



No. 11-112583- -00003-0000

Fecha: 2013-08-16 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

As. 117.934

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11-112583-** solicitud de patente de invención a favor de **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY** Título **DENTÍFRICO DESENSIBILIZANTE**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 8821 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 21 de Mayo de 2013.

Nos permitimos presentar a consideración del señor Examinador un nuevo pliego reivindicatorio, compuesto por ocho (8) reivindicaciones, el cual reemplaza el pliego anterior, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

En respuesta a la objeción del señor Examinador sobre las anteriores reivindicaciones 13 y 19 nos permitimos informar que las mismas han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Por tanto, la totalidad del pliego reivindicatorio es plenamente patentable.

La anterior reivindicación 10 ha sido modificada con el fin de especificar la naturaleza del compuesto de difenil éter halogenado objeto de solubilización, y la naturaleza de la ciclodextrina adicionada para dicho fin. En este sentido, consideramos que el método reivindicado no requiere de limitaciones técnicas adicionales debido a que las

características técnicas esenciales para la ejecución del mismo se encuentran debidamente expuestas en la nueva reivindicación 3, y además las mismas permiten la adecuada protección del concepto inventivo que lo caracteriza.

Así las cosas, consideramos que el pliego reivindicatorio es completamente claro y conciso, y por tal motivo, solicitamos respetuosamente al señor Examinador aceptar el mismo como claro y conciso.

Descripción

En relación con la objeción del señor Examinador emitida sobre la tabla 2 de la descripción, nos permitimos informar que la misma contiene un error tipográfico, y que en este sentido el porcentaje de ciclodextrina correcto es 10%. Presentamos junto al presente memorial la respectiva corrección del error en mención.

Novedad

Teniendo en cuenta la limitación incluida en la nueva reivindicación 3, es decir, la naturaleza del compuesto de difenil éter halogenado y de la ciclodextrina, el método objeto de la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de novedad, debido a que la referencia D1 no revela todos y cada uno de los aspectos esenciales que caracterizan dicho método. Particularmente, dicha referencia no establece que la ciclodextrina que permite la solubilización del compuesto antibacteriano corresponda a hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Por tanto, damos por superada la objeción emitida sobre la anterior reivindicación 10.

Nivel inventivo

La nueva reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de especificar la naturaleza y la proporción específica de cada uno de los agentes que hacen parte de la composición oral reivindicada. En este sentido, dicha reivindicación establece:

1. *Una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable, 0.05% en peso a 2% en peso de un compuesto antibacteriano que comprende 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, 3% en peso a 15% en peso de una fuente de cationes que comprende cloruro de potasio, 0.5% en peso a 2% en peso de un tensioactivo aniónico que comprende lauril sulfato de sodio, y 1% en peso a 15% en peso de una ciclodextrina que comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina; en donde todos los pesos se basan en el peso de la composición.*

De esta manera, se ha hecho claridad en que el agente antibacteriano corresponde a 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, el compuesto fuente de iones potasio corresponde a cloruro de potasio, y la ciclodextrina corresponde a hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Así las cosas, la composición revelada por la reivindicación 1 comprende una combinación precisa de agentes que permite dar solución a la necesidad existente en el arte previo de composiciones para el cuidado oral que combinen efectos antibacterianos y desensibilizantes, sin presentar problemas de solubilidad o incompatibilidad entre los agentes incluidos. Lo anterior al tener en cuenta los siguientes aspectos:

- (i) las sales potásicas tales como cloruro de potasio o los fosfatos de potasio, son incompatibles con el lauril sulfato de sodio, el cual es ampliamente empleado para solubilizar agentes antibacterianos como el triclosan. Por tanto, la combinación de dichos agentes representa un problema técnico ya que deriva en la obtención de un producto insoluble y en la formación de una cantidad de espuma sustancialmente baja; y
- (ii) El empleo combinado de dos agente solubilizantes, tales como un tensioactivo y una ciclodextrina tiene como resultado una solubilidad muy inferior de los ingredientes hidrofóbicos en comparación con la utilización de cualquiera de ellos a la misma concentración.

Por tanto, la presente invención se constituye como una mejora en el arte previo al proveer una composición que combina los agentes previamente mencionados, y permite la obtención de un producto de alta estabilidad, buena formación de espuma y

excelentes propiedades antibacterianas y desensibilizantes. De esta manera, los resultados inesperados identificados por los inventores de la presente invención se encuentran debidamente ilustrados por la descripción la cual establece lo siguiente en relación con la solubilidad del agente antibacteriano triclosan en soluciones diluidas de formulaciones que comprenden: lauril sulfato de sodio, cloruro de potasio y contienen o no hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

	Solubilidad del Triclosán, p.p.m.	
Dilución	Ejemplo Comparativo 1 (sin HPβCD)	Ejemplo 1 (con HPβCD al 5%)
1-1	120	560
1-2	0	470
1-3	0	160

Así las cosas, es evidente que la composición objeto de la presente invención (ejemplo 1) se caracteriza por presentar una mayor cantidad de triclosan disuelto en comparación con una composición que no comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Lo anterior, se constituye como un resultado sorprendente al tener en cuenta que es bien conocido en el arte previo que la combinación de cloruro de potasio y lauril sulfato de sodio generaría una ruptura en la interacción presentada entre la ciclodextrina y el triclosan.

Sumado a lo anterior, la presente invención da solución a los problemas de espumado derivados de la combinación de cloruro de potasio y lauril sulfato de sodio, al tener en cuenta que la inclusión de la ciclodextrina deriva en la obtención de una composición con buenas propiedades espumantes, tal como se resume a continuación (Ver tablas 1 y 2):

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Lauril Sulfato de Sodio	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Cloruro de Potasio	1,0%	1,0%	1,25%	1,5%
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	----	10,0%	10%	10%

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Agua	98%	88%	87,75%	87,5%
Aspecto	Turbio y precipitado	Transparente	Transparente	Ligeramente Turbio
Formación de Espuma	Muy poca	<u>Cantidad significativa</u>	Espuma moderada	Espuma Moderada

Ingrediente	Fórmula 5	Fórmula 6
Polvo de Lauril Sulfato de Sodio	1,50%	1,50%
Cloruro de Potasio	3,75%	3,75%
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	----	10%
Agua	94,75%	84,75%
Aspecto	Turbio y precipitado	Turbio y menos precipitado
Formación de Espuma	Ausencia de formación de espuma	<u>Cierta formación de espuma</u>

Así las cosas, además de caracterizarse por una amplia estabilidad, la composición reivindicada presenta excelentes propiedades de espumado las cuales son altamente deseadas por los usuarios.

Ahora bien, el señor Examinador citó las referencias D1 a D3, asegurando que la combinación de las mismas (D1 y D2; D1 y D3) hace obvia la materia revelada por la presente invención. Al respecto, nos permitimos incluir los argumentos que defienden la patentabilidad de la presente invención a la luz de las combinaciones propuestas.

La referencia **D2 (US4933171)** centra sus enseñanzas en composiciones orales desensibilizantes que comprenden una combinación de agentes solubles e insolubles, los cuales presentan actividad desensibilizante, limpiadora y pulidora. Así las cosas, D2 revela una composición que comprende una hidroxiapatita finamente dividida y una fuente de iones potasio y/o estroncio. En este sentido, D2 es completamente silencioso frente a la adición de una ciclodextrina como parte de la composición

desensibilizante reivindicada, y además no hace mayor énfasis en las propiedades antibacterianas de dicha composición.

De acuerdo a lo anterior, la referencia D2 se diferencia de la presente invención en los siguientes aspectos:

- (i) D2 considera esencial la inclusión de una hidroxiapatita finamente dividida para los propósitos de la invención. En contraste, la presente invención no requiere de dicho agente.
- (ii) D2 considera esencial la inclusión de iones estroncio. En contraste, la presente invención no requiere de dicho agente.
- (iii) D2 no se centra en el problema técnico asociado a la necesidad de composiciones antibacterianas y desensibilizantes que permitan superar las dificultades asociadas a la incompatibilidad triclosan/lauril sulfato de sodio/cloruro de potasio/ciclodextrina, y en las propiedades espumantes de dicha combinación.
- (iv) D2 es completamente silencioso frente a la inclusión de una ciclodextrina.

Por tanto, la referencia D2 es sustancialmente diferente a la presente invención.

Partiendo de lo anterior, el señor Examinador citó la referencia D1, asegurando que la misma suple las deficiencias de D2.

La referencia **D1 (Loftsson T., et al.)** se encuentra relacionada con el efecto de las ciclo-dextrinas sobre la solubilidad del agente antibacteriano triclosan en formulaciones dentífricas. Sin embargo, tal como es aceptado por el señor Examinador, dicha referencia no encuentra relación alguna con la inclusión de una sal de potasio como agente desensibilizante, y por tanto, dicha referencia ignora por completo los aspectos fisicoquímicos relacionados con la combinación de una sal como el cloruro de potasio y el lauril sulfato de sodio empleado para solubilizar el triclosan. Así las cosas, dicha invención no se relaciona con el problema técnico referido por la presente solicitud.

En otras palabras, el normalmente versado en la materia enfrentado a la necesidad de desarrollar formulaciones que combinen los efectos benéficos del triclosan y del cloruro de potasio, no tendría ninguna motivación para consultar las enseñanzas de la referencia D1. Sin embargo, aún si decidiera consultar dicha referencia, el versado en la materia sabría que la combinación de un tensioactivo y una ciclodextrina deriva en una solubilidad muy inferior de los ingredientes hidrofóbicos en comparación con la utilización de cualquiera de ellos a la misma concentración.

No obstante lo anterior, su Despacho concluyó lo siguiente:

"En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría una ciclodextrina para aumentar la solubilidad del agente antibacteriano triclosan en el documento D1 en la composición oral divulgada en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."

Al respecto, consideramos que el señor Examinador ignoró por completo los problemas técnicos asociados con la combinación sal de potasio/lauril sulfato de sodio/triclosan/ciclodextrina, conocidos en el arte previo, y sobre simplificó al extremo los aspectos relacionados con la formulación de composiciones farmacéuticas al considerar que dicho proceso es tan trivial como sustraer algunos ingredientes de una composición (sin justificación alguna) para adicionarlos en otra, sin tomar en consideración los efectos que dicha práctica acarrea sobre la estabilidad y efectividad del producto resultante. Además, su Despacho no tuvo en cuenta que de aplicarse la conclusión emitida se obtendría la siguiente formulación:

- Triclosan,
- Hidroxiapatita finamente dividida,
- Fuente de iones potasio y/o estroncio,
- Beta-ciclodextrina

la cual no corresponde exactamente a la presente invención, y por tanto, no daría solución al problema técnico propuesto al no exhibir las propiedades superiores previamente expuestas.

Por tanto, la referencia D1 no cumple con los lineamientos del Instructivo de Patentabilidad debido a que dicho documento no se constituye como una referencia que contenga una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano (D2) para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva.

Ahora bien, el documento **D3 (GB2290027)** revela una composición oral que comprende pirofosfato de tetrapotasio como agente antisarro y una sal de potasio como agente desensibilizante. Así las cosas, D3 (i) considera opcional la inclusión de agentes antibacterianos, (ii) considera **esencial** la inclusión de un pirofosfato de potasio como agente antisarro, y (iii) es completamente silencioso frente a la inclusión de ciclodextrinas. Por tanto, de manera similar a lo expuesto para la referencia D2, D3 ignora por completo los aspectos técnicos relacionados con la combinación triclosan/lauril sulfato de sodio/cloruro de potasio/ciclodextrina.

En este sentido, la combinación de las enseñanzas de las referencias D3 y D1 presenta las mismas falencias, en cuanto a que las mismas desconocen por completo los problemas de incompatibilidad existentes entre:

- (i) las sales potásicas tales como cloruro de potasio o los fosfatos de potasio, son incompatibles con el lauril sulfato de sodio, el cual es ampliamente empleado para solubilizar agentes antibacterianos como el triclosan. Por tanto, la combinación de dichos agentes representa un problema técnico ya que deriva en la obtención de un producto insoluble y en la formación de una cantidad de espuma sustancialmente baja; y
- (ii) El empleo combinado de dos agente solubilizantes, tales como un tensioactivo y una ciclodextrina tiene como resultado una solubilidad muy inferior de los ingredientes hidrofóbicos en comparación con la utilización de cualquiera de ellos a la misma concentración.

Y por tanto, no permiten al versado en la materia (enfrentado a la necesidad de composiciones que combinen los efectos antibacterianos del triclosan y desensibilizantes del cloruro de potasio) la obtención de la composición estable, con buenas propiedades de espumado, y con buena solubilidad de triclosan, que caracteriza a la presente invención.

Por tanto, reiteramos que la referencia D1 **no** cumple con los lineamientos del Instructivo de Patentabilidad, debido a que dicho documento no se constituye como una referencia que contenga una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano (D3) para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva.

Así las cosas, dichas referencias no permiten que el versado en la materia siquiera suponga que la combinación precisa de agentes acá reivindicados permite la obtención de una composición en la cual:

- (i) Se presente una mayor cantidad de triclosan disuelto en comparación con una composición que no comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina, lo cual se constituye como un resultado sorprendente al tener en cuenta que es bien conocido que la combinación de cloruro de potasio y lauril sulfato de sodio generaría una ruptura en la interacción presentada entre la ciclodextrina y el triclosan, y
- (ii) Se obtengan excelentes propiedades de espuma, las cuales son altamente deseadas por los usuarios.

Por tanto, la combinación de las referencias D1 y D3, y D1 y D2, no enseña, ni sugiere, la formulación específica acá reivindicada, y tampoco los efectos inesperados derivados de la misma. Lo anterior aplica igualmente para la materia revelada por las nuevas reivindicaciones 3 y 4, debido a que las mismas comprenden limitaciones similares a las que caracterizan a la nueva reivindicación 1.

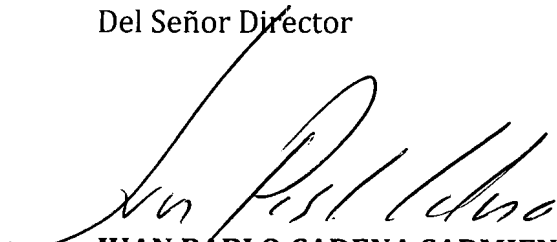
En consecuencia, la presente invención además de ser novedosa, cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo a la luz del arte previo.

Por todo lo anterior, solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable, 0.05% en peso a 2% en peso de un compuesto antibacteriano que comprende 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, 3% en peso a 15% en peso de una fuente de cationes potasio que comprende cloruro de potasio, 0.5% en peso a 2% en peso de un tensioactivo aniónico que comprende lauril sulfato de sodio, y 1% en peso a 15% en peso de una ciclodextrina que comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina; en donde todos los pesos se basan en el peso de la composición.
2. La composición oral de conformidad con la reivindicación 1, que es un dentífrico.
3. Un método para solubilizar 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter en una composición dentífrica que comprende una fuente de iones potasio, en donde la fuente de cationes potasio comprende una sal de potasio soluble en agua, la sal de potasio está presente en la composición a una concentración de 3% en peso a 15% en peso con base en el peso de la composición, y el lauril sulfato de sodio está presente en la composición a una concentración de 0.5% en peso a 2% en peso con base en el peso de la composición, caracterizado porque el método comprende agregar hidroxipropil-beta-ciclodextrina a la composición.
4. Una composición oral que comprende un vehículo oralmente aceptable para tal composición, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto antibacteriano que comprende un difenil éter halogenado, una cantidad terapéutica efectiva de un agente anti-hipersensibilidad que comprende una sal de potasio, y un agente de solubilización para el compuesto antibacteriano, el agente de solubilización comprende, en combinación, lauril sulfato de sodio y una ciclodextrina, en donde la sal de potasio es soluble en agua y está presente en la composición a una concentración de 3% en peso a 15% en peso con base en el peso de la composición, y en donde el agente de solubilización comprende 0.5% en peso a 2% en peso de lauril sulfato de sodio.
5. La composición oral de conformidad con la reivindicación 4, en donde el difenil éter halogenado comprende 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter.
6. La composición oral de conformidad con la reivindicación 5, en donde el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter está presente en la composición a una concentración de 0.05% en peso a 2% en peso con base en el peso de la composición.

7. La composición oral de conformidad con la reivindicación 4, en donde la sal de potasio es al menos uno de cloruro de potasio y nitrato de potasio.
8. La composición oral de conformidad con la reivindicación 4, en donde el agente de solubilización comprende 1% en peso a 15% en peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, con base en el peso de la composición.

DENTÍFRICO DESENSIBILIZANTE

RESUMEN

Una composición de uso oral que incluye un vehículo oralmente aceptable en términos de esta composición, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto antibacteriano que incluye un éter difenílico halogenado, una cantidad terapéutica efectiva de un agente anti-hipersensibilidad que incluye una sal potásica y un agente solubilizante del compuesto antibacteriano, agente solubilizante éste que incluye una combinación de lauril sulfato de sodio y una ciclodextrina.

DENTÍFRICO DESENSIBILIZANTE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hipersensibilidad dental se define como un dolor dental agudo y localizado en respuesta a la estimulación física, por ejemplo, a la estimulación térmica (calor o frío), osmótica, táctil y/o una combinación de estimulación térmica, osmótica y táctil de la dentina expuesta.

En este arte se está en conocimiento que las sales potásicas son efectivas en el tratamiento de la hipersensibilidad dental. Por ejemplo, la técnica previa describe que las cremas dentales contentivas de sales potásicas tales como nitrato de potasio, cloruro de potasio o fosfatos de potasio, desensibilizan los dientes luego de cepillarlos durante diversas semanas. Se documenta que una elevación de la concentración extracelular de potasio en las cercanías de los nervios pulpares subyacentes a la dentina sensible es la responsable del efecto terapéutico desensibilizante que tienen los productos de uso oral de aplicación tópica que contienen sales potásicas. Gracias a la difusión pasiva del ión potásico dentro y fuera de los túbulos abiertos de dentina, es necesaria la aplicación a repetición del ingrediente activo para acumular la concentración necesaria en las cercanías de los nervios pulpares.

Además de tratar la hipersensibilidad dental, resulta conveniente disponer de un dentífrico que permita controlar la placa dental. La placa se adhiere tenazmente a los puntos de irregularidad o discontinuidad, por ejemplo, sobre las superficies ásperas del cálculo, en la línea de las encías y similares. Además de ser antiestética, la placa está involucrada en la aparición de gingivitis y otras formas de enfermedad periodontal.

En la técnica, se ha sugerido el empleo de una amplia variedad de agentes antibacterianos para retardar la formación de placa y las infecciones orales y la enfermedad dental asociada con la formación de placa. Por ejemplo, los compuestos de éter hidroxidifenílico halogenado tales como triclosán son

ampliamente conocidos en este arte gracias a su actividad antibacteriana y han sido utilizados en las composiciones de uso oral a los efectos de contrarrestar la formación de placa por acumulación bacteriana en la cavidad oral. La efectividad del agente antibacteriano depende de su aplicación y absorción en los dientes y las áreas de tejido blando de las encías.

En algunas de las actuales formulaciones dentífricas comerciales, se solubiliza el triclosán en la presencia de lauril sulfato de sodio (SLS), el cual es un surfactante que tiene beneficios de producción de espuma y limpieza, a los efectos que el triclosán esté en la capacidad de efectivamente tener los beneficios de eficacia anti-placa y protección contra la gingivitis.

Sin embargo, las sales potásicas tales como cloruro de potasio o los fosfatos de potasio, son incompatibles con el lauril sulfato de sodio debido a la formación de lauril sulfato de potasio, una molécula que es insoluble en agua. Adicionalmente, esta combinación tiene como resultado un dentífrico que presenta muy poca formación de espuma.

La hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) es una molécula conocida por su capacidad de incrementar la solubilidad de los ingredientes hidrofóbicos, lo que incluye el triclosán, en agua. Sin embargo, se ha documentado que el uso combinado de dos agente solubilizantes, un surfactante (tal como lauril sulfato de sodio) y ciclodextrina, tiene como resultado una solubilidad muy inferior de los ingredientes hidrofóbicos en comparación con la utilización de cualquiera de ellos a la misma concentración.

En consecuencia, existe la necesidad en este arte de disponer de medios que hagan posible la aplicación y absorción de los compuestos antibacterianos contenidos en las composiciones de uso oral contentivas de iones de potasio por el tejido dental, de forma tal de lograr la eficacia terapéutica del agente antibacteriano con un dentífrico desensibilizante.

En este arte igualmente existe la necesidad de disponer de una composición dentífrica que pueda tener beneficios tanto terapéuticos como desensibilizantes.

Adicionalmente, en este arte existe la necesidad de disponer de una composición dentífrica que pueda tener tanto beneficios terapéuticos, producto de la presencia de triclosán, como beneficios desensibilizantes, producto de la presencia de una sal potásica y que sin embargo tenga una adecuada solubilidad del triclosán y un nivel aceptable de formación de espuma.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un dentífrico desensibilizante y, en particular, con un dentífrico que adicionalmente tenga eficacia anti-bacteriana.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición de uso oral que incluye un vehículo oralmente aceptable en términos de esta composición, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto antibacteriano, una cantidad terapéutica efectiva de una fuente de cationes de potasio, un surfactante aniónico y una ciclodextrina.

El compuesto antibacteriano puede incluir un éter difenílico halogenado, típicamente éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico. El éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico puede estar presente en la composición a una concentración de entre 0,05 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición.

La fuente de cationes de potasio puede estar representada por una sal potásica soluble en agua tal como cloruro de potasio. La sal potásica puede estar presente en la composición a una concentración de entre 3 % en peso y 15 % en peso en función del peso de la composición.

El surfactante aniónico típicamente es lauril sulfato de sodio. El lauril sulfato de sodio puede estar presente en la composición a una concentración de entre 0,5 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición.

La ciclodextrina típicamente es hidroxipropil-beta-ciclodextrina. La ciclodextrina puede estar presente en la composición a una concentración de entre 1 % en peso y 15 % en peso en función del peso de la composición.

La composición de uso oral típicamente es un dentífrico.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición dentífrica que incluye un vehículo oralmente aceptable en términos de esta composición, entre 0,05 % en peso y 2 % en peso de un compuesto antibacteriano que incluye éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico, entre 0,5 % en peso y 20 % en peso de una fuente de cationes de potasio, entre 0,5 % en peso y 2 % en peso de un surfactante aniónico que incluye lauril sulfato de sodio y entre 1 % en peso y 15 % en peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, pesos éstos que se basan todos en el peso de la composición.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un agente solubilizante del éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico en una composición para el cuidado oral, agente solubilizante éste que incluye una combinación de lauril sulfato de sodio y hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para la solubilización de un éter difenílico halogenado en una composición dentífrica que incluye una fuente de iones de potasio y lauril sulfato de sodio, método éste que incluye la adición de una ciclodextrina a la composición. El éter difenílico halogenado puede incluir éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico. La ciclodextrina puede incluir hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona una composición de uso oral que incluye un vehículo oralmente aceptable en términos de esta composición, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto antibacteriano que incluye un éter difenílico halogenado, una cantidad terapéutica efectiva de un agente anti-hipersensibilidad que incluye una sal potásica y un agente

solubilizante del compuesto antibacteriano, agente solubilizante éste que incluye una combinación de lauril sulfato de sodio y una ciclodextrina.

El éter difenílico halogenado puede incluir éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenílico. El éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenílico puede estar presente en la composición a una concentración de entre 0,05 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición.

La sal potásica puede ser soluble en agua. La sal potásica puede estar representada por al menos uno de cloruro de potasio y nitrato de potasio.

El agente solubilizante puede incluir entre 0,5 % en peso y 2 % en peso de lauril sulfato de sodio y entre 1 % en peso y 15 % en peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en función del peso de la composición.

La presente invención igualmente proporciona un método para el tratamiento y prevención de la acumulación de placa bacteriana con menor malestar y dolor asociados con la hipersensibilidad dental, método éste que consiste en aplicarle a la cavidad oral una composición de uso oral de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se basa en el hallazgo por parte de los presentes inventores que la incorporación de una ciclodextrina, en particular de una ciclodextrina sustituida, más particularmente de una hidroxialquil-beta-ciclodextrina, más particularmente de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, en soluciones acuosas contentivas de un surfactante aniónico, en particular de lauril sulfato de sodio, una sal potásica y un éter difenílico halogenado tal como éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenílico ("Triclosán"), inesperadamente disminuye la formación de precipitados y tiene como resultado una mayor solubilidad del triclosán y una mayor formación global de espuma. Estos efectos técnicos están igualmente presentes en una composición dentífrica que incluya estos componentes. Esta mayor solubilidad del triclosán puede tener como resultado

un correspondiente incremento en la eficacia del triclosán en una composición dentífrica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de uso oral tal como un dentífrico, la cual incluye un vehículo oralmente aceptable en términos de esta composición, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto antibacteriano, una cantidad terapéutica efectiva de una fuente de cationes de potasio, un surfactante aniónico y una ciclodextrina. La composición puede tener una mayor absorción de los compuestos antibacterianos allí contenidos por parte del tejido dental y elimina o reduce sustancialmente el malestar y el dolor asociados con la hipersensibilidad dental.

Los presentes inventores determinaron que una combinación de un surfactante aniónico, el cual normalmente es incompatible con las sales potásicas pues tiende a formarse un precipitado, con una ciclodextrina, puede comportarse como un agente solubilizante del compuesto anti-bacteriano, inclusive en la presencia de la sal potásica. La combinación del surfactante aniónico y la ciclodextrina puede ser empleada en las composiciones dentífricas contentivas de un compuesto anti-bacteriano y de una sal potásica como agente anti-hipersensibilidad. De mantenerse el compuesto anti-bacteriano en solución, de forma tal que no precipite en la composición, los inventores han determinado que la aplicación y absorción del compuesto anti-bacteriano por parte de los dientes se ve significativamente mejorada.

La composición de uso oral contiene una mezcla de un surfactante aniónico y una ciclodextrina. Las ciclodextrinas que resultan de utilidad incluyen la alfa-CD, beta-CD, gamma-CD, hidroxipropil-alfa-ciclodextrina (HP-alfa-CD) y la HP-beta-CD, HP-gamma-CD y trimetil-beta-CD (TM-beta-CD), en particular la hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En una aplicación, la composición contiene un surfactante aniónico con una concentración que oscila entre 0,5 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición y una ciclodextrina con una concentración que oscila entre 1 % en peso y 15 % en peso en función del peso de la composición. En otra aplicación, la composición contiene un surfactante aniónico con una concentración que oscila entre 1,25 % en peso y 1,75 % en peso en función del peso de la composición y una ciclodextrina con una concentración que oscila entre 3 % en peso y 10 % en peso en función del peso de la composición. En una aplicación, el surfactante aniónico es lauril sulfato de sodio ("SLS") y la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En la presencia de iones de potasio, la mezcla del surfactante aniónico SLS/hidroxipropil-beta-ciclodextrina de una aplicación se comporta como un agente solubilizante del compuesto antibacteriano, en particular cuando el compuesto antibacteriano incluye un éter difenílico halogenado tal como éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico, de forma tal que el compuesto antibacteriano permanezca en solución, lo que es esencial para lograr una aplicación efectiva del compuesto antibacteriano. Lo anterior es a diferencia de ciertas composiciones de uso oral que contienen lauril sulfato de sodio, el cual ocasiona la precipitación del compuesto antibacteriano de las soluciones contentivas de iones de potasio.

Los agentes anti-bacterianos que resultan agentes de utilidad en la presente invención incluyen los compuestos no catiónicos insolubles en agua, en particular los éteres difenílicos halogenados, el fenol y sus homólogos, los mono- y poli-alquil halofenoles y los halofenoles aromáticos, los compuestos bisfenólicos y el resorcinol y sus derivados. Más particularmente, los éteres difenílicos halogenados que son de utilidad en la preparación de las composiciones para el cuidado oral de la presente invención, en función de consideraciones de efectividad anti-placa y seguridad, incluyen el éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenílico (triclosán) y éter 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromo-difenílico.

En una aplicación, el compuesto antibacteriano es éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico ("Triclosán").

Los compuestos antibacterianos, lo que incluye el fenol y sus homólogos, los mono y polialquil halofenoles y los halofenoles aromáticos, el resorcinol y sus derivados y los compuestos bisfenólicos, se encuentran totalmente descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 5.368.844, cuya descripción se encuentra en su totalidad incorporada en el presente documento a título de referencia. Los compuestos fenólicos incluyen n-hexil resorcinol y 2,2'-metileno bis (4-cloro-6-bromofenol).

El éter difenílico halogenado o compuesto fenólico antibacteriano está presente en la composición de uso oral de la presente invención en una cantidad terapéutica efectiva. En una aplicación, la cantidad terapéutica efectiva oscila entre 0,05 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición. En otra aplicación, la cantidad terapéutica efectiva oscila entre 0,1 % en peso y 1 % en peso en función del peso de la composición de uso oral.

La fuente del ión potásico desensibilizante por lo general es una sal potásica soluble en agua, lo que incluye nitrato de potasio, citrato de potasio, cloruro de potasio, bicarbonato de potasio y oxalato de potasio. En una aplicación, la sal potásica soluble en agua es nitrato de potasio. En otra aplicación, la sal potásica soluble en agua es cloruro de potasio. En esta aplicación, la sal potásica por lo general es incorporada en uno o más de los componentes del dentífrico a una concentración que oscila entre de 0,5 % en peso y 20 % en peso en función del peso de la composición. En otra aplicación, la sal potásica por lo general es incorporada en uno o más de los componentes del dentífrico a una concentración que oscila entre 3 % en peso y 15 % en peso en función del peso de la composición.

En la preparación de una composición de uso oral de acuerdo con la puesta en práctica de la presente invención, hay un vehículo oralmente aceptable que incluye una fase acuosa con un humectante presente. El humectante incluye

uno o más de glicerina, sorbitol, propilenglicol y las mezclas de los mismos. En una aplicación, hay agua presente en una cantidad de al menos 10 % en peso en función del peso de la composición. En otra aplicación, hay agua presente en una cantidad de entre al menos 30 % en peso y 60 % en peso en función del peso de la composición. En inclusive otra aplicación, la concentración total del humectante típicamente se ubica entre 40-60 % en peso de la composición de uso oral.

Las composiciones dentífricas tales como las cremas dentales y los geles igual y típicamente contienen materiales abrasivos. En una aplicación, el material abrasivo incluye sílice cristalina con un tamaño de las partículas de hasta 20 micrones tal como el producto disponible a nivel comercial Zeodent 115 o Zeodent 165, gel de sílice o sílice coloidal. En otra aplicación, el material abrasivo incluye composiciones tales como aluminosilicatos amorfos de metales alcalinos complejos, alúmina hidratada, metafosfato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato dicálcico y fosfato dicálcico dihidratado. En una aplicación, el material abrasivo es incluido en las composiciones dentífricas semi-sólidas o pastosas de la presente invención en una cantidad de entre 15 % en peso y 60 % en peso. En otra aplicación, la composición de la presente invención incluye un material abrasivo con concentraciones que oscilan entre 20 % en peso y 55 % en peso en función del peso de la composición.

Los dentífricos preparados de acuerdo con la presente invención típicamente contienen un aglutinante natural o sintético. Los aglutinantes que pueden ser utilizados incluyen musgo de Irlanda, i-carragenano, goma tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietilpropilcelulosa, hidroxibutil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa de sodio (CMC sódica) y sílice coloidal. En una aplicación, la concentración del aglutinante oscila entre 0,1 % en peso y 5 % en peso en función del peso de la composición. En otra aplicación, la concentración del aglutinante oscila entre 0,5 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición.

La composición de uso oral puede igualmente incluir una fuente de iones fluoruro o un compuesto contentivo de fluoruro como agente anti-caries. En una aplicación, la composición de iones de fluoruro está presente en una cantidad suficiente como contribuir con una cantidad de iones fluoruro que oscile entre 25 p.p.m. y 5.000 p.p.m. de la composición de uso oral. En otra aplicación, la composición de iones fluoruro está presente en una cantidad suficiente como para contribuir con una cantidad de iones fluoruro que oscile entre 500 y 1.500 p.p.m. de la composición de uso oral. Algunos compuestos representativos contentivos de iones fluoruro incluyen las sales inorgánicas de fluoruro tales como las sales solubles de metales alcalinos, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio y monofluorofosfato de sodio, al igual que los fluoruros de estaño tales como fluoruro estañoso y cloruro estañoso.

Se puede igualmente incluir un agente antibacteriano de mejoramiento en la composición de uso oral. En una aplicación, el agente antibacteriano de mejoramiento es incorporado en las composiciones de la presente invención en cantidades en peso que oscilan entre 0,05 % en peso y 3 % en peso en función del peso de la composición. En otra aplicación, el agente antibacteriano de mejoramiento es incorporado en las composiciones de la presente invención en cantidades en peso que oscilan entre 0,1 % en peso y 2 % en peso en función del peso de la composición.

La utilización de agentes antibacterianos de mejoramiento en combinación con los agentes antibacterianos tales como triclosán es conocida en este arte, por ejemplo, a partir de la Patente de los Estados Unidos de América No. 5.188.821 y de la Patente de los Estados Unidos de América No. 5.192.531, cada una de las cuales se encuentra en su totalidad incorporada a título de referencia en el presente documento. En una aplicación, el agente antibacteriano de mejoramiento es un policarboxilato aniónico polimérico con un peso molecular que oscila entre 1.000 y 5.000.000 g/mol. En otra aplicación, el agente antibacteriano de mejoramiento es un policarboxilato aniónico polimérico que

tiene un peso molecular que oscila entre 30.000 y 2.500.000 g/mol. En una aplicación, los policarboxilatos aniónicos poliméricos son por lo general empleados en la forma de sus ácidos libres. En otra aplicación, los policarboxilatos aniónicos poliméricos son empleados en la forma de una sal de un metal alcalino soluble en agua parcial o totalmente neutralizada, por ejemplo, las sales de sodio, potasio o amonio. En una aplicación, los agentes antibacterianos de mejoramiento incluyen copolímeros 1:4 a 4:1 de ácido o anhídrido maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable. En una aplicación, el copolímero de anhídrido maleico incluye un polímero de éter metil vinílico/anhídrido maleico con un peso molecular ("P.M.") que oscila entre 30.000 y alrededor de 2.500.000 g/mol. Estos copolímeros se encuentran disponibles a nivel comercial, por ejemplo, bajo la marca comercial denominada Gantrez, lo que incluye Gantrez® AN 139 (P.M. 1.000.000 g/mol), Gantrez® AN 119 (P.M. 200.000 g/mol), Gantrez® ES-225 (P.M. de entre 100.000 y 150.000 g/mol) y Gantrez® S-97 de Grado Farmacéutico (P.M. 2.000.000 g/mol), de ISP Corporation.

Se puede igualmente utilizar cualquier material saborizante o edulcorante adecuado en la preparación de las composiciones de uso oral de la presente invención. Algunos ejemplos de los materiales saborizantes que pueden ser utilizados incluyen los aceites saborizantes, por ejemplo aceite de hierbabuena, menta, gaulteria, clavo, artemisa, eucalipto, mejorana, canela, limón y naranja y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes que pueden ser utilizados incluyen sucrosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, éster metílico de aspartil fenilalanina, sacarina y similares. Preferiblemente, los agentes de sabor y edulcorantes pueden individual o conjuntamente constituir entre 0,1 % en peso y 5 % en peso de la composición de uso oral.

Se puede incorporar diversos materiales diferentes en las preparaciones de uso oral de la presente invención, por ejemplo, agentes blanqueadores, lo que incluye peróxido de urea, peróxido de calcio y peróxido de hidrógeno, agentes de conservación, vitaminas tales como vitamina B6, B12, E y K, siliconas,

compuestos de clorofila y sales potásicas para el tratamiento de la hipersensibilidad dental tales como nitrato de potasio y citrato de potasio. De estar presentes, estos agentes son incorporados en las composiciones de la presente invención en cantidades que no tienen un efecto adverso sustancial sobre las propiedades y características deseadas.

La presente invención igualmente proporciona un método para el tratamiento y prevención de la acumulación de placa bacteriana con menor malestar y dolor asociados con la hipersensibilidad dental, el cual consiste en aplicarle a la cavidad oral la composición de uso oral aquí descrita.

La preparación de la composición de uso oral de la presente invención es llevada a cabo de conformidad con cualquiera de las diversas técnicas tradicionales para la producción de estas composiciones. Para preparar un dentífrico, se prepara un vehículo contentivo de un humectante, por ejemplo, uno o más de glicerina, glicerol, sorbitol y propilenglicol, agentes aglutinantes y un agente antibacteriano tal como triclosán y se agrega el vehículo y el surfactante aniónico, por ejemplo, SLS y la ciclodextrina y a la premezcla luego se le agrega un agente abrasivo, al igual que las sales de fluoruro. Finalmente, se agrega el agente saborizante y se ajusta el pH a entre 6,8 y 7.

Los siguientes ejemplos ilustran aún más la presente invención. Sin embargo, se entenderá que la invención no se limita por los mismos. A no ser que se indique algo diferente, todas las cantidades y proporciones a las que se hace referencia en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas están expresadas en peso.

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

Ejemplo 1

Se prepararon cuatro soluciones acuosas contentivas de lauril sulfato de sodio (SLS), cloruro de potasio e hidroxipropil-beta-ciclodextrina. En la siguiente

Tabla 1 se especifica su composición con respecto a estos ingredientes (todas las cantidades están expresadas en % en peso), conjuntamente con su aspecto y características de formación de espuma.

Tabla 1: Soluciones acuosas contentivas de Lauril Sulfato de Sodio, Cloruro de Potasio e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sus atributos de aspecto físico y formación de espuma.

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Lauril Sulfato de Sodio	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Cloruro de Potasio	1,0%	1,0%	1,25%	1,5%
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	----	10,0%	10%	10%
Agua	98%	88%	87,75%	87,5%
Aspecto	Turbio y precipitado	Transparente	Transparente	Ligeramente Turbio
Formación de Espuma	Muy poca	Cantidad significativa	Espuma moderada	Espuma Moderada

La Fórmula No. 1, contentiva de SLS al 1% y KCl al 1%, presentó la formación de un precipitado denso con escasa formación de espuma. Para demostrar el impacto que tiene la ciclodextrina sobre la formación del precipitado y la formación de espuma, se evaluaron las fórmulas no. 2, 3 y 4. Estas fórmulas contenían niveles crecientes de KCl (KCl de 1% a 1,5%), conjuntamente con SLS al 1% e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10%. Las soluciones permanecieron transparentes a una concentración de KCl de hasta 1,25%. Por encima de este valor, a KCl al 1,5%, la solución se tornó ligeramente turbia; sin embargo, la turbidez se vio significativamente reducida en comparación con la Fórmula no. 1 en la ausencia de ciclodextrina. Adicionalmente, las soluciones contentivas de ciclodextrina tuvieron como resultado cantidades superiores de espuma en comparación con la Fórmula no. 1 en la ausencia de ciclodextrina.

En la Tabla 2 se ilustra otra solución acuosa, Fórmula no. 5, contentiva de SLS al 1,5% y KCl al 3,75% (que representa las concentraciones típicas de estos componentes presentes en los dentífricos). Cuando estos agentes están presentes en agua, la solución parece turbia con la formación de un precipitado y no presenta formación de espuma alguna. Sin embargo, una solución similar con la adición de Hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% (fórmula no. 6, Tabla 2) resultó ser menos turbia, con una cantidad inferior de precipitado y presentó una mayor formación de espuma.

Tabla 2: Soluciones acuosas contentivas de Lauril Sulfato de Sodio, Cloruro de Potasio e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sus atributos de aspecto físico y formación de espuma.

Ingrediente	Fórmula 5	Fórmula 6
Polvo de Lauril Sulfato de Sodio	1,50%	1,50%
Cloruro de Potasio	3,75%	3,75%
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	----	10%
Agua	94,75%	84,75%
Aspecto	Turbio y precipitado	Turbio y menos precipitado
Formación de Espuma	Ausencia de formación de espuma	Cierta formación de espuma

La menor formación de precipitado y mayor formación de espuma con la hidroxipropil-beta-ciclodextrina fue atribuida por los presentes inventores a la capacidad que tiene la hidroxipropil-beta-ciclodextrina de interferir con la precipitación, lo que conlleva a una mayor cantidad de SLS libre. De ser cierta esta suposición, dado que la solubilidad del triclosán depende de la disponibilidad de SLS en solución, los presentes inventores postularon que es probable que la adición de hidroxipropil-beta-ciclodextrina incremente la solubilidad del triclosán.

Ejemplo 2

Los resultados de los siguientes experimentos confirmaron la mayor solubilidad del triclosán en la presencia y ausencia de KCl, debida a la adición de hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En el primer grupo de experimentos, se midió la solubilidad del triclosán en la presencia/ausencia de KCl por medio de la utilización de una metodología de filtración en la cual se analizó el producto de la filtración en términos de la presencia de triclosán. Los resultados de la solubilidad, ilustrados en la Tabla 3, sugieren que la adición de SLS incrementa la solubilidad del triclosán (en comparación con el control carente de SLS). La adición de KCl tuvo como resultado precipitación y el análisis del producto de la filtración tuvo como resultado una menor solubilidad del triclosán (en comparación con el SLS al 1,5% por sí solo). En base a los resultados previos del Experimento 1, estos resultados se rigieron por los pronósticos.

Tabla 3: Solubilidad del triclosán en una solución acuosa contentiva de ya sea lauril sulfato de sodio solo o en combinación con cloruro de potasio.

Descripción	Aspecto	Solubilidad del triclosán, %
SLS al 0% – 0%	Suspensión y ausencia de precipitado	0,012
SLS al 1,5% – KCl al 0%	Suspensión y ausencia de precipitado	0,330%
SLS al 1,5% – KCl al 3,75%	Turbio y precipitado denso	0,110

En los siguientes experimentos, se midió la solubilidad del triclosán con concentraciones crecientes de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (en la ausencia de SLS y KCl). Los resultados se encuentran ilustrados en la Tabla 4 y

claramente demuestran que la solubilidad del triclosán incrementa de una forma dependiente de la dosis.

Tabla 4: Solubilidad del triclosán en soluciones acuosas contentivas de únicamente Hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Descripción	Solubilidad del triclosán, %
HPβCD al 0% en agua	0,012
HPβCD al 10% en agua	0,510
HPβCD al 15% en agua	0,680
HPβCD al 20% en agua	0,710

En los siguientes experimentos, se midió la solubilidad del triclosán en la presencia de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, conjuntamente con SLS y KCl. Los resultados ilustrados en la Tabla 5 claramente demuestran un incremento en la solubilidad del triclosán en la presencia de ciclodextrina; la cantidad disuelta igualmente incrementó de una forma dependiente de la dosis.

Tabla 5: Solubilidad del triclosán en soluciones acuosas contentivas de SLS/KCl e Hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Descripción	Solubilidad del triclosán, %
SLS al 0%	0,012
SLS al 1,5% – KCl al 3,75%	0,011
SLS al 1,5% – KCl al 3,75% – HPbCD al 10%	0,190
SLS al 1,5% – KCl al 3,75% –HPbCD al 20%	0,380

Los resultados de estos experimentos sugieren que, de incorporarse hidroxipropil-beta-ciclodextrina, se puede incrementar la solubilidad del triclosán en las formulaciones.

Ejemplo 3: Ejemplo Comparativo 1

Se prepararon formulaciones dentífricas contentivas de los ingredientes activos típicos y de vehículos oralmente aceptables.

De acuerdo con el Ejemplo 1, una composición dentífrica tiene la formulación ilustrada en la Tabla 6 y entre otras cosas incluye triclosán, SLS, KCl e hidroxipropil-beta-ciclodextrina en las cantidades indicadas. La composición dentífrica comparativa tiene la formulación ilustrada en la Tabla 6 del Ejemplo Comparativo 1 y entre otras cosas incluye triclosán, SLS y KCl en las cantidades indicadas, mas no incluye hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Se evaluaron las composiciones a los efectos de determinar la solubilidad del triclosán en las respectivas composiciones y los resultados se encuentran ilustrados en la Tabla 7.

A partir de la Tabla 7, se puede claramente apreciar que la solubilidad del triclosán incrementa con la adición de hidroxipropil-beta-ciclodextrina a la composición dentífrica. La cantidad solubilizada de triclosán de la composición dentífrica del Ejemplo 1 pudo ser cuantificada, inclusive luego de la dilución a tres veces la concentración con agua, conforme se ilustra en el Tabla 7.

Tabla 6: Formulaciones de dentífricos prototipo contentivos de SLS y KCl, con y sin Hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Ingredientes (% en peso)	Ejemplo Comparativo 1 (carente de HPβCD)	Ejemplo 1 (con HPβCD al 5%)
Glicerina	29,52	29,52
Agua	24,36	19,36
Cloruro de Potasio	3,75	3,75
Fluoruro de Sodio	0,32	0,32

Ingredientes (% en peso)	Ejemplo Comparativo 1 (carente de HPβCD)	Ejemplo 1 (con HPβCD al 5%)
Sacarina Sódica	0,40	0,40
SLS	1,50	1,50
Polímero de PVM/MA (Solución al 13%)	15,0	15,0
Hidróxido de Sodio – Solución al 50%	1,20	1,20
Sabor a Crema Dental	1,15	1,15
KCl	3,75	3,75
Triclosán	0,30	0,30
Sílices	18,75	18,75
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	Nil	5
Total	100	100

Tabla 7: Solubilidad del triclosán en soluciones diluidas de las formulaciones de los dentífricos prototipo contentivas de SLS y KCl, con y sin Hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

	Solubilidad del Triclosán, p.p.m.	
Dilución	Ejemplo Comparativo 1 (carente de HPβCD)	Ejemplo 1 (con HPβCD al 5%)
1-1	120	560
1-2	0	470
1-3	0	160

Tomados en conjunto, estos resultados claramente demuestran el inesperado beneficio que tiene la hidroxipropil-beta-ciclodextrina en términos del incremento de la solubilidad del triclosán en la presencia de KCl y SLS. Aún cuando la sal

potásica pudiese tener el beneficio desensibilizante, el triclosán, ahora ampliamente disponible en forma disuelta, pudiese posiblemente tener los demás beneficios terapéuticos.

El alcance de la invención no ha de verse limitado por las aplicaciones específicas descritas en los ejemplos, los cuales se prevé sean ilustraciones de algunos aspectos de la invención y toda aplicación que sea funcionalmente equivalente se ubicará dentro del alcance de la presente invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de aquellas aquí ilustradas y descritas resultarán evidentes para aquellos con experiencia en este arte y se prevé que se ubiquen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La totalidad de las descripciones de todas y cada una de las referencias citadas se encuentra incorporada en el presente documento a título de referencia.