

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 919**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/25</b>	(2006.01)
<b>A61Q 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2016 PCT/US2016/053756**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17058725**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2016 E 16777880 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3355862**

54 Título: **Composiciones bucales antimicrobianas basadas en sílice**

30 Prioridad:  
**28.09.2015 US 201562233513 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.03.2021**

73 Titular/es:  
**EVONIK OPERATIONS GMBH (100.0%)  
Rellinghauser Straße 1-11  
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:  
**NASSIVERA, TERRY;  
GALLIS, KARL;  
LUNDQUIST, ERIC y  
MAULLER, LINDA**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 811 919 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones bucales antimicrobianas basadas en sílice

Referencia a solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. de serie 62/233.513, presentada el 28 de septiembre de 2015.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones bucales que contienen compuestos antimicrobianos catiónicos y materiales de sílice y/o silicato.

10 Se sabe que varias sales de amonio cuaternario antimicrobianas son aceptables para su uso en el ambiente bucal, por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC, por sus siglas en inglés), cloruro de benzalconio (BAC, por sus siglas en inglés), cloruro de domifeno y clorohexidina. Sin embargo, para que estos agentes sean terapéuticamente eficaces, deben estar presentes de manera accesible en la saliva en niveles por encima de la concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés). Típicamente, se ha sabido que los materiales de sílice y/o silicato son extremadamente incompatibles, que producen niveles en saliva ineficaces para proporcionar un beneficio antimicrobiano suficiente. Esto se debe principalmente a las interacciones claramente establecidas entre los grupos silanol superficiales y los restos amina cuaternaria. Por este motivo, los intentos previos de mejorar la eficacia antibacteriana de estos agentes con sistemas de sílice/silicato implicaron mejorar la compatibilidad de la sílice/silicato al reducir el área superficial accesible y/o los restos silanol (es decir, menor área superficial), y disminuir así la capacidad de absorción global para el agente antimicrobiano seleccionado. Algunas de las desventajas de estas estrategias fueron el nivel de compatibilidad alcanzable limitado y una sílice resultante muy densa y abrasiva. Además, cuando ciertos agentes antimicrobianos están disponibles en concentraciones altas, pueden tener un sabor desagradable evidente, reacciones adversas con tejidos blandos y pueden causar la tinción del esmalte.

25 La publicación internacional WO 99/33352 A1 describe un método para producir una goma de mascar con una liberación controlada de un agente antimicrobiano. El producto de goma de mascar se produce al a) mezclar una cantidad de un agente antimicrobiano con un agente modificante y b) agregar una cantidad de la mezcla a una formulación de goma de mascar para proporcionar un nivel de agente antimicrobiano en la formulación de goma de mascar de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 %.

30 Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar un sistema de sílice/silicato mejorado para la liberación controlada de agentes antimicrobianos en la cavidad bucal. Por consiguiente, la presente invención se dirige principalmente a estos fines.

Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar un sistema de sílice/silicato mejorado para la liberación controlada de agentes antimicrobianos en la cavidad bucal. Por consiguiente, la presente invención se dirige principalmente a estos fines.

35 Compendio de la invención

El presente compendio se proporciona para presentar una selección de conceptos de forma simplificada que se describen adicionalmente más adelante en la descripción detallada. No se pretende que el presente compendio identifique características necesarias ni esenciales del objeto reivindicado. Tampoco se pretende que el presente compendio se use para limitar el alcance del objeto reivindicado.

40 En la presente memoria se describen y divulgan composiciones bucales. Según un aspecto de la presente invención, tales composiciones bucales pueden comprender (i) un vehículo, (ii) de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 % de compuesto antimicrobiano catiónico, y (iii) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,5 % p. de un material de sílice y/o silicato. El material de sílice y/o silicato se puede caracterizar por un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , y por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ . Además, el material de sílice y/o silicato puede tener una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato.

50 Según otro aspecto de la presente invención, una composición bucal puede comprender (a) un vehículo y (b) de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 7 % p. de partículas tratadas que comprenden (I) un material de sílice y/o silicato y (II) un compuesto antimicrobiano catiónico. En estos y otros aspectos, el material de sílice y/o silicato puede tener una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato y las partículas tratadas pueden comprender el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad

en un intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 200 % de la capacidad de absorción. La capacidad de absorción del material de sílice y/o silicato se determina mediante el uso de una prueba de valoración de pH, como se describe en la presente memoria.

5 También se proporcionan procesos para producir composiciones bucales en la presente memoria. Un proceso representativo puede comprender (A) poner en contacto una suspensión acuosa del material de sílice y/o silicato con el compuesto antimicrobiano catiónico para formar partículas tratadas, y (B) poner en contacto las partículas tratadas con el vehículo para formar la composición bucal.

10 De manera beneficiosa, las composiciones bucales abarcadas en la presente memoria se pueden usar para reducir o inhibir el crecimiento microbiano. Por consiguiente, un método para reducir o inhibir el crecimiento microbiano en una cavidad bucal de un sujeto en consonancia con la presente invención puede comprender administrar (o suministrar) una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones bucales descritas en la presente memoria a la cavidad bucal del sujeto.

15 Tanto el compendio anterior como la siguiente descripción detallada proporcionan ejemplos y son solamente explicativos. Por consiguiente, tanto el compendio anterior como la siguiente descripción detallada no deben considerarse como restrictivos. Además, se pueden proporcionar características o variaciones además de las establecidas en la presente memoria. Por ejemplo, ciertos aspectos pueden dirigirse a diversas combinaciones y subcombinaciones de características descritas en la descripción detallada.

#### Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 presenta gráficos de perfil de pH que ilustran el pH con respecto a los mg de cloruro de cetilpiridinio (CPC) por gramo de sílice/silicato para los materiales de los Ejemplos 3-11 (sílices comparativas A-D y sílices/silicato experimentales E1-E5).

La Figura 2 presenta curvas de liberación prolongada que ilustran la concentración en ppm (en peso) de CPC con respecto al peso del agua de lixiviación (gramos) para los materiales de sílice de los Ejemplos 12-17 (sílices comparativas A-D y sílices experimentales E1-E2) con sílice al 10 % p.).

25 La Figura 3 presenta curvas de liberación prolongada que ilustran la concentración en ppm (en peso) de CPC con respecto al peso del agua de lixiviación (gramos) para los materiales de sílice de los Ejemplos 18-23 (sílices comparativas A-D y sílices experimentales E1-E2) con sílice al 2 % p.).

30 La Figura 4 presenta curvas de liberación prolongada que ilustran la concentración en ppm (en peso) de CPC con respecto al peso del agua de lixiviación (gramos) para los materiales de sílice/silicato de los Ejemplos 24-27 (materiales de sílice/silicato experimentales E3-E5 con sílice/silicato al 2 % p. y sílice E3 sin CPC).

La Figura 5 presenta curvas de liberación prolongada que ilustran la concentración en ppm (en peso) de CPC con respecto al peso del agua de lixiviación (gramos) para los materiales de sílice/silicato de los Ejemplos 28-32 (sílice E3 al 2 % p., sílice E3 con sílice A, sílice E3 con sílice B, sílice E3 con sílice C y sílice E3 sin CPC).

#### Definiciones

35 Para definir de manera más clara los términos usados en la presente memoria, se proporcionan las siguientes definiciones. A menos que se indique de cualquier otra manera, las siguientes definiciones se aplican a la presente descripción. Si se usa un término en la presente descripción, pero no está definido específicamente en la presente memoria, se puede aplicar la definición del IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2a Ed (1997), siempre que la definición no contradiga ninguna otra descripción o definición aplicada en la presente memoria, ni haga que cualquier reivindicación a la cual se aplica dicha definición se vuelva indeterminada o inhabilitada. En la medida que cualquier definición o uso proporcionado por cualquier documento incorporado en la presente memoria por referencia contradiga la definición o uso proporcionado en la presente memoria, la definición o uso proporcionado en la presente memoria prevalecerá.

45 En la presente memoria, se describen características del objeto de manera que, dentro de aspectos particulares, se pueda contemplar una combinación de diferentes características. Para cada uno de los aspectos y cada una de las características descritas en la presente memoria, se contemplan y se pueden intercambiar todas las combinaciones que no afecten de manera nociva los diseños, composiciones, procesos o métodos descritos en la presente memoria, con o sin descripción explícita de la combinación específica. Por consiguiente, a menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera, cualquier aspecto o característica descrito en la presente memoria se puede combinar para describir los diseños, composiciones, procesos o métodos de la invención en consonancia con la presente descripción.

Aunque se describen composiciones y métodos en la presente memoria en relación con "que comprenden" diversos componentes o etapas, las composiciones y métodos también pueden "consistir esencialmente en" o "consistir en" los diversas componentes o etapas, a menos que se indique de cualquier otra manera. Por ejemplo, las

composiciones bucales en consonancia con aspectos de la presente invención pueden comprender; alternativamente, pueden consistir esencialmente en; o alternativamente, pueden consistir en; (i) un vehículo, (ii) un compuesto antimicrobiano catiónico y (iii) un material de sílice y/o silicato.

5 Se pretende que los términos "un", "una" y "el/la" incluyan alternativas plurales, p. ej., al menos uno/a, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

10 Generalmente, los grupos de elementos se indican mediante el uso del esquema de numeración indicado en la versión de la tabla periódica de elementos publicada en Chemical and Engineering News, 63(5), 27, 1985. En algunas instancias, un grupo de elementos se puede indicar mediante el uso de un nombre común asignado al grupo; por ejemplo, metales alcalinos para los elementos del Grupo 1, metales alcalinotérreos para los elementos del Grupo 2, etc.

15 El término "poner en contacto" se usa en la presente memoria para hacer referencia a materiales o componentes que se pueden combinar, mezclar, suspender, disolver, hacer reaccionar, tratar o de cualquier otra manera poner en contacto o combinar en alguna otra manera o mediante cualquier método adecuado. Los materiales o componentes se pueden poner en contacto en cualquier orden, en cualquier manera y durante cualquier extensión de tiempo, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Aunque se pueden usar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria para poner en práctica o someter a prueba la invención, en la presente memoria se describen los métodos y materiales típicos.

20 Se describen varios tipos de intervalos en la presente invención. Cuando se describe o reivindica un intervalo de cualquier tipo, la intención es describir o reivindicar individualmente cada número posible que dicho intervalo podría abarcar razonablemente, incluidos los puntos de los extremos del intervalo, así como cualesquiera subintervalos y combinaciones de subintervalos abarcados en él. Como ejemplo representativo, el área superficial según CTAB del material de sílice y/o silicato puede estar en ciertos intervalos en varios aspectos de la presente invención. Mediante una descripción de que el área superficial según CTAB puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 m<sup>2</sup>/g, la intención es señalar que el área superficial puede ser cualquier área superficial dentro del intervalo y, por ejemplo, puede ser igual a aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400 o aproximadamente 450 m<sup>2</sup>/g. Además, el área superficial puede estar dentro de cualquier intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 m<sup>2</sup>/g (por ejemplo, de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 m<sup>2</sup>/g), y esto también incluye cualquier combinación de intervalos entre aproximadamente 200 y aproximadamente 450 m<sup>2</sup>/g (por ejemplo, el área superficial puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 m<sup>2</sup>/g o de aproximadamente 350 a aproximadamente 450 m<sup>2</sup>/g). Asimismo, todos los otros intervalos descritos en la presente memoria deben interpretarse de manera similar a este ejemplo.

#### Descripción detallada de la invención

35 En la presente memoria se describen composiciones bucales que contienen materiales de sílice y/o silicato, métodos para producir las composiciones bucales, y métodos para usar las composiciones bucales para reducir el crecimiento microbiano en una cavidad bucal de un sujeto. También se describen en la presente memoria composiciones bucales que contienen materiales de sílice y/o silicato específicos, y métodos de uso relacionados, de manera que los materiales de sílice y/o silicato puedan absorber el agente antimicrobiano, retener el agente mientras está en una composición bucal estática (p. ej., pasta dental, enjuague bucal, goma de mascar y similares), pero proporcionar una liberación controlada eficaz (por encima de la concentración inhibidora mínima, MIC) cuando se introducen en un ambiente dinámico, tal como la cavidad bucal de un sujeto donde existen condiciones de flujo salival constantes. Inesperadamente, y contrariamente al conocimiento convencional, se halló que materiales de sílice y/o silicato típicos usados en composiciones bucales que contienen agentes antimicrobianos no proporcionan el perfil de liberación controlada deseado. Además, y también inesperadamente, se halló que los niveles de carga del material de sílice y/o silicato en la composición bucal deben ser suficientemente bajos para proporcionar el perfil de liberación deseado.

#### Composiciones bucales

50 Según un aspecto de la presente invención, una composición bucal puede comprender (i) un vehículo, (ii) de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 % de compuesto antimicrobiano catiónico, y (iii) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,5 % p. de un material de sílice y/o silicato, caracterizado por un tamaño de partícula promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 µm, y por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550 m<sup>2</sup>/g. En un aspecto de la presente invención, el material de sílice y/o silicato (caracterizado por un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 µm, y por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550 m<sup>2</sup>/g) puede comprender un material de sílice (uno o más de uno), mientras que en otro aspecto, el material de sílice y/o silicato puede comprender un material de silicato (uno o más

de uno). Todavía, en otro aspecto, el material de sílice y/o silicato puede comprender una mezcla o combinación de un material de sílice y un material de silicato. Por consiguiente, las mezclas y combinaciones de dos o más materiales de sílice diferentes, dos o más materiales de silicato diferentes, o un material de sílice y un material de silicato (cada uno caracterizado por un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , y por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ ) se pueden emplear en aspectos de la presente invención.

Según otro aspecto de la presente invención, una composición bucal puede comprender (a) un vehículo y (b) de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 7 % p. de partículas tratadas que comprenden (I) un material de sílice y/o silicato y (II) un compuesto antimicrobiano catiónico. El material de sílice y/o silicato puede tener una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato y las partículas tratadas pueden comprender el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 200 % de la capacidad de absorción. En un aspecto de la presente invención, el material de sílice y/o silicato (una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato) puede comprender un material de sílice (uno o más de uno), mientras que, en otro aspecto, el material de sílice y/o silicato puede comprender un material de silicato (uno o más de uno). Todavía, en otro aspecto, el material de sílice y/o silicato puede comprender una mezcla o combinación de un material de sílice y un material de silicato. Por consiguiente, las mezclas y combinaciones de dos o más materiales de sílice diferentes, dos o más materiales de silicato diferentes, o un material de sílice y un material de silicato (cada uno caracterizado por una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato) se pueden emplear en aspectos de la presente invención.

La cantidad de partículas tratadas presente en las composiciones bucales generalmente puede variar de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 10 % p., sobre la base del peso total de la composición bucal. En un aspecto, la cantidad de partículas tratadas puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 7 % p., o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 % p. En otro aspecto, la cantidad de partículas tratadas puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 % p., o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 % p. En todavía otro aspecto, la cantidad de partículas tratadas puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 6 % p., o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 % p. En todavía otro aspecto, la cantidad de partículas tratadas puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 % p., o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5 % p. Otros intervalos apropiados para el peso de las partículas tratadas, sobre la base del peso total de la composición bucal, se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

En consonancia con aspectos de la presente invención, se puede determinar un material de sílice y/o silicato adecuado por su capacidad de absorción para el compuesto antimicrobiano catiónico. Por ejemplo, el material de sílice y/o silicato puede tener una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato. Como se describe en la presente memoria, la capacidad de absorción (en mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato) es el punto en el que una suspensión del material de sílice y/o silicato alcanza su punto de saturación para el compuesto antimicrobiano catiónico específico. El compuesto antimicrobiano catiónico se agrega progresivamente a una suspensión de un material de sílice y/o silicato, y el perfil de pH se monitoriza hasta que el cambio porcentual en el pH es mayor que -0,25 %, lo que indica una estabilización del pH, o que el pH está en movimiento en la dirección positiva. Esto indica que cualquier adición de agente antimicrobiano adicional ya no provoca la generación de protones intercambiados de la superficie de la sílice/silicato.

Se aplica una corrección para compensar el contenido de humedad del material de sílice y/o silicato en función de la pérdida durante el secado (LOD, por sus siglas en inglés) del material a 105 °C durante 2 h. Por ejemplo, si se preparan 100 g de una suspensión de sílice al 1 % p. con una sílice que tiene una LOD de 6 % p., se diluirían 1,06 g de la sílice como se recibe hasta 100 g con agua desionizada. De manera similar, se ajusta una corrección de la cantidad de material de sílice y/o silicato usada en la suspensión para compensar la cantidad de sulfato de sodio presente.

En un aspecto de la presente invención, el material de sílice y/o silicato puede tener una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 175 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato. En otro aspecto, la capacidad de absorción puede estar en un intervalo de aproximadamente 175 a aproximadamente 350 mg/g, o de aproximadamente 175 a aproximadamente 300 mg/g. Todavía, en otro aspecto, la capacidad de absorción puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/g, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 mg/g. En todavía otro aspecto, la capacidad de absorción puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 325 mg/g, o de aproximadamente 210 a aproximadamente 325 mg/g.

Otros intervalos apropiados para la capacidad de absorción del material de sílice y/o silicato se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

5 Las partículas tratadas presentes en las composiciones bucales generalmente pueden contener un intervalo amplio en la cantidad de compuesto antimicrobiano catiónico que está presente. Típicamente, las partículas tratadas  
 10 pueden comprender el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 200 % de la capacidad de absorción. Por lo tanto, las partículas tratadas pueden contener un material de sílice y/silicato que está completamente cargado con compuesto antimicrobiano catiónico (100 % de la capacidad de absorción), menos que completamente cargado con el compuesto antimicrobiano catiónico (p. ej., 50-85 % de la capacidad de absorción), o sobrecargado con el compuesto antimicrobiano catiónico (p. ej., 110-175 % de la capacidad de absorción). En el último caso, el exceso de compuesto antimicrobiano catiónico (>100 %) puede estar unido ligeramente a una superficie de, o asociado a, la sílice y/o silicato durante la preparación y secado de las partículas tratadas, pero después de que estas partículas tratadas sobrecargadas se ponen en contacto con el vehículo, se cree que el exceso de compuesto antimicrobiano catiónico, en muchas circunstancias, rápidamente saldrá del material de sílice y/silicato.

15 En ciertos aspectos, las partículas tratadas pueden comprender el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 200 % de la capacidad de absorción. Sin embargo, en otros aspectos, las partículas tratadas comprenden una cantidad de material antimicrobiano catiónico en otros intervalos, sobre la base de la capacidad de absorción, tal como de aproximadamente 50 % a aproximadamente 150 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 125 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 150 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 %, o de aproximadamente 75 % a aproximadamente 95 % y similares. Otros intervalos apropiados para la cantidad de compuesto antimicrobiano catiónico presente en las partículas tratadas, sobre la base de la capacidad de absorción del material de sílice y/o silicato, se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

A menudo, la cantidad de compuesto antimicrobiano catiónico en cualquiera de las composiciones bucales descritas en la presente memoria puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 % p., sobre la base del peso total de la composición bucal. En algunos aspectos, la cantidad de compuesto antimicrobiano catiónico puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2 % p.; alternativamente, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1 % p.; alternativamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 % p.; alternativamente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % p.; alternativamente, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 % p.; o alternativamente, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,6 % p. Otros intervalos apropiados para el peso del compuesto antimicrobiano catiónico, sobre la base del peso total de la composición bucal, se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

35 La cantidad del material de sílice y/o silicato (total, si hay más de uno) en la composición bucal típicamente está dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,5 % p., o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 % p., tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 % p., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 % p., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 % p., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % p. o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % p. Otros intervalos apropiados para el peso del material de sílice y/o silicato, sobre la base del peso total de la composición bucal, se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción. Cabe señalar que este material de sílice y/o silicato se (n.º 1) caracteriza por un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 µm, y por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550 m<sup>2</sup>/g y/o (n.º 2) se caracteriza por una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato.

50 Como lo reconocerá un experto en la técnica sin inconvenientes, en algunas circunstancias, el único material de sílice y/o silicato en la composición bucal es el que se define mediante al menos uno de (n.º 1) las características de tamaño de partícula y área superficial según CTAB mencionadas anteriormente y (n.º 2) la capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico mencionada anteriormente. Por lo tanto, en algunos aspectos de la presente invención, el único material de sílice y/o silicato en la composición bucal es un material de sílice y/o silicato con estos atributos definidos.

55 Sin embargo, como lo reconocerá también un experto en la técnica sin inconvenientes, en algunas circunstancias, puede ser beneficioso que la composición bucal contenga materiales de sílice y/o silicato adicionales, donde estos materiales adicionales sean diferentes a los materiales de sílice y/o silicato con los atributos definidos anteriormente (tamaño y área superficial según CTAB de partículas, capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico). Por lo tanto, en algunos aspectos de la presente invención, la composición bucal puede comprender, además, un material de sílice y/o silicato que es diferente del material de sílice y/o silicato caracterizado por un

tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , y por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$  y/o diferente del material de sílice y/o silicato caracterizado por una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato.

Por ejemplo, la composición bucal en consonancia con ciertos aspectos de la presente invención puede contener, además, de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 % p., de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % p. o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % p., de un material de sílice abrasiva caracterizado por un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 1 a aproximadamente 50  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 1 a aproximadamente 35  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50  $\text{m}^2/\text{g}$ . Además o alternativamente, el material de sílice abrasiva puede caracterizarse por una capacidad de absorción relativamente baja del compuesto antimicrobiano catiónico, a menudo en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice abrasiva. El material de sílice abrasiva puede tener cualquier tamaño de partícula promedio adecuado (d50), por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ .

Un componente de la composición bucal es un compuesto antimicrobiano catiónico. Se puede usar cualquier compuesto antimicrobiano catiónico adecuado, cuyos ejemplos ilustrativos y no limitantes incluyen cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio (BAC), bromuro de domifeno, clorhexidina y similares, así como cualquier mezcla o combinación de estos. En algunos aspectos de la presente invención, el compuesto antimicrobiano catiónico puede comprender cloruro de cetilpiridinio (CPC); alternativamente, cloruro de benzalconio (BAC); alternativamente, bromuro de domifeno; o alternativamente, clorhexidina. En otros aspectos de la presente invención, el compuesto antimicrobiano catiónico puede comprender cualquier compuesto de amonio cuaternario antimicrobiano adecuado, cuyos ejemplos ilustrativos y no limitantes incluyen cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio (BAC) y similares, así como combinaciones de estos.

Otro componente de la composición bucal es el material de sílice y/o silicato. El material de sílice y/o silicato contemplado en la presente memoria puede comprender cualquier material de sílice y/o silicato adecuado, cuyos ejemplos no limitantes pueden incluir geles de sílice, sílices pirógenas, sílices precipitadas, sílices coloidales, silicatos, aluminosilicatos de metal alcalino, aluminosilicatos de metal alcalino modificados con metal alcalinotérreo y similares, así como mezclas o combinaciones de estos.

Los materiales de gel de sílice representativos incluyen los producidos por Grace (p. ej., SYLOID, SYLODENT) y PQ Corporation (p. ej., GASIL, SILCRON, SORBSIL), entre otros. Los materiales de sílice pirógena representativos incluyen aquellos producidos por Cabot Corporation (p. ej., CABOSIL) y Evonik Industries (p. ej., AEROSIL), entre otros. Los materiales de sílice precipitada representativos incluyen los producidos por J.M. Huber Corporation (p. ej., ZEODENT, ZEOFREE, ZEOHIX), Grace (p. ej., SYLODENT), PQ Corporation (p. ej., SORBOSIL), Solvay (p. ej., TIXOSIL, ZEOSIL) y Evonik Industries (p. ej., SIDENT, SIPERNAT), entre otros. Los materiales de sílice coloidal representativos incluyen los producidos por W.R. Grace & Co. (p. ej., LUDOX), entre otros. Los materiales de aluminosilicato de metal alcalino y aluminosilicato de metal alcalino modificado con metal alcalinotérreo incluyen los producidos por J.M. Huber Corporation (p. ej., ZEOLEX, HYDREX, HUBERSORB), entre otros.

En algunos aspectos, el material de sílice y/o silicato puede comprender cualquier silicato adecuado, cuyos ejemplos no limitantes pueden incluir partículas de silicato de calcio, partículas de silicato de magnesio y similares, así como mezclas o combinaciones de estos. En otros aspectos, el material de sílice y/o silicato puede comprender cualquier aluminosilicato adecuado, cuyos ejemplos no limitantes pueden incluir aluminosilicatos de metal alcalino (p. ej., aluminosilicatos de sodio), aluminosilicatos de metal alcalino modificados con metal alcalinotérreo (aluminosilicato de sodio magnesio) y similares, así como mezclas o combinaciones de estos.

En estos y otros aspectos, cualquiera de los materiales de sílice y/o silicato adecuados, independientemente, puede ser amorfo, puede ser sintético o puede ser amorfo y sintético.

En aspectos adicionales, el material de sílice y/o silicato, por ejemplo, caracterizado por una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato, también puede tener cualquiera de las características o propiedades proporcionadas en la presente memoria a continuación, y en cualquier combinación.

Típicamente, el material de sílice y/o silicato puede tener un tamaño de partícula promedio relativamente pequeño. Por ejemplo, el material de sílice y/o silicato puede tener un tamaño de partícula promedio (d50) que a menudo está dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a

aproximadamente 10, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$  y similares. Otros intervalos apropiados para el tamaño de partícula promedio se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

- 5 En general, el material de sílice y/o silicato puede tener un área superficial según CTAB relativamente alta. En un aspecto, por ejemplo, el área superficial según CTAB puede estar en un intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 650  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 225 a aproximadamente 650  $\text{m}^2/\text{g}$ . En otro aspecto, el área superficial según CTAB puede estar en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 175 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ . En todavía otro aspecto, el área superficial según CTAB puede estar en un intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 250 a aproximadamente 450  $\text{m}^2/\text{g}$  o de aproximadamente 250 a aproximadamente 350  $\text{m}^2/\text{g}$ . En todavía otro aspecto, el área superficial según CTAB puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 450  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 200  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 400  $\text{m}^2/\text{g}$ . Otros intervalos apropiados para el área superficial según CTAB se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.
- 10
- 15 Asimismo, el material de sílice y/o silicato puede tener un área superficial según BET relativamente alta. El área superficial según BET del material de sílice y/o silicato a menudo está dentro un intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 800  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 200 a aproximadamente 800  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 300 a aproximadamente 800  $\text{m}^2/\text{g}$  o de aproximadamente 300 a aproximadamente 750  $\text{m}^2/\text{g}$ . En algunos aspectos, el área superficial según BET según puede estar dentro un intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 700  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 300 a aproximadamente 650  $\text{m}^2/\text{g}$ , o de aproximadamente 350 a aproximadamente 700  $\text{m}^2/\text{g}$  o de aproximadamente 375 a aproximadamente 675  $\text{m}^2/\text{g}$  y similares. Otros intervalos apropiados para el área superficial según BET se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.
- 20

25 En aspectos particulares de la presente invención, los materiales de sílice y/o silicato (y composiciones bucales) descritos en la presente memoria no requieren un metal o aducto metálico que contiene, por ejemplo, aluminio, zinc, estaño, estroncio, hierro, plata o cobre, y similares. Además, en aspectos de la presente invención, los materiales de sílice y/o silicato (y composiciones bucales) descritos en la presente memoria no están modificados (covalentemente) con una funcionalidad orgánica o con otra funcionalización superficial.

30 Otro componente de la composición bucal es el vehículo. Generalmente, el vehículo puede comprender cualquier vehículo sólido o líquido bucalmente aceptable adecuado. Por ejemplo, el vehículo puede comprender agua, el vehículo puede comprender una composición dentífrica, etc. Según sea necesario o beneficioso para la aplicación de uso final particular, la composición bucal puede contener cualquier aditivo o aditivos adecuados, cuyos ejemplos no limitantes pueden incluir un humectante, un aglutinante, un agente saborizante, un agente anticaries, un colorante, un edulcorante, un tensioactivo, un espesante o un conservante, y similares, así como cualquier combinación de estos.

35 La forma de la composición bucal no está particularmente limitada, siempre que la forma sea adecuada para su uso en una cavidad bucal de un ser humano u otro mamífero. Los ejemplos ilustrativos de formas o productos de uso final para la composición bucal pueden incluir, pero no se limitan a, un enjuague bucal, un enjuague de boca, un pulverizador bucal, una goma de mascar, una tira para el aliento, una gragea, una golosina, un comprimido, una mentita, una pasta dental, un gel, una película comestible o una tira blanqueadora y similares. Otros usos o aplicaciones para las composiciones bucales descritas en la presente memoria se evidenciarán sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

40

En consonancia con aspectos de la presente invención, las composiciones bucales descritas en la presente memoria pueden ser composiciones bucales configuradas para, diseñadas para, hechas para o usadas en, la liberación prolongada o controlada del compuesto antimicrobiano catiónico, por ejemplo, en una cavidad bucal de un sujeto.

45 Procesos para preparar composiciones bucales

En la presente memoria se describen y divulgan procesos para preparar composiciones bucales. Dichos procesos para preparar composiciones bucales en consonancia con la presente invención pueden comprender (A) poner en contacto una suspensión acuosa del material de sílice y/o silicato con el compuesto antimicrobiano catiónico para formar partículas tratadas, y (B) poner en contacto las partículas tratadas con el vehículo para formar la composición bucal.

50

55 Generalmente, las características de los procesos (p. ej., las características de la composición bucal, las características del material de sílice y/o silicato, el compuesto antimicrobiano catiónico, las condiciones en las que todos los componentes se ponen en contacto y se forma la composición bucal, entre otras) se describen independientemente en la presente memoria y estas características se pueden combinar en cualquier combinación para describir adicionalmente los procesos descritos. Por ejemplo, el material de sílice y/o silicato se puede caracterizar por cualquier tamaño de partícula promedio descrito en la presente memoria, cualquier área superficial según BET descrita en la presente memoria, cualquier CTAB área superficial descrita en la presente memoria y

cualquier capacidad de absorción descrita en la presente memoria. Los procesos descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo en cualquier aparato adecuado, tal como un contenedor o recipiente con un dispositivo de mezcla o un tanque de agitación.

5 Además, se pueden llevar a cabo otras etapas del proceso antes, durante y/o después de cualquiera de las etapas indicadas en los procesos descritos, a menos que se indique de cualquier otra manera. Además, las composiciones bucales producidas según cualquiera de los procesos descritos están dentro del alcance de la presente descripción y están abarcadas en la presente memoria.

10 El compuesto antimicrobiano catiónico se puede poner en contacto con el material de sílice y/o silicato a una variedad de temperatura y períodos de tiempo. Por ejemplo, la temperatura puede estar en un intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C; alternativamente, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 70 °C; alternativamente, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C; alternativamente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C; alternativamente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C; alternativamente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C; o  
15 alternativamente, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 75 °C. En estos y otros aspectos, también se pretende que estos intervalos de temperatura abarquen circunstancias donde el proceso se lleva a cabo a una serie de temperaturas diferentes (p. ej., una temperatura inicial, una temperatura final), en lugar de a una única temperatura fija, que están dentro de los intervalos respectivos. Por ejemplo, el compuesto antimicrobiano catiónico y el material de sílice y/o silicato se pueden poner en contacto inicialmente a una temperatura más baja, y posteriormente, la temperatura se puede aumentar hasta una temperatura final, más alta.

20 La duración de la etapa de poner en contacto el compuesto antimicrobiano catiónico con al menos uno de un material de sílice y un material de silicato no está limitada a ningún período de tiempo particular. Por consiguiente, esta etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un período de tiempo que varía de tan corto como 15-30 segundos a tan largo como 24-48 horas, o más. El tiempo de contacto apropiado puede depender de, por ejemplo, la temperatura inicial/final y el porcentaje de sólidos en la suspensión acuosa, entre otras variables. Generalmente, sin  
25 embargo, la etapa de contacto se puede llevar a cabo en un período de tiempo que puede estar en un intervalo de aproximadamente 15 seg a aproximadamente 48 h, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 min a aproximadamente 24 h, de aproximadamente 1 min a aproximadamente 8 h, de aproximadamente 15 min a aproximadamente 6 h, de aproximadamente 5 min a aproximadamente 2 h, o de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h. Otras condiciones suficientes para llevar a cabo los procesos descritos en la presente  
30 memoria se evidenciarán sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

Después de que se formaron las partículas tratadas en la etapa (A), las partículas tratadas se pueden secar al usar cualquier técnica adecuada, cuyo ejemplo representativo es el secar por pulverización. Además o alternativamente, los procesos para producir la composición bucal pueden comprender, además, una etapa de molienda húmeda de las partículas tratadas, según se desee. Se puede emplear un proceso de molienda por perlas, aunque la etapa de molienda húmeda no se limita a este. Además o alternativamente, los procesos para producir las composiciones bucales pueden comprender, además, una etapa de molienda seca de las partículas tratadas, según se desee. Se puede emplear un proceso de molienda por martillo, aunque la etapa de molienda seca no se limita a este.  
35

En la etapa (B), las partículas tratadas se pueden poner en contacto con el vehículo para formar la composición bucal. Por ejemplo, se puede poner en contacto una suspensión acuosa de las partículas tratadas con el vehículo en la etapa (B), o alternativamente, partículas tratadas que se han secado pueden ponerse en contacto con el vehículo en la etapa (B). El cualquier caso, las partículas tratadas se pueden poner en contacto con el vehículo a una variedad de temperatura y períodos de tiempo, tal como se describe en la presente memoria para la etapa (A).  
40

Reducir o inhibir el crecimiento microbiano

45 Según aspectos de la presente invención, se proporciona un método para reducir o inhibir el crecimiento microbiano en una cavidad bucal de un sujeto que lo necesita. Este método puede comprender administrar (o suministrar) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones bucales descritas en la presente memoria a la cavidad bucal del sujeto.

Según se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere generalmente a cualquier especie de mamífero. Un mamífero abarca un primate, humano, roedor, canino, felino, bovino, ovino, equino, porcino, caprino y similares, pero no se limita estos. A menudo, el "sujeto" es un sujeto humano.  
50

La frase "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición bucal se refiere a una cantidad de la composición que se debe administrar al sujeto que lo necesita. La cantidad eficaz puede variar en función de la forma de dosificación particular de la composición (p. ej., enjuague bucal frente a pasta dental frente a goma de mascar), la cantidad de material de sílice y/o silicato en la composición, la cantidad de compuesto antimicrobiano en la composición y similares, entre varios otros factores. Aunque la cantidad eficaz adecuada puede variar según se describió, a menudo la cantidad eficaz de la composición bucal puede variar de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 25 gramos; alternativamente, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 gramos;  
55

alternativamente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 gramos; alternativamente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 gramos; o alternativamente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos. Otros intervalos apropiados para la cantidad eficaz de la composición bucal se evidencian sin inconvenientes a partir de la presente descripción.

- 5 En algunos aspectos de la presente invención, la cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para una liberación controlada de al menos 1 ppm del compuesto antimicrobiano catiónico (ppm sobre la base del peso del contenido en la cavidad bucal, tal como saliva) durante cualquier período de tiempo de liberación controlada adecuado. El período de tiempo de liberación controlada a menudo puede ser de al menos aproximadamente 15 min, al menos aproximadamente 30 min, al menos aproximadamente 1 h o al menos aproximadamente 2 h, y los intervalos típicos de períodos de tiempo de liberación controlada pueden incluir, pero no se limitan a, de aproximadamente 15 min a aproximadamente 12 h, de aproximadamente 30 min a aproximadamente 8 h, de aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 h, o de aproximadamente 2 min a aproximadamente 15 h y similares.

### Ejemplos

- 15 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar de ningún modo como imposiciones de limitaciones al alcance de la presente invención. Varios otros aspectos, realizaciones, modificaciones y equivalentes de estos que, después de leer la descripción en la presente memoria, se le pueden ocurrir al experto en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente invención ni del alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- 20 El tamaño de partícula promedio, o d<sub>50</sub> o mediana de tamaño de partícula, se refiere al tamaño de partícula en el cual el 50 % de la muestra tiene un tamaño más pequeño y el 50 % de la muestra tiene un tamaño más grande. El tamaño de partícula promedio se determinó a través del método de difracción de láser al usar un instrumento Horiba LA 300.

- 25 Las áreas superficiales según BET descritas en la presente memoria se determinaron según el método de adsorción de nitrógeno de BET de Brunaur et al., J. Am. Chem. Soc., 60, 309 (1938), que es conocido para los expertos en la técnica.

- 30 Las áreas superficiales según CTAB descritas en la presente memoria se determinaron mediante la absorción de CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio) en la superficie de la sílice/silicato, el exceso se separó mediante centrifugación y la cantidad se determinó mediante valoración con lauril sulfato de sodio al usar un electrodo tensioactivo. Específicamente, se colocaron aproximadamente 0,5 gramos del material de sílice/silicato en un vaso de precipitados de 250 mL con 100 mL de disolución de CTAB (5,5 g/L), se mezclaron en una placa de agitación eléctrica durante 1 hora, después se centrifugaron durante 30 min a 10.000 rpm. Se agregó un mL de Triton X-100 al 10 % a 5 mL del sobrenadante transparente en un vaso de precipitados de 100 mL. El pH se ajustó hasta 3-3,5 con HCl 0,1 N y la muestra se dosificó con lauril sulfato sódico 0,01 M al usar un electrodo tensioactivo (Brinkmann SUR1501-DL) para determinar el valor extremo.
- 35

### Ejemplos 1-2

#### Estudios de retención de partículas

- 40 Debido a que la retención de partículas es un parámetro importante para proporcionar una liberación controlada eficaz en aplicaciones donde la retención no es inherente, se llevaron a cabo estudios para determinar la cantidad de sílice que típicamente se puede retener en la cavidad bucal. Aunque este nivel de retención se puede alterar a través de cambios a la afinidad de partícula para los tejidos duros, tejidos blandos y biopelículas de la cavidad bucal a través de la modificación de la superficie con iones metálicos, especies de amonio cuaternario, polímeros bioadhesivos, etc., estos experimentos se vieron como un buen valor de referencia para los niveles necesarios para proporcionar una liberación eficaz del agente antimicrobiano adsorbido.

- 45 En este estudio, se preparó una suspensión acuosa maestra al 20 % p. de la sílice deseada al usar agua desionizada y se distribuyeron alícuotas de un gramo en tubos de quince mililitros prepesados transparentes (200 mg de sílice). Siete sujetos (que variaban en edad y sexo, seis hombres y una mujer) tomaron cada uno una alícuota de un gramo de la suspensión, la agitaron para garantizar que estuviera completamente suspendida, la vertieron en su boca y se cepillaron los dientes de manera habitual durante un minuto, tomando cuidado para no ingerir el contenido. Después, los tubos vacíos se volvieron a pesar para determinar el peso de la suspensión real usada por cada participante para cada muestra de sílice. A continuación, los sujetos expectoraron el contenido de su boca en un crisol seco y prepesado. Después, se les dio a los sujetos cinco mililitros de agua desionizada para enjuagarse la boca y expectoraron este enjuague en el mismo crisol. Estos crisoles y tres testigos, que contenían una alícuota de un gramo de la suspensión original y cinco mililitros de agua de enjuague, se colocaron en un horno de mufla y se calcinaron a 700 °C durante la noche para retirar toda materia orgánica introducida. A continuación, el horno se apagó y después de que se enfrió, se recogieron los crisoles y se colocaron en un horno a 100 °C hasta que
- 55

estuvieron listos para volver a pesarse. Se determinó la diferencia promedio en peso para los tres testigos y se usó para determinar la cantidad de sílice por gramo de suspensión. Este valor después se usó junto con las cantidades de suspensión usadas por cada participante para determinar una cantidad teórica de sílice usada en su prueba. A continuación, se comparó la diferencia en peso para los crisoles de los siete participantes con esta cantidad teórica para calcular la cantidad de sílice retenida como un porcentaje. Después, se usaron estos siete valores para determinar la cantidad promedio de cada muestra de sílice que se retuvo en la boca después del cepillado.

Este protocolo experimental se llevó a cabo para una sílice para el cuidado bucal estándar con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8  $\mu\text{m}$  (Ejemplo 1, Tabla I), y una versión con un tamaño de partícula más pequeño de aproximadamente 3,1  $\mu\text{m}$  (Ejemplo 2, Tabla II). Como se muestra en la Tabla I y Tabla II, la sílice con tamaño de partícula de 8  $\mu\text{m}$  de Ejemplo 1 tuvo una retención promedio de aproximadamente 6,27 % (11 mg), mientras que la sílice de tamaño de partícula más pequeño del Ejemplo 2 tuvo un mayor porcentaje de retención de aproximadamente 10,45 % (17 mg). Por lo tanto, se concluyó que se podrían retener 10-20 mg de sílice en la cavidad bucal y que posiblemente se podrían retener más de 20 mg de sílice en la cavidad bucal si se usara un material de tamaño de partícula más pequeño que el del Ejemplo 2.

### Ejemplos 3-11

Capacidad de absorción del material de sílice y/o silicato

Se evaluó la capacidad de varios materiales de sílice/silicato para absorber y proporcionar una liberación controlada de un agente antimicrobiano catiónico con niveles sostenidos por encima de la MIC del agente. Para estos ejemplos, se eligió CPC, dado que es un agente antimicrobiano conocido y eficaz, que parte de la literatura indica que es más eficaz que la clorhexidina in-vitro, pero padece baja sustancialmente en la cavidad bucal lo que lo vuelve menos eficaz in-vivo.

La Tabla III resume las características de los materiales de sílice/silicato que se evaluaron. Se muestra una variedad de grados de sílice/silicato en la Tabla III, que varían de CPC muy compatible (Sílice A), varios grados de sílice disponibles comercialmente usadas comúnmente en aplicaciones dentífricas (Sílice B, Sílice C, Sílice D) y los materiales experimentales (Sílice E1, Sílice E2, Sílice E3, Sílice E4, Silicato E5) que generalmente se considerarían muy incompatibles con CPC y otros agentes antimicrobianos catiónicos o de amonio cuaternario.

El perfil de pH resultante de la valoración con CPC se usó para determinar la capacidad de absorción de cada material de sílice/silicato específico que se muestra en la Tabla III, en unidades de mg de CPC por gramo de sílice/silicato. Los perfiles de pH se generaron mediante valoración al usar una disolución de CPC al 4 % p. Todas las suspensiones de sílice/silicato se ajustaron hasta un pH de  $\sim 8,5$  con NaOH 0,5M o HCl 0,5M, para auxiliar en la uniformidad de la química superficial inicial y una comparación más directa. Con respecto a los materiales de capacidad más baja, se empleó una suspensión al 5 %p para obtener una resolución mejor del punto extremo, mientras que se empleó una suspensión al 1 % p. para los materiales de capacidad más alta para permitir que se completara una curva de pH entera. Para aproximarse lo más posible al % p. real de la sílice/silicato en la suspensión, la cantidad usada de sílice/silicato como se recibió se ajustó para compensar la cantidad de humedad libre (pérdida durante el secado) y el sulfato de sodio presente. Las composiciones de las suspensiones empleadas se resumen en la Tabla IV (Ejemplos 3-11).

Los perfiles de pH para cada uno de los materiales de sílice para los Ejemplos 3-11 se ilustran en la Figura 1, en la que se muestra el pH como una función de la carga de CPC en mg/g, dado que toma en cuenta las diferencias en la cantidad de sílice/silicato empleada para cada prueba. La capacidad de absorción de cada sílice/silicato se definió mediante la curva de pH por separado, y la Tabla V resume los datos de capacidad de absorción. La capacidad de absorción (o punto de saturación) a partir del perfil de pH se definió como el punto donde el % de cambio con respecto al punto previo se volvió mayor que -0,25 % (nivelado, o en movimiento en la dirección positiva). Esto indicaría que cualquier adición de agente antimicrobiano adicional ya no provoca la generación de protones intercambiados de la superficie de la sílice/silicato o del área inmediatamente circundante. Como se muestra en la Tabla V, las capacidades de absorción de la Sílice E1, Sílice E2, Sílice E3 y Sílice E4 estuvieron en un intervalo de 200 a 300 mg de CPC por gramo de material de sílice.

También se incluye en la Tabla V la cantidad de cada sílice/silicato que sería necesaria para alojar la cantidad de CPC que estaría en una franja de 1 gramo de pasta dental con una carga de CPC de 0,3 % p. (3 mg de CPC en total), en función de las capacidades de absorción establecidas al usar el perfil de pH. Estos datos indican que los materiales de sílice/silicato de los Ejemplos 6-11 (Sílice D, Sílice E1, Sílice E2, Sílice E3, Sílice E4 y Silicato E5) serían capaces de retener todo el CPC en una muestra de 20 mg que podría retenerse en la cavidad bucal (ver Ejemplos 1-2).

### Ejemplos 12-32

Liberación prolongada de un compuesto antimicrobiano catiónico a partir del material de sílice y/o silicato

Se llevaron a cabo estudios de lixiviación para investigar la liberación de CPC a partir del material de sílice/silicato en el tiempo. Al tomar como referencia la literatura sobre la eficacia del CPC como un antimicrobiano, se fijó una MIC de 1 ppm como objetivo. Por lo tanto, se deseaba tener una composición que podría mantener un perfil de liberación por encima de esta MIC de 1 ppm para proporcionar una eficacia antimicrobiana prolongada.

5 Se cargó una cantidad deseada de sílice (en base seca) en un vial, y se agregaron 0,75 g de una disolución de CPC al 4 % p. Después de agregar la disolución de CPC, se agregó agua desionizada para lograr un peso total de la suspensión de 10 g. En una serie se usó un peso de sílice para proporcionar 10 %p. en la suspensión (en base seca) para imitar una carga de sílice típica en la pasta dental (Ejemplos 12-17, al usar Sílice A, Sílice B, Sílice C, Sílice D, Sílice E1 y Sílice E2, respectivamente), mientras que en las otras se usó lo suficiente para proporcionar 2  
10 %p., que imitaría lo que se podría retener teóricamente en la boca (Ejemplos 18-23, al usar Sílice A, Sílice B, Sílice C, Sílice D, Sílice E1 y Sílice E2, respectivamente). Cada suspensión se mezcló durante quince minutos antes de usarse, después se tomó una alícuota de 1 g (cantidad típica de franja de pasta dental) mientras se mezclaba y se colocó en un tubo de centrifuga ámbar de 45 mL. Se agregó una alícuota inicial de 3 mL de agua desionizada para imitar el uso inicial del producto y después el tubo se incubó en un bastidor rotativo a 37 °C durante 30 min, después  
15 se centrifugó a 3900 rpm en una centrifuga de cubo colgante. El sobrenadante se recogió y se dejó de lado y se agregó otra alícuota de 30 mL de agua desionizada al tubo de centrifuga. El sedimento se suspendió y el proceso se repitió. Esto se hizo un total de cinco veces más para proporcionar un lavado total de 180 mL después de la dilución inicial.

20 Para determinar la concentración de CPC que se liberó en cada lavado, se usó un espectrómetro LAMBDA 35 UV-VIS con una longitud de onda de 259 nm y un ancho de ranura de 0,5 mm y una longitud de recorrido de 1 cm. Se generó una curva de calibración inicial de absorbancia con respecto a concentración al usar las disoluciones de CPC que variaron de 0 a 200 ppm en peso. Cada uno de los sobrenadantes recogidos o lavados se pasó primero a través de un filtro de PTFE de 0,22 µm para retirar todas las partículas finas residuales o la turbidez. Después, se midió el sobrenadante transparente para determinar su absorbancia y se calculó la concentración de CPC. La Figura 2 ilustra  
25 las curvas de liberación prolongada para los Ejemplos 12-17 (con sílice al 10 % p.) si se retuvieran los 100 mg de sílice completos y la Figura 3 ilustra las curvas de liberación prolongada para los Ejemplos 18-23 (con sílice al 2 % p.) si se retuvieran los 20 mg de sílice completos.

30 La Figura 2 demuestra que con niveles de carga normales y si se pudieran retener los 100 mg completos, la Sílice E1 y Sílice E2 experimentales (Ejemplos 16-17) exhibieron los peores perfiles de liberación, salvo el de la Sílice A (Ejemplo 12). La Sílice A no podría proporcionar una liberación prolongada incluso a este nivel poco realista de sílice retenida porque tiene una capacidad de absorción extremadamente baja para CPC y no puede actuar como un reservorio eficaz. Por lo tanto, todo el CPC queda disponible y se eliminó por lavado con el primer lavado. Por otro lado, la Sílice E2 tuvo la capacidad más alta para CPC, y debido a que se usa con un nivel de carga tan alto, requiere esencialmente el agente CPC y no lo liberó en la disolución circundante a una concentración suficiente. Los  
35 que tuvieron el mejor desempeño en este nivel alto de sílice poco realista fueron en realidad los materiales con niveles medios de capacidad de absorción, dado que había suficiente masa para retener una cantidad suficiente y una capacidad de absorción suficientemente baja para permitir una liberación suficiente.

40 La Figura 3 ilustra el desempeño de los materiales de sílice cuando la cantidad de sílice retenida es una cantidad más realista de 20 mg. La Sílice A (Ejemplo 18) tuvo el peor perfil de liberación, nuevamente debido a su baja capacidad de absorción para CPC. Los otros materiales de sílice comparativos (Ejemplos 19-21; Sílice B, Sílice C, Sílice D) no tuvieron un desempeño mucho mejor y solo pudieron mantener niveles eficaces mayores que 1 ppm de CPC durante dos o tres lavados. De manera inesperada, los materiales con la capacidad de absorción más alta (Ejemplos 22-23; Sílice E1, Sílice E2) tuvieron un desempeño extremadamente bueno, en el que se lograron niveles de CPC dos a cuatro veces mayores que la MIC de 1 ppm en los seis lavados totales. Con índices de flujo salivales  
45 normales de 0,5-1,0 mL/min, esto sería igual a la cantidad de saliva producida durante tres a seis horas.

Además de estos materiales experimentales iniciales, se evaluaron otros tres materiales de sílice/silicato con posible liberación para determinar su potencial para proporcionar perfiles de liberación de CPC eficaces. La Sílice E3 fue una sílice con una capacidad de absorción de CPC muy alta, la Sílice E4 fue también una sílice con una capacidad de absorción de CPC relativamente alta (producida a través de los procesos descritos en las patentes  
50 estadounidenses núms. 8.945.517 y 8.609.068, incorporadas en la presente memoria por referencia en su totalidad), y el Silicato E5 fue un aluminosilicato con una capacidad de absorción de CPC relativamente alta empleado para investigar la capacidad de los silicatos metálicos para proporcionar un desempeño similar a las sílices. Estos tres materiales se estudiaron de manera similar a la Sílice E1 y Sílice E2, pero se debieron hacer algunos cambios fundamentales al procedimiento de lixiviación debido a los cambios en el equipo, el deseo de proceder a un pH de  
55 7,0 y la incompatibilidad inesperada de un nuevo lote de microfiltros.

Por lo tanto, en este estudio, se cargó una cantidad deseada de sílice/silicato (en base seca) en un tubo de centrifuga de 45 mL y se agregaron 3 g de una disolución de CPC al 4 % p. Después de agregar la disolución de CPC, se agregó una disolución tampón de fosfato con pH 7,0 elaborada con agua ultrapura para lograr un peso total de la suspensión de 40 g. En esta serie se usó un peso de sílice/silicato para proporcionar 2 %p. en la suspensión

(0,8 g en base seca) para imitar lo que se podría retener teóricamente en la boca (Ejemplos 24-26, al usar Sílice E3, Sílice E4 y Sílice E5, respectivamente). Además, para actuar como testigo negativo, se elaboró una suspensión de Sílice E3 al 2 % p. sin el uso de CPC (Ejemplo 27) y esta se analizó de manera idéntica a las suspensiones que contenían CPC.

- 5 Cada suspensión se mezcló durante al menos quince minutos antes de usarse, después se tomó una alícuota de 1 g (cantidad típica de franja de pasta dental) mientras se mezclaba y se colocó en un tubo de centrífuga de 45 mL para el estudio de lixiviación repetitiva. La suspensión restante se centrifugó a 5000 rpm durante 15 minutos y se recogió el sobrenadante y se centrifugó nuevamente a 5000 rpm durante 15 minutos para retirar todas las partículas pequeñas restantes. El sobrenadante generado se recogió para actuar como el punto de uso inicial del producto. El tubo que contenía la alícuota de 1 g se centrifugó a 5000 rpm durante 15 minutos y el sobrenadante se descartó. Los sedimentos formados después se resuspendieron al usar 30 mL de tampón de fosfato con pH 7,0 y se incubaron en un bastidor rotativo a 40 °C durante 15 min, después se centrifugaron a 5000 rpm durante 15 minutos y se recogió el sobrenadante y se centrifugó nuevamente a 5000 rpm durante 15 minutos para retirar todas las partículas finas. El sobrenadante se recogió y se dejó de lado y se agregó otra alícuota de 30 mL de tampón de fosfato con pH 7,0 al tubo de centrífuga. El sedimento se suspendió y el proceso se repitió. Esto se hizo un total de 18 veces más para proporcionar un lavado total de 570 mL después de la dilución inicial.

Para determinar la concentración de CPC que se liberó en cada lavado, se usó un espectrómetro CARY 100 UV-VIS con una longitud de onda de 259 nm y un ancho de ranura de 0,5 mm y una longitud de recorrido de 1 cm. Se generó una curva de calibración inicial de absorbancia con respecto a concentración al usar las disoluciones de CPC que variaron de 0 a 150 ppm en peso. A continuación, se midieron cada uno de los sobrenadantes transparentes recogidos para determinar su absorbancia y se calculó la concentración de CPC a partir de la curva de calibración. La Figura 4 ilustra las curvas de liberación prolongada para los Ejemplos 24-27 (con sílice al 2 % p.) si se retuvieran los 20 mg de sílice/silicato completos.

La Figura 4 ilustra el desempeño de los materiales de sílice/silicato cuando la cantidad de sílice retenida es una cantidad realista de 20 mg. La Sílice E3 (Ejemplo 24), con la capacidad de absorción más alta, tuvo un desempeño extremadamente bueno, en el que se lograron niveles de CPC mayores o iguales que el doble de la MIC de 1 ppm en los diecinueve lavados totales. La Sílice E4 (Ejemplo 25) fue capaz de mantener niveles eficaces por encima de la MIC durante dieciséis lavados, pero no pareció ser tan eficaz como material de liberación como la Sílice E3. El Silicato E5 (Ejemplo 26), aunque no fue capaz de mantener los niveles de CPC de manera tan eficaz como la Sílice E3 y Sílice E4, indicó que los materiales de silicato que reúnen las propiedades descritas en la presente memoria pueden proporcionar perfiles de liberación similares a las sílices. Con índices de flujo salival normales de 0,5-1,0 mL/min, la Sílice E3 y Sílice E4 mantendrían niveles eficaces durante aproximadamente ocho a dieciséis horas.

Como se muestra a través del trabajo de valoración de CPC, todos los materiales de sílice y silicato poseen algo de capacidad para estos agentes de amonio cuaternario, por lo tanto, la adición de otra sílice en el sistema teóricamente competiría por el agente disponible y agotaría la sílice de liberación. En particular, las partículas de limpieza y pulido basadas en sílice (sílices "abrasivas") que serían deseables en muchas formulaciones bucales pueden reducir la eficacia de la sílice de liberación. Por lo tanto, además de estos estudios iniciales, se llevó a cabo un trabajo para entender mejor el posible impacto de materiales de sílice/silicato adicionales en la formulación sobre este perfil de liberación.

Por consiguiente, en este estudio, se determinó una capacidad relativa para CPC en la sílice de liberación y diferentes sílices abrasivas. Esta capacidad relativa se basó en la capacidad de CPC y el nivel de carga de la sílice respectivos. La capacidad de CPC se estableció mediante el método de valoración descrito anteriormente y el nivel de uso aplicable se fijó en 2 %p. para la sílice de liberación y un nivel específico basado en la capacidad de limpieza relativa de la sílice abrasiva. Por ejemplo, la Sílice C típicamente se usaría al 20 % p., pero la Sílice A y la Sílice B a menudo pueden proporcionar una limpieza equivalente al 10 % p., por lo tanto, se usaron estos niveles. Estas capacidades relativas de CPC en la formulación después se usaron para determinar qué porcentaje del CPC disponible se alojaría en la sílice de liberación y qué porcentaje se alojaría en la sílice abrasiva. A continuación, esta información se usó para generar suspensiones con la sílice de liberación cargada con niveles agotados de CPC. Toda esta información se resume en la Tabla VI, incluida la cantidad de una disolución del CPC al 4 % necesaria en la suspensión de 40 g.

Se cargó una cantidad deseada de la sílice de liberación (en base seca) en un tubo de centrífuga de 45 mL y se agregó la cantidad determinada de disolución de CPS al 4 % p. Después de agregar la disolución de CPC, se agregó una disolución tampón de fosfato con pH 7,0 elaborada con agua ultrapura para lograr un peso total de la suspensión de 40 g. En esta serie se usó un peso de sílice de liberación para proporcionar 2 %p. en la suspensión (0,8 g en base seca) para imitar lo que se podría retener teóricamente en la boca (Ejemplos 28-31, al usar Sílice E3, y Sílice E3 con niveles agotados de CPC debido a la Sílice A, Sílice B y Sílice C, respectivamente). Además, para actuar como testigo negativo, se elaboró una suspensión de Sílice E3 al 2 % p. sin el uso de CPC (Ejemplo 32) y esta se analizó de manera idéntica a las suspensiones que contenían CPC.

Cada suspensión se mezcló durante al menos quince minutos antes de usarse, después se tomó una alícuota de 1 g (cantidad típica de franja de pasta dental) mientras se mezclaba y se colocó en un tubo de centrifuga de 45 mL para el estudio de lixiviación repetitiva. La suspensión restante se centrifugó a 5000 rpm durante 15 minutos y se recogió el sobrenadante y se centrifugó nuevamente a 5000 rpm durante 15 minutos para retirar todas las partículas finas. El sobrenadante generado se recogió para actuar como el punto de uso inicial del producto. Los tubos que contenían la alícuota de 1 g se centrifugaron a 5000 rpm durante 15 minutos y los sobrenadantes se descartaron. Los sedimentos formados después se resuspendieron al usar 30 mL de tampón de fosfato con pH 7,0 y se incubaron en un bastidor rotativo a 40 °C durante 15 min, después se centrifugaron a 5000 rpm durante 15 minutos y se recogió el sobrenadante y se centrifugó nuevamente a 5000 rpm durante 15 minutos para retirar todas las partículas finas. Los sobrenadantes se recogieron y se dejaron de lado y se agregó otra alícuota de 30 mL de tampón de fosfato con pH 7,0 a los tubos de centrifuga. Los sedimentos se suspendieron y el proceso se repitió. Esto se hizo un total de 18 veces más para proporcionar un lavado total de 570 mL después de la dilución inicial.

Para determinar la concentración de CPC que se liberó en cada lavado, se usó un espectrómetro CARY 100 UV-VIS con una longitud de onda de 259 nm y un ancho de ranura de 0,5 mm. Se generó una curva de calibración inicial de absorbancia con respecto a concentración al usar las disoluciones de CPC que variaron de 0 a 150 ppm en peso. A continuación, se midieron cada uno de los sobrenadantes transparentes recogidos para determinar su absorbancia y se calculó la concentración de CPC a partir de la curva de calibración. La Figura 5 ilustra las curvas de liberación prolongada para los Ejemplos 28-32 (con sílice/silicato al 2 % p.) si se retuvieran los 20 mg de sílice completos.

La Figura 5 ilustra el desempeño de los materiales de sílice de liberación cuando la cantidad de sílice retenida es una cantidad realista de 20 mg y cuando otros materiales de sílice pueden agotar el CPC absorbido. Como se esperaba, la sílice de liberación no agotada (Ejemplo 28) tuvo el mejor desempeño, en el que se lograron niveles de CPC mayores o iguales que el doble de la MIC de 1 ppm en los diecinueve lavados totales. A medida que la sílice de liberación se agotó adicionalmente, las concentraciones del perfil de liberación fueron más bajas y cayeron por debajo de la MIC más rápidamente. La capacidad de absorción de CPC más alta de la Sílice C de limpieza provocó un agotamiento significativo del CPC de la sílice de liberación y cayó, de este modo, por debajo de la MIC después de nueve lavados (Ejemplo 31). Los datos en la Figura 5 respaldan la conclusión de que una combinación de (i) los materiales de sílice/silicato de liberación descritos junto con (ii) una sílice abrasiva que posee la capacidad de absorción de CPC más baja tiene el mejor desempeño (por ejemplo, el Ejemplo 29). También parece que puede ser necesaria una capacidad relativa en el uso igual o menor que la de la Sílice B para mantener la liberación prolongada durante largos períodos de tiempo.

De manera contraria a la ideología convencional, donde los materiales con capacidad de absorción alta se consideraron no aptos para su uso en estas aplicaciones de dentífricos antimicrobianos debido a su incompatibilidad con los agentes, estos resultados indican que, inesperadamente, la Sílice E1, la Sílice E2, la Sílice E3 y la Sílice E4 (con capacidades de absorción altas, áreas superficiales según CTAB altas, etc.) son materiales adecuados para una liberación de CPC prolongada eficaz, si se toma en consideración la cantidad real de partículas que se puede retener en una cavidad bucal. Además, el Silicato E5 (aunque carece de suficiente capacidad de absorción de CPC para proporcionar un perfil de liberación semejante al de los materiales de sílice), indica que otros materiales de silicato metálico con una capacidad de absorción de CPC y/o área superficial según CTAB suficiente también funcionarían de manera similar. Además, en aplicaciones donde la composición bucal se retiene en la cavidad bucal durante períodos de tiempo más largos, tales como una goma de mascar, se cree que incluso se podrían usar cantidades más pequeñas de las partículas de sílice/silicato tratadas y todavía proporcionar propiedades de liberación antimicrobiana eficaces.

Tabla I. Datos del estudio de retención de partículas para el Ejemplo 1 al usar sílice de 8 µm

C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Número del sujeto	Masa de la suspensión de sílice usada (g)	Masa promedio del crisol vacío (g)	Masa promedio del crisol después del cepillado (g)	Masa promedio de sílice en el crisol (g) (C3-C2)	Masa de sílice en 1 gramo de suspensión (g) (C5/C2)	Masa teórica de sílice en la suspensión usada (g) (C2 • 0,17727)	Masa de sílice retenida (g) (C7-C5)	Porcentaje de sílice retenida (%) (C8/C7) • 100
1	1,0033	41,56615	41,74032	0,17417	-	0,17786	0,00368	2,07
2	1,0036	44,19611	44,36632	0,17021	-	0,17791	0,00770	4,33
3	0,9827	76,77168	76,93341	0,16173	-	0,17421	0,01248	7,16
4	0,9976	42,94832	43,11102	0,16269	-	0,17685	0,01415	8,00
5	0,8799	41,02345	41,15632	0,13287	-	0,15598	0,02311	14,82
6	0,9878	69,62275	69,79492	0,17216	-	0,17511	0,00295	1,68
7	0,9879	77,21415	77,37913	0,16499	-	0,17513	0,01014	5,79
Testigo 1	0,9920	39,95841	40,13213	0,17373	0,17513	-	-	-
Testigo 2	0,9956	76,48821	76,66500	0,17678	0,17756	-	-	-
Testigo 3	0,9805	41,40095	41,57659	0,17563	0,17913	-	-	-
Promedio					0,17727		0,01060	6,27

Tabla II. Datos del estudio de retención de partículas para el Ejemplo 2 al usar sílice de 3,1 µm

C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Número del sujeto	Masa de la suspensión de sílice usada (g)	Masa promedio del crisol vacío (g)	Masa promedio del crisol después del cepillado (g)	Masa promedio de sílice en el crisol (g) (C3 - C2)	Masa de sílice en 1 gramo de suspensión (g) (C5/C2)	Masa teórica de sílice en la suspensión usada (g) (C2 • 0,17386)	Masa de sílice retenida (g) (C7 - C5)	Porcentaje de sílice retenida (%) (C8/C7) • 100
1	0,95	39,92587	40,06636	0,14049	-	0,16516	0,02467	14,94
2	1,00	43,13518	43,29871	0,16354	-	0,17386	0,01032	5,94
3	0,96	42,59649	42,73910	0,14261	-	0,16690	0,02429	14,55
4	0,93	41,01426	41,16309	0,14882	-	0,16169	0,01286	7,96
5	0,90	46,74067	46,87676	0,13609	-	0,15647	0,02038	13,03
6	0,84	69,61910	69,75269	0,13359	-	0,14604	0,01245	8,53
7	0,98	44,61803	44,77445	0,15641	-	0,17038	0,01397	8,20
Testigo 1	0,97	40,66691	40,83653	0,16963	0,17487	-	-	-
Testigo 2	0,99	45,75301	45,92550	0,17249	0,17423	-	-	-
Testigo 3	1,00	41,47334	41,64581	0,17247	0,17247	-	-	-
Promedio					0,17386		0,01699	10,45

Tabla III. Características de los materiales de sílice/silicato

Sílice/Silicato	A	B	C	D	E1	E2	E3	E4	E5
Pérdida durante el secado (%)	5,95	7,15	7,25	6,55	8,20	6,20	2,25	8,05	5,45
Residuo en malla 325 (%)	5,05	0,40	0,66	0,06	0,02	-	0,10	-	-
Área superficial según BET (m <sup>2</sup> /g)	1,4	35	56	135	430	614	342	381	380
Área superficial según CTAB (m <sup>2</sup> /g)	3	29	50	114	293	276	287	151	123
Mediana del tamaño de partícula (µm)	13,21	8,31	7,93	12,50	2,62	5,22	2,51	6,17	4,30
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (%)	<0,35	2,00	0,66	0,51	0,51	2,00	1,50	-	-
Absorción de aceite (cc/100 g)	43	50	79	238	256	132	214	106	95
Absorción de agua (cc/100 g)	74	73,0	117	281	353	137	243	123	99
5 % pH	8,90	7,41	7,42	7,25	7,34	7,93	6,75	7,02	7,45

Tabla IV. Resumen de las suspensiones de sílice/silicato usadas en las valoraciones del perfil de pH

Ejemplo	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sílice/Silicato	A	B	C	D	E1	E2	E3	E4	E5
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (%)	0,35	2,00	0,90	1,14	0,51	2,00	1,50	-	-
Pérdida durante el secado en el momento de la pasada (%)	5,95	7,15	7,25	6,55	8,20	2,90	2,25	8,05	5,45
% p. deseado de sílice/silicato en la pasada	5,00	5,00	5,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masa de sílice/silicato necesaria (g)	8,00	8,00	8,00	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Masa de sílice/silicato usada (g)	8,53	8,81	8,71	1,73	1,75	1,68	1,66	1,74	1,69
Masa de NaOH 0,5M o HCl 0,5M (g)	0,02	1,20	1,20	0,28	0,18	0,00	0,35	0,05	0,05
% p. de suspensión de sílice/silicato después del ajuste del pH	5,00	4,96	4,96	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Tabla V. Resumen de la capacidad de absorción para los Ejemplos 3-11

Ejemplo	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sílice/Silicato	A	B	C	D	E1	E2	E3	E4	E5
Capacidad de absorción de CPC (mg de CPC / g de sílice/silicato)	7,5	32,5	82,5	165,6	228,1	259,4	284,4	203,1	171,9
Peso de sílice/silicato (mg) necesario para adsorber 3 mg de CPC	400	92,3	36,4	18,1	13,2	11,6	10,6	14,8	17,5

Tabla VI. Resumen del agotamiento de CPC a partir de sílices abrasivas (sílices de limpieza) para determinar el impacto sobre el perfil de liberación

	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
Sílice de liberación	Sílice E3	Sílice E3	Sílice E3	Sílice E3
Carga de sílice de liberación (% p.)	2	2	2	2
Masa de sílice de liberación en 1 g de suspensión (g)	0,02	0,02	0,02	0,02
Capacidad de absorción de CPC de la sílice de liberación (mg de CPC / g de sílice)	284,4	284,4	284,4	284,4
Capacidad de CPC relativa de la sílice de liberación en 1 g de suspensión (mg)	5,69	5,69	5,69	5,69
Sílice de limpieza	-	Sílice A	Sílice B	Sílice C
Carga de sílice de limpieza (% p.)	-	10	10	20
Masa de sílice de limpieza en 1 g de suspensión (g)	-	0,10	0,10	0,20
Capacidad de absorción de CPC de la sílice de limpieza (mg de CPC / g de sílice)	-	7,5	32,5	82,5
Capacidad de CPC relativa de la sílice de limpieza en 1 g de suspensión (mg)	-	0,75	3,25	16,50
Capacidad de CPC total la sílice de liberación y limpieza en 1 g de suspensión (mg)	5,69	6,44	8,94	22,19
Porcentaje de CPC en la sílice de liberación (%)	100	88,4	63,6	25,6
Masa de la disolución de CPC al 4 % p. necesaria para imitar el agotamiento para la suspensión de CPC al 0,3 % p.	3,00	2,65	1,91	0,77

La invención se describió anteriormente con referencia a numerosos aspectos y realizaciones, y ejemplos específicos. Muchas variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la descripción detallada anterior. Todas dichas variaciones obvias están dentro del alcance completo de las reivindicaciones adjuntas. Otras realizaciones de la invención pueden incluir, pero no se limitan a, las siguientes (se describe que las realizaciones "comprenden" pero, alternativamente, puede "consistir esencialmente en" o "consistir en"):

5 Realización 1. Una composición bucal que comprende (i) un vehículo, (ii) de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 % de compuesto antimicrobiano catiónico, y (iii) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,5 % p. de un material de sílice y/o silicato, caracterizado por un tamaño de partícula promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , y un área superficial según CTAB en un intervalo de aproximadamente 145 a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ .

10 Realización 2. Una composición bucal que comprende (a) un vehículo y (b) de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 7 % p. de partículas tratadas que comprenden (I) un material de sílice y/o silicato, y (II) un compuesto antimicrobiano catiónico; en donde el material de sílice y/o silicato tiene una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato; y las partículas tratadas comprenden el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 200 % de la capacidad de absorción.

15 Realización 3. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde el compuesto antimicrobiano catiónico comprende cualquier compuesto de amonio cuaternario antimicrobiano adecuado o cualquier compuesto de amonio cuaternario antimicrobiano descritos en la presente memoria, p. ej., cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio (BAC), etc., así como combinaciones de estos.

20 Realización 4. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde el compuesto antimicrobiano catiónico comprende cloruro de cetilpiridinio (CPC).

25 Realización 5. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde el compuesto antimicrobiano catiónico comprende cloruro de benzalconio (BAC).

Realización 6. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde el compuesto antimicrobiano catiónico comprende bromuro de domifeno.

Realización 7. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde el compuesto antimicrobiano catiónico comprende clorhexidina.

30 Realización 8. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición comprende una cantidad del compuesto antimicrobiano catiónico en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 % p., de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 % p., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % p., de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 % p., de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,6 % p.

35 Realización 9. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato se caracteriza por cualquier tamaño de partícula promedio adecuado, o un tamaño de partícula promedio en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , etc.

40 Realización 10. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato se caracteriza por cualquier área superficial según CTAB adecuada o un área superficial según CTAB en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 145  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 550  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 200  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 450  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 250  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 350  $\text{m}^2/\text{g}$ , etc..

45 Realización 11. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato se caracteriza por cualquier área superficial según BET adecuada o un área superficial según BET en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 130  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 800  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 200  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 800  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 250  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 700  $\text{m}^2/\text{g}$ , de aproximadamente 250  $\text{m}^2/\text{g}$  a aproximadamente 625  $\text{m}^2/\text{g}$ , etc.

50 Realización 12. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la capacidad de absorción del material antimicrobiano catiónico sobre la base del peso del material de sílice y/o silicato está en

cualquier intervalo adecuado o en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 175 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 210 a aproximadamente 325 mg, etc., por gramo del material de sílice y/o silicato.

5 Realización 13. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde las partículas tratadas comprenden el material antimicrobiano catiónico en cualquier intervalo adecuado o en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, sobre la base de la capacidad de absorción, p. ej., de aproximadamente 50 % a aproximadamente 200 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 150 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 150 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 95 %, etc.

10 Realización 14. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición comprende una cantidad de material de sílice y/o silicato en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 % p., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,5 % p., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 % p., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 % p., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % p., etc.

15 Realización 15. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 2-14, en donde la composición comprende una cantidad de partículas tratadas en cualquier intervalo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 % p., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 % p., de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 6 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 % p., de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 % p., de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5 % p.

20 Realización 16. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende cualquier gel de sílice adecuado o cualquier gel de sílice descrito en la presente memoria, tal como los producidos por Grace (p. ej., SYLOID, SYLODENT), PQ Corporation (p. ej., GASIL, SILCRON, SORBSIL), etc.

25 Realización 17. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende cualquier sílice pirógena adecuada o cualquier sílice pirógena descrita en la presente memoria, tal como las producidas por Cabot Corporation (p. ej., CABOSIL), Evonik Industries (p. ej., AEROSIL), etc.

30 Realización 18. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende cualquier sílice precipitada adecuada o cualquier sílice precipitada descrita en la presente memoria, tal como las producidas por J.M. Huber Corporation (p. ej., ZEODENT, ZEOFREE, ZEOTHIX), Grace (p. ej., SYLODENT), PQ Corporation (p. ej., SORBOSIL), Solvay (p. ej., TIXOSIL, ZEOSIL), Evonik Industries (p. ej., SIDENT, SIPERNAT), etc.

35 Realización 19. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende cualquier sílice coloidal adecuada o cualquier sílice coloidal descrita en la presente memoria, tal como las producidas por W.R. Grace & Co. (p. ej., LUDOX), etc.

40 Realización 20. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende cualquier aluminosilicato adecuado o cualquier aluminosilicato descrito en la presente memoria, p. ej., partículas de aluminosilicato de metal alcalino, partículas de aluminosilicato de metal alcalino modificadas con metal alcalinotérreo, así como combinaciones de estos, tales como las producidas por J.M Huber Corporation (p. ej., ZEOLEX, HYDREX, HUBERSORB), etc.

Realización 21. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende partículas de aluminosilicato de sodio.

45 Realización 22. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende partículas de aluminosilicato de sodio magnesio.

Realización 23. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-15, en donde el material de sílice y/o silicato comprende partículas de silicato de calcio y/o silicato de magnesio.

Realización 24. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato es amorfo.

50 Realización 25. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato es sintético.

- Realización 26. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el vehículo comprende cualquier vehículo sólido o líquido bucalmente aceptable adecuado, o cualquier vehículo sólido o líquido bucalmente aceptable descrito en la presente memoria, p. ej., agua, una composición dentífrica, etc.
- 5 Realización 27. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición está en cualquier forma adecuada, o cualquier forma descrita en la presente memoria, p. ej., un enjuague bucal, un enjuague de boca, un pulverizador bucal, una goma de mascar, una tira para el aliento, una gragea, una golosina, un comprimido, una mentita, una pasta dental, un gel, una película comestible, una tira blanqueadora, etc.
- 10 Realización 28. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición comprende, además, cualquier aditivo adecuado, o cualquier aditivo descrito en la presente memoria, p. ej., un humectante, un aglutinante, un agente saborizante, un agente anticaries, un colorante, un edulcorante, un tensioactivo, un espesante, un conservante, etc., así como combinaciones de estos.
- 15 Realización 29. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato (o composición) no contiene un metal ni aducto metálico, p. ej., aluminio, zinc, estaño, estroncio, hierro, plata, cobre, etc.
- Realización 30. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el material de sílice y/o silicato no está modificado con una funcionalidad orgánica ni otra funcionalización superficial.
- 20 Realización 31. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-30, en donde el único material de sílice y/o silicato en la composición es el elemento (iii) o en las partículas tratadas del elemento (b).
- Realización 32. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 1-30, en donde la composición comprende, además un material de sílice y/o silicato diferente del elemento (iii) o diferente del material de sílice y/o silicato en las partículas tratadas del elemento (b).
- 25 Realización 33. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición se produce mediante un proceso que comprende (A) poner en contacto una suspensión acuosa del material de sílice y/o silicato con el compuesto antimicrobiano catiónico para formar partículas tratadas; y (B) poner en contacto las partículas tratadas con el vehículo para formar la composición.
- Realización 34. La composición definida en la realización 33, que comprende, además, una etapa de secar las partículas tratadas después de la etapa (A).
- 30 Realización 35. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones 33-34, en donde el material de sílice y/o silicato se pone en contacto con el compuesto antimicrobiano catiónico a cualquier temperatura y período de tiempo adecuado, o cualquier temperatura y período de tiempo descrito en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 15 seg a aproximadamente 48 h, de aproximadamente 1 min a aproximadamente 8 h, de aproximadamente 5 min a aproximadamente 2 h, etc.
- 35 Realización 36. La composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición es una composición bucal configurada para, diseñada para, hecha para o usada en, la liberación prolongada o controlada del compuesto antimicrobiano catiónico, p. ej., en una cavidad bucal de un sujeto.
- Realización 37. Un método para reducir o inhibir el crecimiento microbiano en una cavidad bucal de un sujeto, el método comprende administrar (o suministrar) una cantidad eficaz de la composición definida en una cualquiera de las realizaciones anteriores a la cavidad bucal del sujeto.
- 40 Realización 38. El método definido en la realización 37, en donde el sujeto es un mamífero.
- Realización 39. El método definido en la realización 37, en donde el sujeto es un ser humano.
- 45 Realización 40. El método definido en una cualquiera de las realizaciones 37-39, en donde la cantidad eficaz es cualquier cantidad eficaz adecuada, o cualquier cantidad eficaz descrita en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 25 gramos, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 gramos, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 gramos, etc.
- 50 Realización 41. El método definido en una cualquiera de las realizaciones 37-40, en donde la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para una liberación controlada de al menos 1 ppm del compuesto antimicrobiano catiónico durante cualquier período de tiempo de liberación controlada adecuado o en cualquier intervalo de períodos de tiempo de liberación controlada descritos en la presente memoria, p. ej., de aproximadamente 15 min a aproximadamente 12 h, de aproximadamente 30 min a aproximadamente 8 h, de aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 h, etc.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición bucal que comprende:
  - (i) un vehículo;
  - (ii) de 0,02 a 2 % p. de un compuesto antimicrobiano catiónico; y
  - 5 (iii) de 0,1 a 4,5 % p. de un material de sílice y/o silicato caracterizado por:
    - un tamaño de partícula promedio en un intervalo de 0,1 a 20  $\mu\text{m}$ ;
    - un área superficial según CTAB en un intervalo de 145 a 550  $\text{m}^2/\text{g}$ ; y
    - una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en donde:
  - el material de sílice y/o silicato comprende una sílice precipitada que tiene una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 210 a aproximadamente 325  $\text{mg}/\text{g}$ ; y el compuesto antimicrobiano catiónico comprende un compuesto de amonio cuaternario antimicrobiano.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en donde el material de sílice y/o silicato comprende una sílice precipitado caracterizada por:
  - un tamaño de partícula promedio en un intervalo de 0,5  $\mu\text{m}$  a 6  $\mu\text{m}$ ;
  - un área superficial según CTAB en un intervalo de 250  $\text{m}^2/\text{g}$  a 350  $\text{m}^2/\text{g}$ ; y
  - un área superficial según BET en un intervalo de 250  $\text{m}^2/\text{g}$  a 700  $\text{m}^2/\text{g}$ .
- 20 4. La composición de la reivindicación 1, en donde:
  - el vehículo comprende agua; y
  - la composición comprende de 0,1 a 1 % p. del compuesto antimicrobiano catiónico y de 0,5 a 3 % p. del material de sílice y/o silicato.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1, en donde:
  - el vehículo comprende una composición dentífrica; y
  - la composición bucal comprende de 0,1 a 1 % p. del compuesto antimicrobiano catiónico y de 0,5 a 3 % p. del material de sílice y/o silicato.
- 30 6. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición está en forma de un enjuague bucal, un enjuague de boca, un pulverizador bucal, una goma de mascar, una tira para el aliento, una gragea, una golosina, un comprimido, una mentita, una pasta dental, un gel, una película comestible o una tira blanqueadora.
- 30 7. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende, además un material de sílice abrasiva caracterizada por:
  - un área superficial según CTAB en un intervalo de 1 a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ ; y
  - una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice abrasiva.
- 35 8. La composición de la reivindicación 7, en donde la composición comprende de 5 a 25 % p. del material de sílice abrasiva.
9. Una composición bucal que comprende:
  - (a) un vehículo; y
  - (b) de 0,5 a 4,5 % p. de las partículas tratadas y de 0,1 a 1 % p. del compuesto antimicrobiano catiónico;
- 40 (I) un material de sílice y/o silicato; y
  - (II) un compuesto antimicrobiano catiónico; en donde:

- el material de sílice y/o silicato tiene una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice y/o silicato; y
- 5 las partículas tratadas comprenden el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad en un intervalo de 50 % a 200 % de la capacidad de absorción,
- el compuesto antimicrobiano catiónico comprende cloruro de cetilpiridinio (CPC); y
- el material de sílice y/o silicato se caracteriza por:
- un tamaño de partícula promedio en un intervalo de 0,5  $\mu\text{m}$  a 6  $\mu\text{m}$ ;
- un área superficial según CTAB en un intervalo de 200  $\text{m}^2/\text{g}$  a 450  $\text{m}^2/\text{g}$ ; y
- 10 un área superficial según BET en un intervalo de 250  $\text{m}^2/\text{g}$  a 700  $\text{m}^2/\text{g}$ .
10. La composición de la reivindicación 9, en donde las partículas tratadas comprenden el compuesto antimicrobiano catiónico en una cantidad en un intervalo de 75 % a 150 % de la capacidad de absorción.
11. La composición de la reivindicación 9, en donde:
- 15 el material de sílice y/o silicato comprende una sílice precipitada que tiene una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 210 a aproximadamente 325  $\text{mg}/\text{g}$ ; y
- la composición comprende de 1 a 3 % p. de la sílice precipitada.
12. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición comprende, además, de 5 a 15 % p. de un material de sílice abrasiva caracterizada por:
- un área superficial según CTAB en un intervalo de 1 a 35  $\text{m}^2/\text{g}$ ; y
- 20 una capacidad de absorción del compuesto antimicrobiano catiónico en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg del compuesto antimicrobiano catiónico por gramo de material de sílice abrasiva.

FIG. 1

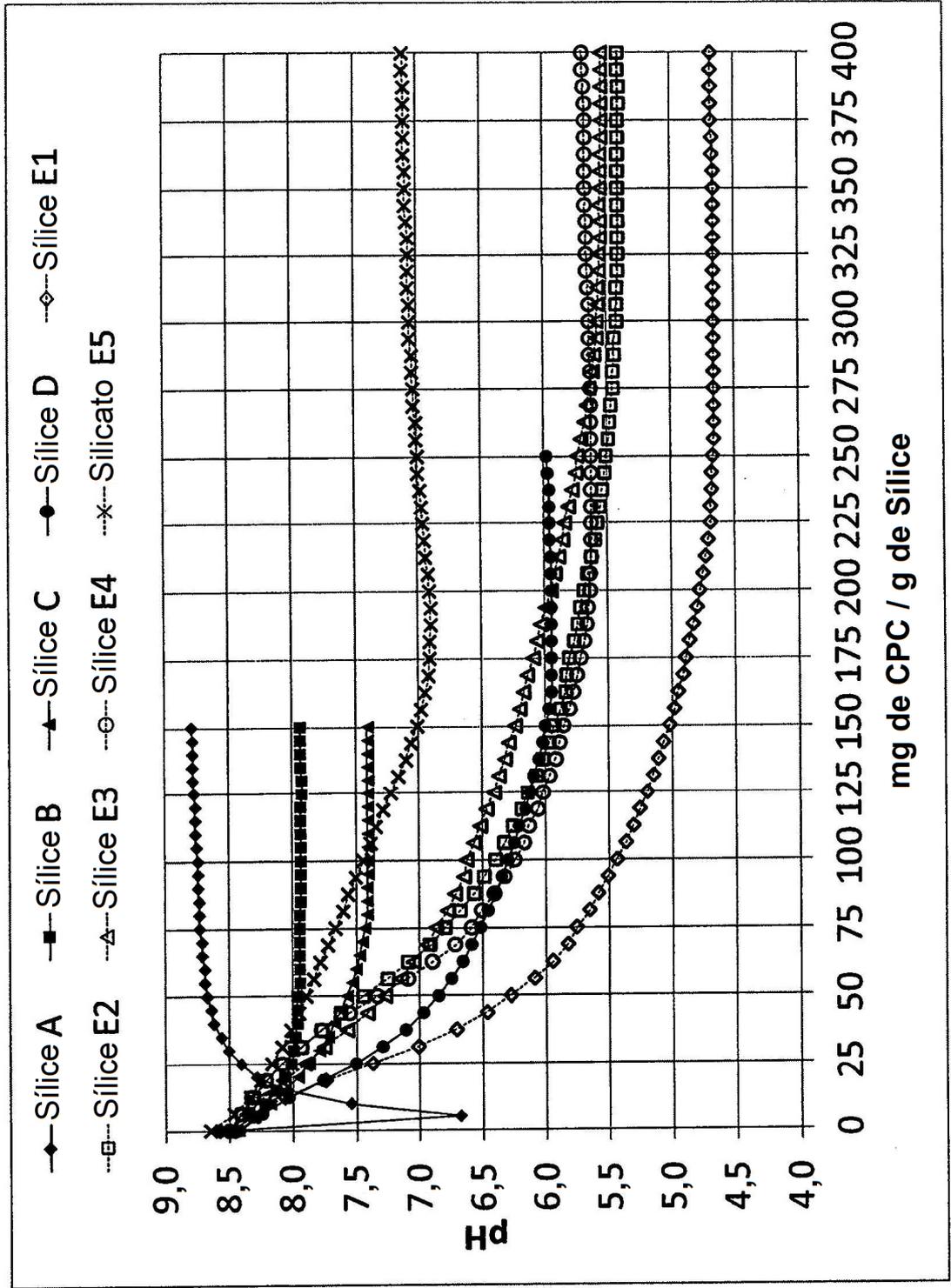


FIG. 2

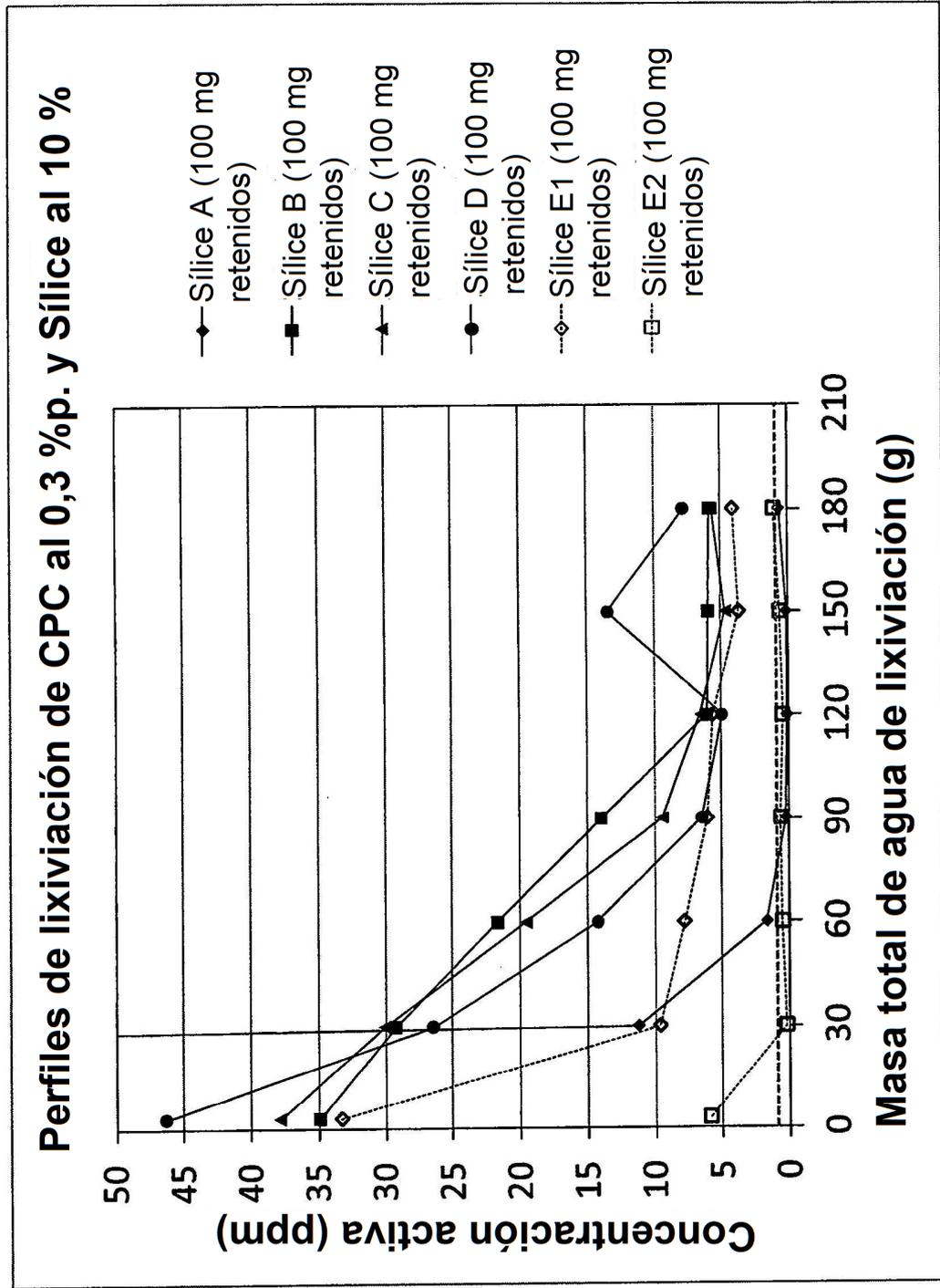


FIG. 3

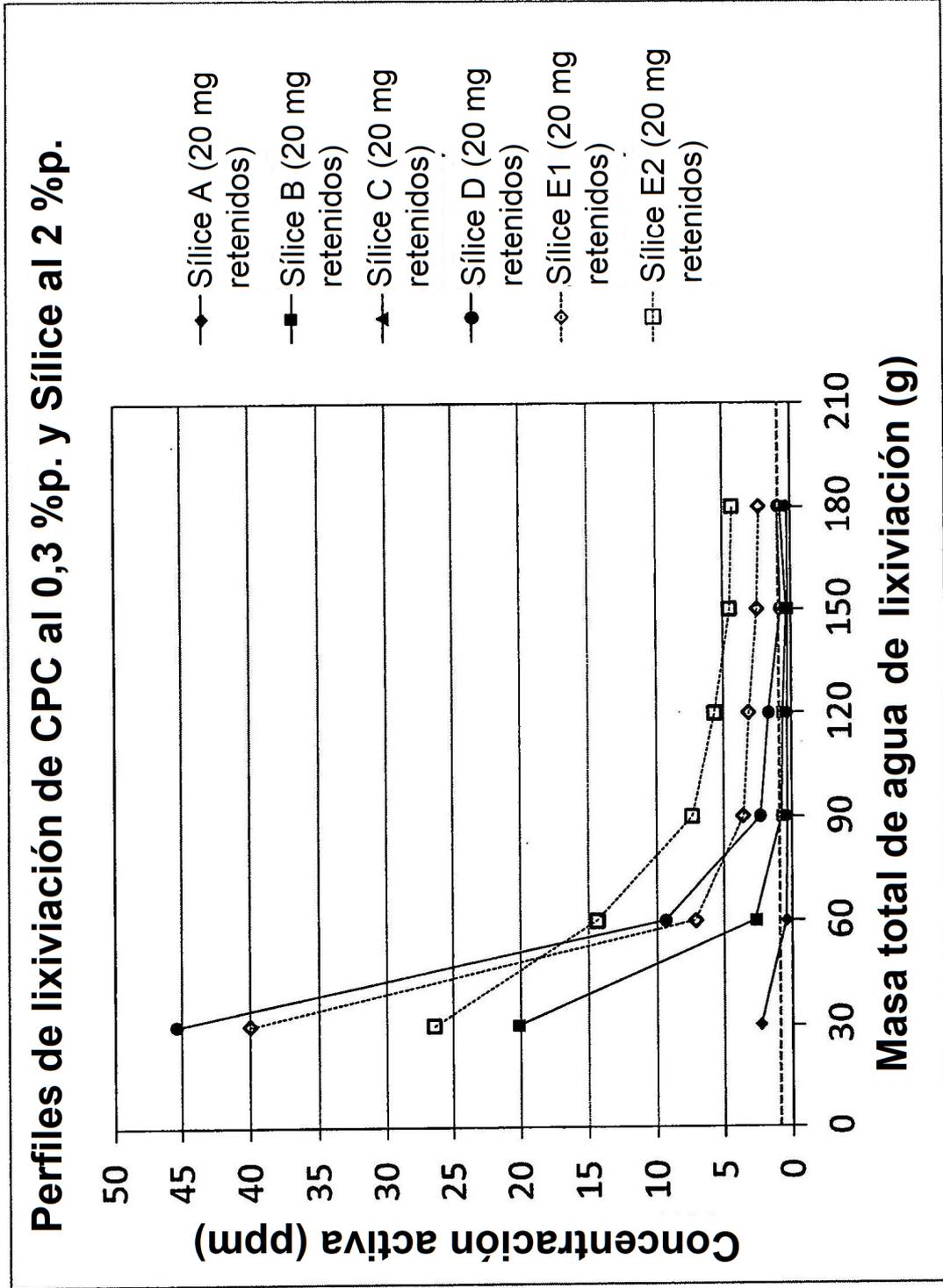
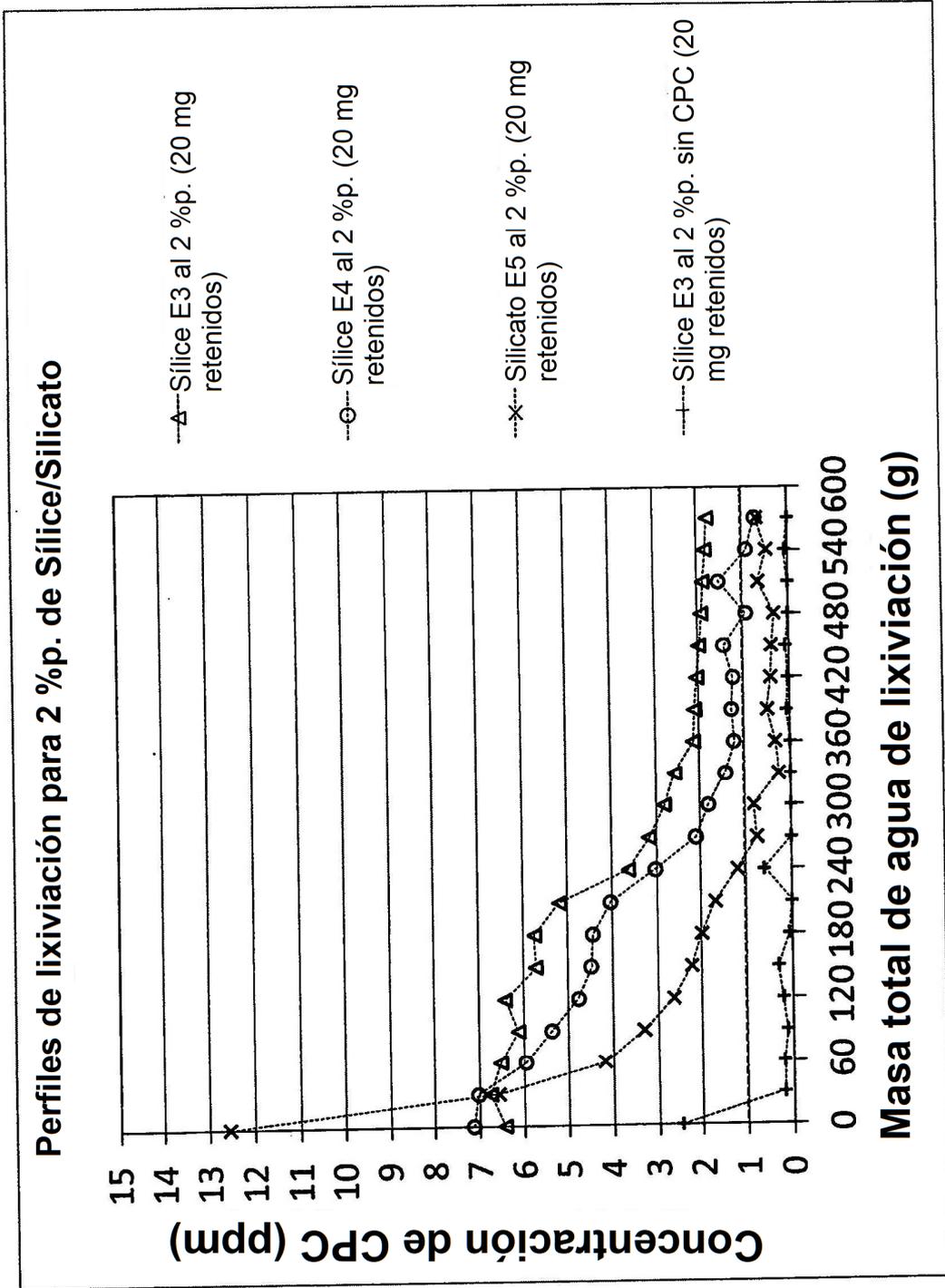


FIG. 4



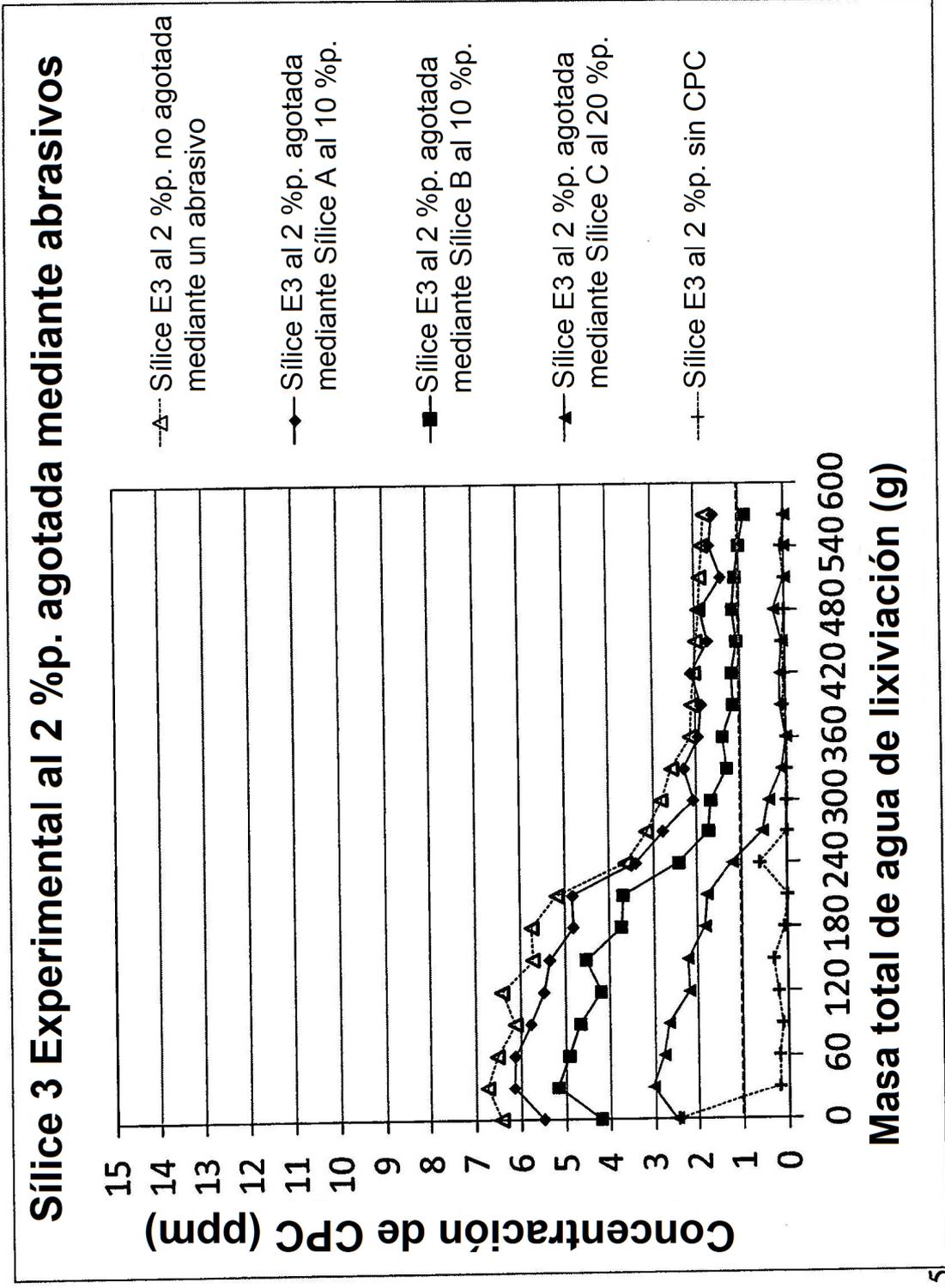


FIG. 5