidos blandos orales causada por la salivación insuficiente.

16. La formulación de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en medicina.