



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



①① Número de publicación: **2 137 139**

②① Número de solicitud: 009801260

⑤① Int. Cl.⁶: A61K 7/22

①②

PATENTE DE INVENCION

B1

②② Fecha de presentación: **16.06.1998**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.1999**

Fecha de concesión: **28.04.2000**

④⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.07.2000**

④⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.07.2000

⑦③ Titular/es: **LABORATORIOS KIN S.A.**
Granada, 123
08018 Barcelona, ES

⑦② Inventor/es: **Sancho Riera, Enriqueta**

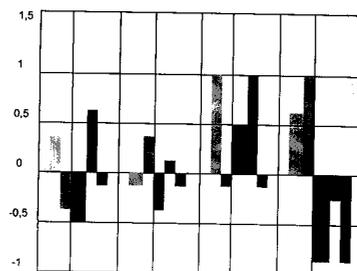
⑦④ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

⑤④ Título: **Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc.**

⑤⑦ Resumen:

Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc; esta utilización se concreta en la preparación de un medicamento, particularmente un colutorio para el tratamiento de alteraciones frecuentes en pacientes maloclusivos y también para alteraciones en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de esta aparatología ortodóntica, y particularmente con proporciones entre digluconato de clorhexidina y acetato de cinc comprendidas entre 1:4 y 1:8.

FIGURA 2



1
2
3
4
5

ES 2 137 139 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 137 139 B1

DESCRIPCION

Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc.

5 La invención se refiere a una utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc.

10 En particular, esta utilización está relacionada con el tratamiento de alteraciones propias de pacientes maloclusivos y alteraciones en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha aparatología ortodóntica.

15 Es conocido que la placa bacteriana desempeña un papel muy importante en el desarrollo de enfermedades orales como pueden ser la caries dental, gingivitis y la enfermedad periodontal. El control de la placa bacteriana es difícil en adolescentes, ya que sus hábitos de higiene dental son peores que en las personas adultas. Este problema se agrava en pacientes maloclusivos, ya que tienen aumentado el número de espacios retentivos por las malposiciones que presentan sus dientes.

20 También es conocido que la clorhexidina es un agente antimicrobiano eficaz en el control de la placa a largo plazo. No obstante, la clorhexidina presenta algunos efectos indeseables como son la tinción dentaria, un sabor amargo, descamación de estructuras orales y aumento de los depósitos de cálculo.

25 La invención se propone superar estos inconvenientes; esta finalidad se consigue con la referida asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc, para la preparación de un medicamento apto para el tratamiento de alteraciones propias de pacientes maloclusivos y alteraciones en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha aparatología ortodóntica.

Es preferente que dicha sal de zinc sea el acetato de zinc. También es preferente que en el medicamento, la proporción entre el digluconato de clorhexidina y el acetato de cinc esté comprendida entre 1:4 y 1:8.

30 Se ha comprobado que los iones cinc tiene la capacidad de reducir la acidez de la placa bacteriana e inhibir su formación. Esta acción antimicrobiana es más limitada que la de la clorhexidina pero con menos efectos no deseados. Cuando el ion cinc se asocia con la clorhexidina, su acción antiséptica se potencia.

35 Por lo tanto, se ha podido poner de manifiesto que un colutorio en el que se disminuya la concentración de la clorhexidina y se añada cinc, proporciona buenos resultados en cuanto al control de la gingivitis sin los efectos no deseados que acompañan a la clorhexidina cuando se utiliza sola.

40 Este efecto es especialmente útil para los pacientes maloclusivos antes de comenzar el tratamiento ortodóntico y durante el mismo, ya que están claros los problemas -en cuanto a evolución y resultados- que causa al comenzar el citado tratamiento con un alto índice de gingivitis.

Una fórmula galénica preferente es la que se indica a continuación:

45	Digluconato de Clorhexidina	0,06 g
	Acetato de cinc	0,34 g
	Sacarina sódica	0,06 g
50	Sorbitol 70 %	10,00 g
	Glicerol	5,00 g
	Propilenglicol	2,50 g
55	Cremophor RH-40	1,60 g
	Esencia Optamint 291,346	0,16 g
	Mentol cristalizado	0,04 g
60	Acido cítrico	0,02 g
	Agua desionizada c.s.p.	100,00 mL

ES 2 137 139 B1

Se han realizado diversos estudios y ensayos en relación al medicamento cuya utilización se reivindica. A continuación se describe uno de ellos y en relación a esto, oportunamente se hace referencia a las figuras que se acompañan.

5 El estudio aludido, se ha realizado a doble ciego, estratificado y aleatorio sobre 80 pacientes (niños de 9 a 14 años) con diferentes maloclusiones definidas en el Master de Ortodoncia de la Universidad Complutense.

Los grupos de tratamiento se han distribuido de la siguiente forma:

10 *Grupo experimental* (21 pacientes): enjuague bucal con digluconato de clorhexidina 0,06 % y acetato de cinc 0,34 % (equivalente a 0,1 % de ion cinc).

Grupo control positivo (20 pacientes): enjuague bucal con digluconato de clorhexidina 0,12 %.

15 *Grupo estándar* (19 pacientes): enjuague bucal con triclosán 0,15 % y cloruro de cinc 0,20 % (equivalente a 0,1 % de ion cinc).

Grupo control negativo (20 pacientes): placebo.

20 La duración del estudio ha sido de 6 semanas y a cada paciente se han realizado tres visitas en las cuales se han valorado los siguientes parámetros:

Clínicos:

25 *Índice de placa de Sliness y Loe:* en cada diente se midió en seis partes usándose una escala de 0 a 3.

Índice de cálculo de Volpe-Manhold: se mide la cantidad de cálculo depositada en la parte media de las caras linguales de los cuatro incisivos inferiores asignándose la siguiente puntuación: 0 → no cálculo; 30 1 → 1 mm de cálculo; 2 → 2 mm de cálculo; y 3 → 3 mm de cálculo.

Índice gingival modificado de Loe: en cada diente se hicieron seis mediciones, 3 en vestibular y 3 en lingual. A cada localización se le asigna una puntuación de 0 a 3. Esta puntuación corresponde al valor gingival por localización.

35 *Cantidad e intensidad de tinción:* se realizaron fotografías estandarizadas de las superficies vestibulares de los incisivos y caninos superiores e inferiores y se compararon las coloraciones dentarias con unos estándares fotográficos. Se valoró la cantidad y la intensidad, con una escala numérica que va de 0 a 3 como la que sigue: 0 → no tinción; 3 → más del 30 % del diente afectado.

40 Los parámetros clínicos se midieron los días 0, 15 y 45.

Microbiológicos:

45 *Pruebas bacteriológicas en saliva:* se tomaron dos muestras de saliva para recuento de Streptococcus mutans y de Lactobacilos.

Pruebas bacteriológicas en placa: se tomaron dos muestras de placa gingival en cada paciente de las localizaciones mesiobucal de los primeros molares superiores y mesiobucal de incisivos inferiores para estudiar la presencia de Bacteroides forsythus, Prevotella intermedia, Acinobacillus actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Porphyromona gingivalis, Peptostreptococo micros.

Los parámetros microbiológicos se midieron los días 0 y 45.

55 *Resultados*

Todos los grupos fueron uniformes en cuanto a los valores de sus parámetros clínicos y microbiológicos antes de iniciarse el tratamiento.

60 En la primera parte del estudio sólo se valoraron las mediciones de los parámetros clínicos tomados en la primera y última visita (días 0 y 45). El test estadístico efectuado para los distintos grupos según un Análisis de Varianza, dio los siguientes resultados:

ES 2 137 139 B1

Índice de placa de Silness y Løe: respecto al índice de placa no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de tratamiento experimental, estándar y control negativo. Solamente se observó una disminución del índice de placa en el grupo control positivo, corroborando la gran eficacia de la clorhexidina en el control de placa en niños.

CUADRO 1

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Red.	0,049	0,32	0,055	0,066

Cuadro 1: Reducción de índice de placa Silness y Løe de la 1ª a 3ª visita

Índice de gingivitis modificado de Løe: respecto al índice de gingivitis, aunque el comportamiento de los cuatro grupos de tratamiento en general no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas a través del tiempo, si se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las visitas 1 y 3 (días 0 y 45) en los grupos experimental (clorhexidina + Zn) y control positivo en cuanto a que se produce una disminución del índice de gingivitis.

Este resultado es muy interesante, ya que en estos niños lo que nos interesa básicamente es reducir la gingivitis para poder afrontar el tratamiento ortodóncico con ciertas garantías de salud periodontal, ya que mover los dientes con inflamación gingival en niños nos creará dificultades en el tratamiento, en cuanto a rapidez del movimiento dentario y producción de alteraciones periodontales en el futuro.

CUADRO 2

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Red.	0,1595	0,2200	0,0451	0,0935

Cuadro 2: Reducción de índice de gingivitis modificado de Løe de la 1ª a la 3ª visita

Índice de cálculo de Volpe-Manhold: Aunque en todos los colutorios se produjo un leve aumento de cálculo, el único incremento que tuvo significación estadística entre las visitas 1 y 3 fue el control positivo (Clorhexidina). Este resultado está en consonancia con la mayoría de los autores que describen un aumento de cálculo supragingival en los pacientes que utilizan colutorios con clorhexidina.

CUADRO 3

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Red.	0,1071	0,2024	0,0972	0,1040

Cuadro 3: Reducción del índice de cálculo de Volpe-Manhold de la 1ª a la 3ª visita

Cantidad e intensidad de tinción dentaria: La tinción dentaria junto con la formación de cálculos son otros de los efectos indeseables que presenta el digluconato de clorhexidina y son el mayor problema para su aceptación desde el punto de vista de su uso clínico. Sin embargo, en el caso del grupo experimental (clorhexidi-clorhexidina + Zn) la cantidad de tinción así como la intensidad de tinción presentan resultados muy bajos si los comparamos con los del grupo de control positivo.

ES 2 137 139 B1

Una posible causa de la no producción de tinción dentaria en los enjuagues bucales en comparación con el colutorio experimental podría ser la disminución de la concentración de clorhexidina y la presencia del ion cinc.

CUADRO 4

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12 %)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Cant.	0,0414	0,418	0	0
Int.	0,0719	0,6	0	0

Cuadro 4: Aumento de la cantidad e intensidad de tinción desde la 1^a a 3^a visita.

Pruebas bacteriológicas en saliva: analizando el comportamiento de cada colutorio entre las visitas inicial y final, se aprecia que el colutorio que más disminuye el número de lactobacilos, aunque no significativamente, fue el colutorio experimental (Clorhexidina-Zn) seguido del colutorio estándar (Triclosan-Zn).

Sin embargo, en el número de *Streptococcus mutans* sí hubo diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a disminución del número de dichos gérmenes, con el resto de todos los colutorios, excepto con el placebo. Estos resultados están en consonancia con otras investigaciones similares realizadas en humanos.

La Fig. 1 muestra un cuadro, en el que se representa la reducción de *Streptococcus mutans* (color semiobsuro) y *Lactobacillus* (color obscuro) desde la primera a la tercera visita. La primera columna corresponde al grupo de tratamiento experimental; la segunda columna al grupo de tratamiento control positivo; la tercera columna al grupo de tratamiento estándar y la cuarta columna al grupo de tratamiento control negativo.

Pruebas bacteriológicas en placa: Se tomaron dos muestras de placa subgingival en cada paciente de las localizaciones mesiobucal de los primeros molares superiores y mesiobucal de incisivos inferiores para estudiar la presencia de *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus micros*.

La Fig. 2 muestra otro cuadro, en el que se representa la reducción de U. F. C. de microorganismos en placa desde la primera a la segunda visita. Las dos primeras columnas corresponden al grupo de tratamiento experimental; la tercera y cuarta columnas al grupo de tratamiento control positivo; la quinta y sexta columna al grupo de tratamiento estándar y la séptima y octava columna al grupo de tratamiento control negativo.

Las referencias 1 a 5 indican la intensidad de color para cada uno de los microorganismos, según las siguientes correspondencias:

- 1 *Prevotella intermedia*;
- 2 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*;
- 3 *Fusobacterium nucleatum*;
- 4 *Porphyromonas gingivalis*,
- 5 *Peptostreptococcus micros*.

No se detectó variación en relación a *Bacteroides forsythus*

Se ha verificado también un control de inhibición del crecimiento bacteriano, cuyos datos se exponen a continuación.

ES 2 137 139 B1

Control in vitro de la inhibición crecimiento bacteriano

Producto ensayado: *Colutorio Clorhexidina 0,12 %*

5	Lote	pH	1. S. Mutans	2. A.Odontoliticus	3. P Nigrescens	4. P Gingivalis
	K-443	4,5	21,6 mm Alto	20,6 mm Alto	9,5 mm Bajo	13,4 mm Bajo
10	K-444	5,9	21,9 mm Alto	20,7 mm Alto	9,4 mm Bajo	15,1 mm Mod
	K-449	6,21	20 mm Alto	10,2 mm Bajo	10,2 mm Bajo	13,6 mm Bajo
	K-450	6,13	0,7 mm Alto	21,3 mm Alto	10,4 mm Bajo	13,8 mm Bajo
15	K-451	6,14	20,4 mm Alto	21,0 mm Alto	10,1 mm Bajo	13,6 mm Bajo

Producto ensayado: *CARIAX gingival (Clorhexidina 0,12 % + NaF 0,05 %)*

20	Lote	pH	1. S. Mutans	2. A.Odontoliticus	3. P Nigrescens	4. P Gingivalis
	K-438	6,6	19,7 mm Alto	18,3 mm Alto	14,4 mm Bajo	14,5 mm Bajo
25	K-452	6,6	20,5 mm Alto	21,3 mm Alto	9,9 mm Bajo	13,7 mm Mod
	K-453	6,7	19,1 mm Alto	21,7 mm Alto	10,0 mm Bajo	13,7 mm Bajo
30	K-454	6,7	19,6 mm Alto	20,4 mm Alto	10,2 mm Bajo	13,6 mm Bajo

Producto ensayado: *ORTHO-KIN (Clorhexidina 0,06 % + Acetato de Zinc 0,34 %)*

35	Lote	pH	1. S. Mutans	2. A.Odontoliticus	3. P Nigrescens	4. P Gingivalis
	K-434	5,65	23,4 mm Alto	19,9 mm Alto	9,1 mm Bajo	13,3 mm Bajo
	K-435	6,3	22,8 mm Alto	18 mm Alto	9,0 mm Bajo	14,4 mm Mod
40	K-437	5,65	15 mm Mod	16,9 mm Bajo	13,5 mm Bajo	14,9 mm Bajo
	K-442	5,5	19,6 mm Alto	17,6 mm Mod	8,9 mm Bajo	13,8 mm Bajo
45	K-445	6,07	19,8 mm Alto	16,6 mm Mod	8,3 mm Bajo	14,6 mm Bajo
	K-446	5,54	18,6 mm Mo-Al	19,6 mm Alto	10,0 mm Bajo	13,2 mm Bajo
50	K-447	5,55	18,1 mm Mo-Al	18,6 mm Mo-Al	10,1 mm Bajo	12,8 mm Bajo
	K-448	5,58	18,1 mm Mo-Al	18,6 mm Mo-Al	10,1 mm Bajo	13,1 mm Bajo
55	K-440	5,42	17,5 mm Mod	20,0 mm Alto	9,1 mm Bajo	14,8 mm Bajo

De lo que se ha expuesto, se desprende que la utilización de un enjuague bucal con Diguconato de Clorhexidina y Acetato de cinc es recomendable en pacientes maloclusivos jóvenes que van a ser tratados de ortodoncia, ya que produce una disminución del índice de gingivitis y de la cantidad de Streptococcus mutans en saliva sin producir ninguno de los efectos indeseables habitualmente asociados al uso de la clorhexidina (tinciones dentarias y aumento de cálculo).

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc, para la preparación de un medicamento apto para el tratamiento de alteraciones propias de pacientes maloclusivos y alteraciones en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha aparatología ortodóntica.

2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha sal de zinc es el acetato de zinc.

3. Utilización según la reivindicación 2, **caracterizado** porque en dicho medicamento, la proporción entre el digluconato de clorhexidina y el acetato de cinc está comprendida entre 1:4 y 1:8.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

FIGURA 1

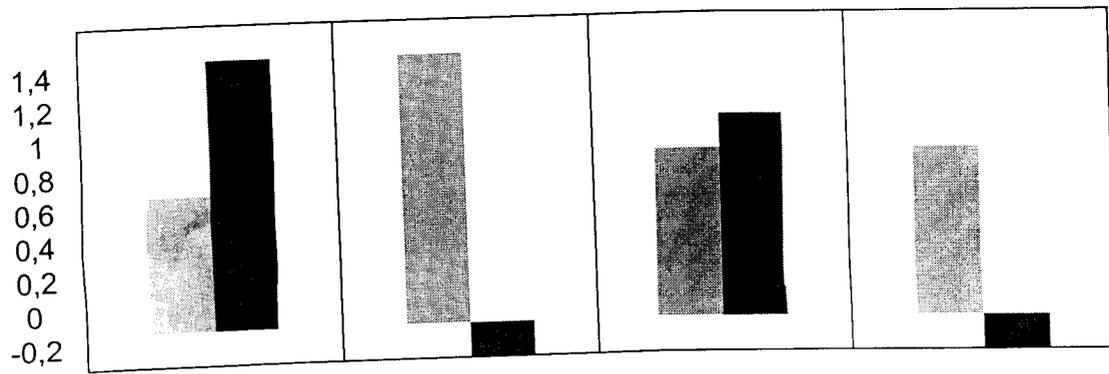
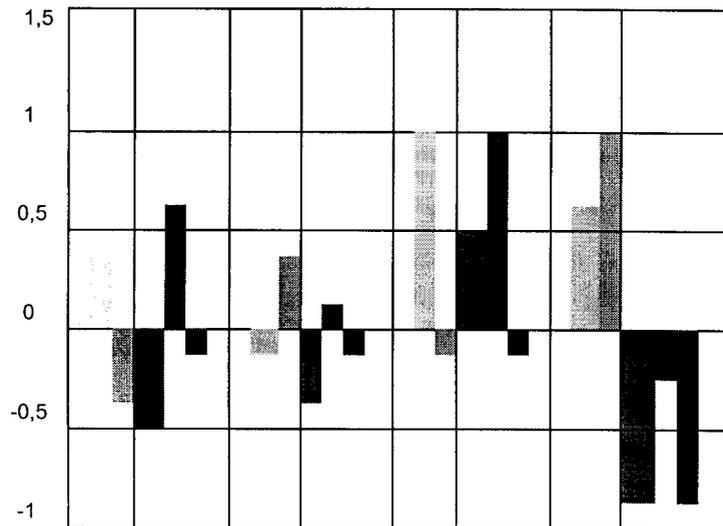


FIGURA 2



- 1 
- 2 
- 3 
- 4 
- 5 



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁶: A61K 7/22

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 26252 A (BLENDAX-WERKE R. SCHNEIDER GMBH & CO) 08.04.1981, página 4; ejemplos 2,4,5,7; reivindicación.	1-3
X	US 4022880 A (VINSON et al.) 10.05.1977, reivindicaciones 1,3,9,10,11.	1-3
A	EP 181161 A (STAFFORD-MILLER CONT.NU.SA) 14.05.1986, todo el documento.	1-3
A	US 5370875 A (ROGOZINSKI) 06.12.1994, reivindicaciones.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
21.10.1999

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/1