



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 430**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/41** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 8/92** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97934196 .3**

86 Fecha de presentación : **16.07.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0959872**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.1999**

54

Título: **Métodos, composiciones y sistemas de administración dental para la protección de las superficies de los dientes.**

30

Prioridad: **16.07.1996 US 683778**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

73

Titular/es: **Four Star Partners**  
**245-M, Mt. Hermon Rd., Box A**  
**Scotts Valley, California 95066, US**

72

Inventor/es: **Homola, Andrew M. y**  
**Dunton, Ronald K.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 276 430 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

Métodos, composiciones y sistemas de administración dental para la protección de las superficies de los dientes.

5 La presente invención se refiere a la higiene bucal y específicamente a métodos para tratar la cavidad bucal con sistemas de administración dentales tales como el dentífrico, materiales masticables incluyendo chicles, hilo dental o mondadientes, con mejores propiedades de limpieza, acondicionamiento y antimicrobianas, que proporcionan a los dientes una barrera protectora impermeable. La presente invención también se refiere a composiciones y sistemas de administración dentales que tienen mejores propiedades de limpieza, acondicionamiento y antimicrobianas, que proporcionan a los dientes una barrera protectora impermeable. La presente invención también se refiere a composiciones y sistemas de administración útiles para sellar y bloquear túbulos dentinales paliando así el dolor y la incomodidad debido a la sensibilidad. La presente invención también se refiere a nuevos tensioactivos catiónicos que son especialmente adecuados para uso en las presentes composiciones, métodos, y sistemas de administración dentales. La presente invención también se refiere a confituras, tales como caramelos y mentas, que proporcionan a los dientes una barrera protectora. La presente invención también se refiere a un método para prevenir y/o tratar la gingivitis y a un método para aliviar la sensibilidad de los dientes.

20 La industria del cuidado oral y las comunidades de la investigación sobre la salud han buscado durante muchos años un modo para bloquear la adhesión, propagación, el crecimiento o la colonización de bacterias en dientes dado que las bacterias adheridas son el principio de una cadena perniciosa de acontecimientos que conducen a la formación de la placa resistente al cuidado diario, cálculos, y en última instancia, la pérdida del diente. Como las personas en los países desarrollados viven más tiempo, el cuidado dental juega un papel más grande en la salud global, y los países en vías de desarrollo se hacen más conscientes de la importancia de la higiene bucal.

25 La placa dental es el resultado que ocurre cuando las bacterias cariogénicas (por ejemplo, *Streptococcus mutans*) se reúnen en colonias y forman depósitos sobre las superficies de los dientes. La presencia de las bacterias y los depósitos es extremadamente perjudicial para la salud de los dientes porque, de ser dejado descontrolado, pueden causar que el tejido gingival se infecte, formándose caries dentales y posiblemente la enfermedad periodontal. En los casos extremos, su presencia puede hasta causar la pérdida de los dientes. Muchas tentativas han sido hechas para controlar o impedir tanto la presencia de caries dental como la formación de la placa dental. Por ejemplo, se han usado soluciones de fluoruro o geles. El tratamiento con estos materiales típicamente se realiza en una clínica dental en intervalos periódicos, pero no frecuentes. Con tales tratamientos principalmente se pretende dar a los dientes un esmalte más resistente a la acción ácida causada por la placa. Sin embargo, no proporcionan un control en la placa durante un período largo ya que la placa se reestablece en los dientes poco después de la ingestión de alimentos.

35 Incluso cuando la frecuencia de aplicación de tales soluciones y geles es aumentada se ha demostrado que el control es sólo parcial. Por ejemplo, estudios en los que fue aplicada una solución que contenía fluoruro (concentración de fluoruro del 1%) de cuatro a cinco veces en el curso de un año han demostrado que esta técnica sólo tenía un limitado éxito debido a la rápida restauración de la placa en la cavidad bucal. Además, la aplicación diaria de un gel de fluoruro mediante un dispositivo bucal de polivinilo ajustado personalmente durante un periodo de veintiuno meses tampoco mostró ningún cambio sustancial en la formación de la placa entre pacientes tratados y no tratados (véase "Clinical Anticaries Effect of A Repeated Sodium Fluoride Application by Mouthpiece", *Journal of the American Dental Association*, vol. 75, Nº. 3, septiembre de 1967, páginas 638-644).

45 Durante largos años la comunidad de la investigación dental ha procurado desarrollar un modo para sellar los dientes contra el acceso a las superficies dentales por bacterias, ácidos y otros materiales deletéreos. Se han desarrollado selladores buenos y están disponibles en la actualidad, pero requieren una aplicación profesional que implica una limpieza cuidadosa y el secado de cada diente antes de la aplicación del sellador y el coste y la disponibilidad de profesionales cualificados ha significado que las ventajas de esta tecnología no estén disponibles para muchas personas en el mundo desarrollado y esencialmente para nadie en los pocos países desarrollados.

El uso apropiado del hilo dental es necesario para limpiar la considerable zona en las superficies interproximales de los dientes que no puedan ser alcanzados por las cerdas de un cepillo de dientes.

55 El objetivo de usar el hilo dental es:

1. desalojar y eliminar cualquier material de alimento en descomposición que se haya acumulado en las superficies interproximales que no puedan ser eliminadas cepillando; y

60 2. desalojar y eliminar tanto como sea posible el crecimiento de material bacteriano (placa) sobre los dientes o cálculos sobrepuestos que se hayan acumulado allí desde la limpieza anterior.

El concepto del uso de hilo dental para limpiar espacios interproximales parece haber sido introducido por Parmly en 1819 ("Practical Guide to the Management of the Teeth", Collins & Croft, Filadelfia PA). Parmly aconsejó el uso de seda encerada para limpiar los dientes de personas que padecían inflamación gingival. Numerosos tipos de seda dental fueron desarrollados y usados para la limpieza, hasta que finalmente en 1948 Bass estableció las características óptimas del hilo dental (*Dental Items of Interest*, vol. 70, págs. 921-34, (1948)). La mayor parte de la seda dental vendido en la venta al por menor también es "encerado" en la actualidad para ayudar a la penetración en las regiones

interproximales; dado el efecto “de cuerda” descrito por Bass que hace que la seda dental sea difícil de introducir entre los dientes situados muy juntos.

A partir de 1960 y hasta 1962, numerosos estudios clínicos divulgaron que no había ninguna diferencia clínica en cuanto a la eliminación de la placa y que la gingivitis se de entre el hilo dental encerado y no encerado. O’Leary en 1970, y Hill *et al.* en 1973, no encontraron ninguna diferencia en las propiedades limpiadoras interproximales del hilo dental encerado o no encerado. Esto fue confirmado de nuevo en 1982 por Lobene *et al.* (*Clinical Preventative Dentistry*, enero-febrero (1982)) quienes no mostraron ninguna diferencia significativa clínica sobre la placa y la aparición de la gingivitis. Resultados similares, es decir, Finkelstein no mostró ninguna diferencia clínica entre la seda dental encerada y no encerada en lo que concierne a la menor inflamación gingival en 1979 (*J. Dent. Res.*, vol. **58**, págs. 1034-1039 (1979)). Wunderlich demostró que no había ninguna diferencia en la salud gingival en 1981 (*J. Dent. Res.*, vol. **60A**, pág. 862 (1981)). Ninguna diferencia en la eliminación de la placa fue publicada por Schmidt *et al.* en 1962 (*J. Dent. Res.* (1962)) con sedas dentales de varios tipos. Stevens, en 1980, estudió seda dental con diámetros variables y no observó ninguna diferencia en la placa y en la salud gingival. Carter *et al.*, *Va Dent. J.*, vol. **52**, págs. 18-27 (1975), estudiaron seda dental autoadministrada y profesional encerada y no encerada y encontraron que ambos reducían considerablemente el sangrado gingival de surcos interproximales y gingivales. La seda dental no encerada pareció algo más eficaz, aunque no considerablemente más.

En vista de este trabajo clínico, no es sorprendente que la mayor parte del hilo dental vendido en la actualidad sea vendido con agentes de unión y/o encerado. En la industria del hilo en la actualidad se usan agentes de unión más para facilitar el procesamiento y la producción durante la fabricación de la seda dental y el empaquetamiento que por motivos de “aplicación del hilo dental”. Dado que los estudios clínicos no muestran ninguna diferencia entre la seda dental encerada y no encerada, la industria de la seda dental se siente conforme con la propensión de la industria del hilo de usar agentes de unión en la seda dental.

En cualquier caso, la mayoría de las personas en el mundo no pasa la seda dental sobre sus dientes. En cambio, los palillos o los mondadientes son usados a menudo para limpiar los dientes.

Maetani *et al.*, patente de EE.UU. N.º. 2.504.228, describe una colada dental metálica revestida de un revestimiento de PTFE. El revestimiento de PTFE es aplicado a partir de una solución. El PTFE también puede ser aplicado a partir de una suspensión (un organosol) que puede incluir otras resinas tales como, por ejemplo, una silicona.

Lorch en la patente de EE.UU. N.º. 4.776.358 describe una cinta de aplicación de hilo dental que lleva su propio suministro de un dentífrico. La cinta puede hacerse de un par de películas de laminas opuestas que son microporosas. El dentífrico se coloca entre las superficies opuestas de las dos laminas, y los bordes longitudinales opuestos de las dos laminas se sellan juntos. En uso, el dentífrico sale por los poros de las laminas. Las laminas pueden ser películas de PTFE. El dentífrico es convencional, generalmente de un material disponible en el comercio.

Blass en la de patente de EE.UU. N.º. 4.996.056 describe el revestimiento de un hilo dental o cinta con una mezcla de cera y polvo de PTFE.

La Rochelle en la patente de EE.UU. N.º. 4.157.386 describe una pastilla que cubre las superficies de los dientes y que contiene el ión fluoruro, un agente de pulimento y un aceite vegetal.

Gaffar *et al.* en la patente de EE.UU. N.º. 5.344.641 describe un dentífrico que contiene un agente antibacteriano, un agente potenciador del agente antibacteriano, un agente de pulimento y un agente de solubilización. El agente potenciador del agente antibacteriano es un medio material que forma películas aniónico que se une a las superficies del diente previniendo así la adhesión bacteriana y potenciando el suministro del agente antibacteriano en las superficies del diente.

Raaf *et al.* en la patente de EE.UU. N.º. 4.169.885 describe una cápsula rellena que tiene una sustancia activa externa hidrófila y un núcleo interior que contiene una sustancia hidrófoba, una fuente de fluoruro y una sustancia antimicrobiana. Cuando se consume la cápsula, la sustancia hidrófila, según se cree, fija la sustancia activa hidrófoba a los dientes.

Hill *et al.* en la patente de EE.UU. N.º. 5.165.913 describe un hilo dental que contiene un tensioactivo, silicona y un agente quimioterapéutico. El agente quimioterapéutico es suministrado cuando se extiende de la seda dental. El tensioactivo y la silicona, según se cree, reviste los dientes, para proporcionar una sensación suave al usuario, y para prevenir la adhesión de las bacterias.

Chang en la patente de EE.UU. N.º. Re 31.787 describe un dentífrico que reduce la elución que contiene un material que forma membranas. La aplicación del material que forma membranas, según se cree, inhibe la elución de un agente terapéutico antes aplicado (es decir, el fluoruro).

Curtis *et al.*, en la patente de EE.UU. N.º. 4.528.182 y Crawford *et al.* en la patente de EE.UU. N.º. 4.490.353 describen una composición de dentífrico antiplaca que contiene un compuesto de amonio cuaternario, un tensioactivo de betaína, polietilenglicol y un abrasivo. La presencia del tensioactivo de betaína, según se cree, aumenta la formación de espuma del dentífrico y previene la desactivación del compuesto de amonio cuaternario.

## ES 2 276 430 T3

Hill en el documento de EE.UU. N°. 5.380.530 describe preparaciones de higiene bucal que incluyen preparaciones para la rotura de la placa y el control de la gingivitis en forma de chicles revestidos con una emulsión que rompe la placa que contiene un tensioactivo ingestible y polidimetil-siloxano emulsionado en ello.

5 Curtis *et al.* en el documento de EE.UU 4.528.182 describen un dentífrico antiplaca que contiene un compuesto de amonio cuaternario antiplaca, un tensioactivo de betaína, un humectante y un agente gelificante no iónico en un vehículo acuoso que contiene un abrasivo dental.

10 Hill *et al.* en el documento de EE.UU 4.911.927 describen preparaciones quimioterapéuticas contenidas en hilos dentales que son liberables durante el aplicación del hilo dental. Las preparaciones contienen limpiadores que incluyen tensioactivos y emulsionantes, sustancias de revestimiento incluyendo silicona, hidrocarburos y Carbowaxes® y opcionalmente agentes antiplaca/antigingivitis.

15 El documento GB 2 258 402 se refiere a un hilo dental de PTEE revestido de un revestimiento que realiza la fricción aplicada, de acuerdo con una realización, por la inmersión del PTFE en cera microcristalina fundida o dispersada. La seda dental puede comprender un dentífrico o material farmacéuticamente activo.

20 Sin embargo, ninguna de estas tentativas o cualquier otro producto disponible o tecnología ha resultado ser satisfactorio ya que todas las tentativas anteriores de producir un sellador protector aplicado al consumidor han dado como resultado sistemas que aplican una monocapa -una sola capa molecular- de material que pronto se elimina por la acción química o mecánica de modo que la eficacia, si existe alguna, es de una duración sumamente corta. Así, queda una gran necesidad de mejores métodos, composiciones y sistemas de administración dentales que sean eficaces para la prevención de la adherencia bacteriana a los dientes, que exhiban propiedades antimicrobianas y que puedan ser aplicados por medios tradicionales o aceptables por el consumidor así como por el dentista que no necesiten de un secado o limpieza particularmente.

30 Una parte significativa de la población humana experimenta dolor o incomodidad debido a la sensibilidad de los dientes frente al calor, el frío o la presión. Muchos productos prometen o proporcionan un alivio a corto plazo pero las ventajas más duraderas han sido omitidas. Las composiciones y los métodos de la presente invención pueden proporcionar a muchos pacientes un alivio a largo plazo dado que los túbulos dentinales son ocluidos o bloqueados eficazmente más duraderamente.

35 En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos sistemas de administración dentales que exhiban mejores propiedades antimicrobianas.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos dentífricos que exhiban mejores propiedades protectoras, antimicrobianas y antisensibilidad.

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos materiales masticables, incluyendo chicles y matrices masticables de materiales poliméricos, que administren las ventajas de las composiciones de la presente invención.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un nuevo hilo dental que exhiba mejores propiedades protectoras, antimicrobianas y antisensibilidad.

45 Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos mondadientes que exhiban mejores propiedades protectoras, antimicrobianas y antisensibilidad.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar los dientes que confiera una mejor protección, resistencia microbiana y ventajas de antisensibilidad en los dientes.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar los dientes que confiera protección, resistencia microbiana y ventajas de antisensibilidad en los dientes.

55 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar los dientes que de como resultado una capacidad bacteriana reducida para adherirse a los dientes.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones que confieran una mejor protección, resistencia microbiana y ventajas de antisensibilidad en los dientes.

60 Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones que confieran una protección prolongada, resistencia microbiana y ventajas de antisensibilidad en los dientes.

65 Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones que den como resultado una capacidad bacteriana reducida para adherirse a los dientes.

Es otro objeto de la presente invención tratar/revestir superficies dentales con un material duradero, inerte, continuo e hidrófobo que constituirá una barrera física contra el acceso a la superficie de los dientes de bacterias, ácidos, restos de alimentos, etc., y que prevendrá la pérdida de flúor por elución desde las superficies dentales.

## ES 2 276 430 T3

Es otro objeto de la presente invención proporcionar tales barreras, para la deposición en superficies dentales, que incluyen materiales que potencian objetivos de higiene bucal tales como fuentes de fluoruro, sustancias que muestren que inhiben la adhesión, la propagación, el crecimiento o la colonización de bacterias indeseables, materiales antisépticos o antibióticos, detergentes, antiinflamatorios, compuestos antisensibilidad, y otros tales agentes activos.

Estos y otros objetos, que se harán evidentes en la siguiente descripción detallada, han sido logrados por el descubrimiento de los inventores de que la aplicación de una composición como se define en las reivindicaciones anexadas de dientes y los usos de agentes de transferencia y materiales de barrera como se definen en estas reivindicaciones causan una reducción prolongada de la capacidad de las bacterias a adherirse a los dientes.

Así, la presente invención proporciona nuevas composiciones que se unen a sustratos, especialmente a aquellas superficies dentales (del diente) que tienen hoyos, fisuras, depresiones, grietas, túbulos dentales, intersticios o irregularidades. Las composiciones se conforman a la topografía de las superficies de los dientes, depositando materiales de barrera protectores en las superficies de los dientes.

Esta invención da como resultado la unión de materiales cerosos a sustratos, tales como los dientes. La aplicación de las presentes composiciones a hilo dental o cinta dental, de acuerdo con los métodos de la presente invención, proporciona una combinación apropiada de unión a la seda dental o la cinta junto con una transferencia de las composiciones en y sobre las superficies de los dientes durante el uso de la seda dental o la cinta.

La presente invención también se refiere a una composición que es útil para aliviar el dolor y la incomodidad asociada a los dientes hipersensibles. Más particularmente, las composiciones y los usos de la invención proporcionan una película de barrera inerte, hidrófoba y fuertemente adherente capaz de aislar la dentina sensible y los túbulos dentinales de estímulos mecánicos, térmicos, químicos, y osmóticos. Cuando la superficie del diente es dañada o erosionada, los túbulos dentinales, que conducen desde la pulpa a la superficie de la dentina, proporcionan una ruta para el transporte de fluidos orales a los nervios pulpaes como se induce por los cambios de temperatura, presión y gradientes iónicos. Al sellar y bloquear los túbulos, los estímulos externos tienen un menor efecto causando menos dolor e incomodidad.

Específicamente, la presente invención contempla la adición a las formulaciones en todos los sistemas de administración, incluyendo dentífricos, chicles, hilos dentales y cintas, palillos dentales, mondadientes, etc., de perlas porosas insolubles en agua, inorgánicas o poliméricas preferiblemente a partir de un intervalo de tamaños de 1 micra a 100 micras y que tienen una red de poros interconectados en un intervalo de tamaños de aproximadamente 1 micra a 20 micras y que están impregnados con uno o varios agentes antihipersensibilidad solubles en agua. El uso de tales perlas porosas permite una administración controlable de ingredientes activos con una velocidad de liberación determinada por el tamaño de poros promedio de las partículas porosas.

Las composiciones de la presente invención pueden ser aplicadas a superficies dentales usando cepillos de dientes, tanto manuales como automatizados, que tienen cerdas "naturales", algunas de nilón, u otras fibrosas, multifilamentosas o monofilamentosas.

En una realización, las composiciones de la presente invención son aplicadas a superficies dentales por un sistema de administración masticable que comprende un agente de transferencia y material de barrera, ambos incorporados en una base de chicle. Los chicles disponibles en la actualidad contienen generalmente una parte básica insoluble en agua y una parte aromática soluble en agua, siendo la última disipada en un período de tiempo durante la masticación de la goma. La parte básica es formulada a partir de gomas naturales y elastómeros y/o gomas sintéticas y elastómeros tales como poliisobutileno, copolímeros de isobutileno-isopreno, copolímeros de butadieno-estireno o sus mezclas.

La presente invención contempla la adición a la base de goma de ingredientes que comprenden uno o varios compuestos de la familia de materiales de "barrera" y uno o varios de agentes de transferencia. Durante la masticación, las sustancias incorporadas a la base de goma son liberadas desde la goma y depositadas en superficies dentales que proporcionan una barrera física contra el acceso a la superficie del diente por bacterias, ácidos y otras sustancias deletéreas.

En otra realización de la presente invención las composiciones de la presente invención son aplicadas a superficies dentales por un sistema de administración masticable que comprende agentes de "transferencia" y materiales de "barrera" incorporados en los poros de plásticos microporosos o materiales naturales que pueden ser moldeados en varias formas y conformaciones a altas velocidades de producción o ser fácilmente trabajadas en productos fabricados en formas de peletes o en hoja. Las matrices microporosas del material apropiado tienen redes abiertas y que interconectan poros con tamaños de poro promedios de 1 micra a 1000 micras y una estructura masticable ajustada por una opción apropiada y composición de polímeros y/o elastómeros.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser aplicadas a superficies dentales usando cualquiera de una variedad de aplicaciones interdenciales o dentales de madera, plástico, metales, etc. Una aplicación del tipo palillo puede ser revestida en uno o ambos extremos con cualquier material adecuado para ser revestido con la composición de la presente invención. La aplicación puede ser similar a las aplicaciones interdenciales comercializadas por Johnson & Johnson en la actualidad conocidas como "Stimudents", en una configuración similar a las populares

## ES 2 276 430 T3

esponjas de algodón “Q-Tip”, o en una configuración en la que el aplicador se inserte o de otra forma se una a un sostenedor apropiado.

Los materiales usados para revestir los extremos del aplicador de la aplicación pueden incluir, por ejemplo: a) hilo natural o sintético, filamentos, u otro material fibroso como tal o ensamblado como un material textil, o cualquier trenzado, varado, tejido, no tejido, enmarañado, de felpa, etc., en el cual los materiales de la composición de la presente invención (en lo sucesivo en este documento MCPI) son sostenidos en o entre las fibras o los hilos de los materiales; b) materiales tipo espuma o porosos de otra forma en los cuales los MCPI se mantienen dentro de los poros o aberturas; o c) materiales no porosos y no fibrosos tales como algunos tipos de madera, plástico, metal, etc.

En los Ejemplos, más abajo, las superficies de mondadientes de madera fueron revestidas y una película de MCPI fue transferida a las superficies húmedas de portas de microscopio de vidrio. Simplemente se humedecieron los mondadientes y se secaron, usando las mismas técnicas que para el hilo dental.

Así, en una realización de la presente invención, las superficies de los dientes son revestidas de una monocapa sencilla compuesta de un tensioactivo de bajo peso molecular en el que los grupos positivamente cargados reaccionan con las superficies de los dientes y la parte que repele el agua de la cadena forma una interfase altamente hidrófoba. Los ejemplos de tales tensioactivos son bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HDTAB), y varias aminas y aminas cuaternarias, de las cuales un buen ejemplo es la amina cuaternaria Hyamine-1622.

Las composiciones de la presente invención son materiales generalmente en estado sólido o semisólido que pueden ser aplicadas a superficies dentales por un cepillo, materias masticables incluyendo chicles, hilo dental, cinta dental, aplicaciones interdenciales, esponjas, palillos, mondadientes y todos los otros aplicadores o métodos de aplicación por los que pueden ser puestos en contacto materiales semisólidos o sólidos con las superficies dentales. Todos tales aplicadores o métodos de aplicación son llamados “Aplicadores” en lo sucesivo en este documento.

Como se muestra en las ilustraciones esquemáticas dadas en las Figuras 1 y 2, las composiciones de la presente invención se aplican a superficies dentales, proporcionando un revestimiento protector multiestrato (en lo sucesivo en este documento llamado “Revestimiento Protector” o “RP”), como sigue:

(1) El estrato de agente de transferencia tiene una funcionalidad dual, que está compuesto de materiales que tienen algunos segmentos moleculares que están cargados positivamente y otros tales segmentos que exhiben características hidrófobas.

(2) Estrato de Barrera: a los componentes hidrófobos del estrato de agente de transferencia, un material hidrófobo e inerte (en lo sucesivo en este documento llamado material “de barrera”), tal como una cera se adhiere. El espesor del estrato de barrera está típicamente entre aproximadamente  $1\ \mu\text{m}$  y aproximadamente  $10\ \mu\text{m}$ .

Así, la presente invención hace posible la primera mejora significativa para el consumidor o el cuidado dental doméstico en décadas. Específicamente, la presente invención proporciona los siguientes avances:

I. La aplicación de una composición de la presente invención a los dientes y los usos de acuerdo con la invención proporcionan una barrera continua, hidrófoba e inerte que previene que tengan acceso ácidos, materiales colorantes, (la Figura 9 muestra varios materiales que manchan en una superficie no tratada a la izquierda, 9a, comparado con los mismos materiales en una superficie tratada con una composición de la presente invención a la derecha, 9b), partículas de alimentos, bacterias y todos los demás materiales a la superficie dental tratada y proporcionando así protección contra todos los procesos destructivos habituales - incluyendo la pérdida de flúor por elución. Además, estas sustancias deletéreas se unen realmente menos fácilmente a la barrera que a las superficies de los dientes sin protección.

II. Cualquier bacteria u otros restos que se unen realmente a la barrera protectora son eliminados fácilmente por el cepillado de los dientes, la limpieza con agua a presión, aplicación de hilo dental y hasta por un enérgico enjuague de la boca ya que la barrera amorfa se rompe o se rasga fácilmente, eliminado el material exterior pero dejando un poco de su barrera protectora restante. Sin tal protección, las bacterias que se han unido por sí mismas a la superficie de los dientes se vuelven pronto imposibles de desalojar cepillando los dientes o aplicando el hilo dental y debe ser eliminada profesionalmente. Ya que la adhesión bacteriana comienza a ocurrir pronto después de cada comida, la barrera es de gran importancia profiláctica.

III. El material de barrera rellena fácilmente y sella consecuentemente así los hoyos, fisuras y grietas que son los lugares favoritos para la colonización de las bacterias y el desarrollo de la placa. La barrera queda en su lugar hasta que no se elimine mecánicamente de estos hoyos, etc. y proporcionan así una protección que es aún mayor en las áreas vulnerables, ya que el material de barrera no se elimina de los hoyos, grietas, etc. tan fácilmente cuando está en las superficies de los dientes más lisas en el curso ordinario de la acción abrasiva por la lengua, la masticación de alimentos, cepillado de los dientes, etc.

IV. Destacadamente, las ventajas de la presente invención pueden ser administradas por un amplio rango de métodos de aplicación, por ejemplo, dentífrico, chicle, matrices masticables diferentes a las del chicle tradicional, hilo

## ES 2 276 430 T3

dental y cinta, esponjas del tipo Q-tip®, mondadientes, aplicaciones interdentes tales como Stimudents®, cepillos de dientes pre-revestidos y cualquier otro aplicador para uso del consumidor o profesional que se desee usar. El único criterio es que debe ser capaz de poner un material ceroso en contacto con las superficies dentales.

5 Así, la aplicación de la presente invención es eficaz para tratar/revestir superficies dentales con una composición duradera, inerte, continua e hidrófoba que constituye una barrera física contra el acceso a las superficies de los dientes de bacterias, ácidos, restos de alimentos, etc., y previene de la pérdida de flúor por elución desde las superficies dentales. Además, considerablemente menos bacterias se unen a las barrera que las que se unen a las superficies de los dientes sin protección. Lo que es más importante, las bacterias y otros materiales que se unen a la barrera son eliminados fácilmente por el cepillado de los dientes, aplicación de hilo dental, limpieza con agua a presión y aclaración de la boca vigorosa que ya que el material de barrera amorfo fácilmente se rompe o rasga con poco esfuerzo. Incluso después de la eliminación de tales materiales superficiales, los materiales de barrera permanecen para seguir proporcionando la protección.

15 En la aplicación y después de ésta, se fuerza a los materiales de barrera de la presente invención a conformarse a la topografía de las superficies dentales en las cuales son aplicados. Especialmente importante, los materiales de barrera rellenan los hoyos, fisuras, grietas y otras imperfecciones en las superficies dentales, bloqueando así aquellos sitios con los cuales las bacterias se encuentran con más frecuencia y de las cuales son más difíciles de eliminar. Y en tales sitios, los materiales de barrera se someten menos a la eliminación por las fuentes habituales orales de abrasión y actividades de superficies como los movimientos de la lengua, el cepillado de los dientes, la masticación, etc. y proporcionando así la protección más duradera cuando es más necesario. Además la característica adherente de las composiciones de la presente invención, su consistencia de pasta semisólida o espesa más la capacidad de añadir materiales de partículas a las composiciones, cuyos materiales ocluyen o bloquean los túbulos dentinales, proporciona un alivio duradero del dolor por la sensibilidad dental que tantas personas sufren.

25 El material de barrera puede incluir materiales que aromatizan o de otra manera potencian el placer de usar las composiciones de la presente invención.

30 Usando una de las realizaciones más preferidas de la presente invención, en la que un material derivado de nitro-parafina heterocíclico, tal como hexetidina, es mezclado en la composición de barrera, la adhesión bacteriana en la barrera protectora es  $\geq 90\%$  comparado con las superficies de los dientes sin protección. Las pocas bacterias que se pueden unir a la superficie de barrera son desprendibles con una acción de frotamiento suave.

35 Una apreciación más completa de la invención y muchas de sus ventajas constitutivas serán desprendidas fácilmente por una mejor comprensión en cuanto a la siguiente descripción detallada cuando se considera en conexión con los dibujos que acompañan, en los que:

40 La figura 1 es una sección parcial, tomada en un plano horizontal, a través de un diente humano revestido, mostrando la superficie del diente irregular, la conformación del revestimiento en la superficie del diente y su espesor relativo, todo en una escala muy ampliada. La película de barrera hidrófoba, conteniendo al agente antibacteriano y otros agentes funcionales, se conforma al sustrato y rellena los hoyos, fisuras, grietas y otras irregularidades de la superficie del diente. La capa de transferencia facilita la adherencia de la película de barrera hidrófoba a la superficie del diente;

45 La figura 2 es una vista ampliada de la superficie del diente revestida, mostrando el área de la superficie del diente en la figura 1, para demostrar la distribución de carga electrostática en la interfase entre la superficie del diente y el agente de transferencia. Esta figura ilustra el modo de adhesión del agente de transferencia a la superficie de diente negativamente cargada. Las moléculas del tensioactivo positivamente cargado forman una monocapa densa que se une al sustrato negativamente cargado. Los grupos alquilo del agente de transferencia se oponen a la superficie.

50 La figura 3 muestra la aplicación de una composición de acuerdo con la presente invención a un diente por una esponja de algodón;

55 Las figuras 4a y b son fotomicrografías de un diente no tratado (Figura 4a) y un diente tratado de acuerdo con la presente invención (Figura 4b) después de la exposición a un medio rico en bacterias durante 48 horas;

La figura 5 muestra la aplicación de una composición de acuerdo con la presente invención a un diente con un cepillo de dientes;

60 Las figuras 6a y b son fotomicrografías de un diente no tratado (Figura 6a) y un diente tratado de acuerdo con la presente invención (Figura 6b) después de la exposición a un medio rico en bacterias durante 48 horas;

La figura 7 muestra la aplicación de una composición de acuerdo con la presente invención en un diente con hilo dental;

65 Las figuras 8a y b son fotomicrografías de un diente no tratado (Figura 8a) y un diente tratado de acuerdo con la presente invención (Figura 8b) después de la exposición a un medio rico en bacterias durante 48 horas; y

## ES 2 276 430 T3

Las figuras 9a y b muestran el aspecto de materiales colorantes sobre un portaobjetos no tratado (Figura 9a) y un porta tratado de acuerdo con la presente invención (Figura 9b).

Así, en una primera realización, la presente invención proporciona nuevas composiciones como se definen en las reivindicaciones anexadas. En una segunda realización, la invención proporciona los usos como se definen en estas reivindicaciones.

### *La función del agente de transferencia*

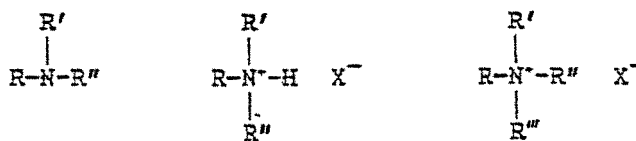
Para adherir un material de barrera hidrófobo a una superficie de diente negativamente cargada húmeda e hidrófila, se emplea un material de agente de transferencia bifuncional. Este material tiene algunos grupos activos que están cargados positivamente electrostáticamente y algunos grupos activos que son compatibles con los materiales hidrófobos del estrato de barrera.

Algunas sustancias, especialmente algunos hidrofluoruros de amina bifuncionales y específicamente fluoruros de amonio cuaternario han sido usados en la técnica anterior para producir una monocapa de material bipolar adherida a las superficies dentales como un final en sí mismo. Pero la experimentación sugiere que la capa molecular sencilla resultante es insuficiente para proporcionar una barrera funcional duradera contra la adhesión de bacterias o para inhibir el acceso a las superficies de los dientes por ácidos, etc.

### *Materiales del agente de transferencia*

Los materiales de agente de transferencia catiónico útiles en la presente invención, según se cree, se unen a las superficies del diente vía una interacción complejante entre la parte catiónica del material y la parte proteica del diente y así predisponen o condicionan la superficie del diente de modo que un material ceroso entonces se adhiera a la superficie. Los materiales tensioactivos que actúan como agentes de transferencia y que son capaces de unirse fuertemente a las superficies negativamente cargadas e hidrófilas de los dientes humanos se enumeran a continuación.

#### *a) Compuestos de alquilamonio de cadena lineal*



R representa una cadena de alquilo ( $C_{8-20}$ ) larga que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo, R', R'', y R''' cada uno por separado puede ser una cadena de alquilo ( $C_{8-20}$ ) larga que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo o grupos alquilo ( $C_{1-4}$ ) más pequeños que pueden ser sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo o grupos arilo ( $C_{5-10}$ ) o hidrógeno, y  $X^-$  representa un anión tal como cloruro o fluoruro. Se dan estas fórmulas esquemáticas con el objetivo de definir las clases de compuestos y representar los conceptos más simples de agentes de transferencia catiónicos por los que uno o varios grupos alquilo hidrófobos son unidos a un átomo de nitrógeno catiónico.

Los ejemplos representativos de compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores son:

- cloruro de cetil-trimetilamonio (CTAB),
- bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HDTAB),
- cloruro de estearildimetilbencilamonio,
- cloruro de lauril-dimetilbencilamonio,
- haluro de cetil-dimetiletilamonio,
- haluro de cetil-dimetilbencilamonio,
- haluro de cetil-trimetilamonio,
- haluro de dodecil-etildimetilamonio,
- haluro de lauril-trimetilamonio, y
- haluro de coco-alquiltrimetilamonio.



b) *Compuestos de alquilamonio cíclico*

Un grupo más preferido de los compuestos de la presente invención que han sido encontrados aplicables incluye una clase de compuestos de amonio cuaternario tensioactivos en los cuales el átomo de nitrógeno que lleva la carga catiónica es parte de un anillo heterocíclico. Son el cloruro o bromuro de laurilpiridinio, haluro de cetilpiridinio (cloruro, bromuro o fluoruro).

c) *Derivado del petróleo catiónicos*

Las aminas básicas típicas son derivadas a partir de materias primas basadas en petróleo tales como olefinas, parafinas, e hidrocarburos aromáticos e incluyen compuestos con al menos una cadena carbonada alifática que contiene seis o más átomos de carbono unidos al nitrógeno.

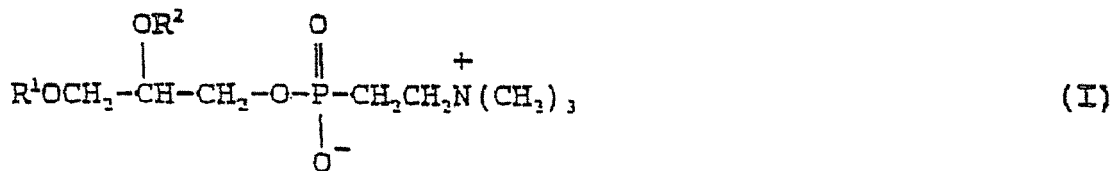
Como compuestos de este tipo, pueden ser usados en la invención 1,3-propilen-diaminas sebo o coco alquilo sustituidas vendidas por Witco bajo los nombres comerciales de "Adogen" y "Emcol" y diaminas similares vendidas por Akzo bajo el nombre comercial "Duomeen" y sus derivados de polietenoxi bajo los nombres comerciales de "Ethomeen" y "Ethoduomeens".

d) aminas de cadena larga polioxi-etilenadas cuaternizadas, con la fórmula general  $RN(CH_2)[(C_2H_4O)_xH]_2$  (+) A (-), en la que A (-) es generalmente cloruro o fluoruro, x es un número de 1 a 20, y R es alquilo  $C_{5-22}$ .

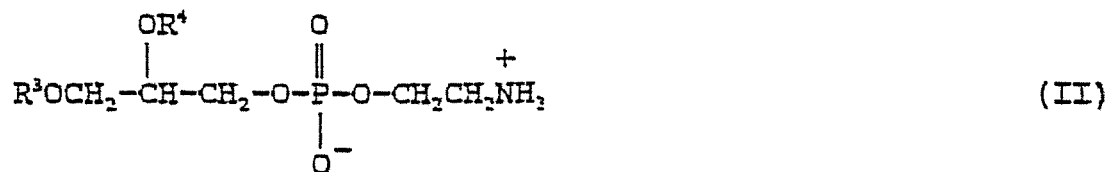
Estos materiales catiónicos, reaccionando con superficies dentales, producen películas fuertemente hidrófobas en las que son transferidos materiales de barrera hidrófobos fácilmente cepillando, frotando, untando o bruñiendo.

Es importante que la razón de esta capacidad de transferencia sea entendida. Las superficies de los dientes humanos son normalmente hidrófilas, negativamente cargadas, y están "lubricadas" por una biopelícula hidratada compuesta de bacterias y otro bioorganismos. La transferencia y la adherencia de los materiales de barrera en tales superficies dentales son difíciles o prácticamente imposibles a no ser que la biopelícula sea modificada por un material que sea hidrófobo y por lo tanto compatible con los materiales de barrera.

e) En otra realización preferida, el agente de transferencia es lecitina. En el contexto presente, el término lecitina incluye los compuestos de fórmulas (I) y (II):



y



en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son cada uno, independientemente del otro, un grupo alcanóilo  $C_{12-22}$  saturado o insaturado, tal como estearoilo, palmitoilo, oleoilo, palmitoleoilo, linoleoilo, linolenilo, araquidonoilo, etc. También son útiles en lugar de las lecitinas compuestos basados en lecitina tales como las lisolecitinas, en las que  $R^2$  es sustituido por hidrógeno. Las lecitinas son descritas en Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª edición, Wiley, Nueva York, vol. 14, págs. 250-269 (1981), que se incorpora en este documento como referencia.

Los Ejemplos dados más abajo en los que la lecitina es usada sola, junto con materiales cerosos, muestran una barrera física protectora que al parecer no mata a las bacterias, pero que disminuye su adsorción en el revestimiento de barrera protector. La lecitina no mata a las bacterias como se demuestra por el hecho de que puede ser añadida a un caldo rico en bacterias sin inhibir su crecimiento y vigor, pero cuando la lecitina está presente sobre la superficie - cuando forma un compuesto en una barrera física protectora - disuade a la *Strep. mutants* o impede que se adsorba a la superficie protegida.

*La función de barrera*

Entonces teniendo un mecanismo para adherir un material protector e hidrófobo al sustrato dental hidrófilo, cualquiera de varios materiales de barrera puede ser seleccionado para realizar esta función. Una cera microcristalina, por ejemplo, es un componente en una composición de barrera que proporciona una barrera adherente, conforma, hidrófoba, continua, inerte, incolora o casi incolora que, en la aplicación y con la extensión subsecuente o aplicación, se introduce en los hoyos, fisuras, grietas y otras irregularidades de las superficies del diente, bloqueando así aquellos sitios más vulnerables a la ocupación por bacterias indeseables y otros restos. Esta barrera cerosa parece permanecer en el lugar y funcionar indefinidamente o hasta que sea eliminada mecánicamente. Así, con las funciones de transferencia y barrera, es proporcionada una protección ampliada contra actividades deletéreas ya que las superficies dentales tratadas son selladas completamente contra bacterias, ácidos, materiales colorantes, pérdida de flúor dental, etc.

En su uso, el material de barrera se cepilla o frota, en la aplicación y a partir de esto entra en los hoyos, grietas, concavidades y otras depresiones. Destacadamente, los materiales de barrera son materiales amorfos se rompen o se rasgan fácilmente de modo que los materiales que pueden adherirse a la superficie de la barrera pueden ser eliminados fácilmente por la aplicación de fuerzas transversales moderadas tales como son las aplicadas por la acción de la lengua contra las superficies dentales, cepillado de los dientes, la aplicación de hilo dental, limpieza forzada con agua o enjuague enérgico de la boca. Esta misma característica de frotado suave traslada los materiales de barrera, exponiendo cualquier sustancia de agente activo mezclada en los materiales de barrera.

*Materiales de barrera hidrófobos*

Se ha encontrado que varios compuestos hidrófobos de alto peso molecular, sólidos a la temperatura corporal y generalmente similares a grasas y aceites, son útiles como materiales que forman barrera, como se define en las reivindicaciones. Típicamente son hidrocarburos de cadena larga, especialmente parafinas normales que tienen una longitud de cadena de 16 carbonos o mayores, parafinas con varios sitios de ramificación e insaturación, en el que el grado de tal ramificación e insaturación no crea una toxicidad inaceptable, ni reduce el punto de solidificación por debajo de la temperatura corporal, y no muestra esencialmente ninguna solubilidad en agua o saliva. Los tipos principales de estos materiales de tipo ceroso pertenecen a dos categorías básicas:

I. Ceras naturales de origen animal, vegetal o mineral tales como cera de abejas, lanolina, espermaceti, cera de carnauba, ceras de petróleo incluyendo ceras de parafina, vaselina neutra microcristalina y cera microcristalina; y

II. Materiales sintéticos incluyendo polímeros etilénicos tales como "Carbowax", cera de polimetileno ("Parafint®") y varios hidrocarburo del tipo de los que se obtienen vía la síntesis de Fisher-Tropsch.

Otros materiales adecuados incluyen polímeros basados en silicona tales como polimetilalquilsiloxano, polidimetilsiloxano, poli(perfluoroalquilmetyl-siloxano), poli(metil-3,3,3-trifluoropropil-siloxano) y varios siloxanos (que contienen fenilo) aromáticos tales como los vendidos por Petrarch, que ahora es United Chemical.

También son útiles varios fluoropolímeros en los que unos o todo los hidrógenos son sustituidos por flúor, incluyendo, entre otros: politetrafluoroetileno (PTFE); polietilen-propileno fluorinado (FEP); poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF); y polivinilfluoruro (PVF).

Estos polímeros pueden ser aplicados en una aplicación dental como dispersiones acuosas o no acuosas.

En una realización preferida de esta invención, fue preparada una dispersión no acuosa que contenía cera microcristalina, queroseno y hexetidina. La mezcla resultante fue aplicada a una cinta de poliamida dental corriendo la cinta por la dispersión. Después del secado, la cinta fue corrida sobre dientes extraídos humanos y barras de vidrio. Las pruebas y la observación evidenciaron que un revestimiento sustancial, liso y continuo de una película de barrera cerosa había sido aplicado tanto a las superficies de los dientes como a las barras de vidrio.

La película también fue transferida cuando las superficies dentales y de vidrio fueron humedecidas con agua inmediatamente antes del tratamiento. Las películas hidrófobas de material aplicado no fueron eliminadas por cepillado con diez pasadas de un cepillo de dientes mientras estaba sumergido en agua.

Las presentes composiciones además pueden comprender una fuente de fluoruro, tal como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de estaño, fluoruro de cinc, fluoruros orgánicos tales como aminofluoruros de cadena larga, por ejemplo oleilaminofluoruro, aminofluoruro de cetilo o etanolaminohidrofluoruro, fluorosilicatos, por ejemplo, hexafluorosilicato de potasio o hexafluorosilicato de sodio, fluorofosfatos tales como fluorofosfato de amonio, sodio, potasio, magnesio o calcio y/o fluorozirconatos, por ejemplo fluorozirconato de sodio, potasio o estaño. Las presentes composiciones también pueden comprender además uno o varios antibióticos, tales como penicilina, polimixina B, vancomicina, kanamicina, eritromicina, niddamicina, metronidazol, espiramicina y tetraciclina.

La presente composición también puede incluir un ingrediente aromatizante para enmascarar cualquier olor o gusto de los otros ingredientes. Ejemplos de tales aromatizantes incluyen aceites y/o materiales aromáticos/aromatizantes tales como canela, limón, lima, naranja, menta verde, hierbabuena, clavo, almendra, etc. El aromatizante puede estar presente en una cantidad usada de manera convencional para impartir el sabor deseado, típicamente de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,05 a 2% en peso, basado en el peso total de la composición.

## ES 2 276 430 T3

Las presentes composiciones pueden prepararse por un método en el que el material de barrera primero se suspende o disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, xileno, tolueno, éter de petróleo, metanol, etanol, metil-etil-cetona, o en el que, por ejemplo, las dispersiones acuosas de fluorocarbonos son seleccionadas como materiales de barrera, agua). El agente de transferencia y, opcionalmente, el(los) agente(s) activo(s) entonces se añade(n) y el disolvente se elimina, por ejemplo, por evaporación.

Los presentes sistemas de administración dentales pueden prepararse revistiendo un sustrato adecuado (hilo dental, cepillo de dientes, mondadientes, etc.) con la presente composición. Esto convenientemente puede ser llevado a cabo bañando el sustrato en la suspensión o solución que contiene el material de barrera, el agente de transferencia, y opcionalmente, el agente activo referido anteriormente en conexión con la preparación de las presentes composiciones, y luego secando el sustrato para eliminar el disolvente, dejando un revestimiento de la presente composición sobre el sustrato. De forma alternativa, la composición seca preparada anteriormente puede ser disuelta de nuevo o suspendida de nuevo, y el sustrato puede ser inmerso en la solución así formada o suspensión, seguido de la eliminación del disolvente.

Más convenientemente, las presentes composiciones pueden ser usadas y aplicadas de la misma manera que un dentífrico convencional y ser extraídas a partir de un tubo en un cepillo de dientes u otra aplicación; o las composiciones pueden ser empaquetadas en una caja u otro recipiente del que la composición puede ser aplicada a un cepillo de dientes siendo pasado el cepillo a través y dentro de la composición. Si es deseable la modificación de la viscosidad de las presentes composiciones, puede ser incluido en la composición un diluyente apropiado. Diluyentes adecuados incluyen uno o varios de los aceites siguientes que son enumerados con las temperaturas (°C) a las cual se hacen sólidos: aceite de algodón (de +12 a -13); aceite de maíz (de -10 a -20); aceite de hígado de bacalao (-3); aceite de oliva (de +2 a -6); aceite de nuez de haya (-17); aceite de cacahuete (3); aceite de semilla de amapola (-16); aceite de semilla de colza (también llamado aceite de Canola) (-10); aceite de cártamo (-1); aceite de sésamo (-10); soja (-10); girasol (-17); nuez (-27); aceite de semilla de mostaza blanca (-10); aceite de ballena; polietilenglicoles y aceites de silicona de peso molecular apropiado; y otros tales también pueden ser útiles. Estos aceites pueden ser añadidos en una cantidad de hasta 50% en peso o hasta más, preferiblemente de 10 a 50% en peso, basado en el peso total de la composición para alcanzar las características deseadas.

Además y destacadamente, las composiciones de la presente invención pueden estar compuestas como microemulsiones de aceite-en-agua o dispersiones coloidales, que pueden prepararse adecuadamente por métodos conocidos para los experimentados en el campo.

El presente método de proteger los dientes puede ser llevado a cabo poniendo en contacto el presente sistema de administración dental con los dientes para efectuar la transferencia de la composición desde el sistema de administración dental a la superficie de los dientes. El medio exacto de poner en contacto dependerá desde luego de la naturaleza del sistema de administración dental. Así, en el caso del dentífrico, un cepillado bastará para aplicar las composiciones mientras que los masticables serán aplicados como un acto de masticación que aplica y comprime las composiciones sobre y en las superficies de los dientes, mientras que el hilo dental requiere la aplicación del hilo dental y de los mondadientes, esponjas y otras aplicaciones requerirán el frotamiento o acciones de untado para las aplicaciones.

Otras propiedades de la invención se harán evidentes en el curso de las descripciones siguientes de realizaciones ejemplares que se proporcionan como ilustración de la invención y con las que no se pretende su limitación.

### Ejemplos

En los ejemplos siguientes, y en todas partes de esta memoria descriptiva, todas las partes y porcentajes son en peso, y todas las temperaturas están en grados Celsius, a no ser que se especifique expresamente de otra manera. Cuando el contenido de sólidos de una dispersión o solución es enunciado, esto expresa el peso de los sólidos basado en el peso total de la dispersión o solución, respectivamente. Cuando un peso molecular es especificado, es el intervalo de peso molecular atribuido al producto por el proveedor comercial, que es identificado. Generalmente esto, según se cree, es el peso molecular promedio en peso.

En todos los ejemplos siguientes en los cuales son mencionados los dientes, los dientes son extraídos de dientes humanos que fueron limpiados con abrasivos profesionalmente, esterilizados por autoclave múltiple y, antes del uso en los ejemplos siguientes, hidratados en agua destilada durante al menos una hora. Inmediatamente antes del uso, los dientes fueron sumergidos y retirados de una mezcla de agua destilada y saliva humana reciente (a aproximadamente 1:1 por volumen), de modo que las superficies tratadas estaban húmedas en el momento de la aplicación de los materiales.

#### Ejemplo 1

Fueron calentados a aprox. 50°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 43 gramos de disolvente xileno vendido por EM Science, 5 gramos de cera microcristalina vendida por Calwax bajo la designación comercial de Victoria White y 2 gramos de queroseno, Viscosidad Saybolt 340-355, vendido por EM Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente y fueron mezclados con agitación 0,125 gramos de N-sebo-1,3-propanodiamina vendido por Akzo bajo la designación comercial Duomeen TDO (como agente de transferencia). El resultado fue una mezcla en la que la cera microcristalina parecía estar uniformemente dispersada, aunque no disuelta

## ES 2 276 430 T3

5 en el disolvente. Un aplicador de punta de algodón fue sumergido en esta mezcla y se dejó al disolvente evaporarse a una temperatura elevada de aproximadamente 50°C. El aplicador revestido entonces fue frotado contra una superficie de diente hasta que fue obtenida una película repelente al agua y lisa, habiendo sido humedecida la superficie de diente con una mezcla 1:1 en volumen de agua destilada y saliva humana reciente inmediatamente antes de la aplicación del aplicador revestido (véase la Figura 3).

10 Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película y fueron medidos sus ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua.

### 10 *Demostración in vitro de la eficacia*

15 La capacidad de adsorción-inhibición de bacterias de cada formulación así obtenida fue evaluada como sigue: Un cultivo puro de bacterias fue obtenido a partir de la Colección de Cultivo Americana (ATCC), (denominada ATCCE N°. 27607, y se identificó como *Streptococcus sobrinus*, los mismos organismos que ha sido también y previamente designados e identificados como *Streptococcus mutans*), fue mantenido por subcultivo en placas agar recientemente preparadas de infusión cerebro-corazón e incubadas en una incubadora con CO<sub>2</sub> a 37°C. Para preparar un medio de ensayo, fue transferida una pequeña cantidad de bacterias a 4 ml de infusión de medio líquido cerebro-corazón (BHI) (obtenido de Curtin Matheson) y fue incubado durante 24 horas a 77°C. Después del período de incubación, 20 la concentración de las bacterias en el inóculo fue ajustada, con medio BHI esterilizado, a aproximadamente  $2 \times 10^7$  células/ml ( $OD_{560} = 0,02$ ). La solución de bacterias de contacto (0,3 ml) de lo anterior fue añadida a 30 ml de medio BHI que contenía sacarosa del 4% y fue agitada a 120 pulsos/minuto durante 3 minutos. Las muestras analizadas de los dientes no tratados y de los dientes revestidos de la película de transferencia entonces fueron colocadas en el medio inoculado y fueron incubadas en condiciones anaerobias a 37°C durante 48 horas. Después de la eliminación del medio, los dientes fueron aclarados en agua y teñidos con tinte de Violeta de Cristal. El examen por 25 microscopía reveló una inhibición significativa de adhesión bacteriana en las zonas revestidas por las películas transferidas comparado con las superficies de control no tratadas que fueron revestidas por graves depósitos de bacterias adherentes.

### 30 Ejemplo II

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo I. Un hilo dental de poliamida, según lo fabrica Johnson & Johnson, Inc., fue corrido a través y verticalmente por la mezcla a una velocidad de aproximadamente 3 mm por segundo, siendo controlado el espesor del revestimiento por la velocidad a la que la seda dental fue corrida a través de 35 la mezcla. Después de secar al aire a una temperatura elevada, un hilo corto de seda dental, aprox. 2 pies (0,6096 m) de longitud, fue corrido de atrás a adelante a través de las superficies del diente (incisivos centrales humanos extraídos), imitando un procedimiento normal de aplicación de hilo dental, hasta que fue producida una película uniforme y fuertemente adhesiva (véase la Figura 7). La película exhibió un alto grado de hidrofobia como se atestigua por las medidas de ángulos de contacto superiores a 90°. La adhesión de bacterias a las superficies del diente fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. Una inhibición significativa de adhesión bacteriana a la 40 película transferida fue observada.

### Ejemplo III

45 Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo I. Fueron sumergidos mondadientes de madera en la mezcla y fueron retirados despacio. Después del secado a temperatura ambiente, los mondadientes fueron frotados sobre superficies de dientes humedecidos extraídos hasta que se formó una película lisa y continua. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre una superficie de película. Las medidas repetidas de los ángulos de contacto mostraron valores superiores a 90° indicando un 50 alto grado de hidrofobia de la interfase. La exposición de los dientes tratados al medio de bacteria durante 48 horas o más demostró una reducción significativa de la adsorción de bacterias, comparable con la reducción observada en los Ejemplos I y II.

### Ejemplo IV

55 Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo I. Cepillos de dientes ordinarios, algunas de las cerdas de los cuales eran de fibras “naturales”, y algunas de nilón, fueron sumergidos en la mezcla y retirados a una velocidad de aproximadamente 3 mm/s. Después del secado a una temperatura elevada, los cepillos de dientes fueron corridos de atrás a adelante varias veces sobre las superficies de diente, simulando la acción y el movimiento de cepillado de 60 los dientes (véase la Figura 5).

Las superficies tratadas de los dientes fueron observadas entonces por el microscopio. Capas sustanciales, lisas y continuas del material depositado ceroso aparecieron sobre las superficies del diente. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por las películas cerosas, fueron depositadas gotas de agua sobre las películas transferidas y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando el alto 65 grado de hidrofobia de las superficies. Una inhibición significativa de adhesión bacteriana a la película transferida fue observada.

## ES 2 276 430 T3

### Ejemplo V

Fueron calentados a aprox. 50°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 43 gramos de disolvente xileno vendido por EM Science, 5 gramos de cera microcristalina vendida por Calwax bajo la designación comercial de Victoria White y 2 gramos de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por EM Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Entonces, 0,2 gramos de cetil-amina vendida por Aldrich (como agente de transferencia) fueron mezclados agitando. El resultado fue una mezcla en la que la cera microcristalina parecía estar uniformemente dispersada, pero no completamente disuelta en el disolvente. Un aplicador de punta de algodón fue sumergido en esta mezcla y retirado, y se dejó al disolvente evaporarse a una temperatura elevada. El aplicador revestido entonces fue frotado contra el portaobjetos humedecido hasta que fue obtenida una película lisa y repelente al agua.

Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua.

La adhesión de bacterias a las superficies del diente fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. Una inhibición significativa de adhesión bacteriana a la película de barrera fue observada.

### Ejemplo VI

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo V. Un hilo dental de poliamida, según lo fabrica Johnson & Johnson, Inc., fue corrido a través y verticalmente en la mezcla a una velocidad de aproximadamente 3 mm por segundo, siendo controlado el espesor del revestimiento por la velocidad a la que la seda dental fue corrida por la mezcla. Después de secar al aire a una temperatura elevada, un hilo corto de seda dental, aprox. 2 pies (0,6096 m) de longitud, fue corrido de atrás a adelante a través de las superficies de diente, imitando un procedimiento normal de aplicación de seda dental, hasta que fue producida una película uniforme y fuertemente adhesiva. La película exhibió un alto grado de hidrofobia como se atestigua por las medidas de ángulos de contacto superiores a 90°. La adhesión de bacterias a las superficies de diente fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. Una inhibición significativa de adhesión bacteriana a la película de barrera fue observada.

### Ejemplo VII

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo V. Fueron sumergidos mondadientes de madera en la mezcla y fueron retirados despacio. Después del secado a temperatura ambiente, los mondadientes fueron frotados repetidamente sobre superficies de diente humedecidas hasta que se formó una película lisa y continua. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de película y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando un alto grado de hidrofobia de la interfase. La exposición de los dientes tratados al medio bacteriano causó una reducción significativa de adsorción de bacterias comparable para la reducción observada en los Ejemplos V y VI.

### Ejemplo VIII

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo V. Cepillos de dientes ordinarios, algunas cerdas de los cuales de fibras "naturales", y algunas de nilón, fueron sumergidos en la mezcla y retirados despacio. Después del secado a una temperatura elevada, los cepillos de dientes fueron corridos de atrás a adelante varias veces sobre superficies de diente humedecidas, simulando la acción y el movimiento del cepillado de los dientes. Las superficies tratadas de los dientes fueron observadas entonces por el microscopio. Capas sustanciales, lisas y continuas del material ceroso depositado aparecieron sobre las superficies de diente. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por las películas cerosas, fueron depositadas gotas de agua sobre las películas transferidas y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando un alto grado de hidrofobia de las superficies. La incubación durante 48 horas en el medio bacteriano mostró una inhibición significativa de adhesión bacteriana. Además, fue notado que el cepillado posterior, siempre que tanto el diente como el cepillo de dientes estuvieran sumergidos en agua, causaba la eliminación completa de bacterias de la película cerosa mientras que las áreas no tratadas circundantes permanecían revestidas por colonias bacterianas.

### *Potenciación de la inhibición de la adhesión bacteriana y/o propagación, crecimiento y colonización*

Una potenciación significativa en la eficacia de la película de barrera para inhibir la adhesión de colonias bacterianas fue conseguida cuando varios agentes antibacterianos tales como la hexetidina, por ejemplo, fueron incorporados en la formulación. Los ejemplos IX a XII demuestran la eficacia de este enfoque.

### Ejemplo IX

Fueron calentados a aprox. 50°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 43 gramos de disolvente xileno vendido por EM Science, 5 gramos de cera microcristalina vendida por Calwax bajo la designación comercial de Victoria White y 2 gramos de queroseno, Viscosidad Saybolt 340-255, vendido por EM Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Entonces, 0,3 gramos de Duomeen TDO (Compañía Química AK-

## ES 2 276 430 T3

ZO) (como el agente de transferencia) fueron mezclados con agitación. A esta mezcla, 1,25 gramos de 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina vendido por la compañía Angus Chemical, bajo la designación comercial de hexetidina (como agente activo) fue añadido con mezcla fuerte. El resultado fue una mezcla en la que la cera microcristalina parecía estar uniformemente dispersada, pero no disuelta. Un aplicador de punta de algodón fue sumergido en esta mezcla, y se dejó al disolvente evaporarse a partir de ahí a una temperatura elevada. El aplicador revestido entonces fue frotado contra un portaobjetos hasta que fue obtenida una película lisa repelente al agua, habiendo sido humedecido el portaobjetos con agua destilada inmediatamente antes de la aplicación del aplicador.

Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película, y fueron medidos sus ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua. La capacidad de la película de barrera para inhibir la adsorción de bacterias fue evaluada como se describe en el Ejemplo I. Un número insignificante de colonias bacterianas, comparado con las áreas de control no tratadas adyacentes a la película fue observado hasta después de una exposición de 4 días al medio que contenía las bacterias.

### Ejemplo X

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo IX. Un hilo dental de poliamida, según lo fabrica Johnson & Johnson, Inc., fue corrido a través y verticalmente en la mezcla a una velocidad de aproximadamente 3 mm por segundo, siendo controlado el espesor del revestimiento por la velocidad a la que la seda dental fue corrida por la mezcla. Después de secar al aire a una temperatura elevada, un hilo corto de seda dental, aprox. 2 pies (0,6096 m) de longitud, fue corrido de atrás a adelante a través de superficies de diente (incisivos centrales humanas), imitando un procedimiento normal de aplicación de hilo dental, hasta que fue producida una película uniforme y fuertemente adhesiva. La película exhibió un alto grado de hidrofobia como se atestigua por las medidas de ángulos de contacto superiores a 90°. La adhesión de bacterias a las superficies de diente tratadas fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. El examen por microscopía (Figuras 8a y 8b) reveló que el área revestida por la película transferida estaba esencialmente sin colonias bacterianas mientras que las áreas de control no tratadas estaban revestidas con graves depósitos de bacterias adsorbidas.

### Ejemplo XI

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo IX. Mondadientes de madera fueron sumergidos en la mezcla y retirados. Después del secado a temperatura ambiente, los mondadientes fueron frotados repetidamente sobre superficies de diente humedecidas hasta que se formó una película lisa y continua. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de película, y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando un alto grado de hidrofobia de la interfase. La exposición de los dientes tratados al medio bacteriano causó una cantidad insignificante de colonias bacterianas aisladas que se adherían a la superficie de película.

### Ejemplo XII

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo IX. Cepillos de dientes ordinarios, algunas cerdas de los cuales eran fibras "naturales", y algunas de nilón, fueron sumergidos en la mezcla y fueron retirados despacio. Después del secado a una temperatura elevada, los cepillos de dientes fueron corridos de atrás a adelante varias veces sobre superficies de diente humedecidas, simulando la acción y el movimiento del cepillado de los dientes. Las superficies tratadas de los dientes fueron observadas entonces por el microscopio. Capas sustanciales, lisas y continuas del material ceroso depositado aparecieron sobre las superficies de diente. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por las películas cerosas, fueron depositadas gotas de agua sobre las películas transferidas, y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando un alto grado de hidrofobia de las superficies. La incubación durante 48 horas en el medio bacteriano mostró una alta resistencia de la película a reaccionar con cualquier componente del medio que incluía bacterias (Figuras 6a y 6b). Observaciones microscópicas fallaron en detectar cualquier bacteria residual o colonias bacterianas después de que las superficies de diente tratadas fueron cepilladas con cuidado con un cepillo de dientes bajo agua del grifo abierto.

### Ejemplo XIII

Se calentaron a aproximadamente 50°C y se mezclaron enérgicamente hasta que fue producida una solución clara 83,5 gramos de disolvente xileno vendido por EM Science, 10 gramos de cera microcristalina vendida por Calwax bajo la designación comercial de Victoria White y 4 gramos de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por EM Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. A esta mezcla, fueron añadidos con mezcla fuerte 2,5 gramos de 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina vendida por la compañía Angus Chemical, bajo la designación comercial de hexetidina (como agente de transferencia y agente activo). El resultado fue una mezcla en la que la cera microcristalina parecía estar uniformemente dispersada, pero no completamente disuelta. Un aplicador de punta de algodón fue sumergido en esta mezcla, y se dejó al disolvente evaporarse a una temperatura elevada (40-50°C). El aplicador de algodón entonces fue frotado contra las superficies de diente hasta que fue obtenida una película lisa y repelente al agua.

## ES 2 276 430 T3

Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superior a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua.

5 La adhesión de bacterias a las superficies tratadas fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. El examen por microscopía mostró que las superficies específicas tratadas de dientes estaban esencialmente sin bacterias adsorbidas mientras que las superficies de control no tratadas estaban cargadas de depósitos pesados de colonias bacterianas adheridas (Figuras 4a y 4b).

### 10 Ejemplo XIV

Fueron calentados a aproximadamente 50°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 84,75 gramos de disolvente xileno vendido por EM Science, 10 gramos de cera microcristalina vendida por Calwax bajo la designación comercial de Victoria White y 4 gramos de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por  
15 EM Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. A esta mezcla, fueron añadidos con mezcla fuerte 1,25 gramos de dioleato de N-sebo-1,3-propanodiamina vendido por Akzo Nobel Chemicals Inc., bajo la designación comercial de Duomeen TDO (como el agente de transferencia y el agente activo). El resultado fue una mezcla en la que la cera microcristalina pareció estar uniformemente dispersada, pero no completamente disuelta. Un aplicador de punta de algodón fue sumergido en esta mezcla y se dejó al disolvente evaporarse a una temperatura elevada (40-  
20 50°C). El aplicador de algodón entonces fue frotado contra un portaobjetos hasta que fue obtenida una película lisa y repelente al agua.

Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a  
25 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua.

La adhesión de bacteria a la película de barrera fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo 1. Una inhibición significativa de adhesión bacteriana a la película de barrera fue observada.

### 30 Ejemplo XV

Fueron calentados a aproximadamente 80°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 2 gramos de cera microcristalina (vendido por Calwax bajo la designación comercial, "Victoria White") y 0,5 g de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por E. M. Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura  
35 ambiente. Entonces, 0,5 g de extracto de lecitina del 25% (Tipo XV-E de yema reciente congelada, compañía Sigma Chem) en MEK y fueron añadidos 0,01 g de aceite de canela. La mezcla fue calentada a 80°C y mezclada hasta que fue obtenida una solución clara y luego se dejó enfriar a la temperatura ambiente. El resultado fue una mezcla en la que la lecitina parecía estar uniformemente dispersada, pero no disuelta. El disolvente MEK fue eliminado calentando la mezcla a 50°C durante varias horas.

40 Un aplicador de esponja de algodón (del tipo Q-tip®) fue limpiado a través de la nueva mezcla semisólida y cerosa, revistiendo la esponja. La esponja entonces fue frotada contra un portaobjetos humedecido con agua hasta que fue observada una película patente y repelente al agua que se transfirió al portaobjetos.

45 Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película, y fueron medidos sus ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua. La capacidad de la película de barrera para inhibir la adsorción de bacterias fue evaluada como se describe en el Ejemplo 1. En este caso, ninguna colonia bacteriana, comparado con las áreas de control no tratadas adyacentes a la película, fue observada hasta después de una exposición  
50 de 4 días al medio que llevaba las bacterias.

### Ejemplo XVI

Fue calentada a aproximadamente 80°C y enérgicamente mezclada hasta que fue producida una solución clara  
55 2 gramos de cera microcristalina (vendido por Calwax bajo la designación comercial, "Victoria White") y 0,5 g de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por E. M. Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Entonces, 0,5 g de extracto de lecitina del 25% (Tipo XV-E de yema reciente congelada, compañía Sigma Chem) en MEK, junto con 0,05 g de hexetidina (compañía Angus Chemical) y 0,01 g de aceite de canela fueron añadidos. La mezcla fue calentada a 80°C y mezclada hasta que fue obtenida una solución clara y luego se dejó enfriar  
60 a temperatura ambiente. El disolvente MEK fue eliminado calentando la mezcla a 50°C durante varias horas.

Un aplicador de esponja de algodón (del tipo Q-tip®) fue pasado a través de la nueva mezcla sólida y posteriormente fue frotado contra un portaobjetos, humedecido con agua, hasta que fue observada una película patente y repelente al agua que se transfirió al portaobjetos.

65 Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película, y fueron medidos sus ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua. La capacidad de la película de barrera para inhibir

## ES 2 276 430 T3

la adsorción de bacterias fue evaluada como se describe en el Ejemplo 1. En este caso, ninguna colonia bacteriana, comparado con las áreas de control no tratadas adyacentes a la película, fue observada hasta después de una exposición de 4 días al medio que llevaba las bacterias.

### 5 Ejemplo XVII

Fueron calentados a aproximadamente 50°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 22,5 gramos de disolvente MEK vendido por E.M. Science, 2,0 g de cera microcristalina (vendido por Calwax bajo la designación comercial, "Victoria White"), y 0,5 g de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por E.M. Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Entonces, fueron añadidos 0,5 g de extracto de lecitina del 25% (Tipo XV-E de yema reciente congelada, Compañía Sigma Química) en MEK, y 0,01 g de aceite de canela.

Un hilo dental de poliamida, según lo fabrica Johnson & Johnson, Inc. fue corrido a través de la mezcla a una velocidad de aproximadamente 3 mm por segundo, siendo controlado el espesor del revestimiento por la velocidad a la que la seda dental fue corrida a través de la mezcla. Después de secar al aire a una temperatura elevada, un hilo de seda dental, aproximadamente 2 pies (0,6096 m) de longitud, fue guateado y el tampón de algodón entonces fue frotado a través de una portaobjetos de microscopio húmeda de cristal hasta que fue observada una película adherente para ser transferido. La película exhibió un alto grado de hidrofobia como se atestigua por la medida de ángulos de contacto superiores a 90°. La adhesión de bacterias a los portas tratados fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. El examen por microscopía reveló que el área revestida por la película transferida estaba esencialmente sin colonias bacterianas mientras que las áreas de control no tratadas estaban revestidas por graves depósitos de bacterias adsorbidas.

Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película, y fueron medidos sus ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua. La capacidad de la película de barrera para inhibir la adsorción de bacterias fue evaluada como se describe en el Ejemplo 1. En este caso, ninguna colonia bacteriana, comparado con las áreas de control no tratadas adyacentes a la película, fue observada hasta después de una exposición de 4 días al medio que llevaba las bacterias.

### 30 Ejemplo XVIII

Fue preparada una mezcla como se describe en el Ejemplo XV. Cepillos de dientes ordinarios, algunas cerdas de los cuales eran de fibras "naturales", y algunas de nilón, fueron pasados a través de la mezcla semisólida. Los cepillos de dientes revestidos entonces fueron pasados a través de un portaobjetos de microscopio húmedo, simulando la acción y el movimiento del cepillado de los dientes. Capas sustanciales y continuas del material de mezcla ceroso fueron transferidas al portaobjetos de microscopio húmedo. Además, para determinar el grado de hidrofobia impartido por las películas cerosas, fueron depositadas gotas de agua sobre las películas transferidas, y fueron medidos los ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando un alto grado de hidrofobia de las superficies. La incubación durante 48 horas en el medio bacteriano mostró una alta resistencia de la película a reaccionar con cualquier componente del medio incluyendo bacterias. Observaciones microscópicas fallaron en detectar cualquier bacteria residual o colonias bacterianas después de que fueron pasados los portas tratados con cuidado con un cepillo de dientes bajo el agua del grifo abierto.

### 45 Ejemplo XIX

Fueron calentados a aprox. 80°C y enérgicamente mezclados hasta que fue producida una solución clara 2 gramos de cera microcristalina (vendida por Calwax bajo la designación comercial, "Victoria White" y 0,5 g de queroseno, viscosidad Saybolt 340-355, vendido por E. M. Science. Se dejó a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Entonces, fueron añadidos 0,5 g de extracto de lecitina del 25% (Tipo IV-S de soja, compañía Sigma Chem) en MEK y 0,01 g de aceite de canela. La mezcla fue calentada a 80°C y mezclada hasta que fue obtenida una solución clara y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente MEK fue eliminado calentando la mezcla a 50°C durante varias horas.

Un aplicador de esponja de algodón "del tipo Q-tip®" fue limpiado a través de la nueva mezcla semisólida, cerosa, revistiendo la esponja. La esponja entonces fue frotada contra una portaobjetos humedecido con agua hasta que fue observada una película patente y repelente al agua que se transfirió al portaobjetos.

Para determinar el grado de hidrofobia impartido por la película cerosa, fueron depositadas gotas de agua sobre la superficie de la película, y fueron medidos sus ángulos de contacto. Medidas repetidas mostraron valores superiores a 90° indicando una fuerte tendencia de la superficie a repeler el agua. La capacidad de la película de barrera para inhibir la adsorción de bacterias fue evaluada como se describe en el Ejemplo 1. En este caso, ninguna colonia bacteriana, comparado con las áreas de control no tratadas adyacentes a la película, fue observada hasta después de una exposición de 4 días al medio que llevaba las bacterias.

65



## ES 2 276 430 T3

### Ejemplo XX

Fueron mezclados enérgicamente hasta que fue producida una buena dispersión dos gramos de queroseno (Seybolt), 1,8 gramos de hexetidina (compañía Angus Chemical), y 0,4 gramos de polvo de clorhexidina del 99% (compañía Aldrich Chemical N°. de catálogo 34,803-1). Después, fueron calentados hasta derretirse a -85°C 2 gramos de base de chicle ("Dreyco", L.A. Dreyfus Corp., P.O. Box 500 South Plainfield, NJ), 6 gramos de cera microcristalina (Victoria White, Calwax, Azusa, CA), y a aquella mezcla fue añadida la primera mezcla y fue mezclada hasta que fue obtenida una mezcla homogénea.

La adhesión de bacterias a las superficies del diente fue evaluada de acuerdo con el procedimiento señalado en el Ejemplo I. Una inhibición altamente significativa de adhesión bacteriana a la película de barrera fue observada.

Para determinar la eficacia de la composición en la inhibición del desarrollo de la caries cuando se aplica a dientes *in vivo*, fue llevado a cabo un ensayo de caries en rata.

El objetivo del ensayo era analizar si una vez-diariamente, 5 breves aplicaciones diarias/semanales de una de las composiciones de la presente invención a los dientes de ratas causarían la reducción de números bacterianos de placa, números *S. mutans*, y caries dental en ratas Osborne-Mendal libres de patógenos específicas *S. mutans*-colonizadas que comían una dieta alta en sacarosa conocida por hacer crecer la formación de placa y la caries dental. Veinte animales fueron usados como controles y veinte como experimentales durante un período de ensayo de 43 días. Los resultados del ensayo indican que la presente composición reduce potentemente la producción de la flora oral, más potentemente reduce la producción de *S. mutans*, y es potentemente anticariogénica. Por supuesto, los animales experimentales comían muchas veces diariamente y conservaban el alimento en las fisuras de sus dientes. De hecho, hay que esperar que la exposición cariogénica sea severa en estas posiciones, y es significativo que las composiciones de la presente invención tenían tanta eficacia, aunque menos que en las superficies lisas de los dientes que retienen mecánicamente poco alimento. Para las lesiones de esmalte totales (es decir la superficie lisa + agrietada) se redujeron las estrías en un 55% para dientes hemimandibulares y el 40% para maxilares respectivamente; para el total de lesiones dentinales, se redujeron las estrías en un 60% para dientes hemimandibulares y un 54% para maxilares, respectivamente, en los que la caries fueron estriadas por el método de Keyes (1958), modificado por Larson (1981). Estas diferencias son altamente significativas estadísticamente.

Debe ser apreciado que las superficies oclusales de los dientes de ratas estaban constantemente rellenas y en contacto continuo con pelo, alimento y otros restos y que ninguna tentativa fue hecha para eliminar cualquiera de ellos en ningún momento durante el ensayo. Se espera que serán obtenidos beneficiosos resultados aún más drásticamente en ensayos humanos en los que al menos restos gruesos, partículas de alimentos, etc. son eliminados en una base regular de modo que la composición de la presente invención pueda ser aplicada en los hoyos oclusales y fisuras.

### Ejemplo XXI

Fueron calentados y mezclados hasta que fue obtenida una mezcla homogénea tres gramos de cera microcristalina (Victoria White, Calwax Corp., Azusa, CA), 2 gramos de base de goma (Dreyco, de la compañía L.A. Dreyfus, P.O. Box 500. South Plainfield, NJ), y 2 gramos de queroseno. A esta mezcla fueron añadidos 0,07 gramos de hexetidina y 0,1 gramos de aceite de hierbabuena y fue agitado hasta que fue homogéneo. La composición fue aplicada a dientes extraídos con una esponja de algodón y fue seguido el procedimiento descrito anteriormente.

La adhesión de bacterias a las superficies del diente fue evaluada de acuerdo con el protocolo de procedimiento en el Ejemplo I. Una inhibición altamente significativa de adhesión bacteriana a la película de barrera fue observada.

#### *Hexetidina y la cuestión de su solubilidad en la cavidad bucal en las composiciones de la presente invención*

Una cuestión importante es la cantidad de hexetidina, usada en los Ejemplos XX y XXI tanto como para el agente de transferencia como activo, que es soluble en la saliva y que está disponible para los tejidos de la cavidad bucal y que se traga vía digestiva. Una comparación con otros productos que contienen hexetidina es útil. Aclarados para la boca o enjuagues que contienen 0,12% en peso de hexetidina en una forma soluble se han vendido durante muchos años en muchos países incluyendo Estados Unidos, Canadá, la mayor parte de Europa occidental, y varios países asiáticos. La dosificación o la cantidad de enjuague típicamente usado en tales cálculos son 20 ml por aplicación, siendo dos aplicaciones diarias una recomendación estándar. A una concentración del 0,12%, están disponibles 24 mg de hexetidina soluble por aplicación para interactuar con los tejidos de la cavidad bucal y la vía digestiva del consumidor.

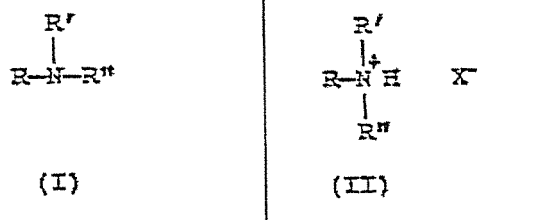
Por comparación, la composición de la presente invención usada en el Ejemplo XX, administra 7,5 mg de hexetidina insoluble por dosis de 50 mg, administrada por el cepillo a consumidores humanos típicos. Sólo una fracción por minuto de hexetidina puede entrar en la saliva ya que el material es esencialmente insoluble. Además, la gran mayoría de la hexetidina es inmovilizada y encapsulada en la matriz cerosa.

En la composición de la presente invención usada en el Ejemplo XXI, 0,5 mg de hexetidina están contenidos en una dosis de 50 mg típica usada en el cepillado de los dientes, la mayor parte de la cual es capturada en la matriz cerosa y lo poco que puede estar disponible en la superficie de la composición es esencialmente insoluble y, por lo tanto, no está disponible en la saliva o en los tejidos de la cavidad bucal.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(a) de 0,25 a 25 en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de agente de transferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en compuestos de las fórmulas (I) y (II):



en las que R es una cadena alquilo C<sub>8-20</sub> que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo, R' y R'' cada uno por separado es una cadena alquilo C<sub>8-20</sub> que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o hidrógeno, y X es fluoruro o cloruro; 1,3-propileno-diaminas sebo o coco alquilo sustituidas y sus derivados de polieteno; compuestos de la fórmula RN(CH<sub>3</sub>)[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>x</sub>H]<sub>2</sub>(+) A(-), en la que A(-) es cloruro o fluoruro, X es un número de 1 a 20, y R es un grupo alquilo C<sub>8-22</sub>; 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina y lecitina; y

(b) de 75 a 99,75% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de un material de barrera, seleccionado a partir del grupo que consiste en ceras naturales, ceras sintéticas, polímeros basados en silicona y fluoropolímeros.

2. La composición de la reivindicación 1, que comprende de 3 a 5% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de dicho agente de transferencia y de 95 a 97% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de dicho material de barrera.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de transferencia es 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina.

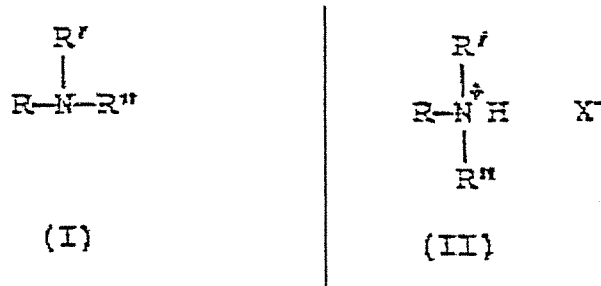
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho material de barrera es una cera microcristalina.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un dentífrico o chicle.

6. Un sistema de administración dental, que comprende un sustrato revestido de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en forma de confitura.

8. El uso de (a) un agente de transferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en compuestos de las fórmulas (I) y (II):



en las que R es una cadena alquilo C<sub>8-20</sub> que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo, R' y R'' cada uno por separado es una cadena alquilo C<sub>8-20</sub> que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o hidrógeno, y X es fluoruro o cloruro; 1,3-propileno-diaminas sebo o coco alquilo sustituidas y sus derivados de polieteno; compuestos de la fórmula RN(CH<sub>3</sub>)[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>x</sub>H]<sub>2</sub>(+) A(-), en la que A(-) es cloruro o fluoruro, X es un número de 1 a 20, y R es un grupo alquilo C<sub>8-22</sub>; 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina y lecitina;

## ES 2 276 430 T3

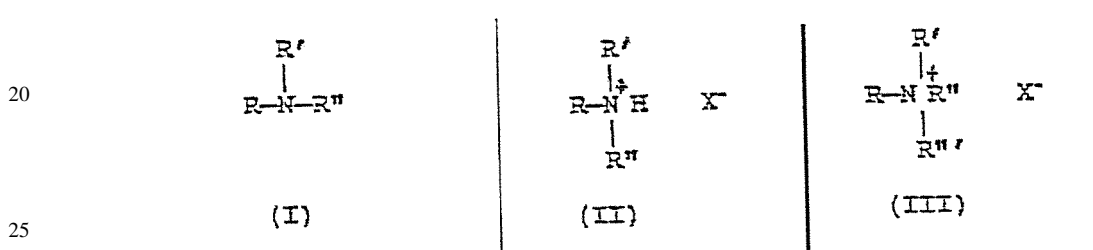
y (b) un material de barrera seleccionado a partir del grupo que consiste en ceras naturales, ceras sintéticas; polímeros basados en silicona y fluoropolímeros;

5 en la preparación de un medicamento que comprende de 0,25 a 25% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de agente de transferencia y de 75 a 99,75% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de material de barrera,

para formar un material de barrera duradero, inerte, continuo e hidrófobo contra el acceso a la superficie de los dientes de bacterias y ácidos.

10 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la barrera permanece sobre la superficie de los dientes después de cepillar los dientes, aplicar un hilo dental, limpiar los dientes con agua a presión o enjuagar la boca.

15 10. El uso de (a) un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III):



30 en las que R es una cadena alquilo C<sub>8-20</sub> que puede estar sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, R', R'' y R''' cada uno por separado es una cadena alquilo C<sub>8-20</sub> que puede estar sustituida con uno o varios grupos hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o hidrógeno, y X es fluoruro o cloruro; 1,3-propileno-diaminas sebo o coco alquilo substituidas y sus derivados de polietenoxi; cloruro de laurilpiridinio; bromuro de laurilpiridinio; cloruro de cetilpiridinio; bromuro de cetilpiridinio; fluoruro de cetilpiridinio; compuestos de la fórmula RN(CH<sub>3</sub>)[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sub>x</sub>H]<sub>2</sub>(+) A(-), en la que A(-) es cloruro o fluoruro, X es un número de 1 a 20, y R es un grupo alquilo C<sub>8-22</sub>; 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina y lecitina

35

como un agente de transferencia para adherir (b) un material de barrera seleccionado a partir del grupo que consiste en ceras naturales, ceras sintéticas; polímeros basados en silicona y fluoropolímeros a la superficie del diente;

40 en la preparación de un medicamento que comprende de 0,25 a 25% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de agente de transferencia y de 75 a 99,75% en peso, basado en el peso total de (a) y (b), de material de barrera,

para formar una barrera protectora sobre la superficie de los dientes.

45 11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el agente de transferencia es 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina.

50 12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el material de barrera es cera microcristalina.

55

60

65

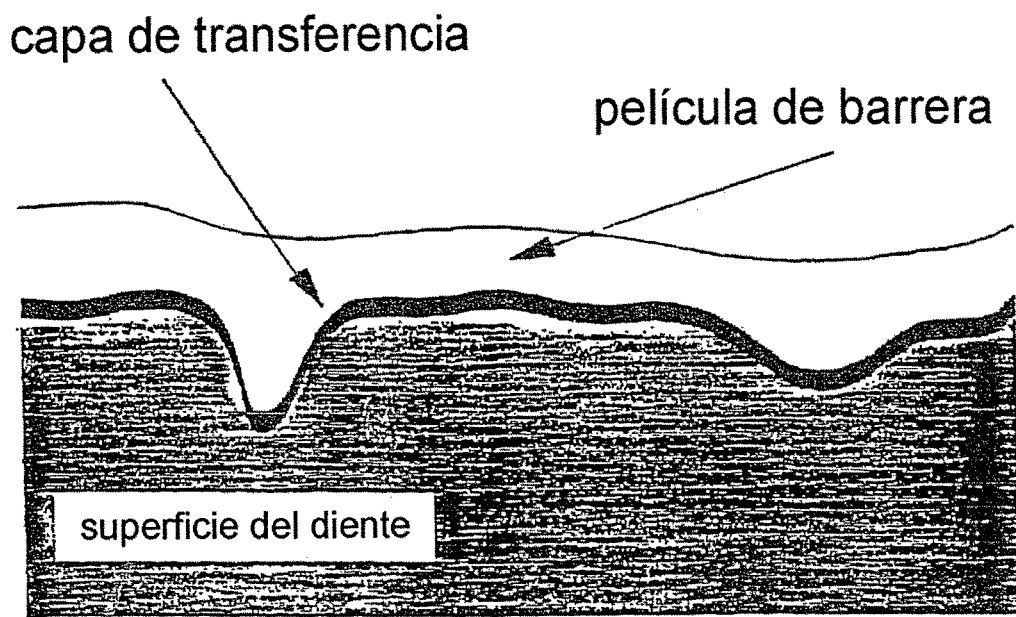


Figura 1

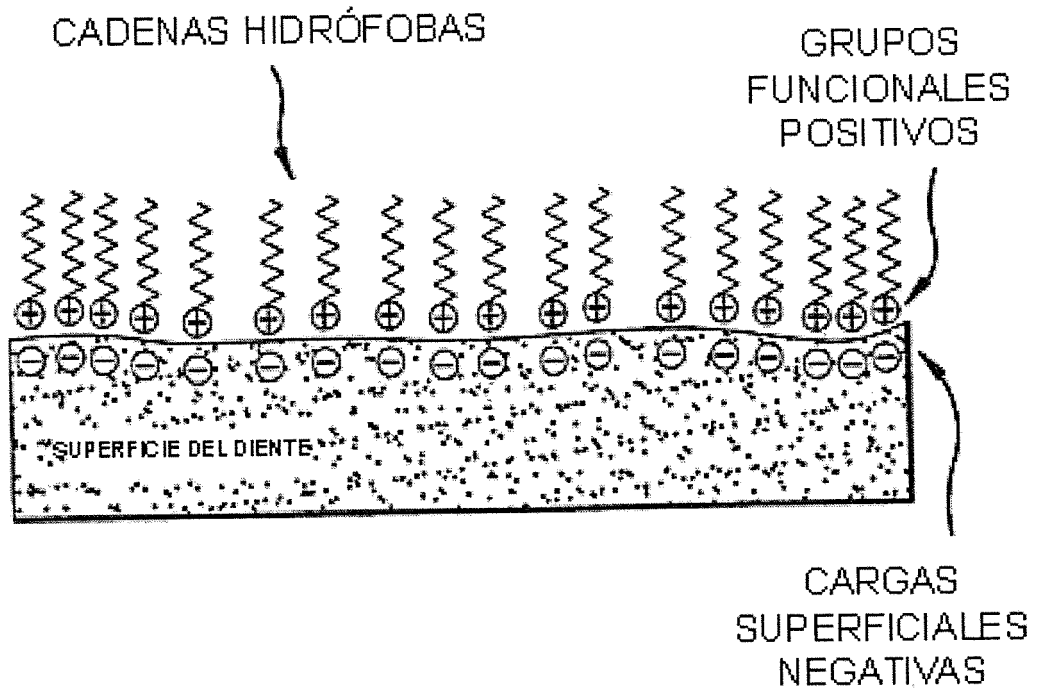


Figura 2

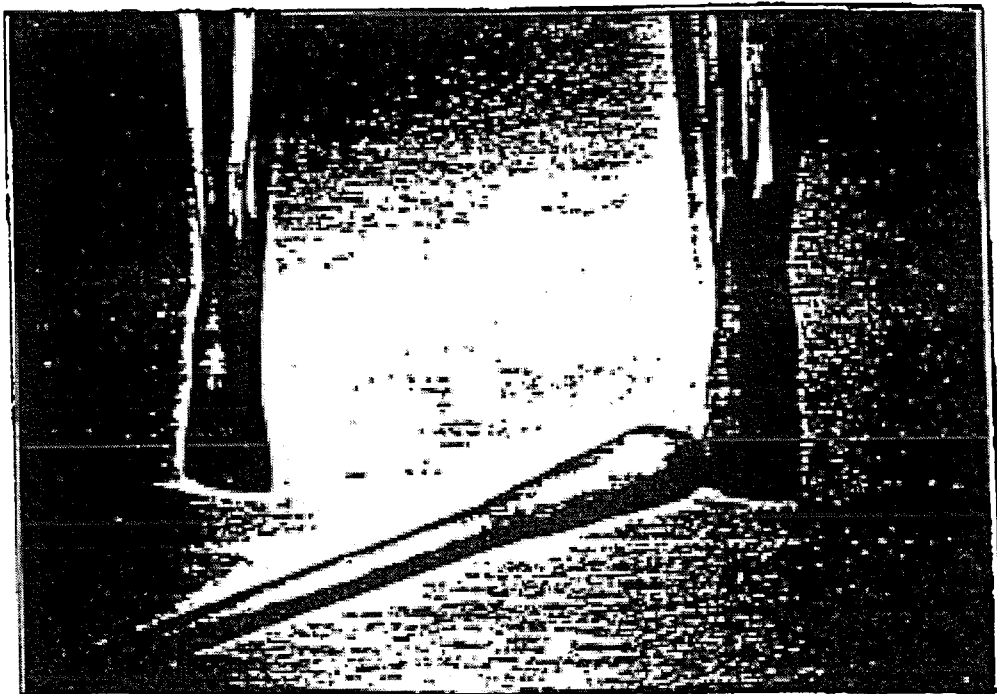
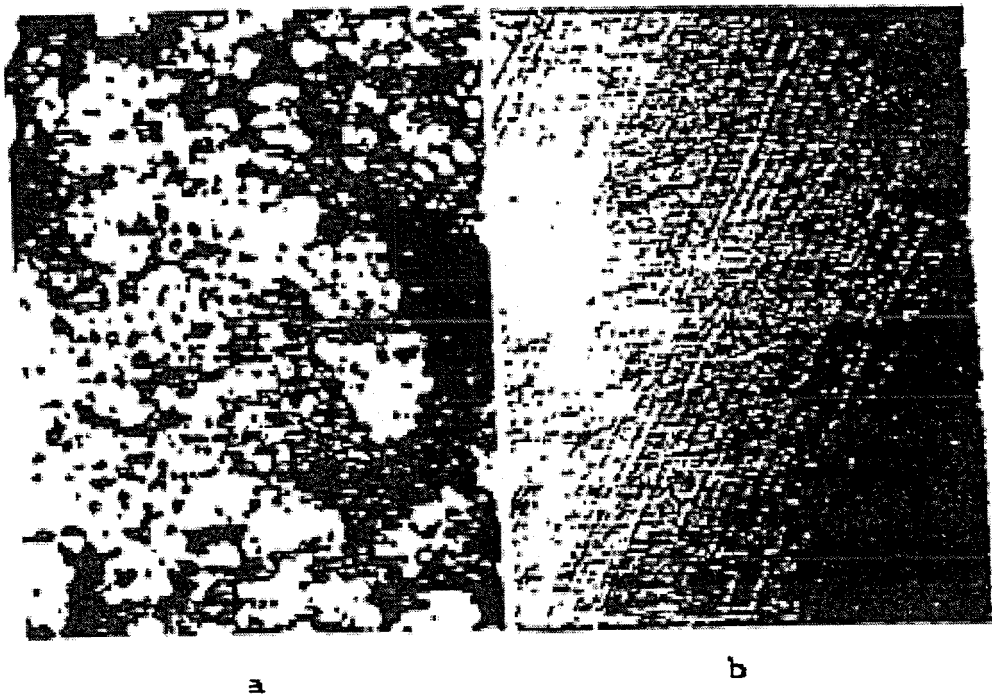


Figura 3



Figuras 4a y b

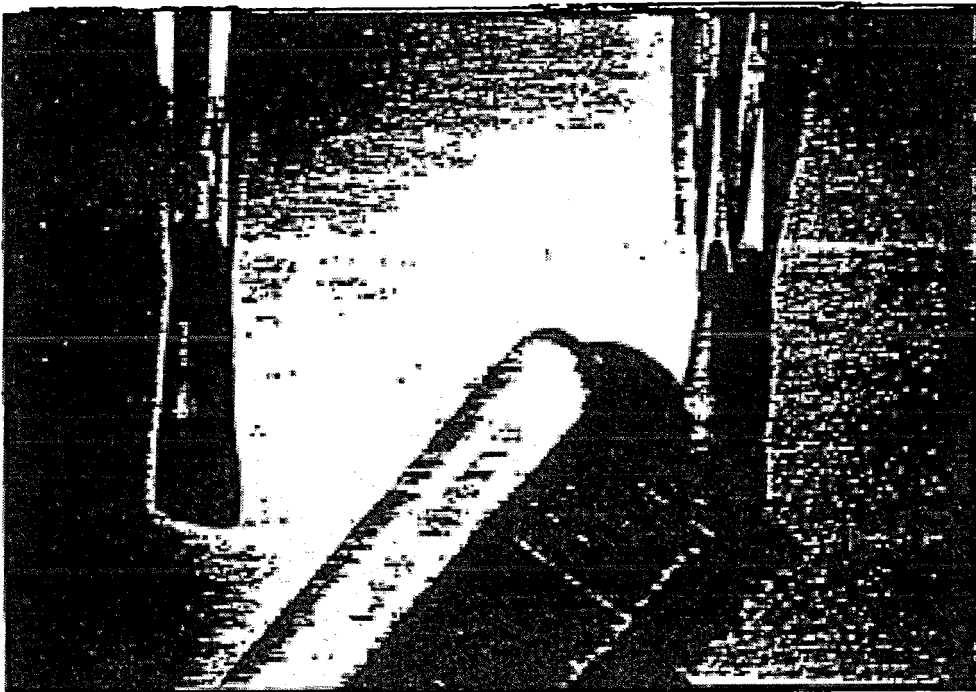
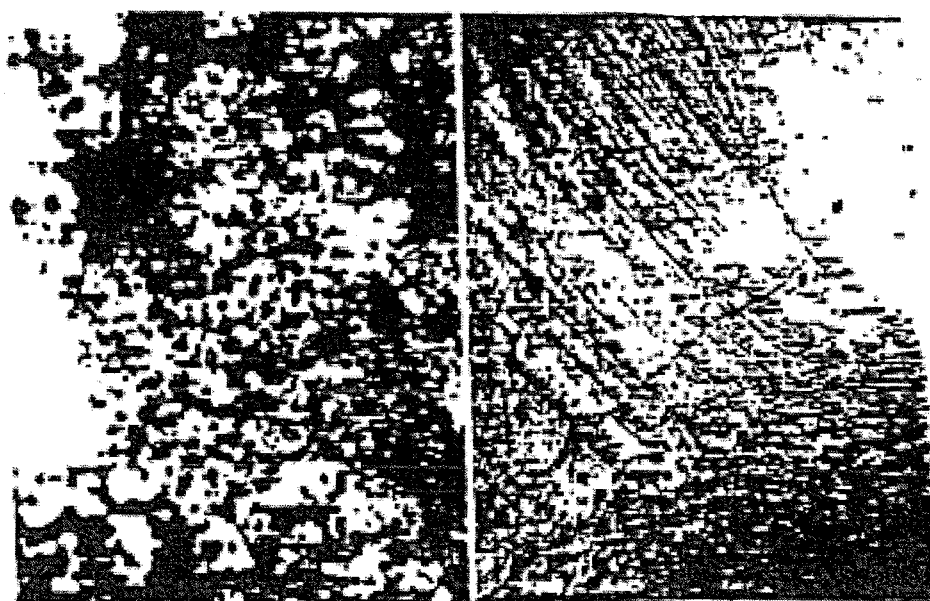


Figura 5





a

b

Figuras 6a y b

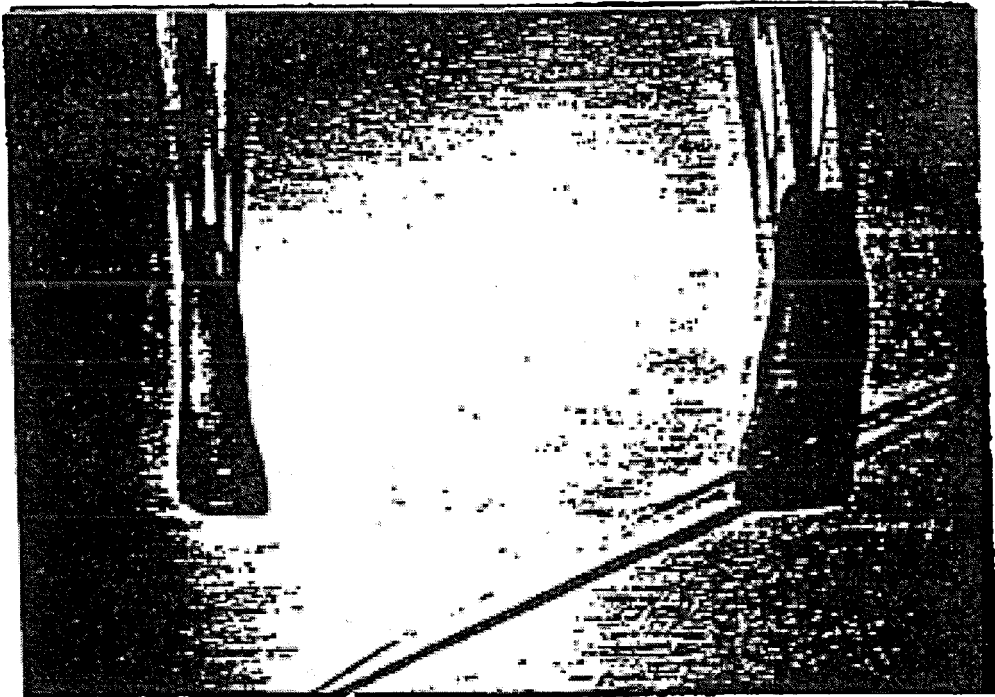
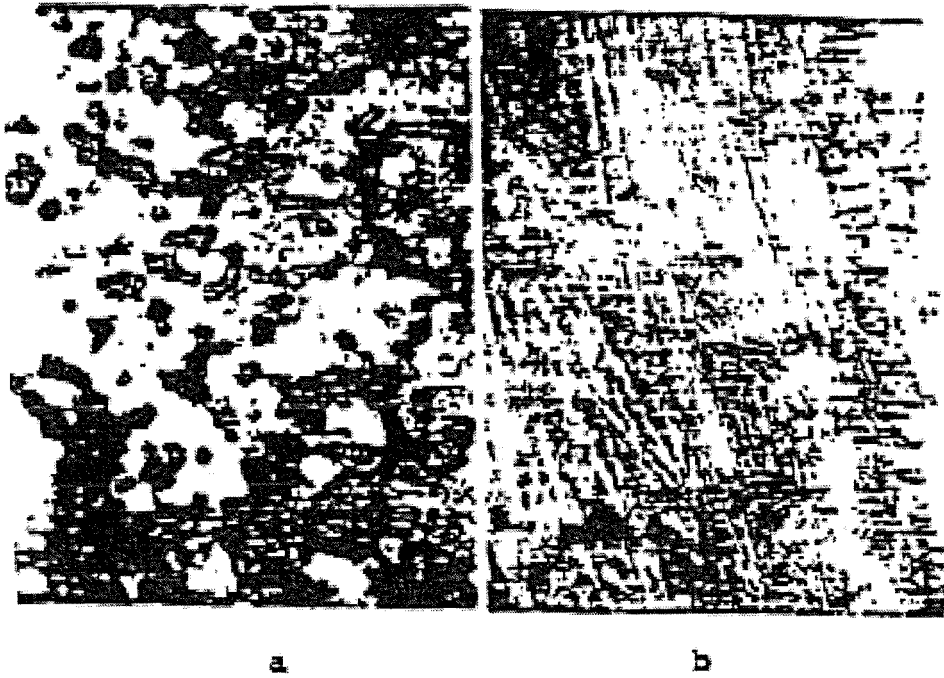
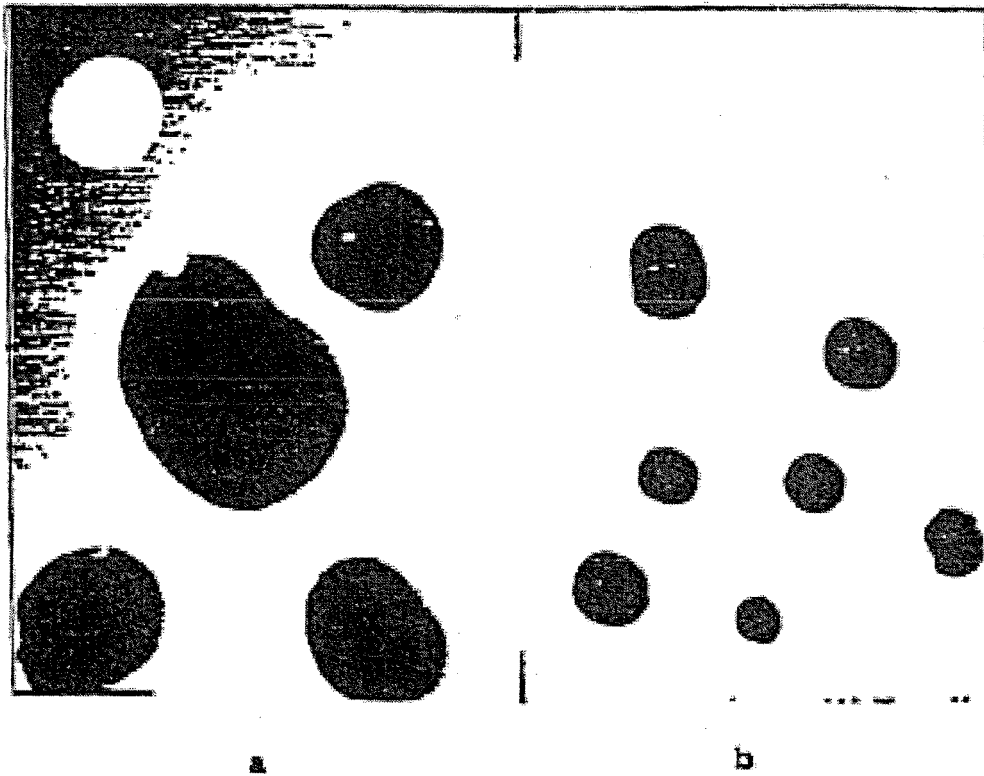


Figura 7



Figuras 8a y b



Figuras 9a y b